



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103936763 B

(45)授权公告日 2017.10.31

(21)申请号 201310020040.8

(22)申请日 2013.01.18

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103936763 A

(43)申请公布日 2014.07.23

(73)专利权人 中国科学院上海药物研究所
地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之
路555号

专利权人 南京长澳医药科技有限公司

(72)发明人 杨玉社 薛涛 丁实 郭彬 李战
李炜

(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限
公司 11225

代理人 朱梅 钱程

(51)Int.Cl.

C07D 498/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/5383(2006.01)

A61K 31/5395(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

(56)对比文件

CN 102260277 A,2011.11.30,

CN 102464658 A,2012.05.23,

CN 102325528 A,2012.01.18,

JP 特表2002-502854 A,2002.01.29,

Tao Xue, 等.Design, Synthesis, and

Structure-Activity and Structure-
Pharmacokinetic Relationship Studies of
Novel [6,6,5] Tricyclic Fused

Oxazolidinones Leading to the Discovery
of a Potent, Selective, and Orally
Bioavailable FXa Inhibitor.《Journal of
Medicinal Chemistry》.2014,第57卷(第18期),
7770-7791,表2-3.

Yaroslav Winter,等.Clinical and
pharmacological properties of new oral
anticoagulants for the prevention of
cerebral thromboembolism: Factor Xa and
thrombin inhibitors.《World Journal of
Neuroscience》.2012,第2卷(第1期),7-14.

Qisheng Xin, 等.Design, Synthesis,
and Structure Activity Relationship
Studies of Highly Potent Novel
Benzoxazinyl-Oxazolidinone Antibacterial
Agents.《Journal of Medicinal Chemistry》
.2011,第54卷(第21期),7493-7502.

审查员 房长进

权利要求书8页 说明书56页 附图1页

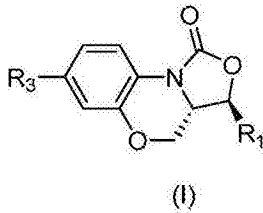
(54)发明名称

噁唑烷酮类化合物及其制备方法和用途

(57)摘要

本发明涉及药物化合物领域,更具体而言,涉及一种新型噁唑烷酮类化合物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物,以及其药学上可接受的盐,其制备方法及其作为药物中生物活性物质的用途。本发明的化合物具有很强的抗凝活性,而且其不影响凝血酶的活性,有可能降低出血的风险。药代实验证明,本发明化合物还具有理想的代谢特征,口服生物利用度远远优于阳性对照药物利伐沙班。

1. 一种如下通式 (I) 所示的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

所述R₁为-CH₂NHCOR₂、-CONHR₂、-CH₂NHCONHR₂或-CH₂NHCOCONHR₂；

所述R₂为取代或未取代的-(CH₂)_n-X-C_mH_{2m+1}、取代或未取代的苯基、取代或未取代的五元或六元芳香杂环基或取代或未取代的苯并五元或六元芳香杂环基；

在所述的取代或未取代的-(CH₂)_n-X-C_mH_{2m+1}中，X为NH、O或S，且n和m各自为整数且n+m<6；

在取代的-(CH₂)_n-X-C_mH_{2m+1}的情况下，所述-(CH₂)_n-X-C_mH_{2m+1}的取代基为卤素；

在取代的苯基的情况下，所述苯基的取代基为以下官能团：卤素、-OR₅；所述的R₅为H或C₁-C₃烷基；

所述的五元或六元芳香杂环基或苯并五元或六元芳香杂环基至少含有一个选自N、O、S中的杂原子；

在取代的五元或六元芳香杂环基或取代的苯并五元或六元芳香杂环基的情况下，所述五元或六元芳香杂环基或苯并五元或六元芳香杂环基的取代基为卤素和-OR₅；所述的R₅为H或C₁-C₃烷基；

所述R₃为N-甲基乙酰胺基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的五元或六元非芳香杂环基；

在取代的苯基的情况下，所述苯基的取代基为以下官能团：-SO₂R₄、-SO₂NHR₅；所述的R₄为C₁-C₃烷基，R₅为H或C₁-C₃烷基；

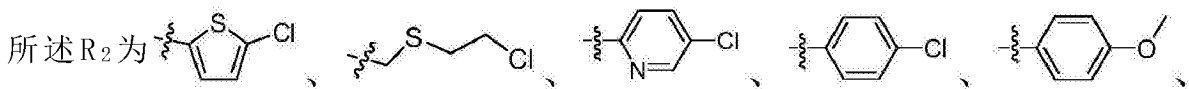
所述的五元或六元非芳香杂环基至少含有一个选自N、O、S中的杂原子；并且其中在取代的五元或六元非芳香杂环基的情况下，所述五元或六元非芳香杂环基的取代基为以下官能团：氧代基团、F、Cl、Br、C₁-C₃烷基、-COR₄、=NH、-OR₅、-CH₂Ph、-SO₂R₄、-SO₂Ph；所述的R₄为C₁-C₃烷基，R₅为H或C₁-C₃烷基。

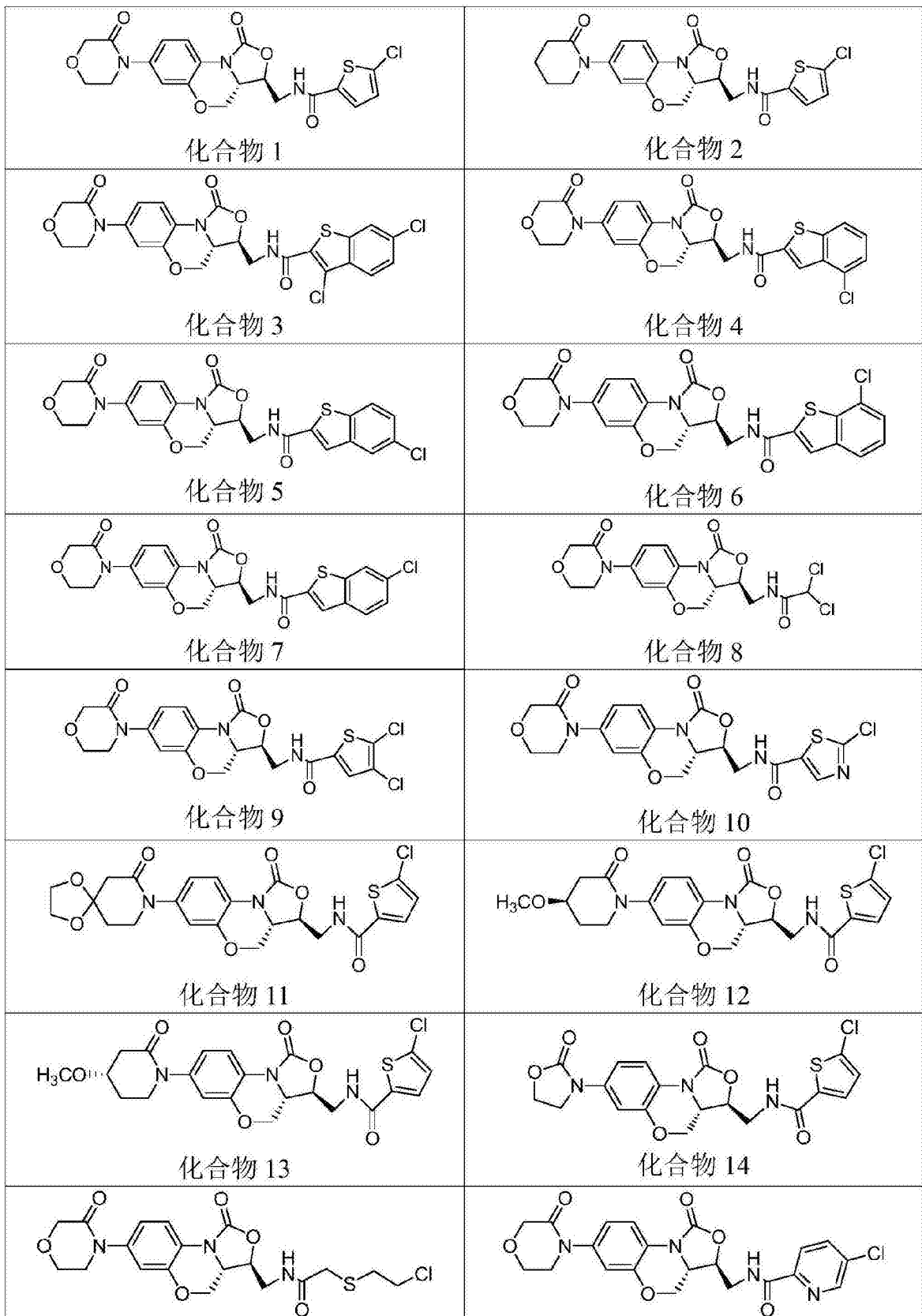
2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

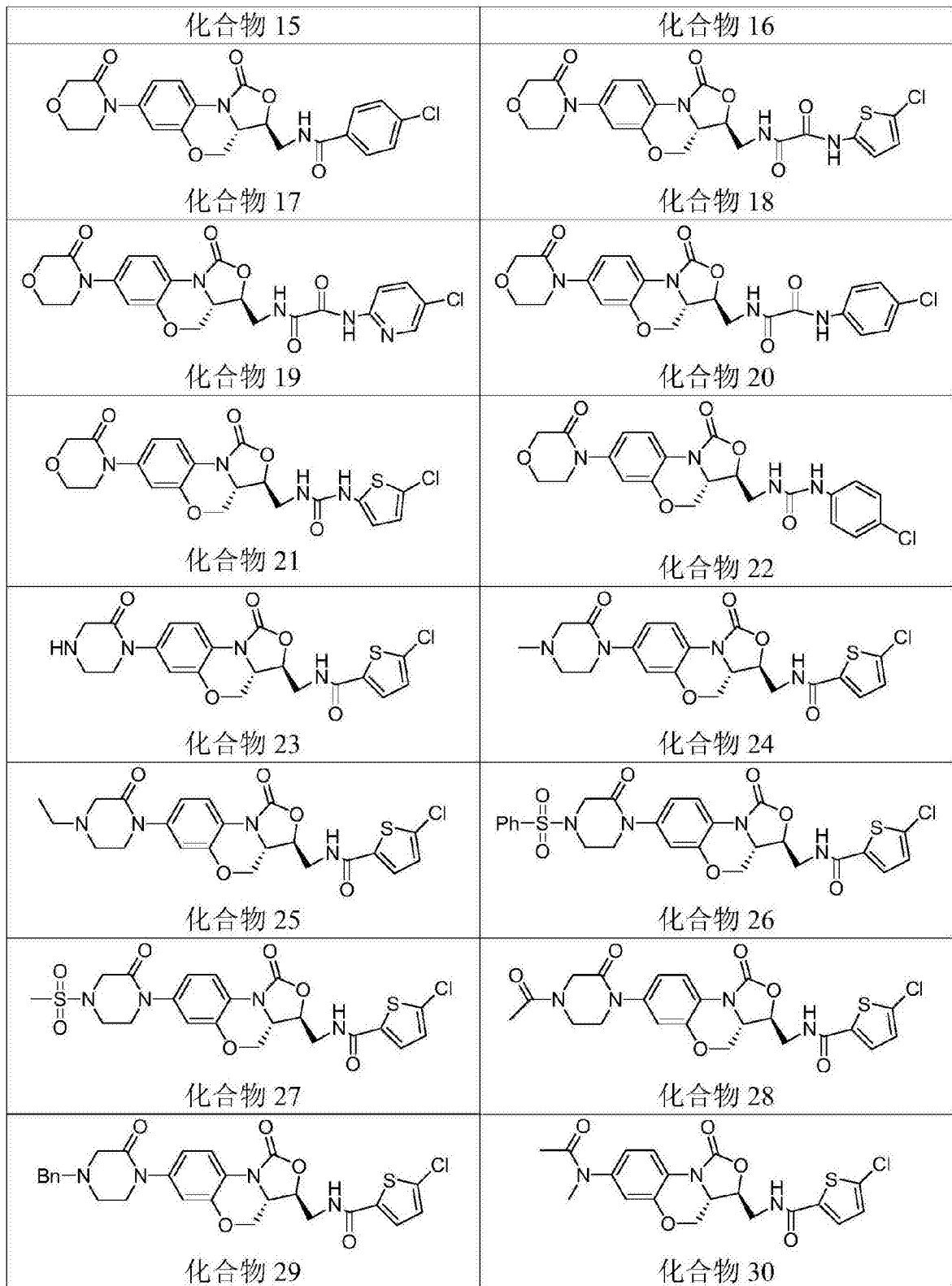
在所述R₃为取代的苯基的情况下，所述苯基的取代基为以下官能团：-SO₂R₄、-SO₂NHR₅；所述的R₄为甲基，R₅为氢。

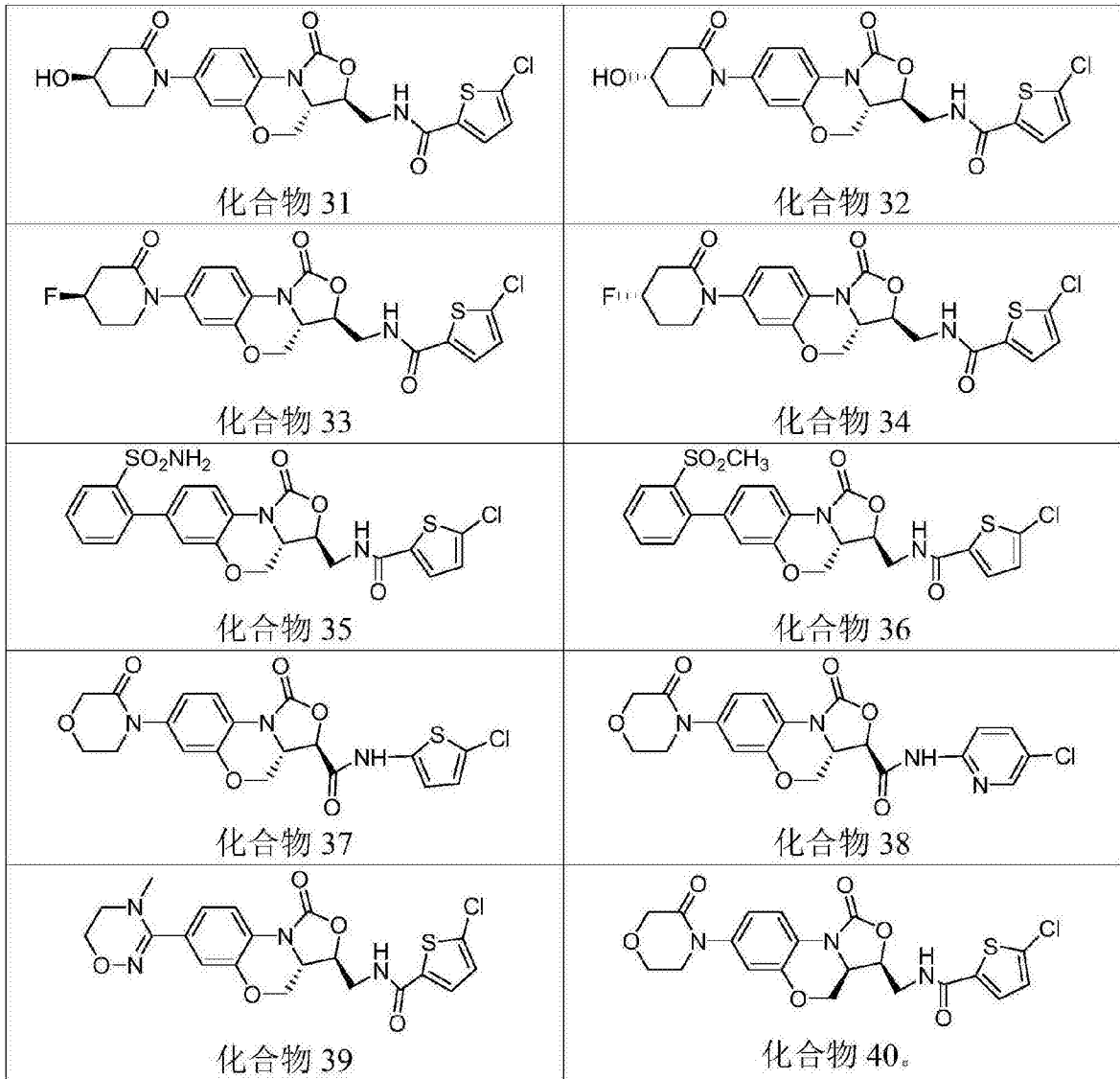
3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

所述R₁为-CH₂NHCOR₂、-CONHR₂、-CH₂NHCONHR₂或-CH₂NHCOCONHR₂；

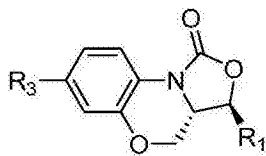








5. 一种通式 (I) 所示的化合物的制备方法,



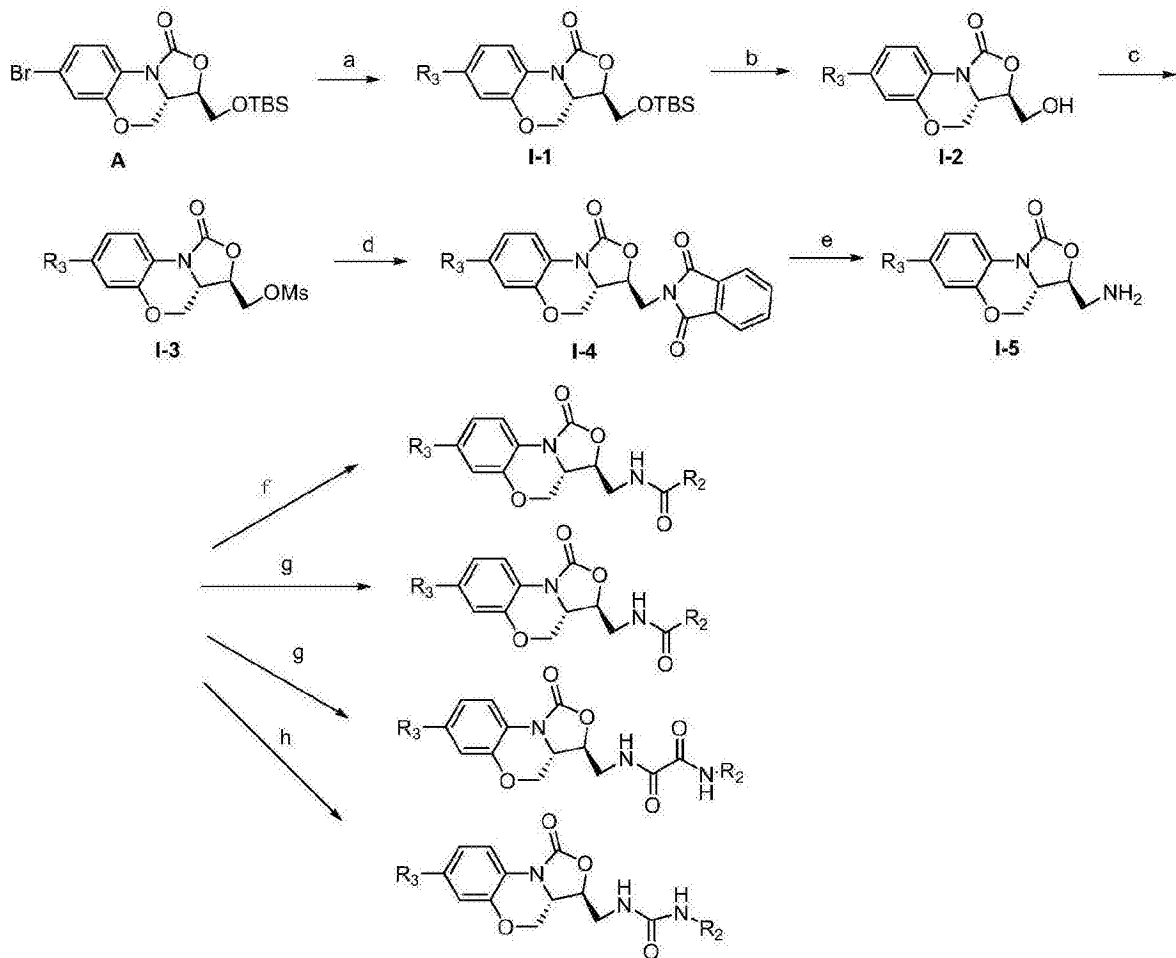
(I)

其中, R₁和R₃的定义如权利要求1;

其中, 该方法选自以下方法中的一种:

方法1

路线1



a、将化合物A与化合物R₃H在含金属钯催化剂的催化下,和含膦配体存在下,在碱性条件和极性非质子性溶剂中,在惰性气体保护下于室温至120℃条件下反应2-48小时,得到化合物I-1;

b、化合物I-1在含氟试剂的存在下,在极性非质子性溶剂中,于室温下反应1-3小时,脱除叔丁基二甲基硅基(TBS)保护基生成化合物I-2;

c、化合物I-2和甲磺酰氯(MsCl)在有机碱存在下,在极性非质子溶剂中,于-10℃至室温反应1-3小时得到相对应的化合物I-3;

d、化合物I-3和邻苯二甲酰亚胺钾盐在极性非质子溶剂中,于室温至100℃反应1-24小时,得到相对应的化合物I-4;

e、化合物I-4和甲胺醇溶液在极性溶剂中,于室温至80℃反应1-12小时,得到相对应的化合物I-5;

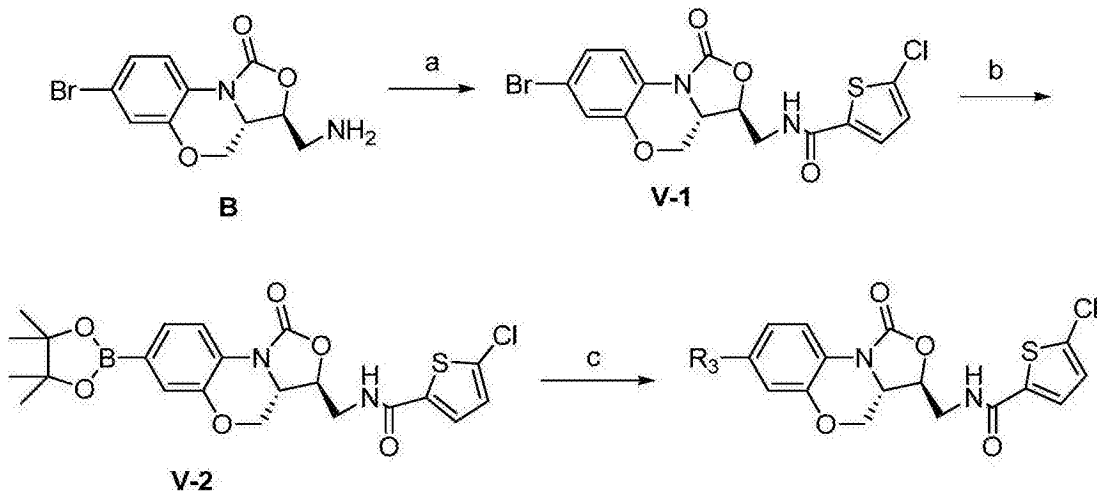
f、化合物I-5和R₂取代的酰氯在有机碱存在下,于极性非质子溶剂中,在-10℃至室温条件下反应1-3小时,得到相对应的化合物;

g、化合物I-5在极性溶剂中与R₂取代的羧酸或N位被R₂取代的氨基草酸在缩合剂和有机碱存在下,于室温条件下反应1-6小时,得到相对应的化合物;

h、化合物I-5在溶剂中与R₂取代的异氰酸酯于室温至110℃条件下反应3-24小时,得到相应的产物;

方法2

路线5



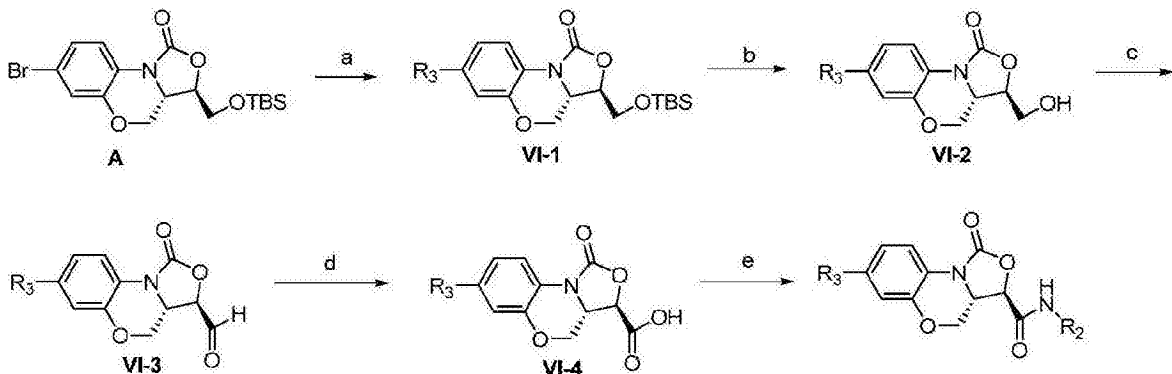
a、将化合物B和2-氯噻吩-5-甲酰氯在有机碱存在下,于极性非质子溶剂中,在-10℃至室温条件下反应1-3小时,得到化合物V-1;

b、化合物V-1和双联频哪醇硼酸酯在含金属钯催化剂的催化下,和含膦配体存在下,在碱性条件和极性溶剂中,在惰性气体保护下于室温至110℃条件下反应0.5-48小时,得到化合物V-2;

c、化合物V-2与溴化物R₃Br在含金属钯催化剂和碱性条件下,在极性溶剂中,在惰性气体保护下于室温-120℃反应2-24小时,得到相对应的化合物;

方法3

路线6



a、将化合物A与R₃H在含金属钯催化剂的催化下,和含膦配体存在下,在碱性条件和极性非质子性溶剂中,在惰性气体保护下于室温-120℃条件下反应2-48小时,得到化合物VI-1;

b、化合物VI-1在含氟试剂的存在下,在极性非质子性溶剂中,于室温下反应1-3小时,脱除叔丁基二甲基硅基保护基生成化合物VI-2;

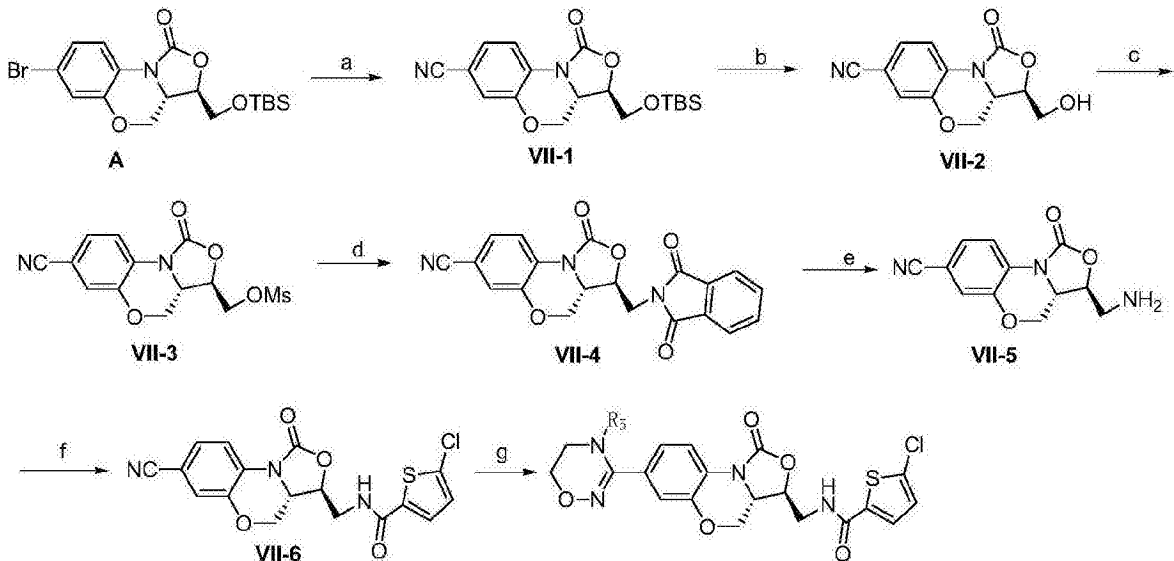
c、化合物VI-2在极性非质子溶剂中用氧化剂在0℃-室温条件下反应1-6小时,得到相应的化合物VI-3;

d、化合物VI-3在极性非质子溶剂及缓冲溶液中,用氧化剂于室温下反应1-24小时得到相应的化合物VI-4;

e、化合物VI-4在极性非质子溶剂中与R₂取代的胺在缩合剂和有机碱存在下,于室温条件下反应1-6小时,得到相对应的化合物;

方法4

路线7



a、将化合物A与化合物三水合亚铁氰化钾 $[KFe(CN)_6 \cdot 3H_2O]$ 在含金属钯催化剂的催化下,在碱性条件和极性非质子性溶剂中,在惰性气体保护下于室温至 $150^{\circ}C$ 条件下反应0.5-12小时,得到化合物VII-1;

b、化合物VII-1在含氟试剂的存在下,在极性非质子性溶剂中,于室温下反应1-3小时,脱除叔丁基二甲基硅基(TBS)保护基生成化合物VII-2;

c、化合物VII-2和甲磺酰氯($MsCl$)在有机碱存在下,在极性非质子溶剂中,于 $-10^{\circ}C$ 至室温反应1-3小时得到相对应的化合物VII-3;

d、化合物VII-3和邻苯二甲酰亚胺钾盐在极性非质子溶剂中,于室温至 $100^{\circ}C$ 反应1-24小时,得到相对应的化合物VII-4;

e、化合物VII-4和甲胺醇溶液在极性溶剂中,于室温至 $80^{\circ}C$ 反应1-12小时,得到相对应的化合物VII-5;

f、化合物VII-5和 R_2 取代的酰氯在有机碱存在下,于极性非质子溶剂中,在 $-10^{\circ}C$ 至室温条件下反应1-3小时,得到相对应的化合物VII-6;

g、化合物VII-6在 $0^{\circ}C$ 条件下,在醇类溶剂中通氯化氢气体2-6h,而后室温搅拌2-6h,待化合物VII-6反应完全后,蒸除溶剂和残余的酸,在极性质子性溶剂中,和2-胺氧基-N- R_5 基乙胺回流反应10-24h,得到相应的化合物。

6. 一种药物组合物,其包含权利要求1~4中任一项所示的化合物或其药学上可接受的盐中的一种或多种为主要活性成分,并包含一种或多种药学上可接受的辅料。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其配制成口服给药的片剂、胶囊剂、颗粒剂或糖浆剂。

8. 根据权利要求1~4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗FXa靶点相关疾病的药物中的用途。

9. 根据权利要求6或7所述的药物组合物在制备治疗FXa靶点相关疾病的药物中的用途。

10. 根据权利要求8或9所述的用途,其中,所述FXa靶点相关疾病是血管栓塞性疾病。

噁唑烷酮类化合物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化合物领域,更具体而言,涉及一种新型噁唑烷酮类化合物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物,以及其药学上可接受的盐,其制备方法及其作为药物中生物活性物质的用途。

背景技术

[0002] 尽管有华法林、肝素、阿司匹林、氯吡格雷等抗凝血药物,血栓性疾病依然是发达国家主要死亡原因[J. Med. Chem. 2007, 50, 5339]。动脉循环系统形成血栓会引起急性心肌梗塞或缺血性中风,静脉循环系统形成的深静脉血栓会引起慢性下肢疼痛和肺栓塞等疾病。据估计仅美国每年因深静脉血栓和肺栓塞导致10万人死亡[J. Med. Chem. 2010, 53, 5339]。

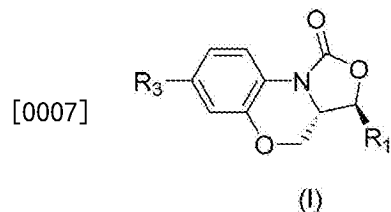
[0003] 现有的抗血栓形成药物分为抗血小板药物、抗凝血药物和纤维蛋白溶解药物。其中,抗凝血药物是抗血栓治疗的主要内容,主要有凝血酶抑制剂和维生素K拮抗剂。以肝素和低分子肝素为代表的凝血酶抑制剂存在口服无效、非选择性抑制和高出血风险等缺点。以华法林为代表的维生素K拮抗剂虽然可以口服,但也存在治疗指数小、高出血风险等缺点。

[0004] 活化的丝氨酸蛋白酶因子Xa (FXa) 通过催化凝血原酶到凝血酶的转化,在凝血级联系统中起中心作用。凝血酶有多重凝血功能,包括将纤维蛋白原转化成纤维蛋白,活化血小板,活化其它凝血因子,放大FXa的作用等。抑制FXa不影响已存在的凝血酶活性,可降低出血的风险,提高安全性,这点优于直接凝血酶抑制剂。因此FXa抑制剂已成为研发新型抗凝血(血栓)药物的重要领域,其代表性药物利伐沙班和阿哌沙班已经上市,还有一些药物处于临床研究阶段[Drugs, 2011, 7 (12), 1503; Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 257-269; Nature Reviews, 2011, 10, 61]。

发明内容

[0005] 本申请的发明人经过广泛的研究,合成了一系列的化合物,并通过FXa酶抑制活性筛选、代谢筛选、抗凝血活性实验以及其它实验,首次发现以下通式(I)表示的化合物具有很强的抗FXa活性、优良的药物代谢性质以及理化性质,特别适合作为抗凝血药物用于治疗血栓相关性疾病。发明人在此基础上完成了本发明。

[0006] 本发明的目的是提供一种如下通式(I)所示的新型噁唑烷酮类化合物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物,以及其药学上可接受的盐;



[0008] 其中,

[0009] R_1 为 $-\text{CH}_2\text{NHCOR}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOR}_2$ 、 $-\text{CONHR}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCONHR}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHCOCOCONHR}_2$ ；优选为 $-\text{CH}_2\text{NHCOR}_2$ 、 $-\text{CONHR}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCONHR}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHCOCOCONHR}_2$ ；

[0010] R_2 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的五元或六元杂环基、或取代或未取代的苯并五元或六元杂环基；

[0011] 在所述的取代或未取代的 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ 中，X为NH、O或S，且n和m各自为整数且 $n+m < 6$ ；

[0012] 在取代的 C_1 - C_6 烷基或者取代的 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ 的情况下，所述 C_1 - C_6 烷基或者 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ 的取代基为以下官能团：卤素、氰基、硝基、氨基、氨基甲基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基或氨基甲酰基；

[0013] 在取代的苯基的情况下，所述苯基的取代基为以下官能团：卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{COR}_4$ 、 $-\text{NHR}_5$ 、 $-\text{NHCOR}_4$ 、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}_5$ 或 C_1 - C_3 烷基；所述的 R_4 为 C_1 - C_3 烷基， R_5 为H或 C_1 - C_3 烷基；

[0014] 所述的五元或六元杂环基或苯并五元或六元杂环基至少含有一个选自N、O、S中的杂原子；

[0015] 在取代的五元或六元杂环基或取代的苯并五元或六元杂环基的情况下，所述五元或六元杂环基或苯并五元或六元杂环基的取代基为以下官能团：卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 、 $-\text{COR}_4$ 、 $-\text{NHR}_5$ 、 $-\text{NHCOR}_4$ 、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}_5$ 、 C_1 - C_3 烷基；所述的 R_4 为 C_1 - C_3 烷基， R_5 为H或 C_1 - C_3 烷基；

[0016] 优选地， R_2 为取代或未取代的 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的五元或六元杂环基、或取代或未取代的苯并五元或六元杂环基；

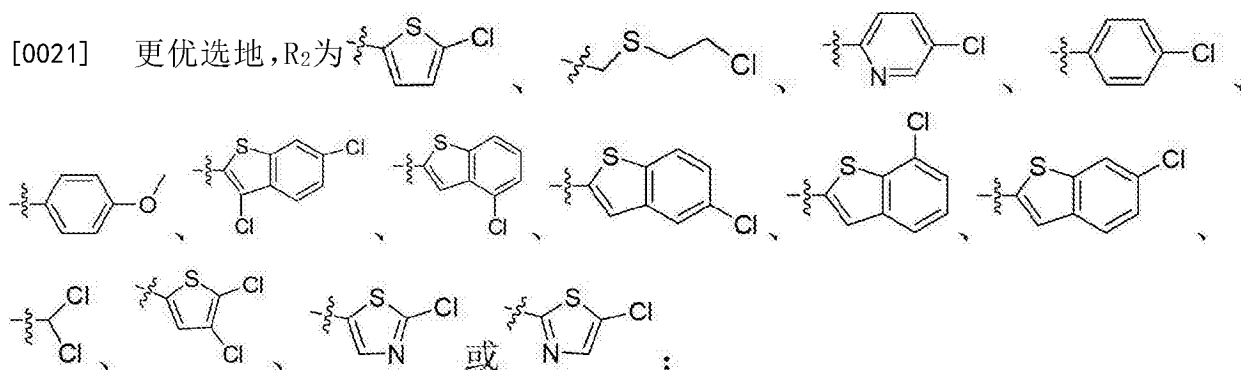
[0017] 在取代的 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ 的情况下，所述 $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ 的取代基为卤素；

[0018] 在取代的苯基的情况下，所述苯基的取代基为以下官能团：卤素、 $-\text{OR}_5$ ；所述的 R_5 为H或 C_1 - C_3 烷基；

[0019] 所述的五元或六元杂环基或苯并五元或六元杂环基至少含有一个选自N、O、S中的杂原子；

[0020] 在取代的五元或六元杂环基或取代的苯并五元或六元杂环基的情况下，所述五元或六元杂环基或苯并五元或六元杂环基的取代基为卤素和 $-\text{OR}_5$ ；所述的 R_5 为H或 C_1 - C_3 烷基；

[0021] 更优选地， R_2 为



[0022] R_3 为取代或未取代的 C_1 ~ C_3 酰胺基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的五元或六元芳香或非芳香杂环基；

[0023] 在取代的 C_1 ~ C_3 酰胺基的情况下，所述的 C_1 ~ C_3 酰胺基的N上的氢可以被 C_1 ~ C_3 烷基取代；

[0024] 在取代的苯基的情况下,所述苯基的取代基为以下官能团:F、Cl、Br、CN、-NO₂、-CF₃、-CONR₄R₅、-COR₄、-NHR₅、-NHCOR₄、-OR₅、-SO₂R₄、-SO₂NHR₅或C₁-C₃烷基;所述的R₄为C₁-C₃烷基,R₅为H或C₁-C₃烷基;

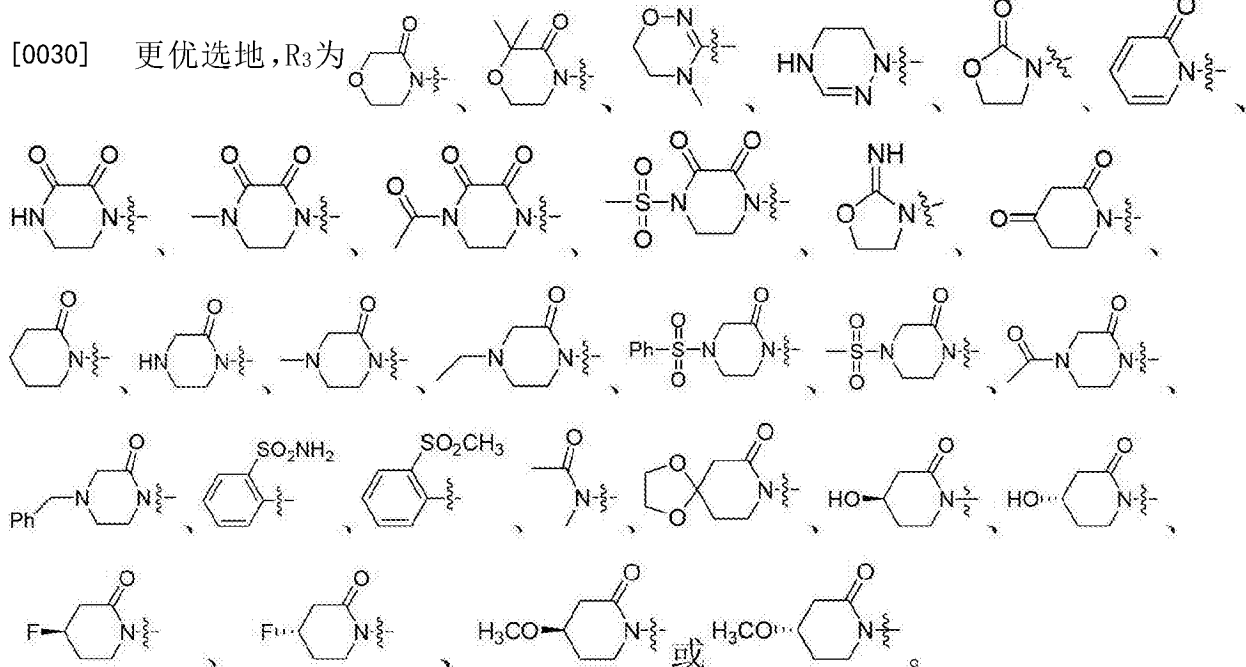
[0025] 所述的五元或六元芳香杂环基至少含有一个选自N、O、S中的杂原子,且在取代的五元或六元芳香杂环基的情况下,所述五元或六元芳香杂环基的取代基为以下官能团:F、Cl、Br、CN、-NO₂、-CF₃、-CONR₄R₅、-COR₄、-NHR₅、-NHCOR₄、-OR₅、-SO₂R₄、-SO₂NHR₅或C₁-C₃烷基;所述的R₄为C₁-C₃烷基,R₅为H或C₁-C₃烷基;

[0026] 所述的五元或六元非芳香杂环基至少含有一个选自N、O、S中的杂原子,且所述杂环基还可以与另一3~6元杂环螺合;并且在取代的五元或六元非芳香杂环基的情况下,所述五元或六元非芳香杂环基的取代基为以下官能团:氧代基团、F、Cl、Br、C₁-C₃烷基、CN、-NO₂、-CF₃、-CONR₄R₅、-COR₄、-COPh、-NHR₅、=NH、-NHCOR₄、-OR₅、-CH₂Ph、-SO₂R₄、-SO₂Ph、-SO₂NHR₅;所述的R₄为C₁-C₃烷基,R₅为H或C₁-C₃烷基;

[0027] 优选地,R₃为N-甲基乙酰胺基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的五元或六元非芳香杂环基;

[0028] 在取代的苯基的情况下,所述苯基的取代基为以下官能团:-SO₂R₄、-SO₂NHR₅;所述的R₄为C₁-C₃烷基,优选甲基,R₅为H或C₁-C₃烷基,优选为氢;

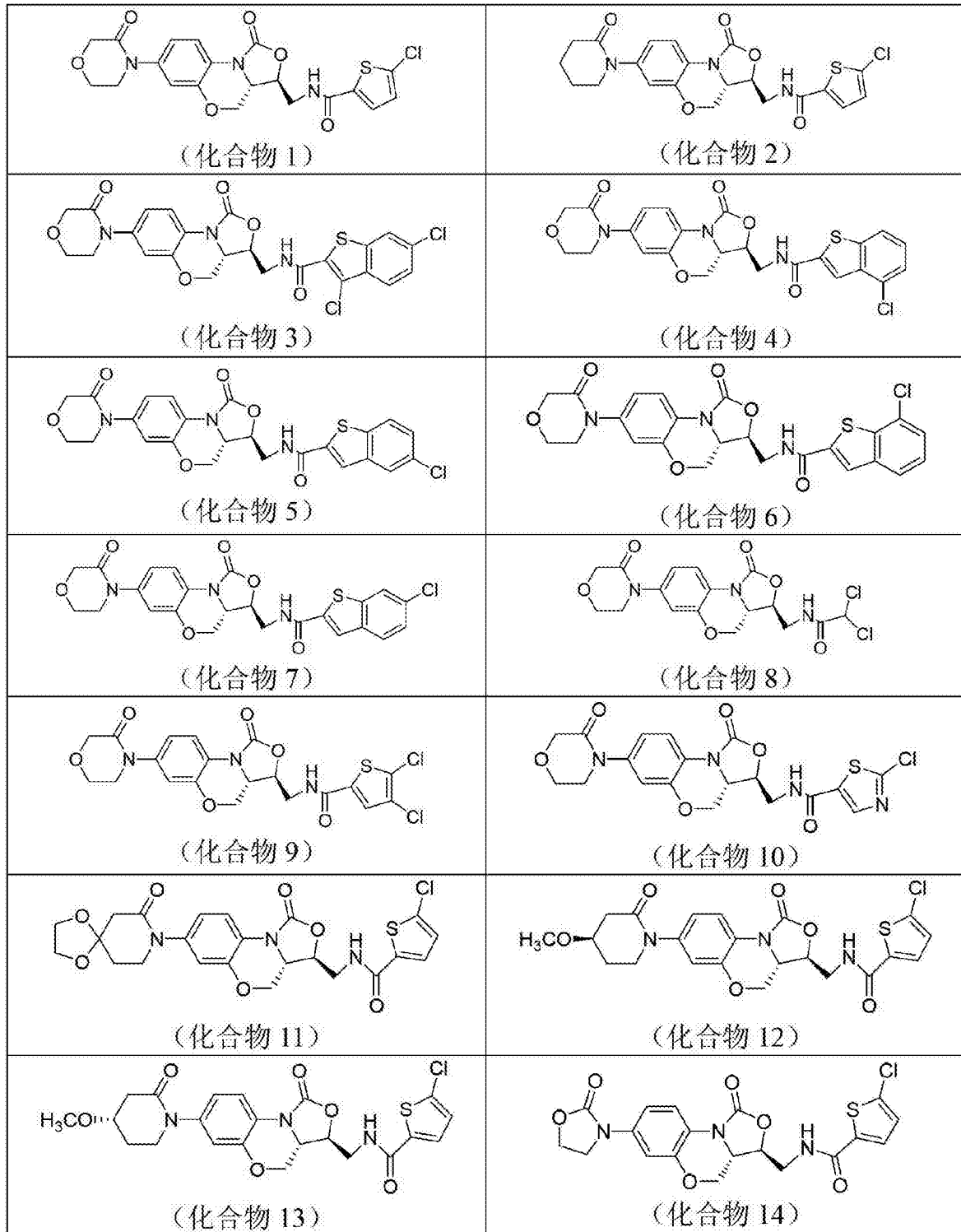
[0029] 所述的五元或六元非芳香杂环基至少含有一个选自N、O、S中的杂原子,且所述杂环基还可以与另一5~6元杂环螺合;并且其中在取代的五元或六元非芳香杂环基的情况下,所述五元或六元非芳香杂环基的取代基为以下官能团:氧代基团、F、Cl、Br、C₁-C₃烷基、-COR₄、=NH、-OR₅、-CH₂Ph、-SO₂R₄、-SO₂Ph;所述的R₄为C₁-C₃烷基,R₅为H或C₁-C₃烷基;



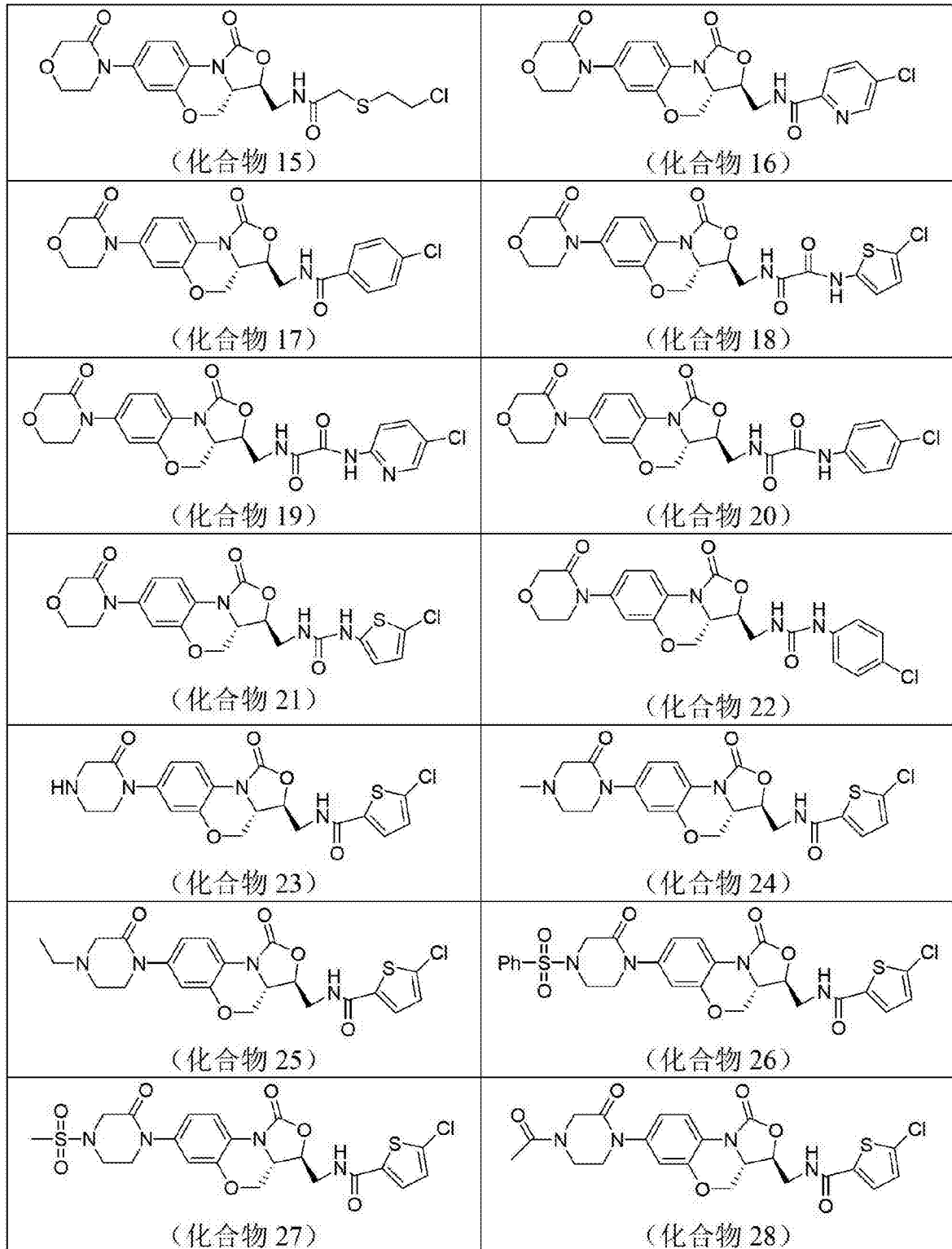
[0031] 更进一步地,本发明具有代表性的化合物见表1。

[0032] 表1本发明具有代表性的化合物

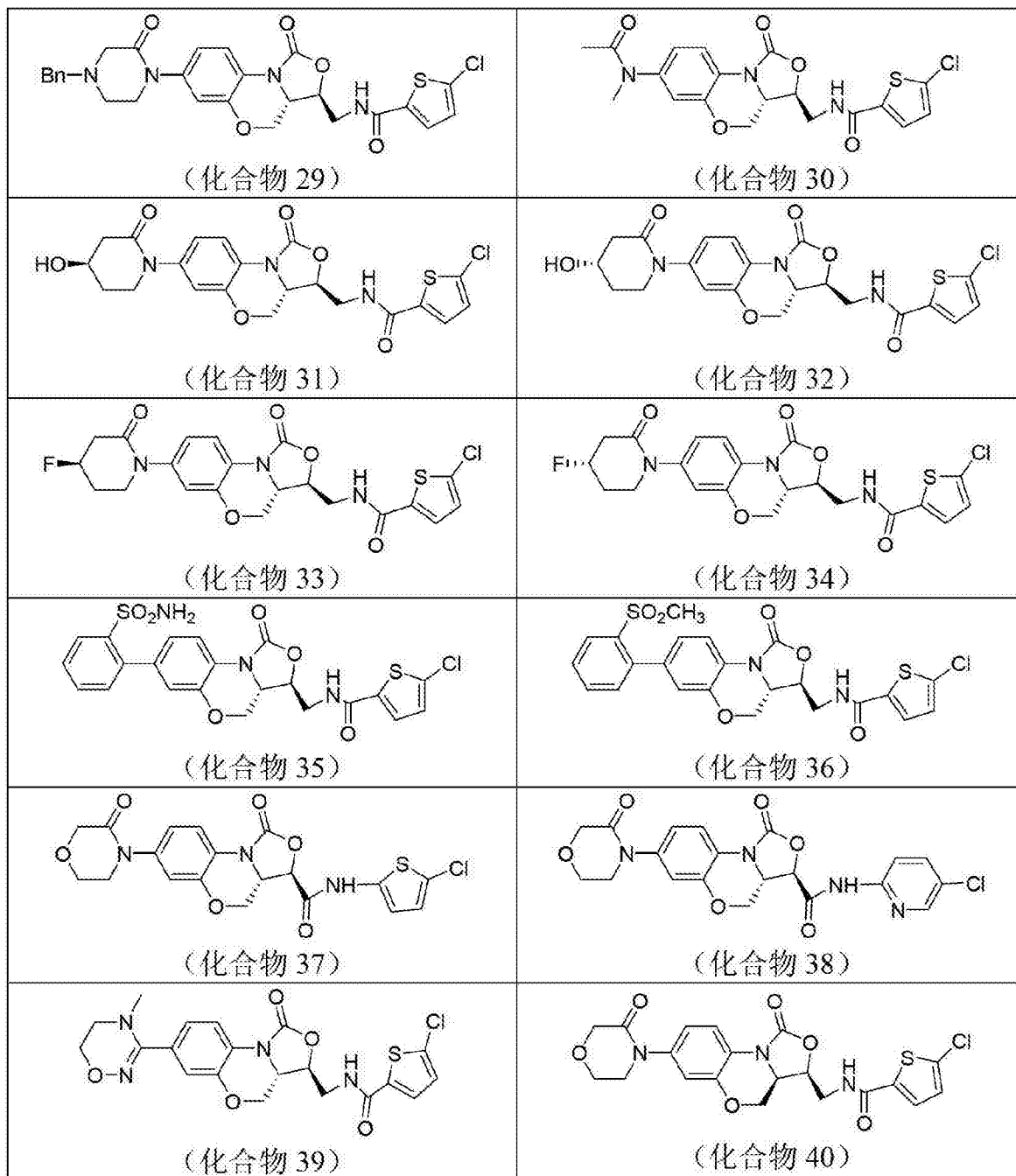
[0033]



[0034]



[0035]



[0036] 在上述的化合物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物,以及其药学上可接受的盐中,该化合物中的手性碳原子的构型为R型或S型。

[0037] 本发明的另一个目的是提供通式(I)所示化合物的制备方法;

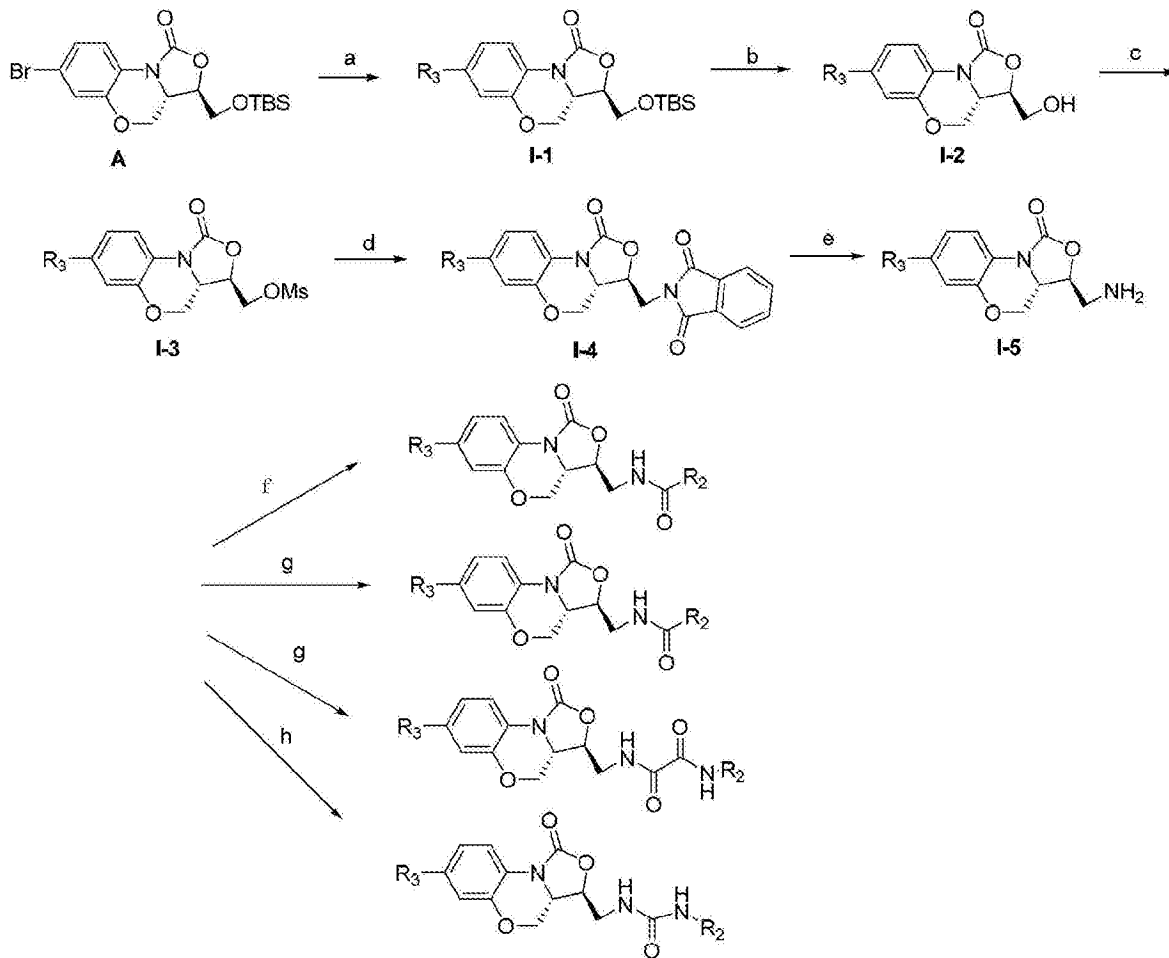
[0038] 下面具体地描述本发明通式(I)表示的新型噁唑烷酮类化合物的制备方法,但这些具体方法并不限定本发明的范围。

[0039] 本发明化合物可通过如下的方法制得,然而该方法的条件,例如反应物、溶剂、酸、碱、所用化合物的量、反应温度、反应时间等不限于以下的描述。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域技术人员已知的各种合成方法的组合来方便地制得,本发明所属领域的技术人员可以容易地进行上述组合。

[0040] 方法1

[0041] 路线1

[0042]

[0043] R_2 、 R_3 定义如前。

[0044] a、将化合物A[*Journal of Medicinal Chemistry*,54(21),7493-7502;2011]与化合物 R_3H 在含金属钯催化剂的催化下,和含膦配体存在下,在碱性条件和极性非质子性溶剂中,在惰性气体保护下于室温至120℃条件下反应2-48小时,得到化合物I-1。所述含金属钯催化剂可以是醋酸钯[Pd(OAc)₂]、三(二亚苄基丙酮)二钯[Pd₂(dba)₃]、双(二亚苄基丙酮)钯[Pd(dba)₂];所述含膦配体可以是4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽[Xantphos]、(±)-2,2'-双-(二苯基膦)-1,1'-联萘[BINAP]或1,1'-双(二苯基膦)二茂铁[dppf];所述的碱性条件使用的碱可以为:碳酸铯(Cs₂CO₃)、叔丁醇钠(NaO^tBu)、磷酸钾(K₃PO₄)、碳酸钾(K₂CO₃);所述极性非质子性溶剂可以是:1,4-二氧六环、甲苯、二甲基甲酰胺(DMF);所述惰性气体可以是氮气或氩气。

[0045] b、化合物I-1在含氟试剂的存在下,在极性非质子性溶剂中,于室温下反应1-3小时,脱除叔丁基二甲基硅基(TBS)保护基生成化合物I-2,所述含氟试剂可以是四丁基氟化铵(^tBu₄NF);所述极性非质子溶剂为四氢呋喃或二甲氧基乙烷。

[0046] c、化合物I-2和甲磺酰氯(MsCl)在有有机碱存在下,在极性非质子溶剂中,于-10℃至室温反应1-3小时得到相对应的化合物I-3。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶;所述极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0047] d、化合物I-3和邻苯二甲酰亚胺钾盐在极性非质子溶剂中,于室温至100℃反应1-24小时,得到相对应的化合物I-4。所述的极性非质子溶剂可以为:N,N-二甲基甲酰胺、乙腈。

[0048] e、化合物I-4和甲胺醇溶液在极性溶剂中,于室温至80℃反应1-12小时,得到相对应的化合物I-5。所述的极性溶剂为:甲醇或乙醇。

[0049] f、化合物I-5和R₂取代的酰氯在有机碱存在下,于极性非质子溶剂中,在-10℃至室温条件下反应1-3小时,得到相对应的化合物。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶,所述的极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

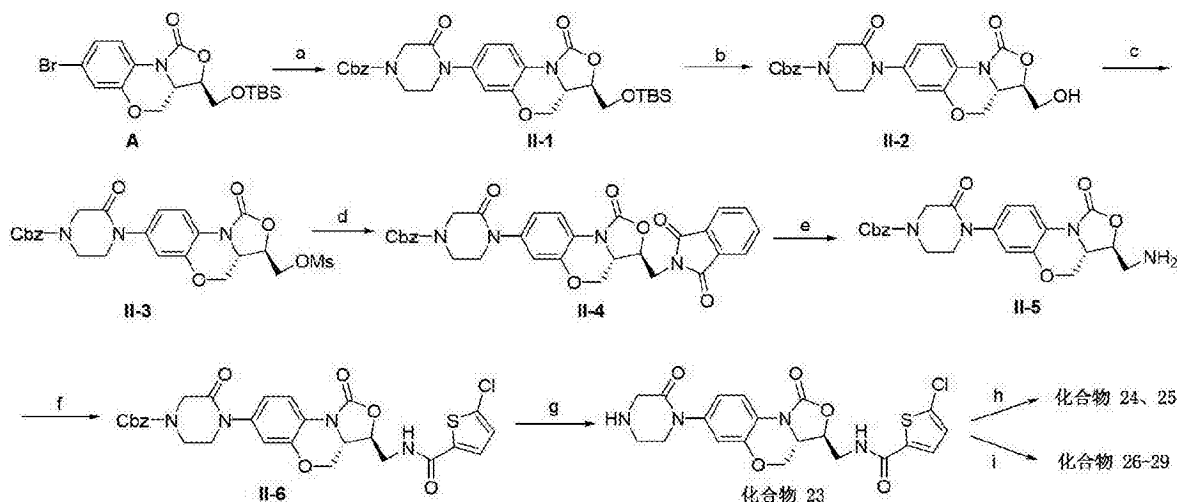
[0050] g、化合物I-5在极性溶剂中与R₂取代的羧酸或N位被R₂取代的氨基草酸在缩合剂和有机碱存在下,于室温条件下反应1-6小时,得到相对应的化合物。所述的缩合剂可以为2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)、1-羟基苯并三唑(HOBT)。所述的有机碱可以为三乙胺、二异丙基乙基胺;极性溶剂可以为二氯甲烷。

[0051] h、化合物I-5在溶剂中与R₂取代的异氰酸酯于室温至110℃条件下反应3-24小时,得到相应的产物。所述的溶剂可以为甲苯或二氯甲烷。

[0052] 路线2

[0053] 以流程II制备化合物23-29

[0054]



[0055] a、将化合物A与化合物3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯在含金属钯催化剂的催化下,和含膦配体存在下,在碱性条件和极性非质子性溶剂中,在惰性气体保护下于室温至120℃条件下反应2-48小时,得到化合物II-1。所述含金属钯催化剂可以是醋酸钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(二亚苄基丙酮)钯;所述含膦配体可以是4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽、(±)-2,2'-双-(二苯基膦)-1,1'-联萘或1,1'-双(二苯基膦)二茂铁;所述的碱性条件使用的碱可以为:碳酸铯、叔丁醇钠、磷酸钾、碳酸钾;所述极性非质子性溶剂可以是:1,4-二氧六环、甲苯、二甲基甲酰胺;所述惰性气体可以是氮气或氩气。

[0056] b、化合物II-1在含氟试剂的存在下,在极性非质子性溶剂中,于室温下反应1-3小时,脱除叔丁基二甲基硅基保护基生成化合物II-2。所述含氟试剂可以是四丁基氟化铵;所述极性非质子溶剂为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0057] c、化合物II-2和甲磺酰氯在有机碱存在下,在极性非质子溶剂中,于-10℃至室温

反应1-3小时得到相对应的化合物II-3。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶；所述极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0058] d、化合物II-3和邻苯二甲酰亚胺钾盐在极性非质子溶剂中，于室温至100℃反应1-24小时，得到相对应的化合物II-4。所述的极性非质子溶剂可以为：N,N-二甲基甲酰胺、乙腈。

[0059] e、化合物II-4和甲胺醇溶液在极性溶剂中，于室温至80℃反应1-12小时，得到相对应的化合物II-5。所述的极性溶剂为：甲醇或乙醇。

[0060] f、化合物II-5和2-氯噻吩-5-甲酰氯在有机碱存在下，于极性非质子溶剂中，在-10℃至室温条件下反应1-3小时，得到化合物II-6。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶，所述的极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0061] g、化合物II-6在与脱保护试剂于极性非质子溶剂中，在-10℃至室温条件下反应1-6小时，得到化合物23。所述的脱保护试剂为二甲硫醚和三氟化硼乙醚溶液；所述的极性非质子溶剂为二氯甲烷。

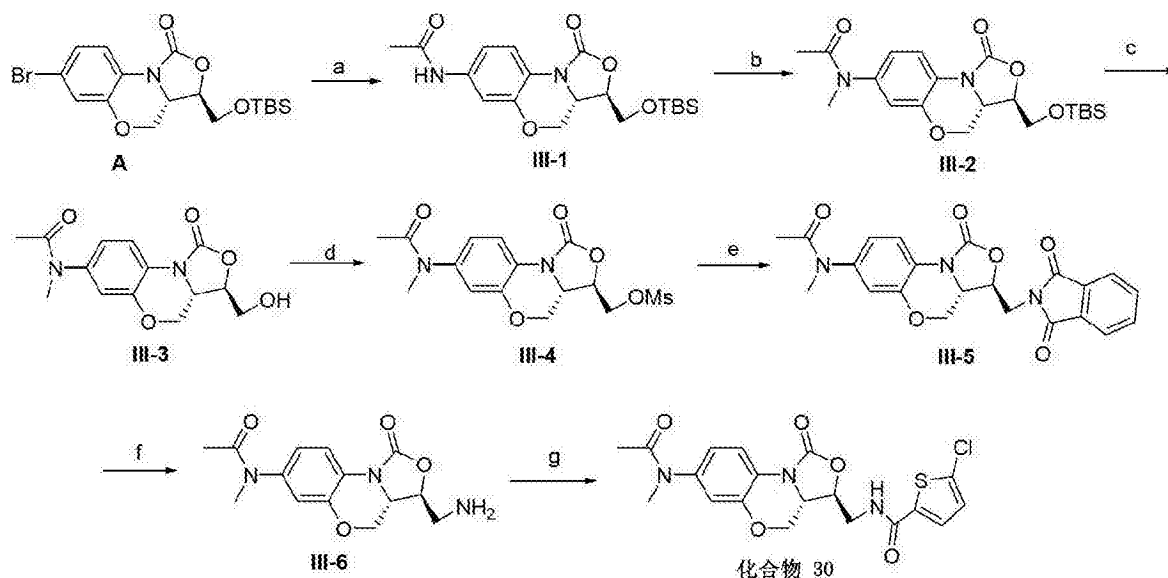
[0062] h、化合物23和醛在极性质子溶剂中，在还原剂存在的条件下，于0℃至室温反应3-10h，得到化合物24、25。所述的极性质子溶剂为甲醇，所述的还原剂可以为醋酸硼氢化钠或氰基硼氢化钠。

[0063] i、化合物23与磺酰氯、烷基酰氯、苄溴在有机碱存在下，于极性非质子溶剂中，在-10℃至室温条件下反应1-3小时，得到相应的化合物26-29。所述的有机碱可以为三乙胺或二异丙基乙基胺，所述的极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0064] 路线3

[0065] 以流程III制备化合物30

[0066]



[0067] a、将化合物A与化合物乙酰胺在含金属钯催化剂的催化下，和含膦配体存在下，在碱性条件和极性非质子性溶剂中，在惰性气体保护下于室温至120℃条件下反应2-48小时，得到化合物III-1。所述含金属钯催化剂可以是醋酸钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(二亚苄基丙酮)钯；所述含膦配体可以是4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽、(±)-2,2'-双(二苄基膦)-1,1'-联萘或1,1'-双(二苄基膦)二茂铁；所述的碱性条件使用的碱可以为：碳

酸铯、叔丁醇钠、磷酸钾、碳酸钾；所述极性非质子性溶剂可以是：1,4-二氧六环、甲苯、二甲基甲酰胺；所述惰性气体可以是氮气或氩气。

[0068] b、化合物III-1与甲基化试剂在碱性条件下和极性非质子溶剂中，冰盐浴冷却下反应1-6小时，得到化合物III-2；所述的甲基化试剂可以为碘甲烷或硫酸二甲酯；所述的碱可以为钠氢、叔丁醇钾或叔丁醇钠；所述的极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺。

[0069] c、化合物III-2在含氟试剂的存在下，在极性非质子性溶剂中，于室温下反应1-3小时，脱除叔丁基二甲基硅基保护基生成化合物III-3，所述含氟试剂可以是四丁基氟化铵；所述极性非质子溶剂为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0070] d、化合物III-3和甲磺酰氯在有机碱存在下，在极性非质子溶剂中，于-10℃至室温反应1-3小时得到相对应的化合物III-4。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶；所述极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0071] e、化合物III-4和邻苯二甲酰亚胺钾盐在极性非质子溶剂中，于室温至100℃反应1-24小时，得到相对应的化合物III-5。所述的极性非质子溶剂可以为：N,N-二甲基甲酰胺或乙腈。

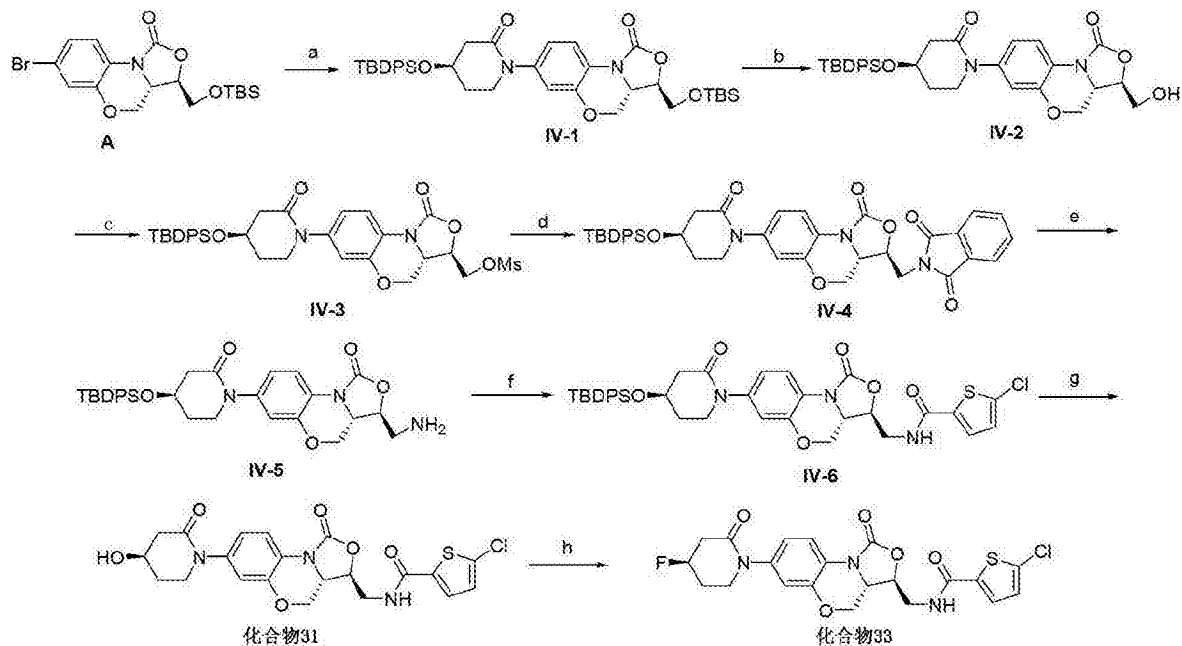
[0072] f、化合物III-5和甲胺醇溶液在极性溶剂中，于室温至80℃反应1-12小时，得到相对应的化合物III-6。所述的极性溶剂为：甲醇或乙醇。

[0073] g、化合物III-6和2-氯噻吩-5-甲酰氯在有机碱存在下，于极性非质子溶剂中，在-10℃至室温条件下反应1-3小时，得到化合物30。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶，所述的极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0074] 路线4

[0075] 以流程IV制备化合物31-34

[0076]



[0077] a、将化合物A与(±)4-(叔丁基二苯基硅氧基)哌啶-2-酮在含金属钯催化剂的催化下，和含膦配体存在下，在碱性条件和极性非质子性溶剂中，在惰性气体保护下于室温至

120℃条件下反应2-48小时,柱层析得到化合物IV-1。所述含金属钯催化剂可以是醋酸钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(二亚苄基丙酮)钯;所述含膦配体可以是4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽、(±)-2,2'-双-(二苯基膦)-1,1'-联萘或1,1'-双(二苯基膦)二茂铁;所述的碱性条件使用的碱可以为:碳酸铯、叔丁醇钠、磷酸钾、碳酸钾;所述极性非质子性溶剂可以是:1,4-二氧六环、甲苯、二甲基甲酰胺;所述惰性气体可以是氮气或氩气。

[0078] b、化合物IV-1与选择性脱保护试剂在极性非质子性溶剂中,于0℃至室温反应24-48小时,得到化合物IV-2;所述的选择性脱保护试剂为三氯化硼二氯甲烷溶液;所述的极性非质子溶剂为四氢呋喃。

[0079] c、化合物IV-2和甲磺酰氯在有机碱存在下,在极性非质子溶剂中,于-10℃至室温反应1-3小时得到相对应的化合物IV-3。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶;所述极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0080] d、化合物IV-3和邻苯二甲酰亚胺钾盐在极性非质子溶剂中,于室温至100℃反应1-24小时,得到相对应的化合物IV-4。所述的极性非质子溶剂可以为:N,N-二甲基甲酰胺、乙腈。

[0081] e、化合物IV-4和甲胺醇溶液在极性溶剂中,于室温至80℃反应1-12小时,得到相对应的化合物IV-5。所述的极性溶剂为:甲醇或乙醇。

[0082] f、化合物IV-5和2-氯噻吩-5-甲酰氯在有机碱存在下,于极性非质子溶剂中,在-10℃至室温条件下反应1-3小时,得到化合物IV-6。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶,所述的极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

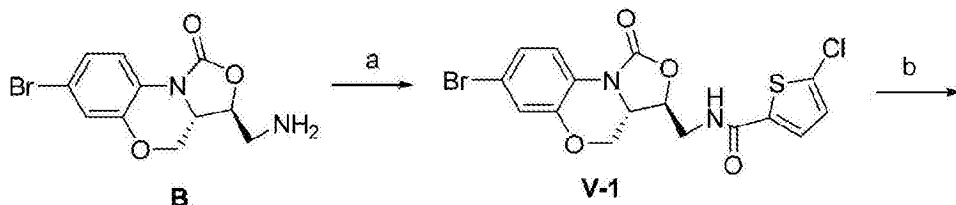
[0083] g、化合物IV-6在含氟试剂的存在下,在极性非质子性溶剂中,于室温下反应1-3小时,脱除叔丁基二苯基硅基保护基生成化合物31,所述含氟试剂可以是四丁基氟化铵;所述极性非质子溶剂为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0084] h、将化合物31与氟化试剂在极性非质子性溶剂中,在惰性气体保护下于-10℃至室温条件下反应1-3小时,得到化合物33。所述的氟化试剂为二乙基胺三氟化硫(DAST);所述的极性非质子性溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷;所述的惰性气体可以为氮气或氩气。

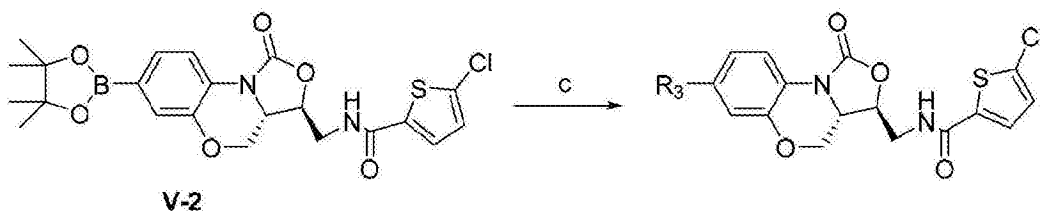
[0085] * 化合物32的制备方法与化合物31的制备方法相同;化合物34的制备方法与化合物33的制备方法相同。

[0086] 方法2

[0087] 路线5



[0088]



[0089] R₃定义如前。

[0090] a、将化合物B[Journal of Medicinal Chemistry, 54 (21), 7493-7502; 2011]和2-氯噻吩-5-甲酰氯在有机碱存在下,于极性非质子溶剂中,在-10℃至室温条件下反应1-3小时,得到化合物V-1。所述的有机碱为三乙胺或吡啶,所述的极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

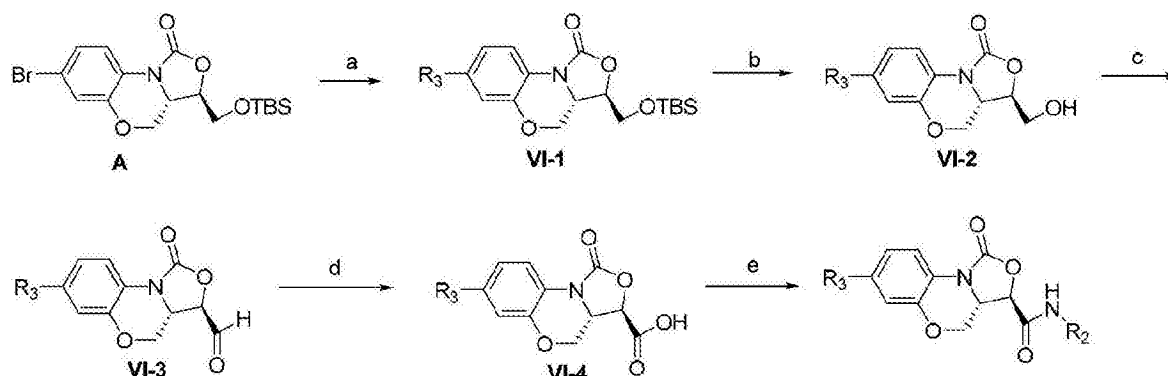
[0091] b、化合物V-1和双联频哪醇硼酸酯在含金属钯催化剂的催化下,和含膦配体存在下,在碱性条件和极性溶剂中,在惰性气体保护下于室温至110℃条件下反应0.5-48小时,得到化合物V-2;所述含金属钯催化剂是Pd(PPh₃)₄、Pd(dppf)Cl₂、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂、或Pd(dba)₂;所述含膦配体是联苯-2-基二叔丁基膦;所述碱性条件使用的碱为:醋酸钾、醋酸钠、叔丁醇钾或叔丁醇钠;所述极性溶剂是:二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环、四氢呋喃或甲苯;所述惰性气体是氮气或氩气。

[0092] c、化合物V-2与溴化物R₃Br在含金属钯催化剂和碱性条件下,在极性溶剂中,在惰性气体保护下于室温-120℃反应2-24小时,得到相对应的化合物35、36;所述含金属钯催化剂是Pd(PPh₃)₄、Pd(dppf)Cl₂、或Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂;所述碱性条件使用的碱为:碳酸铯、碳酸钾或氟化钾;所述极性溶剂是:1,4-二氧六环、四氢呋喃、水、乙二醇二甲醚、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺或甲苯或其混合物;所述惰性气体是氮气或氩气。

[0093] 方法3

[0094] 路线6

[0095]



[0096] R₂、R₃定义如前

[0097] a、将化合物A与R₃H在含金属钯催化剂的催化下,和含膦配体存在下,在碱性条件和极性非质子性溶剂中,在惰性气体保护下于室温-120℃条件下反应2-48小时,得到化合物VI-1。所述含金属钯催化剂可以是醋酸钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(二亚苄基丙酮)钯;所述含膦配体可以是4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽、(±)-2,2'-双-(二苯基膦)-1,1'-联萘或1,1'-双(二苯基膦)二茂铁;所述的碱性条件使用的碱可以为:碳酸铯、叔丁醇钠、磷酸钾、碳酸钾;所述极性非质子性溶剂可以是:1,4-二氧六环、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺;所述惰性其他可以是氮气或氩气。

[0098] b、化合物VI-1在含氟试剂的存在下,在极性非质子性溶剂中,于室温下反应1-3小时,脱除叔丁基二甲基硅基保护基生成化合物VI-2,所述含氟试剂可以是四丁基氟化铵;所述极性非质子溶剂为四氢呋喃或二甲氧基乙烷。

[0099] c、化合物VI-2在极性非质子溶剂中用氧化剂在0℃-室温条件下反应1-6小时,得

到相应的化合物VI-3。所述的氧化剂为(1,1,1-三乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮(DMP);所述的极性溶剂可以为二氯甲烷或二甲亚砒。

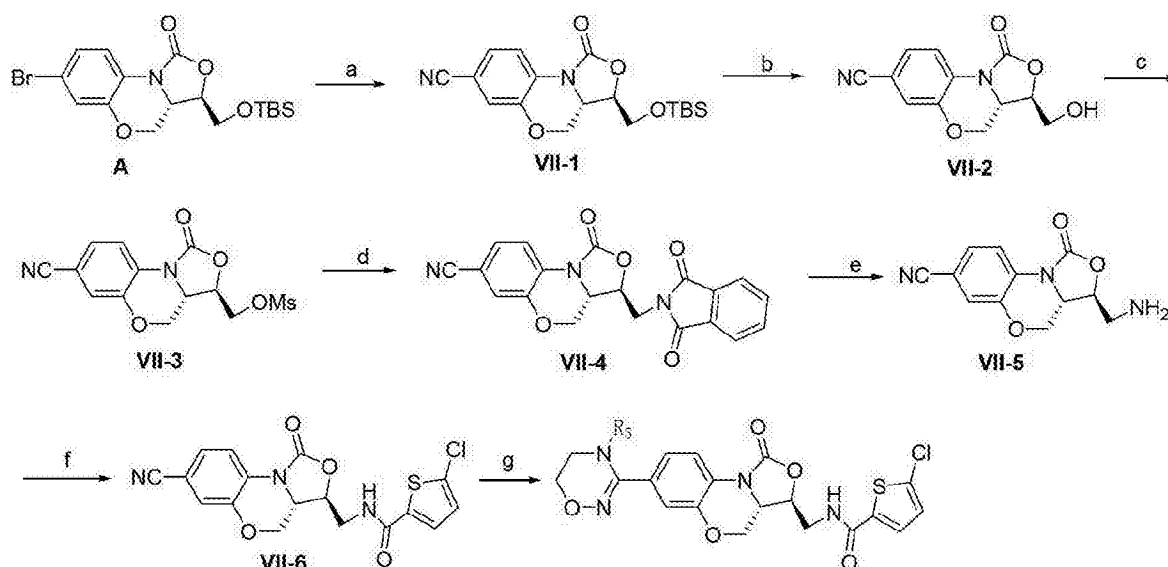
[0100] d、化合物VI-3在极性非质子溶剂及缓冲溶液中,用氧化剂于室温下反应1-24小时得到相应的化合物VI-4。所述的极性非质子溶剂可以为二氯甲烷或二甲亚砒;所述的缓冲溶液为磷酸二氢钠缓冲溶液;所述的氧化剂可以为亚氯酸钠、双氧水或其混合物。

[0101] e、化合物VI-4在极性非质子溶剂中与R₂取代的胺在缩合剂和有机碱存在下,于室温条件下反应1-6小时,得到相对应的化合物37,38。所述的缩合剂可以为HATU、HOBT。所述的有机碱可以为三乙胺、二异丙基乙基胺;所述的极性非质子溶剂可以为二氯甲烷。

[0102] 方法4

[0103] 路线7

[0104]



[0105] R₅定义如前。

[0106] a、将化合物A[Journal of Medicinal Chemistry,54(21),7493-7502;2011]与化合物三水合亚铁氰化钾[KFe(CN)₆·3H₂O]在含金属钯催化剂的催化下,在碱性条件和极性非质子性溶剂中,在惰性气体保护下于室温至150℃条件下反应0.5-12小时,得到化合物VII-1。所述含金属钯催化剂可以是醋酸钯[Pd(OAc)₂];所述的碱性条件使用的碱可以为:碳酸铯(Cs₂CO₃)、叔丁醇钠(NaO^tBu)、磷酸钾(K₃PO₄)、碳酸钾(K₂CO₃)、碳酸钠(Na₂CO₃);所述极性非质子性溶剂可以是:N-甲基吡咯烷酮(NMP)、1,4-二氧六环、甲苯、二甲基甲酰胺(DMF);所述惰性气体可以是氮气或氩气。

[0107] b、化合物VII-1在含氟试剂的存在下,在极性非质子性溶剂中,于室温下反应1-3小时,脱除叔丁基二甲基硅基(TBS)保护基生成化合物VII-2,所述含氟试剂可以是四丁基氟化铵(ⁿBu₄NF);所述极性非质子溶剂为四氢呋喃或二甲氧基乙烷。

[0108] c、化合物VII-2和甲磺酰氯(MsCl)在有机碱存在下,在极性非质子溶剂中,于-10℃至室温反应1-3小时得到相对应的化合物VII-3。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶;所述极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0109] d、化合物VII-3和邻苯二甲酰亚胺钾盐在极性非质子溶剂中,于室温至100℃反应1-24小时,得到相对应的化合物VII-4。所述的极性非质子溶剂可以为:N,N-二甲基甲酰胺、

乙腈。

[0110] e、化合物VII-4和甲胺醇溶液在极性溶剂中,于室温至80℃反应1-12小时,得到相对应的化合物VII-5。所述的极性溶剂为:甲醇或乙醇。

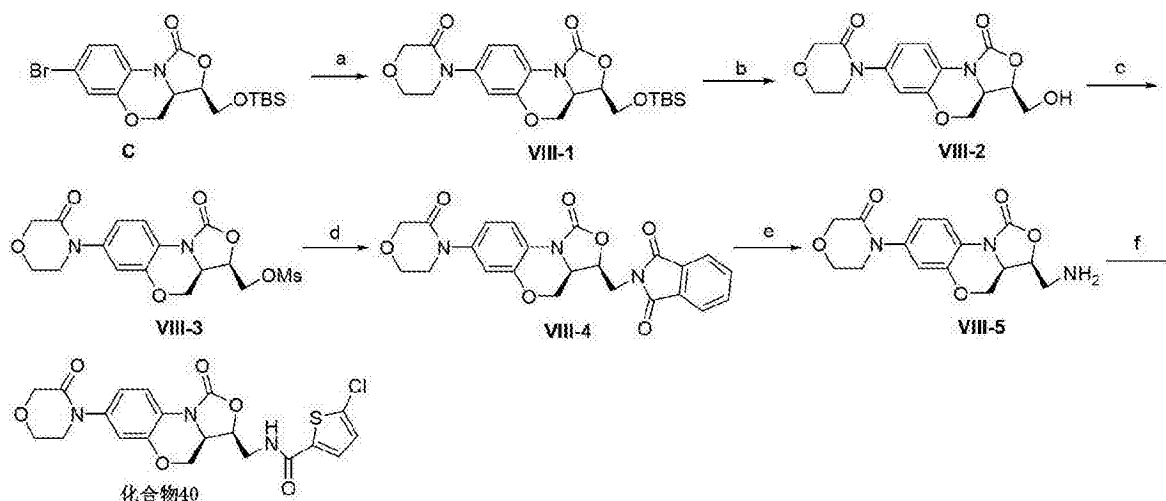
[0111] f、化合物VII-5和R₂取代的酰氯在有机碱存在下,于极性非质子溶剂中,在-10℃至室温条件下反应1-3小时,得到相对应的化合物VII-6。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶,所述的极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0112] g、化合物VII-6在0℃条件下,在醇类溶剂中通氯化氢气体2-6h,而后室温搅拌2-6h,待化合物VII-6反应完全后,蒸除溶剂和残余的酸,在极性质子性溶剂中,和2-胺氧基-N-R₅基乙胺回流反应10-24h,得到相应的化合物39。所述的醇类溶剂可以为甲醇、乙醇,所述的极性质子性溶剂可以为甲醇、乙醇、醋酸。

[0113] 方法5

[0114] 路线8

[0115]



[0116] a、将化合物C[Journal of Medicinal Chemistry,54(21),7493-7502;2011]与吗啉酮在含金属钯催化剂的催化下,和含膦配体存在下,在碱性条件和极性非质子性溶剂中,在惰性气体保护下于室温至120℃条件下反应2-48小时,得到化合物VIII-1。所述含金属钯催化剂可以是醋酸钯[Pd(OAc)₂]、三(二亚苄基丙酮)二钯[Pd₂(dba)₃]、双(二亚苄基丙酮)钯[Pd(dba)₂];所述含膦配体可以是4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽[Xantphos]、(±)-2,2'-双-(二苯基膦)-1,1'-联萘[BINAP]或1,1'-双(二苯基膦)二茂铁[dppf];所述的碱性条件使用的碱可以为:碳酸铯(Cs₂CO₃)、叔丁醇钠(NaO^tBu)、磷酸钾(K₃PO₄)、碳酸钾(K₂CO₃);所述极性非质子性溶剂可以是:1,4-二氧六环、甲苯、二甲基甲酰胺(DMF);所述惰性气体可以是氮气或氩气。

[0117] b、化合物VIII-1在含氟试剂的存在下,在极性非质子性溶剂中,于室温下反应1-3小时,脱除叔丁基二甲基硅基(TBS)保护基生成化合物VIII-2,所述含氟试剂可以是四丁基氟化铵(^tBu₄NF);所述极性非质子溶剂为四氢呋喃或二甲氧基乙烷。

[0118] c、化合物VIII-2和甲磺酰氯(MsCl)在有机碱存在下,在极性非质子溶剂中,于-10℃至室温反应1-3小时得到相对应的化合物VIII-3。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶;所述极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0119] d、化合物VIII-3和邻苯二甲酰亚胺钾盐在极性非质子溶剂中,于室温至100℃反应1-24小时,得到相对应的化合物VIII-4。所述的极性非质子溶剂可以为:N,N-二甲基甲酰胺、乙腈。

[0120] e、化合物VIII-4和甲胺醇溶液在极性溶剂中,于室温至80℃反应1-12小时,得到相对应的化合物VIII-5。所述的极性溶剂为:甲醇或乙醇。

[0121] f、化合物VIII-5和2-氯噻吩-5-甲酰氯在有机碱存在下,于极性非质子溶剂中,在-10℃至室温条件下反应1-3小时,得到相对应的化合物40。所述的有机碱可以为三乙胺或吡啶,所述的极性非质子溶剂可以为四氢呋喃或二氯甲烷。

[0122] 本发明的另一个目的是提供含有通式(I)所示化合物中的一种或多种为主要活性成分的药物组合物。

[0123] 本发明的再一个目的是提供通式(I)所示化合物,以及含有式(I)所示化合物为主要活性成分的药物组合物在制备治疗FXa靶点相关疾病,特别是血管栓塞性疾病的药物中的应用。

[0124] 本发明的通式(I)表示化合物中至少含有2个手性中心,其存在对映异构体和非对映异构体。对于对映异构体,采用一般的手性拆分方法或不对称合成方法可以得到两个对映体。对于非对映异构体,可以通过分步重结晶或者色谱分离等方法分离。本发明的通式(I)表示的化合物包括上述异构体中的任何一种或者它们的混合物。

[0125] 将本发明的通式(I)表示的化合物用来制备抗血栓(凝血)药物时,可以单独使用,或者将其与可药用的辅料(例如赋形剂、稀释剂等)混合,配制成口服给药的片剂、胶囊剂、颗粒剂或糖浆剂等。

附图说明

[0126] 图1为使用不同剂量的本发明的化合物1对血栓形成时间的影响的图;

[0127] 图2为使用不同剂量的阳性对照药利伐沙班对血栓形成时间的影响的图。

具体实施方式

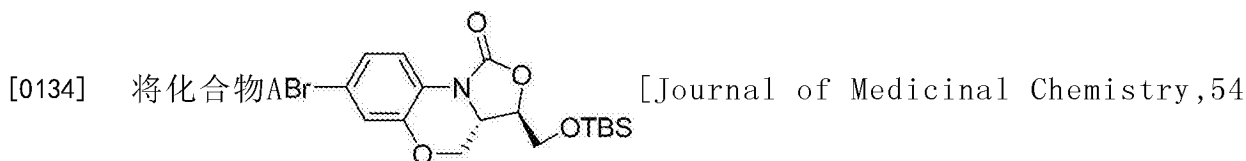
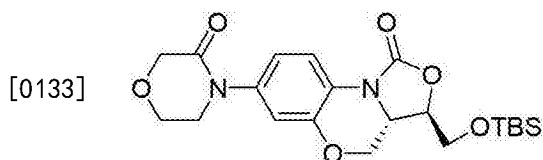
[0128] 实施例

[0129] 下面结合实施例对本发明作进一步阐述。然而,应该理解,这些实施例是为了举例说明本发明,绝不是对本发明的任何限制。所有实施例中,¹H-NMR用Varian Mercury300核磁共振仪记录,化学位移以 δ (ppm)表示;分离用硅胶,未说明均为200-300目,洗脱液的配比均为体积比。

[0130] 制备实施例

[0131] 实施例1:5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物1)的制备

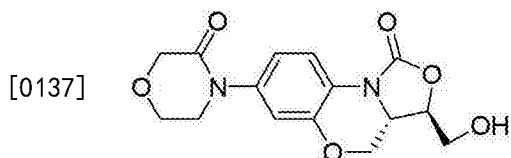
[0132] (a) (3R,3aS)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



(21), 7493-7502; 2011] (5g, 12.08mmol) 溶于100ml干燥的1,4-二氧六环, 加入吗啡啉酮 (1.83g, 18.12mmol)、碳酸铯 (9.84g, 30.19mmol), 氩气保护, 加入Pd₂(dba)₃ (0.55g, 0.604mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (Xantphos) (0.489g, 0.845mmol) 在氩气保护下回流反应3h, TLC (PE/EA=10/1) 监测反应, 待原料反应完全后, 停止反应, 抽滤, 蒸出1,4-二氧六环, 柱层析 (PE/EA=3/1、2/1、1/1), 得到类白色固体3.216g, 收率61.4%。

[0135] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.78 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 4.55 (d, J=7.4Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.95 (ddd, J=17.0, 16.6, 6.1Hz, 6H), 3.68 (dd, J=5.9, 4.3Hz, 2H), 0.88-0.83 (m, 9H), 0.08 (d, J=0.5Hz, 6H). MS (EI) m/z: (M⁺, 434)。

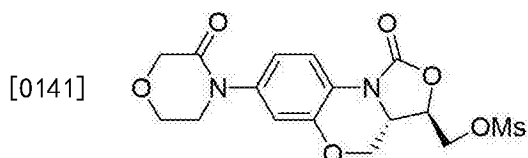
[0136] (b) (3R, 3aS)-3-(羟甲基)-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0138] 将上述(a)制备的化合物(3R, 3aS)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮 (3.6g, 8.295mmol) 溶于50ml THF中, 冷却至0℃, 缓慢加入四正丁基氟化铵(1M, 10ml), 升至室温, 反应2h, TLC (DCM/MeOH=10/1) 监测反应, 待反应完成后, 蒸除THF, 用乙酸乙酯/正己烷=1/1搅洗, 抽滤, 烘干, 得到1.88g白色固体, 产率70.86%。

[0139] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.91-7.75 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.09-7.04 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.03-6.96 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 5.37-5.28 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.48-4.41 (q, J=4.3Hz, 1H), 4.25-4.12 (s, 2H), 4.07-3.99 (dd, J=4.7, 1.7Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.83-3.62 (m, 4H). MS (EI) m/z: (M⁺, 320)。

[0140] (c) ((3R, 3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基甲磺酸酯

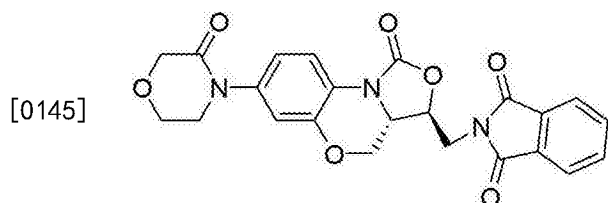


[0142] 将上述(b)制备的化合物(3R, 3aS)-3-(羟甲基)-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮 (4g, 12.5mmol) 溶于50ml DMF中, 冰盐浴冷却到0℃, 加入TEA 3.5ml, 缓慢滴加甲磺酰氯 (1.72g, 15mmol), 滴加完毕, 撤去冰盐浴, 室温搅拌3h, TLC (DCM/MeOH=10/1) 监测反应, 待反应完成后, 加入水 (80ml) 稀释, 有白色固体析出,

过滤,得到的白色固体烘干,滤液用EA萃取(50ml×3),合并有机相,有机相依次用水(30ml)、饱和NaCl溶液(30ml)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除溶剂,总共得到白色固体3.92g,收率:78.6%。

[0143] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.67-4.53 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.29 (s, 3H). MS (EI) m/z: (M^+ , 398)。

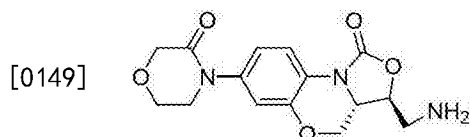
[0144] (d) 2-(((3S, 3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噁唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-3-基)甲基)异吲哚啉-1, 3-二酮



[0146] 将上述(c)制备的化合物((3R, 3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噁唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-3-基)甲基甲磺酸酯(3.91g, 9.81mmol)溶于50ml DMF中,加入邻苯二甲酰亚胺钾(2.72g, 14.72mmol), 80℃反应2h, TLC (DCM/MeOH=10/1)监测反应,待反应完成后,加入水(80ml)稀释,有白色固体析出,过滤,得到的白色固体烘干,滤液用EA萃取(50ml×3),合并有机相,有机相依次用水(30ml)、饱和NaCl溶液(30ml)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除溶剂,总共得到白色固体3.71g,收率:84.2%。

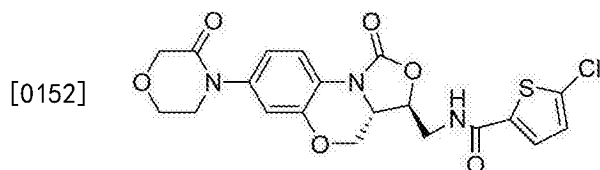
[0147] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.91 (dd, J=5.4, 3.1Hz, 2H), 7.79 (dd, J=5.5, 3.0Hz, 2H), 6.99 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 4.65 (dd, J=12.1, 6.5Hz, 1H), 4.47 (dd, J=10.6, 3.1Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.23 (dd, J=14.3, 6.8Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 4H), 3.88 (t, J=10.3Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H). MS (EI) m/z: (M^+ , 449)。

[0148] (e) (3S, 3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a, 4-二氢苯并[b]噁唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-1(3H)-酮



[0150] 将上述(d)制备的化合物2-(((3S, 3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噁唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-3-基)甲基)异吲哚啉-1, 3-二酮(3.71g, 8.263mmol)部分溶解于50ml乙醇中,加入甲胺醇溶液60ml, 78℃回流反应3h, TLC (DCM/MeOH=10/1)监测反应,待反应完成后,蒸除溶剂,直接投下步反应。

[0151] (f) 5-氯-N-(((3S, 3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噁唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺



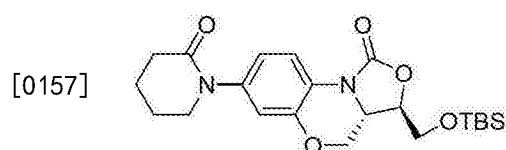
[0153] 将未纯化的上述(e)制备的化合物(3S, 3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a, 4-二氢苯并[b]噁唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-1(3H)-酮粗品溶于20ml DMF中,冰盐浴冷至0

℃,加入TEA(2.3ml,16.51mmol),缓慢滴加5-氯噻吩-2-甲酰氯(1.79g,9.91mmol),撤去冷却,室温反应3h,TLC(DCM/MeOH=10/1)监测反应,待反应完成后,加入水(40ml)稀释,EA萃取(30ml×4),合并有机相,分别用水、饱和食盐水洗涤两次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除溶剂,过柱(DCM/MeOH=50/1),得到白色固体2.75g,收率:71.9%(两步一起)。

[0154] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.71 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.21 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.73 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H). MS (ESI) m/z: [M+23] $^+$, 486.3]。

[0155] 实施例2、5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代哌啶-1-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物2)的制备

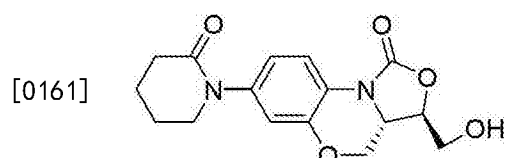
[0156] (a) (3R,3aS)-3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-7-(2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0158] 以化合物A(与实施例1中相同)(2g,4.83mmol)、哌啶-2-酮(0.717g,7.25mmol)、碳酸铯(3.935g,0.012mol)、Pd₂(dba)₃(0.31g,0.338mmol)、Xantphos(0.28g,0.483mmol)为原料,按照实施例1中(a)所述的方法制备,得白色固体1.016g,收率:48.6%。

[0159] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 6.88 (dd, J=7.9, 1.9Hz, 2H), 4.45 (dd, J=10.5, 3.2Hz, 1H), 4.27 (td, J=5.6, 4.0Hz, 1H), 4.10 (ddd, J=9.8, 6.5, 3.2Hz, 1H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.59 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.55 (t, J=5.8Hz, 2H), 1.99-1.87 (m, 4H), 0.89 (d, J=2.9Hz, 9H), 0.11 (d, J=2.6Hz, 6H). MS (EI) m/z: (M $^+$, 432)。

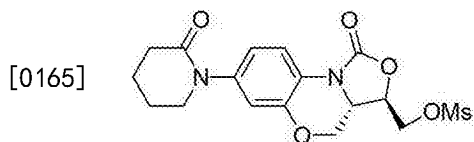
[0160] (b) (3R,3aS)-3-(羟甲基)-7-(2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0162] 以化合物(3R,3aS)-3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-7-(2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(1.016g,2.352mmol)、四正丁基氟化铵(1M,4.7ml)为原料,按照实施例1中(b)所述的方法制备,得到0.642g白色固体,收率85.8%。

[0163] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.7Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.63-4.36 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.71 (d, J=12.3Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.82 (s, 4H). MS (EI) m/z: (M $^+$, 318)。

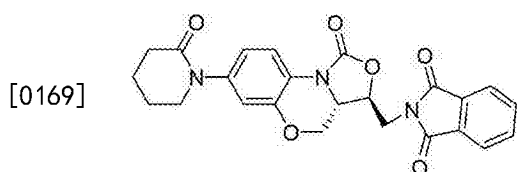
[0164] (c) ((3R,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代哌啶-1-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基甲磺酸酯



[0166] 以化合物(3R,3aS)-3-(羟甲基)-7-(2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(0.642g,2.02mmol)、甲磺酰氯(0.347g,3.03mmol)、TEA(0.408g,4.04mmol)为原料,按照实施例1中(c)所述的方法制备,得到白色固体0.774g,收率:96.8%。

[0167] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.97-6.84 (m, 2H), 4.78 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.66-4.55 (m, 3H), 4.06 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.55 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.36 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.82 (d, J=3.1Hz, 4H). MS (EI) m/z: (M^+ , 396)。

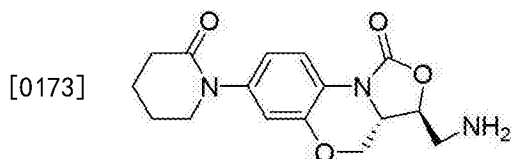
[0168] (d) 2-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代哌啶-1-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮



[0170] 以化合物((3R,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代哌啶-1-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基甲磺酸酯(0.774g,1.95mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾(0.542g,2.93mmol)为原料,按照实施例1中(d)所述的方法制备,得到白色固体0.693g,收率:79.3%。

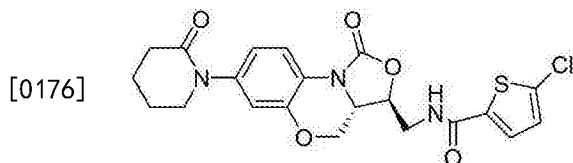
[0171] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95-7.84 (m, 4H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.63 (dd, J=10.4, 3.0Hz, 1H), 4.17 (td, J=6.9, 3.5Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 3H), 3.54 (t, J=5.3Hz, 2H), 2.36 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.82 (d, J=3.1Hz, 4H). MS (EI) m/z: (M^+ , 447)。

[0172] (e) (3S,3aS)-3-氨基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0174] 以2-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代哌啶-1-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.693g,1.55mmol)、甲胺醇溶液28ml为原料,按照实施例1中(e)所述的方法制备,所得粗品不经纯化,直接投下步反应。

[0175] (f) 5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代哌啶-1-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺

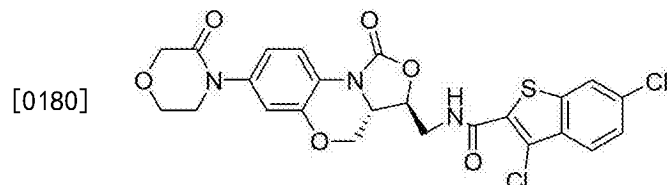


[0177] 以粗品(3S,3aS)-3-氨基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮、5-氯噻吩-2-甲酰氯(0.337g,1.86mmol)、TEA(0.313g,3.10mmol)

为原料,按照实施例1中(f)所述的方法制备,得到白色化合物0.518g,两步收率:72.3%。

[0178] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (dt, $J=4.5, 2.3\text{Hz}$, 3H), 4.54-4.41 (m, 2H), 3.96 (ddd, $J=10.1, 7.0, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.70 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.55 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.97-1.89 (m, 4H). MS (EI) m/z : (M^+ , 461)。

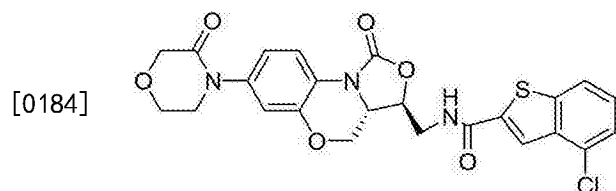
[0179] 实施例3、3,6-二氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺(化合物3)的制备



[0181] 以化合物(3S,3aS)-3-氨基甲基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)中的产物)(80mg,0.251mmol),3,6-二氯苯并[b]噻吩-2-甲酰氯(99.9mg,0.376mmol)为原料,按照实施例1中(f)所述的方法制备,得到黄色固体25mg,收率:28.2%。

[0182] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.98-8.85 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.44-8.29 (s, 1H), 7.99-7.89 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.89-7.72 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.57 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.11-6.95 (m, 2H), 4.78-4.67 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.67-4.46 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.15 (s, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 4.02-3.92 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.76-3.64 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H). MS (EI) m/z : (M^+ , 547)。

[0183] 实施例4、4-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺(化合物4)的制备



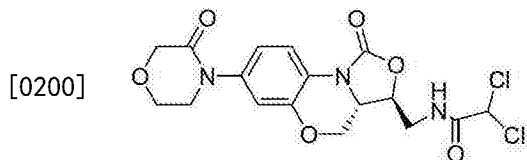
[0185] 以化合物(3S,3aS)-3-氨基甲基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)中的产物)(40mg,0.125mmol),4-氯苯并[b]噻吩-2-甲酰氯(60mg,0.26mmol)为原料,按照实施例1中(f)所述的方法制备,得到白色固体20mg,收率:31%。

[0186] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.47-9.29 (s, 1H), 8.40-8.19 (s, 1H), 8.13-7.98 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.96-7.80 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 1H), 7.11-7.06 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.06-6.99 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.73-4.54 (dd, $J=16.6, 7.9\text{Hz}$, 2H), 4.22-4.16 (s, 2H), 4.12-4.06 (dd, $J=7.3, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.93 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.88-3.77 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.74-3.61 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.21-3.16 (dd, $J=5.2, 1.1\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : [$(M+1)^+$, 514]。

[0187] 实施例5、5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺(化合物5)的制备

(m, 2H), 4.78-4.67 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.67-4.46 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.29-4.15 (s, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 4.02-3.92 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.76-3.64 (t, J=5.0Hz, 2H). MS (EI) m/z: (M^+ , 513)。

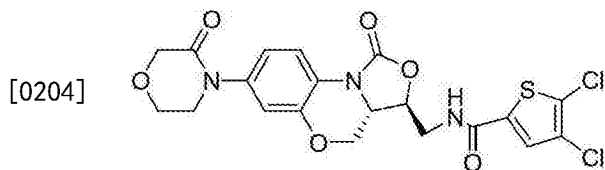
[0199] 实施例8、2,2-二氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)乙酰胺(化合物8)的制备



[0201] 以化合物(3S,3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)中的产物)(40mg,0.178mmol),2,2-二氯乙酰氯(27.6mg,0.188mmol)为原料,按照实施例1中(f)所述的方法制备,得到白色固体20mg,收率:37%。

[0202] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.07-8.94 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.94-7.72 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.07-7.04 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.04-6.99 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 6.55-6.50 (s, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 4.24-4.10 (s, 2H), 4.07-3.98 (q, J=8.4, 7.0Hz, 2H), 3.97-3.88 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.71-3.68 (d, J=5.1Hz, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H). MS (EI) m/z: (M^+ , 429)。

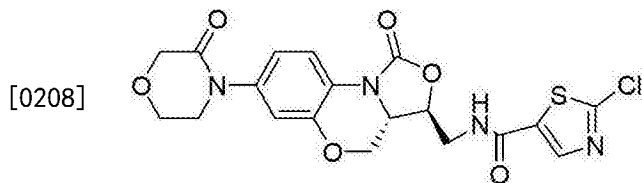
[0203] 实施例9、4,5-二氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物9)的制备



[0205] 以化合物(3S,3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)中的产物)(80mg,0.251mmol),4,5-二氯噻吩-2-甲酰氯(81mg,0.301mmol)为原料,按照实施例1中(f)所述的方法制备,得到白色固体50mg,收率:40%。

[0206] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.18-9.04 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.95-7.89 (s, 1H), 7.89-7.81 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.08-7.04 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 4.71-4.46 (t, J=7.7Hz, 2H), 4.22-4.12 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 4.00-3.90 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.87-3.71 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.71-3.63 (t, J=5.3Hz, 2H). MS (ESI) m/z: [$(M-1)^+$, 496]。

[0207] 实施例10、2-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻唑-5-甲酰胺(化合物10)的制备



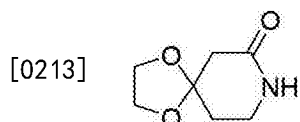
[0209] 以化合物(3S,3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)中的产物)(80mg,0.251mmol),2-氯噻唑-5-甲酰氯(55mg,0.301mmol)为原料,按照实施例1中(f)所述的方法制备,得到浅黄色固体60mg,

收率:51.5%。

[0210] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.31-9.11 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.41-8.33 (s, 1H), 7.94-7.77 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.04 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.04-6.99 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.73-4.46 (m, 2H), 4.23-4.13 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 4.00--3.87 (dd, $J=5.9, 4.0\text{Hz}$, 2H), 3.85-3.72 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.72-3.60 (dd, $J=6.0, 4.3\text{Hz}$, 2H). MS (EI) m/z : (M^+ , 464)。

[0211] 实施例11、5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噁吩-2-甲酰胺(化合物11)的制备

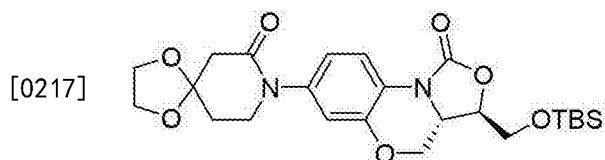
[0212] (a) 1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-7-酮



[0214] 将2,4-吡啶二酮(300mg, 2.65mmol)悬浮于25ml甲苯中,加入乙二醇(329mg, 5.3mmol),一水合对甲苯磺酸(100mg, 0.53mmol),110℃回流除水,TLC(DCM/MeOH=10/1)监测反应,待反应完成后,加入碳酸氢钠水溶液,EA萃取(30ml \times 4),合并有机相,分别用水、饱和食盐水洗涤两次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除溶剂,柱层析(DCM/MeOH=50/1),得到白色固体220mg,收率:52.8%。

[0215] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.88-6.57 (s, 1H), 4.07-3.79 (dt, $J=6.4, 3.1\text{Hz}$, 4H), 3.46-3.25 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.67-2.52 (s, 2H), 1.96-1.81 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H). MS (ESI) m/z : [$(M+23)^+$, 180.2]。

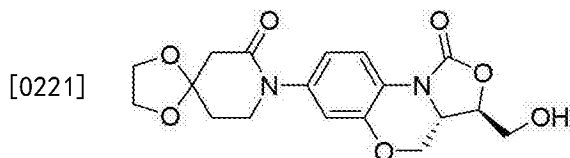
[0216] (b) (3R,3aS)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0218] 以1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-7-酮(0.46g, 2.899mmol),化合物A(与实施例1中的化合物A相同)(1.00g, 2.415mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.15g, 0.169mmol), Xantphos(0.14g, 0.242mmol), 碳酸铯(1.96g, 6.038mmol)为原料,二氧六环做溶剂,按实施例1中(a)所述方法制备,得金黄色固体0.43g,收率36.3%。

[0219] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.98 (m, 1H), 6.92-6.89 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.31-4.23 (q, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.07-3.98 (q, $J=5.3\text{Hz}$, 4H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.72-3.64 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 2.80-2.76 (s, 2H), 2.14-2.07 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 0.94-0.85 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 9H), 0.13-0.06 (m, 6H). MS (ESI) m/z : [$(M+1)^+$, 491.4]。

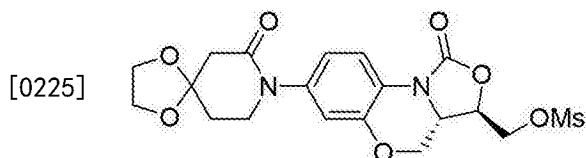
[0220] (c) (3R,3aS)-3-(羟甲基)-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0222] 以化合物(3R,3aS)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(0.43g, 0.876mmol), TBAF(0.46g, 1.753mmol)为原料, DCM作溶剂, 按实施例1中(b)所述方法制备, 得白色固体0.31g, 收率94.0%。

[0223] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.08-7.97 (m, 1H), 6.91-6.90 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 4.50-4.42 (dd, $J=10.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.27 (dt, $J=7.0, 4.3\text{Hz}$, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H), 4.08-3.97 (tdd, $J=7.0, 3.9, 1.9\text{Hz}$, 4H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.81-2.73 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 2H), 1.01-0.94 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : [$M+1$] $^+$, 377.3。

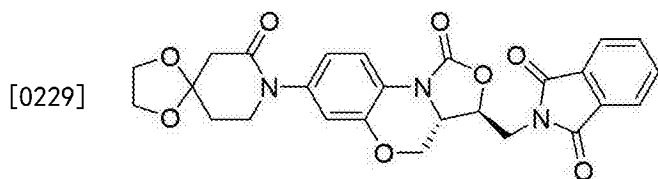
[0224] (d) ((3R,3aS)-1-氧代-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基甲磺酸酯



[0226] 以化合物(3R,3aS)-3-(羟甲基)-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(0.31g, 0.824mmol)、MsCl(0.14g, 1.235mmol)、 Et_3N (0.17g, 1.648mmol)为原料, DCM作为溶剂, 按照实施例1中(c)所述方法制备, 得白色固体0.31g, 收率:82.8%。

[0227] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.04-7.96 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 6.96-6.87 (m, 4H), 4.58-4.47 (m, 8H), 4.14-4.08 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 7H), 3.97-3.86 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 2H), 3.72-3.63 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 4H), 3.17-3.11 (s, 6H), 2.81-2.76 (s, 4H), 2.16-2.06 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 4H). MS (ESI) m/z : [$M+23$] $^+$, 477.3。

[0228] (e) 2-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

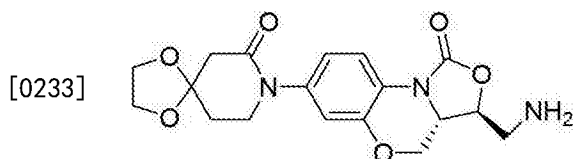


[0230] 以化合物((3R,3aS)-1-氧代-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基甲磺酸酯(0.31g, 0.682mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾盐(0.19g, 1.023mmol)为原料, DMF作溶剂, 按照实施例1中(d)所述方法制备, 得白色固体0.22g, 收率63.8%。

[0231] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.94 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.83-7.73 (dd, $J=5.4, 3.0\text{Hz}$, 2H), 6.93-6.89 (s, 1H), 6.89-6.86 (s, 1H), 4.70-4.59 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.41 (dt, $J=10.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H), 4.11-4.06 (s, 1H), 4.05-3.96 (m, 4H),

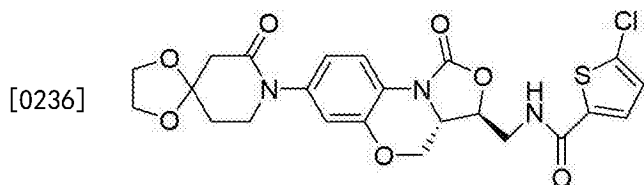
3.93-3.82 (t, J=10.3Hz, 1H), 3.82-3.74 (t, J=6.9Hz, 1H), 3.70-3.64 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.79-2.75 (s, 2H), 2.14-2.06 (t, J=6.2Hz, 2H). MS (EI) m/z: (M⁺, 505)。

[0232] (f) (3S, 3aS)-3-(氨甲基)-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0234] 以化合物2-(((3S, 3aS)-1-氧代-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.21g, 0.415mmol)、甲胺醇(0.03g, 0.830mmol)为原料,乙醇作溶剂,按照实施例1中(e)所述方法制备,得白色固体0.12g,收率76.9%。

[0235] (g) 5-氯-N-(((3S, 3aS)-1-氧代-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺

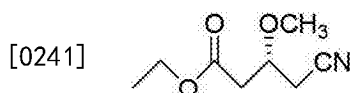


[0237] 将化合物(3S, 3aS)-3-(氨甲基)-7-(7-氧代-1,4-二氧-8-氮杂螺[4.5]庚-8-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(0.12g, 0.320mmol)溶于DCM(10ml)与DMF(2ml)的混合溶剂中,加入5-氯噻吩-2-羧酸(0.08g, 0.480mmol), Et₃N(0.10g, 0.960mmol),冰浴条件下加入HATU(0.22g, 0.576mmol),室温搅拌3h, TLC(DCM/MeOH=10/1)监测反应,待反应完成后,加入20ml水,EA萃取(20ml×3),合并有机相,分别用水、饱和食盐水洗涤两次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除溶剂,柱层析(DCM/MeOH=50/1),得白色固体0.11g,收率66.2%。

[0238] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.06-8.97 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.74-7.68 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.24-7.19 (d, J=3.9Hz, 1H), 6.91-6.85 (h, J=2.3Hz, 2H), 4.64-4.57 (q, J=5.5Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 4H), 3.75-3.70 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.63-3.56 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.64-2.62 (s, 2H), 2.09-2.01 (t, J=6.3Hz, 2H). MS (ESI) m/z: [(M+23)⁺, 542.4]。

[0239] 实施例12、5-氯-N-(((3S, 3aS)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-噻吩-2-甲酰胺(化合物12)的制备

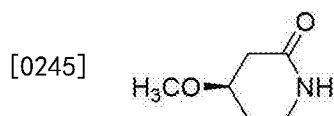
[0240] (a) (R)-4-氰基-3-甲氧基丁酸乙酯



[0242] 将(R)-4-氰基-3-羟基丁酸乙酯(1.5g, 9.54mmol)溶解在碘甲烷(20ml)中,加入氧化银固体(3.3g, 14.32mmol),室温搅拌过夜, TLC(PE/EA=2/1)监测反应,待反应完成后,过滤除去氧化银固体,蒸除溶剂,柱层析(PE/EA=10/1),得无色透明液体1.0g,收率63.1%。

[0243] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.22-4.11 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.86 (tt, $J=6.3, 5.4\text{Hz}$, 0H), 3.49-3.40 (s, 2H), 2.80-2.54 (m, 2H), 1.34-1.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H). MS (ESI) m/z : [$M+1$] $^+$, 172.2].

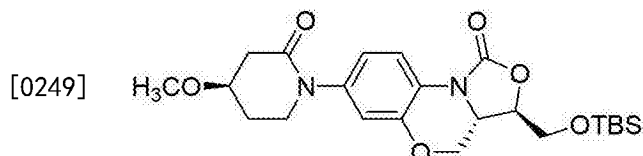
[0244] (b) (R)-4-甲氧基哌啶-2-酮



[0246] 将(R)-4-氧基-3-甲氧基丁酸乙酯(1.0g, 5.84mmol)溶于甲醇(20ml)中,加入 $\text{PtO}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.16g, 0.584mmol),氢气加压(50psi)反应20h, TLC(DCM/MeOH=10/1)监测反应,待反应完成后,过滤,旋干,柱层析(DCM/MeOH=50/1),得无色透明液体0.5g,收率66.3%。

[0247] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.15 (s, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.35-3.30 (s, 3H), 3.24-3.13 (dddd, $J=11.9, 6.7, 5.2, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.61-2.33 (m, 2H), 1.98-1.77 (m, 2H). MS (ESI) m/z : [$M+23$] $^+$, 152.2].

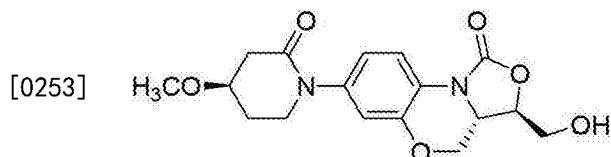
[0248] (c) (3R, 3aS)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0250] 以化合物(R)-4-甲氧基哌啶-2-酮(0.98g, 7.62mmol), 化合物A(与实施例1中相同)(2.63g, 6.35mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.29g, 0.318mmol), Xantphos(0.29g, 0.508mmol), 碳酸铯(4.14g, 12.7mmol)为原料, 二氧六环做溶剂, 按实施例1中(a)所述方法制备, 得金黄色油状液体1.5g, 收率51.1%。

[0251] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.12-7.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.79 (m, 2H), 4.51-4.40 (dd, $J=10.5, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.21 (q, $J=5.0, 4.3\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.07 (ddd, $J=9.8, 6.5, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.68 (m, 5H), 3.65-3.47 (dd, $J=12.1, 6.0\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.33 (s, 3H), 2.89-2.54 (m, 2H), 2.33-1.92 (m, 2H), 1.02-0.82 (s, 9H), 0.21-0.05 (s, 6H). MS (ESI) m/z : [$M+1$] $^+$, 463.5].

[0252] (d) (3R, 3aS)-3-(羟甲基)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮

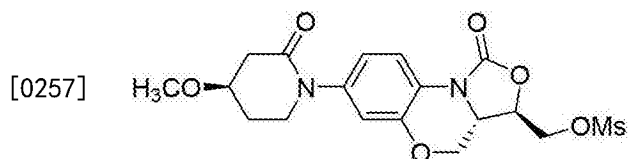


[0254] 以化合物(3R, 3aS)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(1.5g, 3.24mmol), TBAF(1.27g, 4.86mmol)为原料, DCM作溶剂, 按实施例1中(b)所述方法制备, 得白色固体0.85g, 收率75.0%。

[0255] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.10-7.87 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.77 (m, 2H), 4.52-4.39 (dd, $J=10.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.21 (dd, $J=7.9, 3.5\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.96-3.68

(m, 5H), 3.58-3.45 (dt, J=11.8, 5.4Hz, 1H), 3.46-3.34 (s, 3H), 3.00-2.95 (t, J=6.3Hz, 1H), 2.80-2.61 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H). MS (ESI) m/z: [(M+1)⁺, 349.4].

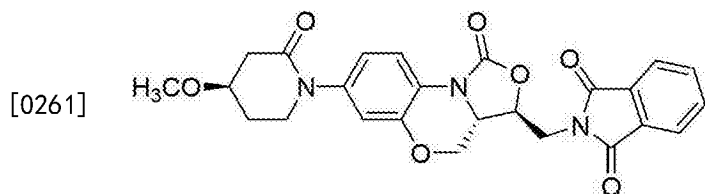
[0256] (e) (3R, 3aS)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基-甲磺酸酯



[0258] 以化合物(3R, 3aS)-3-(羟甲基)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(0.85g, 2.440mmol)、MsCl(0.42g, 3.660mmol)、Et₃N(4.93g, 4.880mmol)为原料, DCM作为溶剂, 按照实施例1中(c)所述方法制备, 得白色固体0.89g, 收率85%。

[0259] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.96 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 4.59-4.44 (m, 3H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.84-3.75 (tq, J=8.5, 4.8, 4.0Hz, 2H), 3.56-3.47 (dt, J=11.8, 5.6Hz, 1H), 3.44-3.40 (s, 3H), 3.17-3.12 (s, 3H), 2.83-2.62 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 1H). MS (ESI) m/z: [(M+1)⁺, 427.4].

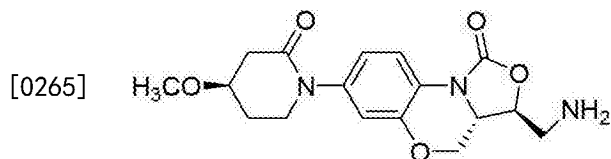
[0260] (f) 2-(((3S, 3aS)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-异吲哚啉-1,3-二酮



[0262] 以化合物(3R, 3aS)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基-甲磺酸酯(0.89g, 2.087mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾盐(0.58g, 3.130mmol)为原料, DMF作溶剂, 按照实施例1中(d)所述方法制备, 得白色固体0.79g, 收率80%。

[0263] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.95 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.94-7.90 (dd, J=5.5, 3.0Hz, 2H), 7.82-7.78 (dd, J=5.4, 3.1Hz, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 4.69-4.63 (q, J=6.6Hz, 1H), 4.51-4.45 (dd, J=10.6, 3.1Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 3H), 3.93-3.86 (t, J=10.3Hz, 1H), 3.83-3.74 (dt, J=12.2, 4.3Hz, 2H), 3.55-3.47 (dt, J=11.8, 5.7Hz, 1H), 3.44-3.39 (s, 3H), 2.83-2.62 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H). MS (ESI) m/z: [(M+1)⁺, 478.2].

[0264] (g) (3S, 3aS)-3-(氨基)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-3,3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮

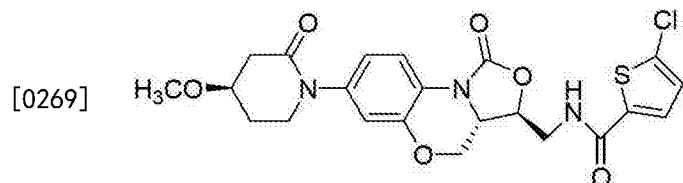


[0266] 以化合物2-(((3S, 3aS)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-异吲哚啉-1,3-二酮(0.79g, 1.655mmol)、甲胺醇(0.15g, 4.963mmol)为原料, 乙醇作溶剂, 按照实施例1中(e)操作, 得白

色固体0.45g,收率78.0%。

[0267] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.54-4.48 (dd, $J=10.5, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.27 (q, $J=5.8, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.02 (ddd, $J=10.0, 6.9, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.87 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.74 (ddt, $J=12.3, 8.5, 4.2\text{Hz}$, 2H), 3.22-3.06 (qd, $J=13.7, 5.0\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.61 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[(M+1)^+, 348.4]$ 。

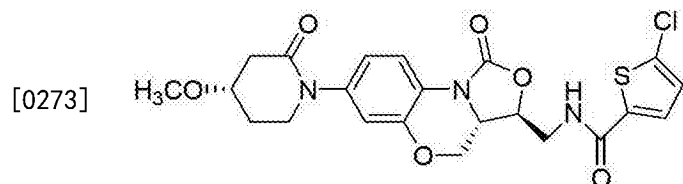
[0268] (h) 5-氯-N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-噻吩-2-甲酰胺



[0270] 以化合物(3S,3aS)-3-(氨甲基)-7-((R)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-3,3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(0.45g, 1.295mmol)、5-氯噻吩-2-羧酸(0.32g, 1.943mmol), HATU(0.98g, 2.590mmol), Et_3N (0.39g, 3.885mmol)为原料, DCM作溶剂, 按照实施例11中(g)所述方法制备, 得白色固体0.43g, 收率67.8%。

[0271] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.87 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.50 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.36 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.78 (m, 3H), 4.51-4.30 (m, 2H), 4.05-3.89 (ddd, $J=10.2, 7.2, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.66 (m, 5H), 3.57-3.45 (dt, $J=11.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.38 (s, 3H), 2.89-2.53 (m, 2H), 2.23-1.95 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[(M+1)^+, 492.4]$ 。

[0272] 实施例13、5-氯-N-(((3S,3aS)-7-((S)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-噻吩-2-甲酰胺(化合物13)的制备

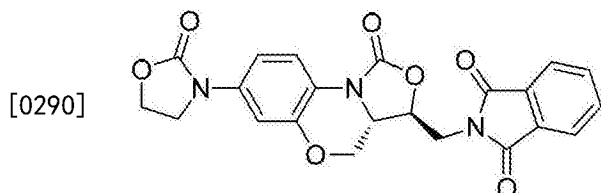


[0274] 以化合物(S)-4-氰基-3-甲氧基丁酸乙酯为原料, 按照实施例12中所述方法制备, 得到化合物5-氯-N-(((3S,3aS)-7-((S)-4-甲氧基-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-噻吩-2-甲酰胺。

[0275] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.22-7.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.45 (s, 1H), 7.44-7.35 (s, 1H), 7.00-6.68 (m, 3H), 4.50-4.35 (t, $J=11.8\text{Hz}$, 2H), 4.04-3.94 (s, 1H), 3.88-3.69 (m, 5H), 3.46-3.38 (s, 3H), 2.88-2.56 (m, 2H), 2.23-2.09 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H). MS (ESI) m/z : $[(M+1)^+, 492.4]$ 。

[0276] 实施例14、5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代噁唑-3-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物14)的制备

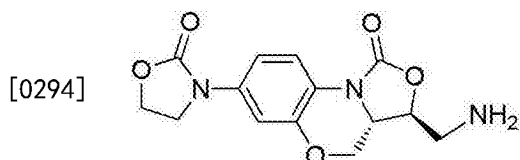
[0277] (a) (3R,3aS)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-7-(2-氧代噁唑-3-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0291] 以化合物((3R,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代噁唑-3-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基甲磺酸酯(0.36g,0.947mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾盐(0.26g,185.22mmol)为原料,DMF作溶剂,按实施例1中(d)所述方法制备,得白色固体0.26g,收率63.8%。

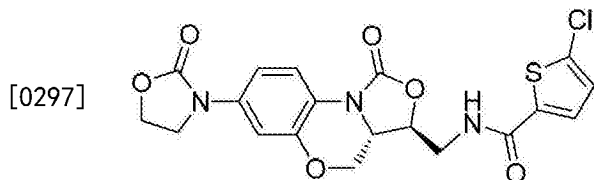
[0292] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.05-7.85 (m, 4H), 7.83-7.73 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.35-7.24 (s, 1H), 7.20-7.08 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.79-4.59 (m, 2H), 4.51-4.36 (t, J=7.9Hz, 2H), 4.24-3.92 (m, 6H). MS (EI) m/z: (M^+ , 435)。

[0293] (e) (3S,3aS)-3-(氨甲基)-7-(2-氧代噁唑-3-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0295] 以化合物2-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代噁唑-3-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)异吡啶啉-1,3-二酮(0.26g,0.586mmol)、甲胺醇(0.15g,4.686mmol)为原料,乙醇作溶剂,按实施例1中(e)所述方法制备,所得粗品不经纯化,直接投下步反应。

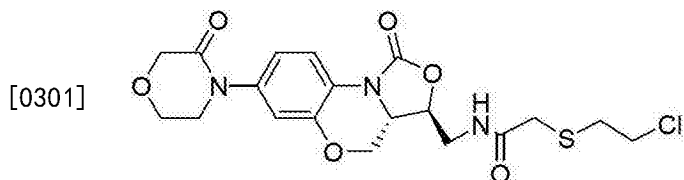
[0296] (f) 5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代噁唑-3-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺



[0298] 以化合物(3S,3aS)-3-(氨甲基)-7-(2-氧代噁唑-3-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮、5-氯噻吩-2-羧酸(0.12g,0.737mmol)、HATU(0.38g,0.982mmol)、 Et_3N (0.15g,1.473mmol)为原料,DCM(10ml)和DMF(2ml)为混合溶剂,按照实施例11中(g)所述方法制备,得白色固体0.17g,收率76.9%。

[0299] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.21-8.83 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.95-7.78 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.77-7.63 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.31-7.26 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.24-7.20 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.18-7.11 (dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 4.65-4.51 (m, 2H), 4.48-4.37 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.13-3.96 (m, 4H), 3.78-3.68 (d, J=5.7Hz, 2H). MS (EI) m/z: (M^+ , 449)。

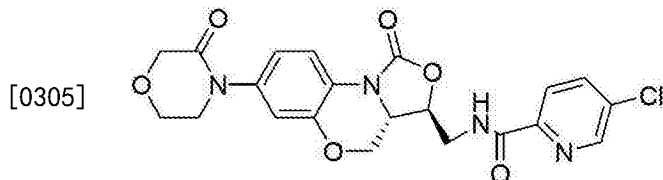
[0300] 实施例15、2-((2-氯乙基)硫基)-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)乙酰胺(化合物15)的制备



[0302] 以化合物2-((2-氯乙基)硫基)乙酸(58mg,0.377mmol)、化合物(3S,3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)的产物)(80mg,0.251mmol)、TEA(76.2mg,0.753mmol)、HATU(171mg,0.452mmol)为原料,按照实施例11中(g)所述方法制备,得到白色固体70mg,收率61.3%。

[0303] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.56-8.46 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.90-7.82 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.09-7.04 (s, 1H), 7.04-6.98 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.23-4.13 (s, 2H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.97-3.90 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.82-3.72 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.71-3.64 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.64-3.52 (qd, J=10.3, 7.2, 5.3Hz, 2H), 3.27-3.19 (s, 2H), 2.97-2.86 (t, J=7.5Hz, 2H). MS (EI) m/z: (M^+ , 455)。

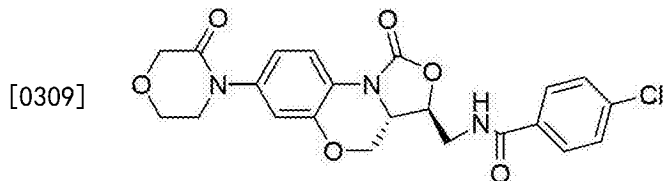
[0304] 实施例16、5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)吡啶甲酰胺(化合物16)的制备



[0306] 以化合物(3S,3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(60mg,0.188mmol)(实施例1步骤(e)的产物),5-氯吡啶-2-羧酸(36mg,0.225mmol)、HATU(107mg,0.282mmol)、TEA(38mg,0.376mmol)为原料,按实施例11中(g)所述方法制备,得到白色固体化合物74mg,收率:85.85%。

[0307] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.16 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 4.66 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.52 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.05 (t, J=9.9Hz, 1H), 3.95 (d, J=4.6Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (s, 2H). MS (EI) m/z: (M^+ , 458)。

[0308] 实施例17、4-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)苯甲酰胺(化合物17)的制备



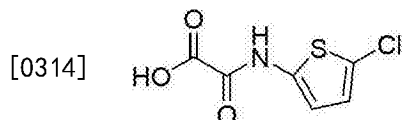
[0310] 以化合物(3S,3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)的产物)(60mg,0.188mmol),对氯苯甲酸(35mg,0.225mmol)、HATU(107mg,0.282mmol)、TEA(38mg,0.376mmol)为原料,按实施例11中(g)所述方法制备,得到白色固体化合物72mg,收率:83.68%。

[0311] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.87 (dd, J=13.0, 8.6Hz, 3H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.11-6.96 (m, 2H), 4.67-4.52 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (dt, J=19.5,

6.2Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.76 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H). MS (ESI) m/z: [(M+23)⁺, 480.1].

[0312] 实施例18、N¹-(5-氯噻吩-2-基)-N²-(((3S, 3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噻嗪-3-基)甲基)草酰胺(化合物18)的制备

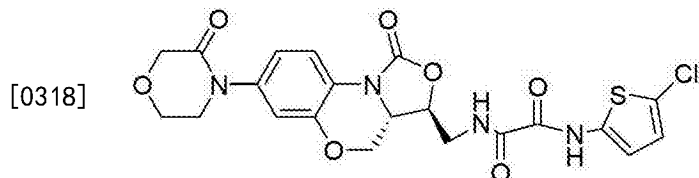
[0313] (a) 2-(5-氯噻吩-2-氨基)-2-草酸



[0315] 将化合物2-(5-氯噻吩-2-氨基)-2-草酸甲酯(108mg, 0.492mmol)溶于10ml DCM中, 加入KOH(42mg, 0.738mmol)的甲醇溶液5ml, 室温搅拌2h, 1N盐酸酸化后用EA萃取(15ml × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得白色固体82mg, 收率81.2%。

[0316] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.29 (s, 1H), 6.94 (d, J=4.2Hz, 1H), 6.84 (d, J=4.2Hz, 1H). MS (EI) m/z: [M⁺, 205].

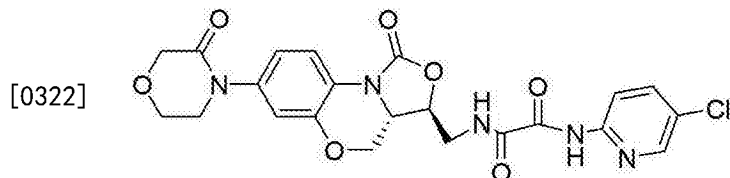
[0317] (b) N¹-(5-氯噻吩-2-基)-N²-(((3S, 3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噻嗪-3-基)甲基)草酰胺



[0319] 以化合物(3S, 3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a, 4-二氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噻嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)的产物)(60mg, 0.188mmol)、2-(5-氯噻吩-2-氨基)-2-草酸(47mg, 0.225mmol)、HATU(107mg, 0.282mmol)、TEA(38mg, 0.376mmol)为原料, DCM为溶剂, 按实施例11中(g)所述方法, 得白色固体71mg, 收率74.54%。

[0320] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.35 (s, 1H), 9.41 (t, J=6.2Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 6.95 (d, J=4.2Hz, 1H), 6.90 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.03 (t, J=10.2Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 4H). MS (EI) m/z: (M⁺, 506)。

[0321] 实施例19、N¹-(5-氯吡啶-2-基)-N²-(((3S, 3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噻嗪-3-基)甲基)草酰胺(化合物19)的制备

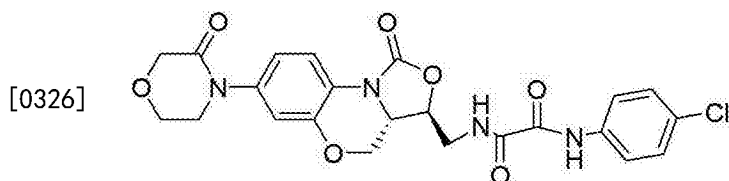


[0323] 以化合物(3S, 3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a, 4-二氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噻嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)的产物)(60mg, 0.188mmol)、2-(5-氯吡啶-2-氨基)-2-草酸(45mg, 0.225mmol)、HATU(107mg, 0.282mmol)、TEA(38mg, 0.376mmol)为原料, DCM为溶剂, 按实施例11中(g)所述方法, 得白色固体76mg, 收率80.59%。

[0324] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.37 (s, 1H), 9.46 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.53-8.44 (m, 1H), 8.14-7.98 (m, 2H), 7.86 (dd, J=6.0, 4.3Hz, 1H), 7.12-6.97 (m, 2H), 4.67-4.54 (m, 2H), 4.22-

4.11 (m, 3H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.96 (dd, J=5.9, 4.2Hz, 2H), 3.71 (dd, J=11.2, 7.5Hz, 4H). MS (ESI) m/z: [(M-1)⁺, 499.9].

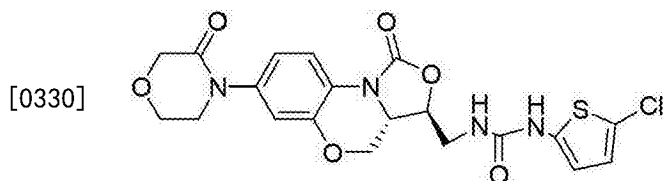
[0325] 实施例20、N¹-(4-氯苯基)-N²-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)草酰胺(化合物20)的制备



[0327] 以化合物(3S,3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)的产物)(60mg,0.188mmol)、2-(4-氯苯氨基)-2-草酸(45mg,0.225mmol)、HATU(107mg,0.282mmol)、TEA(38mg,0.376mmol)为原料,DCM为溶剂,按实施例11中(g)所述方法,得白色固体68mg,收率72.26%。

[0328] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.93-7.83 (m, 3H), 7.44 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 4.60 (dd, J=14.2, 8.4Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.11-3.91 (m, 3H), 3.70 (t, J=5.1Hz, 4H). MS (ESI) m/z: [(M+1)⁺, 501.2].

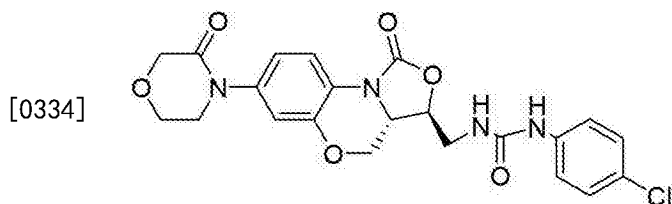
[0329] 实施例21、1-(5-氯噻吩-2-基)-3-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)脲(化合物21)的制备



[0331] 将化合物(3S,3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)的产物)(98mg,0.307mmol)溶于10ml DCM中,加入TEA(46mg,0.45mmol),Ar置换,冰浴条件下加入2-氯-5-噻吩异氰酸酯(58.8mg,0.368mmol),室温搅拌过夜。TLC(DCM/MeOH=10/1)监测反应,反应完全后,减压蒸除低沸溶剂,柱层析(DCM/MeOH=100/1),得87mg白色固体,收率:59.2%。

[0332] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.81-6.73 (m, 2H), 6.25 (d, J=4.1Hz, 1H), 4.54 (dd, J=12.1, 6.2Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.58 (t, J=5.4Hz, 2H). MS (ESI) m/z: [(M+23)⁺, 501.3].

[0333] 实施例22、1-(4-氯苯基)-3-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)脲(化合物22)的制备



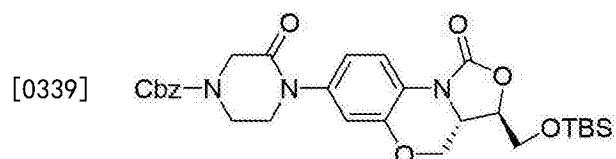
[0335] 以化合物(3S,3aS)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(e)的产物)(60mg,0.188mmol)、对氯苯基异氰酸酯

(35mg, 0.225mmol)、TEA(28mg, 0.282mmol)为原料,DCM为溶剂,按实施例21所述的方法,得白色化合物75mg,收率84.4%。

[0336] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.55 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.57 (s, 2H). MS (ESI) m/z: [(M+23) $^+$, 495.3]。

[0337] 实施例23、5-氯-N-(((3S, 3aS)-1-氧代-7-(2-氧代哌嗪-1-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物23)的制备

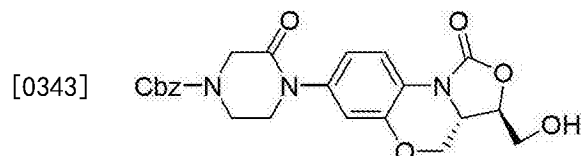
[0338] (a) 4-((3R, 3aS)-3-((叔丁基二甲基硅)氧基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯



[0340] 以化合物A(与实施例1中相同)(2g, 4.83mmol)、3-氧代哌嗪甲酸苄酯(1.7g, 7.25mmol)、碳酸铯(3.935g, 0.012mol)、Pd₂(dba)₃(0.31g, 0.338mmol)、Xantphos(0.28g, 0.483mmol)为原料,按照实施例1中(a)所述的方法制备,得白色固体1.049g,收率:38.2%。

[0341] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 5H), 6.94-6.86 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.46 (dd, J=10.5, 3.2Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.28 (dd, J=11.2, 4.8Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.91 (dd, J=8.2, 3.0Hz, 3H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (d, J=2.6Hz, 6H). MS (EI) m/z: (M $^+$, 567)。

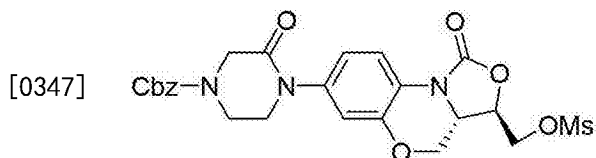
[0342] (b) 4-((3R, 3aS)-3-(羟甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯



[0344] 以化合物4-((3R, 3aS)-3-((叔丁基二甲基硅)氧基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯(1.049g, 1.85mmol)、四正丁基氟化铵(1M, 3.7ml)为原料,按照实施例1中(b)所述的方法制备,得到0.81g白色固体,收率96.68%。

[0345] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.92 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.47 (dd, J=10.6, 3.2Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 3H), 4.14 (ddd, J=10.1, 7.0, 3.2Hz, 1H), 3.95 (dd, J=12.3, 4.3Hz, 1H), 3.85 (ddd, J=16.2, 13.6, 7.2Hz, 4H), 3.71 (s, 2H). MS (EI) m/z: (M $^+$, 453)。

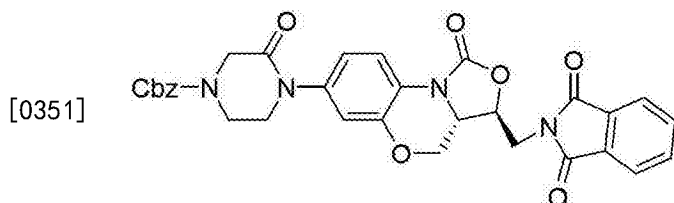
[0346] (c) 4-((3R, 3aS)-3-((甲磺酰氧基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯



[0348] 以化合物4-((3R,3aS)-3-(羟甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噻嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯(0.946g,2.088mmol)、甲磺酰氯(0.359g,3.13mmol)、TEA(0.422g,4.18mmol)为原料,按照实施例1中(c)所述的方法制备,得到白色固体0.916g,收率:82.52%。

[0349] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.91 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.87 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.47 (dd, $J=10.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.28 (m, 3H), 4.14 (ddd, $J=10.1, 7.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.95 (dd, $J=12.3, 4.3\text{Hz}$, 1H), 3.90 (ddd, $J=16.2, 13.6, 7.2\text{Hz}$, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.28 (s, 3H). MS (EI) m/z : (M^+ , 531)。

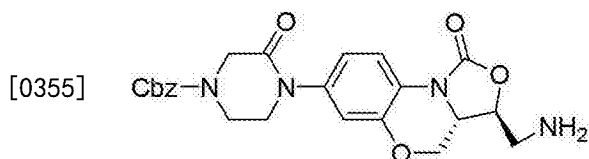
[0350] (d) 4-((3S,3aS)-3-((1,3-二氧代-异吲哚-2-基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噻嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯



[0352] 以化合物4-((3R,3aS)-3-((甲磺酰氧基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噻嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯(0.916g,1.725mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾(0.479g,2.558mmol)为原料,按照实施例1中(d)所述的方法制备,得到白色固体0.794g,收率:79.1%。

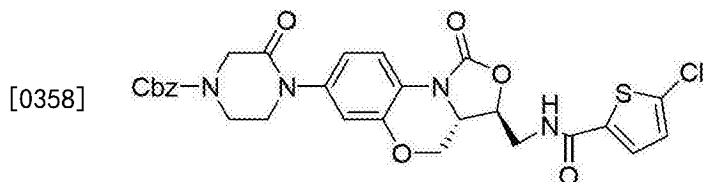
[0353] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J=5.3, 3.1\text{Hz}$, 2H), 7.78 (dd, $J=5.5, 3.1\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.32 (m, 5H), 6.95-6.86 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.64 (dd, $J=12.2, 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.47 (dd, $J=10.6, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.23 (dd, $J=14.3, 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.06 (ddd, $J=11.7, 8.7, 4.3\text{Hz}$, 2H), 3.92-3.81 (m, 3H), 3.70 (s, 2H). MS (EI) m/z : (M^+ , 582)。

[0354] (e) 4-((3S,3aS)-3-(氨基甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噻嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯



[0356] 以化合物4-((3S,3aS)-3-((1,3-二氧代-异吲哚-2-基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噻嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯(0.729g,1.25mmol)、甲胺醇溶液21ml为原料,按照实施例1中(e)所述的方法制备,所得粗品不经纯化,直接投下一步反应。

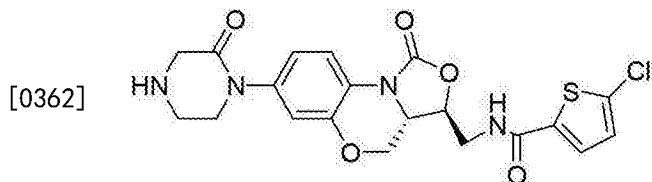
[0357] (f) 4-((3S,3aS)-3-((5-氯噻吩-2-酰胺)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噻嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯



[0359] 以上步粗品4-((3S,3aS)-3-(氨基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噻嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯、5-氯噻吩-2-甲酰氯(0.2g,1.1mmol)、TEA(0.186g,1.84mmol)为原料,按照实施例1中(f)所述的方法制备,得到白色化合物0.44g,两步收率:58.9%。

[0360] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.32 (m, 6H), 6.92-6.85 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.53 (dd, $J=10.5, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.50--4.42 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 5H), 3.70 (s, 2H). MS (ESI) m/z : (M^+ , 597)。

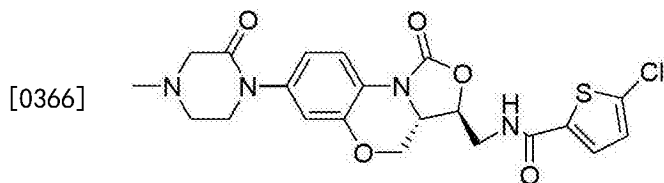
[0361] (g) 5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代哌嗪-1-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噻嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺



[0363] 化合物4-((3S,3aS)-3-((5-氯噻吩-2-酰胺)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噻嗪-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸苄酯(0.86g,1.45mmol)溶于20ml DCM中,冰浴冷却,加入二甲硫醚6.5ml,滴加三氟化硼乙醚溶液(1.84ml,14.47mmol) TLC (DCM/MeOH=10/1) 监测反应,待反应完成后,加入20ml水,分液,水相用DCM萃取(10ml \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,抽滤,蒸除溶剂,柱层析(DCM/MeOH=30/1),得到0.55g白色固体,收率82.6%。

[0364] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.72 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.55 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.00 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H). MS (ESI) m/z : [$M+1$] $^+$, 463.3]。

[0365] 实施例24、5-氯-N-(((3S,3aS)-7-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噻唑[3,4-d][1,4]噻嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物24)的制备

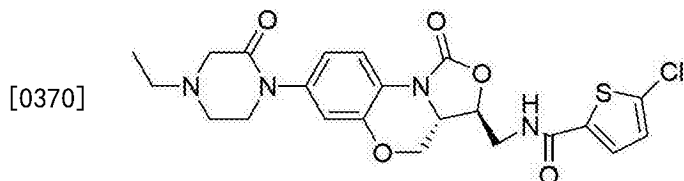


[0367] 将化合物22(78mg,0.168mmol)溶于10ml甲醇,加入37%的甲醛水溶液(21mg,0.253mmol),醋酸硼氢化钠(0.143g,0.674mmol),TLC (DCM/MeOH=10/1) 监测反应,待反应完成后,加入10ml水,EA萃取(10ml \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂,柱层析(DCM/MeOH=30/1),得到56g白色固体,收率69.8%。

[0368] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=6.2, 4.0\text{Hz}$, 3H), 6.79 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.49 (ddd, $J=16.7, 10.4, 4.5\text{Hz}$, 2H), 4.04-3.94 (m,

1H), 3.92-3.74 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.44 (s, 3H) MS (EI) m/z: (M^+ , 476)。

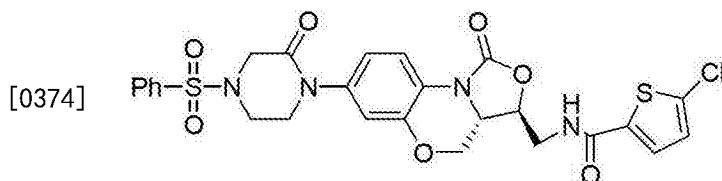
[0369] 实施例25、5-氯-N-(((3S,3aS)-7-(4-乙基-2-氧代哌嗪-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物25)的制备



[0371] 将化合物22 (40mg, 0.086mmol), 乙醛 (5.7mg, 0.13mmol), 醋酸硼氢化钠 (74mg, 0.35mmol), 按照实施例24所述方法制备, 得到26mg白色固体, 收率62.3%。

[0372] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 4.45 (dd, $J=13.7, 8.2\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.88-3.72 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.53 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.14 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H). MS (EI) m/z: (M^+ , 490)。

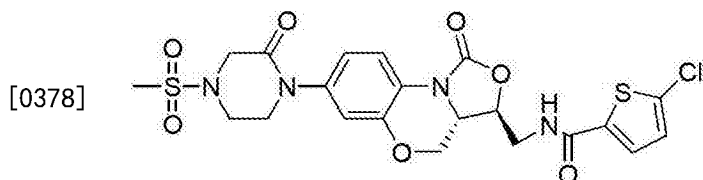
[0373] 实施例26、5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代-4-(苯磺酰基)哌嗪-1-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物26)的制备



[0375] 将化合物22 (40mg, 0.086mmol) 溶于5ml DMF中, 冰浴冷却, 加入TEA (16.7mg, 0.156mmol), 缓慢滴加苯磺酰氯 (18.3mg, 0.104mmol), 撤去冰浴反应3h, TLC (DCM/MeOH=10/1) 监测反应, 待反应完成后, 加入10ml水, EA萃取 (8ml \times 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 柱层析 (DCM/MeOH=50/1), 得到白色固体30mg, 收率: 57.6%。

[0376] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (s, 1H), 7.77 (dd, $J=27.8, 19.6\text{Hz}$, 7H), 7.19 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.73 (s, 5H), 3.60 (s, 3H). MS (EI) m/z: (M^+ , 490)。

[0377] 实施例27、5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-氧代-4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物27)的制备

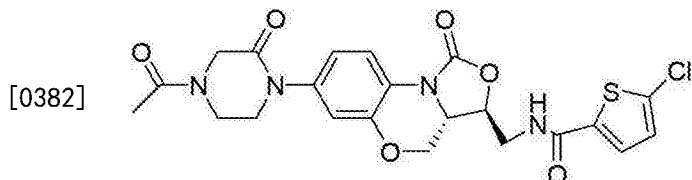


[0379] 将化合物22 (40mg, 0.086mmol) 溶于5ml DMF中, 冰浴冷去, 加入TEA (16.7mg, 0.156mmol), 缓慢滴加甲磺酰氯 (11.9mg, 0.104mmol), 按照实施例26所述方法制备, 得到白色固体40mg, 收率: 85.6%。

[0380] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=$

4.1Hz, 1H), 7.21 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 4.58 (dd, J=15.7, 7.0Hz, 2H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.73 (q, J=4.9Hz, 4H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.05 (s, 3H). MS (EI) m/z: (M^+ , 540)。

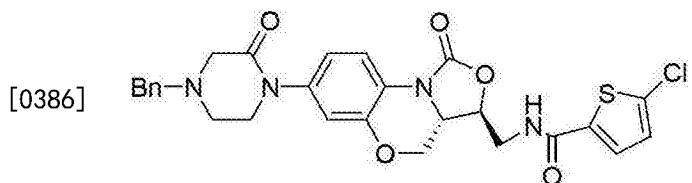
[0381] 实施例28、N-(((3S, 3aS)-7-(4-乙酰基-2-氧代哌嗪-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺(化合物28)的制备



[0383] 将化合物22(40mg, 0.086mmol)溶于5ml DMF中, TEA(16.7mg, 0.156mmol), 乙酰氯(18.3mg, 0.104mmol), 按照实施例26所述方法制备, 得到白色固体27mg, 收率: 62%。

[0384] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.99 (t, J=9.2Hz, 1H), 7.35 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.04-6.82 (m, 4H), 4.59-4.44 (m, 2H), 4.34 (d, J=38.9Hz, 2H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.85 (d, J=10.5Hz, 4H), 3.71 (dd, J=20.5, 15.1Hz, 2H), 2.16 (s, 3H). MS (EI) m/z: (M^+ , 504)。

[0385] 实施例29、N-(((3S, 3aS)-7-(4-苄基-2-氧代哌嗪-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺(化合物29)的制备

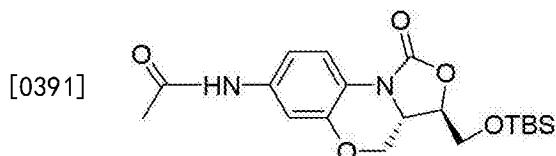


[0387] 将化合物22(30mg, 0.065mmol)溶于5ml DMF中, TEA(13mg, 0.13mmol), 苄溴(11.1mg, 0.065mmol), 按照实施例26所述方法制备, 得到白色固体28mg, 收率: 78%。

[0388] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.34 (t, J=4.2Hz, 5H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.04 (t, J=5.9Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 3H), 4.45 (ddd, J=17.0, 10.9, 4.3Hz, 2H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.86-3.69 (m, 3H), 3.63 (d, J=8.7Hz, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.80 (t, J=5.3Hz, 2H). MS (EI) m/z: (M^+ , 552)。

[0389] 实施例30、5-氯-N-(((3S, 3aS)-7-(N-甲基乙酰胺)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物30)的制备

[0390] (a) N-(((3R, 3aS)-3-(((叔丁基二甲基硅)氧基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-基)-乙酰胺

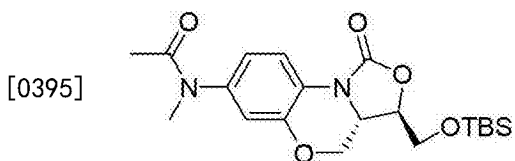


[0392] 以化合物A(与实施例1中相同)(1g, 2.42mmol)、乙酰胺(0.214g, 3.62mmol)、碳酸铯(1.967g, 6.04mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.155g, 0.169mmol)、Xantphos(0.14g, 0.242mmol)为原料, 按照实施例1中(a)所述的方法制备, 得到白色固体0.687g, 收率: 72.56%。

[0393] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.88 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 4.44 (dd, J=10.5, 3.2Hz, 1H), 4.27 (td, J=6.0, 4.1Hz, 1H), 4.09

(ddd, $J=9.8, 6.5, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.98–3.83 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 0.89 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 9H), 0.10 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 6H). MS (EI) m/z : (M^+ , 392)。

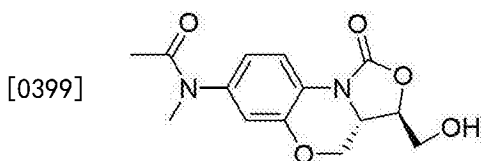
[0394] (b) N-((3R, 3aS)-3-(((叔丁基二甲基硅)氧基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-基)-N-甲基乙酰胺



[0396] 将化合物N-((3R, 3aS)-3-(((叔丁基二甲基硅)氧基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-基)-乙酰胺(0.685g, 1.747mmol)溶于20ml THF中,冰盐浴冷却,加入60%NaH(0.14g, 3.495mmol),撤去冰浴,室温搅拌30min,冰盐浴冷却,缓慢滴加碘甲烷(0.496g, 3.495mmol),撤去冰浴,室温搅拌3h, TLC(PE/EA=1/1)监测反应,待反应完成后,加入10ml水淬灭,EA萃取(10ml \times 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂,柱层析(PE/EA=3/1),得到白色固体0.618g,收率:87.11%。

[0397] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.49 (dd, $J=10.5, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.30 (dd, $J=10.1, 5.8\text{Hz}$, 1H), 4.13 (ddd, $J=9.8, 6.5, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.98–3.85 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 6H). MS (EI) m/z : (M^+ , 406)。

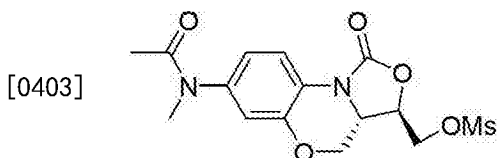
[0398] (c) N-((3R, 3aS)-3-(羟甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-基)-N-甲基乙酰胺



[0400] 以N-((3R, 3aS)-3-(((叔丁基二甲基硅)氧基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-基)-N-甲基乙酰胺(0.617g, 1.52mmol)、TBAF(1M, 2ml)为原料,按照实施例1中(b)所述的方法制备,得到白色固体0.384g,收率:86.53%。

[0401] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.05–6.91 (m, 2H), 5.32 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.62–4.50 (m, 1H), 4.45 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.82–3.62 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). MS (EI) m/z : (M^+ , 292)。

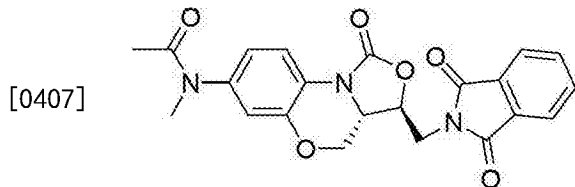
[0402] (d) ((3R, 3aS)-7-(N-甲基乙酰胺)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲磺酸甲酯



[0404] 以化合物N-((3R, 3aS)-3-(羟甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-基)-N-甲基乙酰胺(0.384g, 1.315mmol)、甲磺酰氯(0.181g, 1.578mmol)、TEA(0.266g, 2.63mmol)为原料,按照实施例1中(c)所述的方法制备,得到白色固体0.45g,收率92.48%。

[0405] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.90–6.81 (m, 2H), 4.61–4.53 (m, 4H), 4.16 (s, 1H), 3.95 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). MS (EI) m/z : (M^+ , 370)。

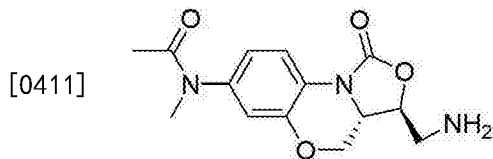
[0406] (e) N-((3S, 3aS)-3-((1, 3-二氧代-异吲哚-2-基)甲基)-1-氧代-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-7-基)-N-甲基乙酰胺



[0408] 以化合物((3R, 3aS)-7-(N-甲基乙酰胺)-1-氧代-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-3-基)甲磺酸甲酯(0.45g, 1.216mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾(0.338g, 1.824mmol)为原料,按实施例1中(d)所述的方法制备,得到白色固体0.4g,收率:78.13%。

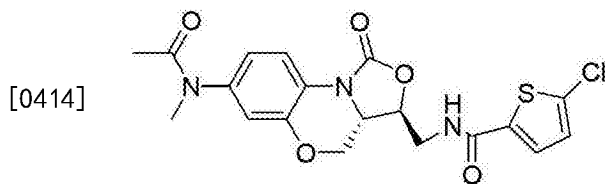
[0409] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (ddd, $J=17.8, 10.0, 7.3\text{Hz}$, 5H), 7.09–6.91 (m, 2H), 4.70 (dd, $J=18.5, 8.4\text{Hz}$, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.09 (dd, $J=18.0, 7.4\text{Hz}$, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). MS (EI) m/z : (M^+ , 421)。

[0410] (f) N-((3S, 3aS)-3-(氨基甲基)-1-氧代-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-7-基)-N-甲基乙酰胺



[0412] 以化合物N-((3S, 3aS)-3-((1, 3-二氧代-异吲哚-2-基)甲基)-1-氧代-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-7-基)-N-甲基乙酰胺(0.4g, 0.95mmol)、甲胺醇溶液10ml为原料,按实施例1中(e)所述的方法制备,所得粗品直接投下步反应。

[0413] (g) 5-氯-N-(((3S, 3aS)-7-(N-甲基乙酰胺)-1-氧代-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺

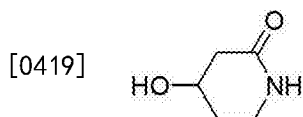


[0415] 以上步粗品N-((3S, 3aS)-3-(氨基甲基)-1-氧代-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-7-基)-N-甲基乙酰胺、5-氯-噻吩-2-甲酰氯(0.206g, 1.14mmol)为原料,按照实施例1中(f)所述方法制备,得到化合物0.316g,收率:76.33%(两步一起)。

[0416] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (ddd, $J=17.8, 10.0, 7.3\text{Hz}$, 5H), 7.09–6.91 (m, 2H), 4.70 (dd, $J=18.5, 8.4\text{Hz}$, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.09 (dd, $J=18.0, 7.4\text{Hz}$, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). MS (EI) m/z : (M^+ , 435)。

[0417] 实施例31、5-氯-N-(((3S, 3aS)-7-((R)-4-羟基-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噻唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-3-基)甲基)-噻吩-2-甲酰胺(化合物31)的制备

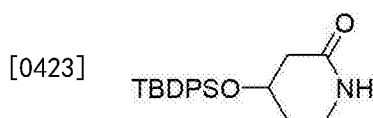
[0418] (a) (±) 4-羟基哌啶-2-酮



[0420] 将2,4-哌啶二酮(1.0g, 8.84mmol)溶于MeOH中, 0℃下加入NaBH₄(0.5g, 13.26mmol), 0℃搅拌30min后, 置于室温后搅拌1h, TLC(DCM/MeOH)跟踪反应, 待反应完全后, 加水淬灭, 旋干柱层析, 得到白色固体粉末0.8g, 产率80.0%。

[0421] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.52-7.28 (s, 1H), 5.06-4.78 (d, J=3.5Hz, 1H), 4.03-3.78 (dp, J=7.2, 3.9, 3.3Hz, 1H), 3.28-3.14 (m, 1H), 3.09-2.91 (dtt, J=7.4, 5.2, 2.2Hz, 1H), 2.42-2.25 (dd, J=17.1, 4.7Hz, 1H), 2.13-1.93 (dd, J=17.1, 6.1Hz, 1H), 1.83-1.66 (ddt, J=12.7, 7.9, 3.6Hz, 1H), 1.69-1.47 (dt, J=13.2, 6.4Hz, 1H). MS (ESI) m/z: [(M+1)⁺, 117.1]。

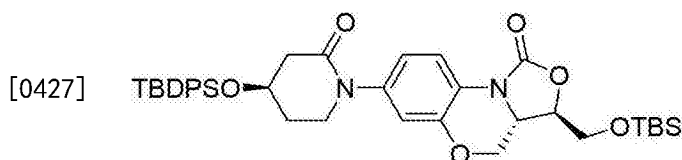
[0422] (b) (±)4-(叔丁基二苯基硅氧基)哌啶-2-酮



[0424] 将(±)4-羟基哌啶-2-酮(0.80g, 6.94mmol)溶于DMF中, 加入DMAP(0.085g, 0.694mmol)和咪唑(0.92g, 13.88mmol), 搅拌均匀后加入溶有TBDS-Cl(2.3g, 8.33mmol)的THF溶液, 室温搅拌过夜。反应完毕后, 旋干, 柱层析, 得无色油状液体0.65g, 产率60%。

[0425] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.70-7.49 (m, 4H), 7.53-7.30 (m, 6H), 4.24-4.09 (dt, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 3.62-3.49 (dt, J=13.0, 6.7Hz, 1H), 3.20-3.08 (dtd, J=11.7, 5.6, 2.3Hz, 1H), 2.51-2.35 (d, J=4.8Hz, 2H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.17-1.00 (s, 9H). MS (ESI) m/z: [(M+1)⁺, 158.3]

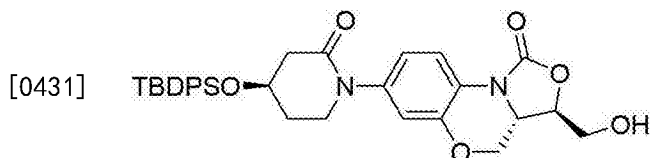
[0426] (c) (3R, 3aS)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0428] 以化合物A(与实施例1中相同)(0.91g, 2.21mmol), (±)4-(叔丁基二苯基硅氧基)哌啶-2-酮(0.65g, 1.84mmol)、碳酸铯(1.50g, 4.60mmol)、Pd₂(dba)₃(0.12g, 0.129mmol)、Xantphos(0.106g, 0.184mmol)为原料, 1,4-二氧六环为溶剂, 按照实施例1中(a)所示方法制备, 得到金黄色固体0.78g, 收率61.4%。

[0429] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.05-7.99 (m, 1H), 7.72-7.63 (ddt, J=8.1, 6.3, 1.7Hz, 4H), 7.49-7.35 (m, 6H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.89-6.86 (t, J=1.8Hz, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 9H), 0.16-0.06 (m, 6H), 4.51-4.39 (ddd, J=10.3, 3.1, 1.4Hz, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 4.17-4.05 (ddt, J=8.1, 5.1, 1.5Hz, 1H), 3.94-3.90 (dd, J=4.7, 1.7Hz, 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 2.67-2.54 (d, J=4.6Hz, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.12-1.06 (d, J=1.6Hz, 9H). MS (ESI) m/z: [(M+1)⁺, 687.4]。

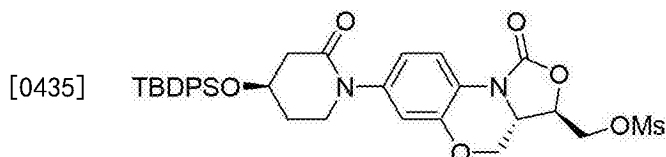
[0430] (d) (3R, 3aS)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-3-(羟甲基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0432] 将化合物(3R,3aS)-3-((叔丁基二苯基硅氧基)甲基)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(0.78g, 1.135mmol)溶于THF中,加入BCl₃的二氯甲烷溶液(1M,6.81ml,6.81mmol),室温搅拌24h,旋干柱层析,得淡黄色固体0.56g,产率86.0%。

[0433] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.06-8.00(d,J=8.3Hz,1H),7.73-7.60(ddd,J=8.0,4.9,1.7Hz,4H),7.50-7.35(ddd,J=12.5,8.4,6.6Hz,6H),6.91-6.84(m,2H),4.51-4.44(dd,J=10.5,3.1Hz,1H),4.37-4.30(dt,J=8.1,4.0Hz,1H),4.30-4.23(m,1H),4.19-4.09(ddd,J=10.1,6.8,3.1Hz,1H),4.00-3.93(m,1H),3.93-3.88(m,1H),3.88-3.81(m,2H),3.47-3.37(dt,J=11.1,5.1Hz,1H),2.67-2.56(d,J=4.7Hz,2H),1.95-1.87(q,J=5.7,5.2Hz,2H),1.13-0.98(s,9H).MS(ESI)m/z:[(M+1)⁺,573.2]。

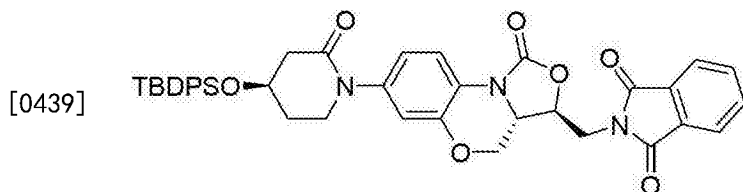
[0434] (e)((3R,3aS)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基-甲磺酸酯



[0436] 以化合物(3R,3aS)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-3-(羟甲基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(0.56g,1.002mmol)、MsCl(0.14g,1.203mmol)、Et₃N(0.20g,2.004mmol)为原料,DCM作为溶剂,按照实施例1中(c)所述方法制备,得白色固体0.61g,产率96.2%。

[0437] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.13-7.85(d,J=9.3Hz,1H),7.79-7.58(ddd,J=7.9,5.0,1.7Hz,4H),7.55-7.31(dq,J=8.3,6.6Hz,6H),7.02-6.78(m,2H),4.69-4.44(m,4H),4.34-4.19(s,1H),4.13-4.01(s,1H),3.97-3.84(m,2H),3.49-3.35(m,1H),3.18-3.05(s,3H),2.71-2.55(d,J=4.8Hz,2H),2.11-1.84(d,J=5.3Hz,2H),1.20-0.98(s,9H).MS(ESI)m/z:[(M+1)⁺,651.4]。

[0438] (f)2-(((3S,3aS)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-异吲哚啉-1,3-二酮

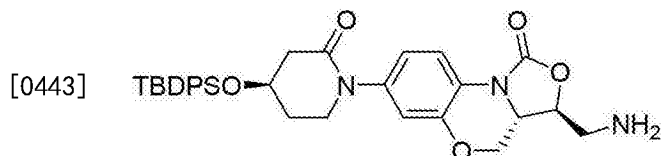


[0440] 以化合物((3R,3aS)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基-甲磺酸酯(0.61g,1.342mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾盐(0.37g,2.013mmol)为原料,DMF作溶剂,按照实施例1中(d)所述方法制备,得白色固体0.38g,产率58.7%。

[0441] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.00-7.93(m,1H),7.93-7.84(m,2H),7.81-7.73(dd,J=

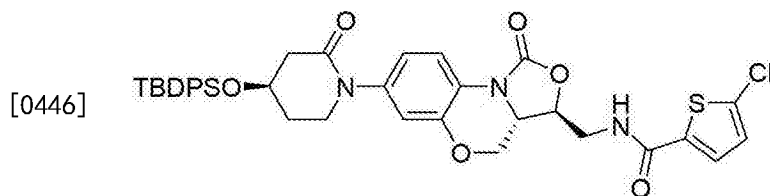
5.5, 3.0Hz, 2H), 7.71-7.63 (tt, J=6.6, 1.5Hz, 4H), 7.55-7.35 (m, 6H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.87-6.85 (s, 1H), 4.69-4.59 (td, J=6.6, 5.1Hz, 1H), 4.51-4.42 (dd, J=10.6, 3.1Hz, 1H), 4.29-4.24 (dt, J=5.8, 2.6Hz, 1H), 4.24-4.18 (t, J=7.1Hz, 1H), 2.67-2.52 (d, J=4.4Hz, 2H), 1.13-1.02 (s, 9H), 1.94-1.83 (m, 2H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.94-3.77 (m, 2H), 3.45-3.36 (dt, J=12.1, 5.2Hz, 1H). MS (ESI) m/z: [(M+1)⁺, 702.5].

[0442] (g) (3S, 3aS)-3-(氨基甲基)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-3,3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0444] 以化合物2-(((3S, 3aS)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-异吲哚啉-1,3-二酮 (0.38g, 0.541mmol)、甲胺醇溶液 (0.034g, 1.083mmol) 为原料, 乙醇作溶剂, 按照实施例1中 (e) 所述方法制备, 得白色固体0.24g, 收率77.7%。

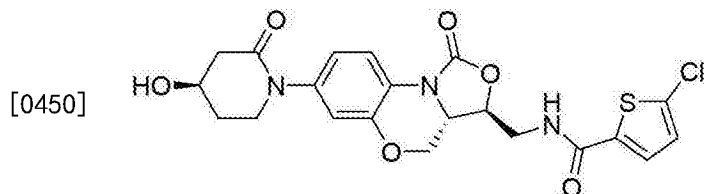
[0445] (h) N-(((3S, 3aS)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺



[0447] 以化合物 (3S, 3aS)-3-(氨基甲基)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-3,3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮 (0.24g, 0.420mmol)、5-氯噻吩-2-羧酸 (0.10g, 0.630mmol)、HATU (0.32g, 0.840mmol)、Et₃N (0.13g, 1.260mmol) 为原料, DCM作溶剂, 按照实施例11中 (g) 所述方法制备, 得白色固体0.36g, 收率70.6%。

[0448] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.07-7.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.76-7.61 (ddd, J=7.8, 6.1, 1.6Hz, 4H), 7.49-7.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 7.16-7.06 (s, 1H), 6.88-6.84 (m, 3H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.30-4.24 (s, 1H), 4.0-3.93 (s, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.80-3.68 (s, 2H), 3.46-3.37 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.62-2.57 (d, J=4.3Hz, 2H), 1.94-1.88 (s, 2H), 1.11-1.06 (s, 9H). MS (ESI) m/z: [(M+1)⁺, 716.3].

[0449] (i) 5-氯-N-(((3S, 3aS)-7-((R)-4-羟基-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-噻吩-2-甲酰胺

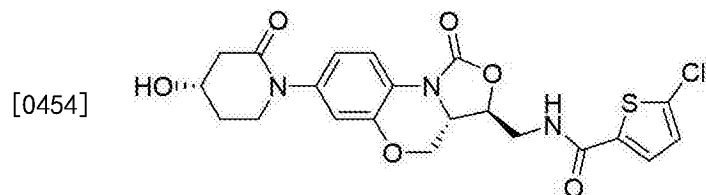


[0451] 将化合物N-(((3S, 3aS)-7-((R)-4-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲酰胺 (0.36g, 0.502mmol) 溶于THF中, 加入TBAF (1M/L, 0.50ml), 室温搅拌2h后反应完毕, 水洗, EA

萃取(20ml×4),无水硫酸钠干燥,旋干柱层析,得白色固体0.13g,收率56.2%。

[0452] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.11-8.92 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.77 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.69 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.19 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.93-6.88 (s, 2H), 5.09-5.05 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 4.64-4.56 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.57-4.51 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 4.16-4.05 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 4.04-3.98 (s, 1H), 3.76-3.68 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.68-3.60 (s, 1H), 3.55-3.42 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.34-2.20 (dd, $J=17.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.08-1.90 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H). MS (ESI) m/z : $[(M+23)^+]$, 500.4。

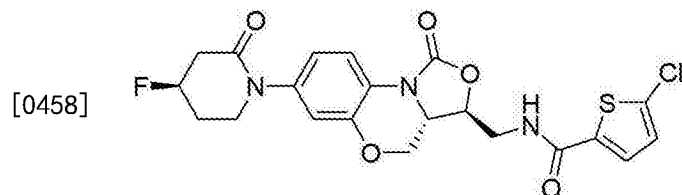
[0453] 实施例32、5-氯-N-(((3S,3aS)-7-((S)-4-羟基-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-噻吩-2-甲酰胺(化合物32)的制备



[0455] 起始原料与实施例31相同,在实施例31中的(c)步骤,柱层析分离得到另一构型的化合物(3R,3aS)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-7-((S)-4-((叔丁基二苯基硅氧基)-2-氧代哌啶-1-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮,再按照实施例31中(d-i)所述方法制备,得到化合物31。

[0456] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.05-8.93 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.77 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.67 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.17 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 5.12-5.01 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 4.64-4.55 (dd, $J=14.5, 7.4\text{Hz}$, 2H), 3.21-3.10 (m, 1H), 4.13-3.97 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.55-3.40 (dd, $J=11.5, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.36-2.19 (dd, $J=17.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.08-1.92 (s, 1H). MS (EI) m/z : $[M^+]$, 477。

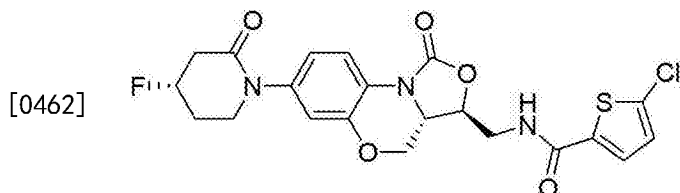
[0457] 实施例33、5-氯-N-(((3S,3aS)-7-((R)-4-氟-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-噻吩-2-甲酰胺(33)的制备



[0459] 将化合物31(50mg,0.105mmol)溶于DCM中,冰浴冷却,Ar保护下加入DAST的DCM液(34mg,0.210mmol),室温搅拌2h,反应完毕。旋干柱层析,得白色固体43mg,收率85.0%。

[0460] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.08-8.88 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.78 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.66 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.18 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 6.96-6.78 (m, 1H), 5.29-5.08 (s, 0H), 4.63-4.42 (m, 2H), 4.12-3.95 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.66 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 3H), 3.60-3.44 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.20-2.09 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.05-1.91 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : $[(M-1)^+]$, 477.8。

[0461] 实施例34、5-氯-N-(((3S,3aS)-7-((S)-4-氟-2-氧代哌啶-1-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)-噻吩-2-甲酰胺(34)的制备

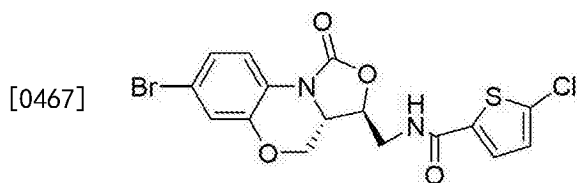


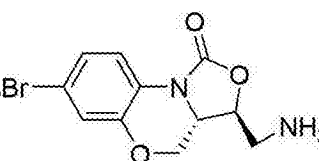
[0463] 将化合物32 (50mg, 0.105mmol) 溶于DCM中, 冰浴冷却, Ar保护下加入DAST的DCM液 (34mg, 0.210mmol), 室温搅拌2h, 反应完毕。旋干柱层析, 得白色固体40mg, 收率79.1%。

[0464] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.08-8.88 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.78 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.66 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.18 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 6.96-6.78 (m, 1H), 5.29-5.08 (s, 0H), 4.63-4.42 (m, 2H), 4.12-3.95 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.66 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 3H), 3.60-3.44 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.20-2.09 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.05-1.91 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : $[(M-1)^+]$, 477.9。

[0465] 实施例35、5-氯-N-(((3S, 3aS)-1-氧代-7-(2-氨基磺酰基苯基)-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噁唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-3-基)甲基)噁吩2-甲酰胺 (化合物35) 的制备

[0466] (a) N-(((3S, 3aS)-7-溴-1-氧代-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噁唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-3-基)甲基)噁吩2-甲酰胺

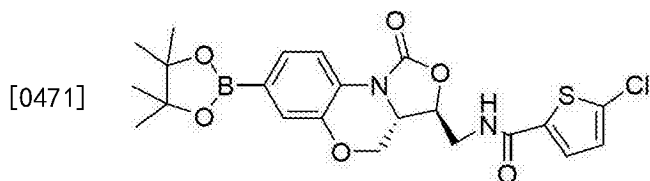


[0468] 以化合物B  [Journal of Medicinal Chemistry, 54(21),

7493-7502; 2011] (1g, 3.36mmol)、5-氯噁吩-2-甲酰氯 (0.91g, 5.03mmol) TEA (0.678g, 6.71mmol) 为原料, 按照实施例1中 (f) 所述的方法制备, 得到白色固体1.208g, 收率81.2%。

[0469] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 4.64-4.51 (m, 2H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.71 (dd, $J=8.2, 3.7\text{Hz}$, 2H). MS (EI) m/z : (M^+) , 444。

[0470] (b) 5-氯-N-(((3S, 3aS)-1-氧代-7-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噁唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-3-基)甲基)噁吩2-甲酰胺

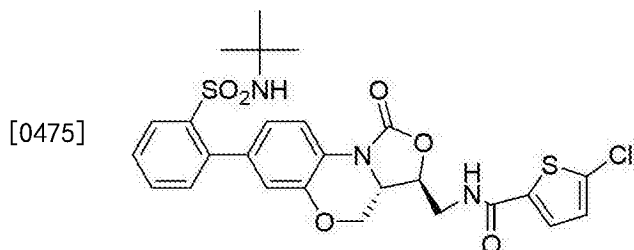


[0472] 将化合物N-(((3S, 3aS)-7-溴-1-氧代-1, 3, 3a, 4-四氢苯并[b]噁唑[3, 4-d][1, 4]噁嗪-3-基)甲基)噁吩2-甲酰胺 (153mg, 0.345mmol) 溶于20ml DMSO中, 加入双联频那醇硼酸酯 (132mg, 0.517mmol)、醋酸钾 (102mg, 1.035mmol)、Ar保护, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (29mg, 0.034mmol), 80℃反应1h, TLC (PE/EA=1/1) 监测反应, 待反应完全后, 加入EA (50ml) 稀释, 然后用水, 饱和食盐水洗涤, 抽滤, 旋干, 柱层析 (PE/EA=2/1), 得到类白色固体64mg, 收率:

37.8%。

[0473] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 7.30 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.46 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.55 (dd, $J=10.5, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.51–4.44 (m, 1H), 4.05–3.98 (m, 1H), 3.94 (ddd, $J=14.8, 6.4, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=16.9, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dt, $J=14.9, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.32 (s, 12H). MS (EI) m/z : (M^+ , 490)。

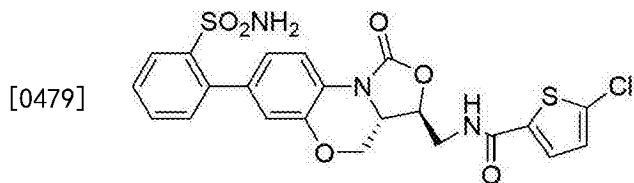
[0474] (c) 5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-叔丁基氨基磺酰基苯基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩2-甲酰胺



[0476] 将化合物5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩2-甲酰胺 (60mg, 0.122mmol), N-叔丁基-邻溴苯磺酰胺 (43mg, 0.147mmol) 溶于二氧六环 (5ml) 和水 (0.5ml) 的混合溶剂中, 加入碳酸铯 (80mg, 0.245mmol), Ar 保护, 加入四(三苯基膦) 钯 (15mg, 0.012mmol), 80℃ 搅拌过夜, TLC (PE/EA=1/1) 监测反应, 待反应完成后, 抽滤, 蒸除溶剂, 柱层析 (PE/EA=2/1), 得到类白色固体 25mg, 收率: 35.2%。

[0477] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.48 (dd, $J=7.6, 3.2\text{Hz}$, 3H), 7.35 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.15–7.06 (m, 2H), 6.93 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.59 (dd, $J=10.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.56–4.48 (m, 1H), 4.12–4.02 (m, 1H), 4.01–3.78 (m, 3H), 1.05 (s, 9H). MS (EI) m/z : (M^+ , 575)。

[0478] (d) 5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-氨基磺酰基苯基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩2-甲酰胺

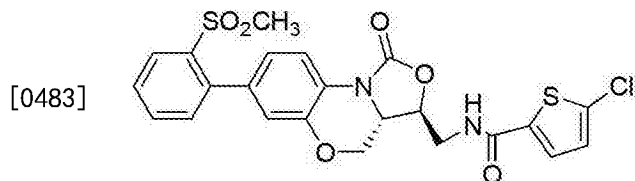


[0480] 将化合物5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(2-叔丁基氨基磺酰基苯基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩2-甲酰胺 (124mg, 0.215mmol) 溶于 2ml TFA 中, 加热至 40℃ 搅拌反应 2h, TLC (PE/EA=1/1) 监测反应, 待反应完成后, 蒸除 TFA, 加入 20ml EA 稀释, 用 8ml 水, 8ml 饱和食盐水各洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 柱层析 (PE/EA=2/1), 得到 91mg 白色固体, 收率: 81.22%。

[0481] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.64–7.52 (m, 2H), 7.30 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.27–7.18 (m, 3H), 7.00 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.60 (dd, $J=16.6, 6.9\text{Hz}$, 2H), 4.20–4.01 (m, 2H), 3.75 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H). MS (EI) m/z : (M^+ , 519)。

[0482] 实施例 36、5-氯-N-(((3S,3aS)-7-(2-(甲磺酰基)苯基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢

苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物36)的制备

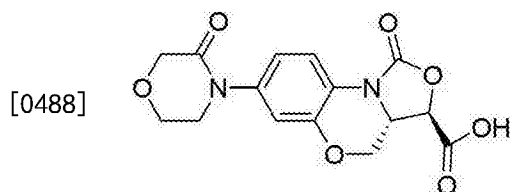


[0484] 以化合物5-氯-N-(((3S,3aS)-1-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(实施例35中步骤(b)产物)(50mg,0.102mmol)、邻甲磺酰基溴苯(29mg,0.122mmol)、四(三苯基膦)钼(12mg,0.010mmol)、碳酸铯(66mg,0.204mmol)为原料,按照实施例35中(c)所述方法,得到类白色固体19mg,收率:35.2%。

[0485] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.08 (dd, J=7.9, 1.2Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.39 (dd, J=7.5, 1.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 4.67-4.54 (m, 2H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.73 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.86 (s, 3H). MS (EI) m/z: (M^+ , 518)。

[0486] 实施例37、(3R,3aS)-N-(5-氯噻吩-2-基)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-甲酰胺(化合物37)的制备

[0487] (a) (3R,3aS)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-羧酸



[0489] 将化合物(3R,3aS)-3-(羟甲基)-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(实施例1步骤(b)产物)(0.38g,1.188mmol)溶于15ml DMSO中,冰浴冷却下,加入DMP(0.856g,2.019mmol),室温搅拌1h,TLC(DCM/MeOH=10/1)监测反应,待反应完成后,加入10ml饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭,加入10ml水稀释,DCM萃取(10ml \times 3),合并有机相,分别用碳酸氢钠饱和溶液、氯化钠饱和溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂,直接投下步反应。

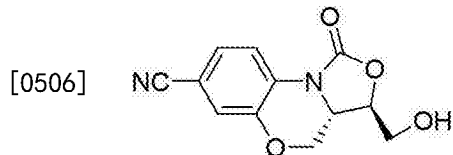
[0490] 将上步粗产品溶于10ml乙腈中,加入 NaH_2PO_4 (37mg,0.309mmol,溶于0.15ml水中),亚氯酸钠(0.151g,1.664mmol,溶于0.3ml水中),双氧水(0.15ml),室温搅拌过夜,TLC(DCM/MeOH=5/1)监测反应,待反应完成后,用10%NaOH水溶液调pH为10,用EA洗涤(10ml \times 3),水相用1M盐酸水溶液调pH为3,用EA萃取(15ml \times 5),无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂,得到白色固体173mg,两步收率:43.6%。

[0491] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 5.02 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.57 (dd, J=10.6, 3.3Hz, 1H), 4.36 (ddd, J=10.1, 6.9, 3.3Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.12 (t, J=10.3Hz, 1H), 3.95 (dd, J=6.2, 3.9Hz, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H). MS (EI) m/z: (M^+ , 334)。

[0492] (b) (3R,3aS)-N-(5-氯噻吩-2-基)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-甲酰胺

[0504] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.55 (dd, $J=10.6, 3.3\text{Hz}$, 1H), 4.35 (ddd, $J=7.0, 5.5, 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.19 (ddd, $J=10.2, 7.0, 3.3\text{Hz}$, 1H), 4.02-3.89 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 6H). MS (EI) m/z : (M^+ , 360)。

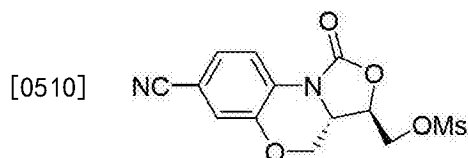
[0505] (b) (3R, 3aS)-3-(羟甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-甲腈



[0507] 以化合物 (3R, 3aS)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-甲腈 (0.538g, 1.494mmol)、四正丁基氟化铵 (1M, 2.99ml) 为原料,按照实施例1中 (b) 所述的方法制备,得到0.24g白色固体,收率65.3%。

[0508] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J=8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.34 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.50 (dd, $J=9.4, 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.73 (dddd, $J=12.4, 10.1, 5.7, 3.9\text{Hz}$, 2H). MS (EI) m/z : (M^+ , 246)。

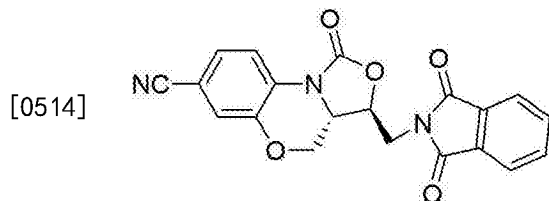
[0509] (c) ((3R, 3aS)-7-氰基-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基甲磺酸酯



[0511] 以化合物 (3R, 3aS)-3-(羟甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-甲腈 (0.255g, 0.98mmol)、甲磺酰氯 (0.168g, 1.46mmol)、TEA (0.197g, 1.95mmol) 为原料,按照实施例1中 (c) 所述的方法制备,得到白色固体0.314g,收率:93.5%。

[0512] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.70-4.55 (m, 3H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.29 (s, 3H). MS (EI) m/z : (M^+ , 324)。

[0513] (d) (3S, 3aS)-3-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-甲腈

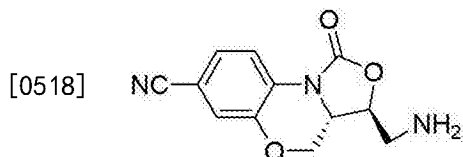


[0515] 以化合物 ((3R, 3aS)-7-氰基-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基甲磺酸酯 (0.31g, 0.957mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾 (0.266g, 1.435mmol) 为原料,按照实施例1中 (d) 所述的方法制备,得到白色固体0.286g,收率:79.71%。

[0516] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.91 (dt, $J=6.6, 3.5\text{Hz}$, 2H), 7.87 (dt, $J=5.1, 3.5\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.68 (m,

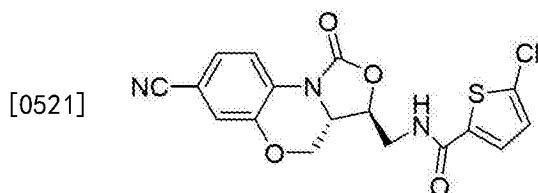
2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 3H). MS (EI) m/z: (M^+ , 375)。

[0517] (e) (3S, 3aS)-3-(氨甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-甲腈



[0519] 以(3S, 3aS)-3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-甲腈(0.286g, 0.763mmol)、甲胺醇溶液1ml为原料,按照实施例1中(e)所述的方法制备,所得粗品不经纯化,直接投下步反应。

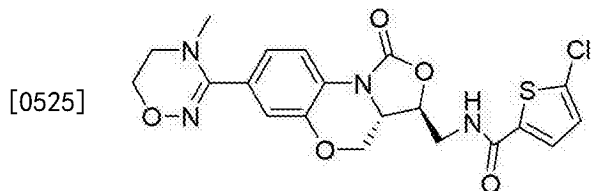
[0520] (f) 5-氯-N-(((3S, 3aS)-7-氰基-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺



[0522] 以粗品(3S, 3aS)-3-(氨甲基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-7-甲腈、5-氯噻吩-2-甲酰氯(0.166g, 0.915mmol)、TEA(0.154g, 1.525mmol)为原料,按照实施例1中(f)所述的方法制备,得到白色化合物0.225g,两步收率:75.68%。

[0523] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J=8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 4.62 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.73 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H). MS (ESI) m/z: [$(M+35)^+$, 423.9]。

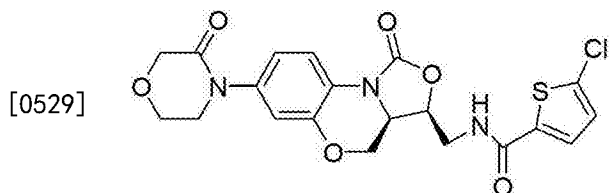
[0524] (g) 5-氯-N-(((3S, 3aR)-7-(4-甲基-5,6-二氢-4H-1,2,4-噁二嗪-3-基)-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺



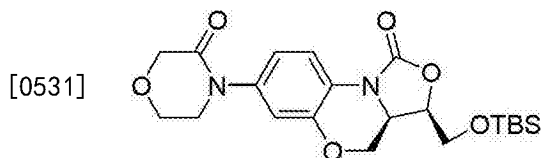
[0526] 将化合物5-氯-N-(((3S, 3aR)-7-氰基-1-氧代-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(85mg, 0.218mmol)溶于7ml无水甲醇中,冷至 0°C ,通氯化氢气体2h,然后逐渐升至室温搅拌至原料完全消失,减压蒸除溶剂,将残余物溶于8ml冰醋酸中,加入2-(胺氧基)-N-甲基乙胺(98mg, 1.09mmol), 120°C 回流16h,待反应完成后蒸除溶剂,柱层析(DCM/MeOH=80/1、50/1、30/1),得白色固体13mg,收率:12.88%

[0527] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (dd, $J=10.4, 2.5\text{Hz}$, 2H), 4.11 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.98 (dd, $J=12.2, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.70 (m, 3H), 3.45 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 2.78 (s, 3H). MS (EI) m/z: (M^+ , 462)。

[0528] 实施例40、5-氯-N-(((3S, 3aR)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺(化合物40)的制备



[0530] (a) (3R,3aR)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮

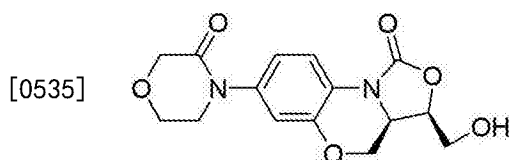


[0532] 以化合物 [Journal of Medicinal Chemistry, 54

(21), 7493-7502; 2011] (1g, 12.08mmol), 吗啡啉酮 (0.336g, 3.62mmol)、碳酸铯 (1.97g, 6.04mmol), Pd₂(dba)₃ (0.155g, 0.169mmol), Xantphos (0.14g, 0.242mmol) 为原料, 按实施例 1 中 (a) 所述的方法制备, 得到类白色固体 0.597g, 收率 56.95%。

[0533] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.09-6.92 (m, 2H), 4.65 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (ddd, J=16.0, 15.6, 5.9Hz, 6H), 3.77 (dd, J=5.9, 4.3Hz, 2H), 0.88-0.83 (m, 9H), 0.08 (d, J=0.5Hz, 6H). MS (EI) m/z: (M⁺, 434)。

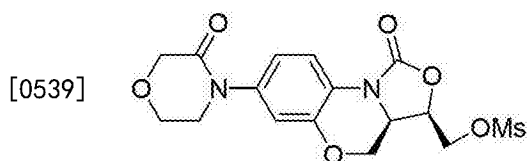
[0534] (b) (3R,3aR)-3-(羟甲基)-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0536] 以上述 (a) 制备的化合物 (3R,3aR)-3-((叔丁基二甲基硅氧基)甲基)-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮 (0.597g, 1.38mmol), 四正丁基氟化铵 (1M, 2.8ml) 为原料, 按实施例 1 中 (b) 所述方法制备, 得到 0.283g 白色固体, 产率 64.3%。

[0537] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 5.33 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.51 (q, J=4.5Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10 (dd, J=4.5, 1.7Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.88-3.62 (m, 4H). MS (EI) m/z: (M⁺, 320)。

[0538] (c) ((3R,3aR)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基甲磺酸酯

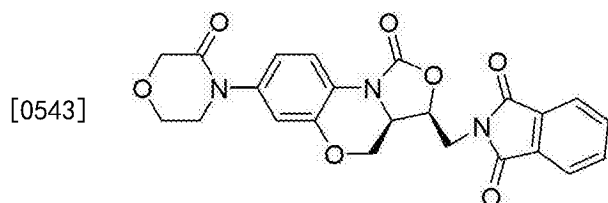


[0540] 以上述 (b) 制备的化合物 (3R,3aR)-3-(羟甲基)-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二

氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮(3g,9.375mmol),甲磺酰氯(1.288g,11.25mmol),TEA(2.6ml)为原料,按实施例1中(c)所述方法制备,得到白色固体2.98g,收率:79.79%。

[0541] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.1, 2.3Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.69 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.29 (s, 3H). MS (EI) m/z: (M^+ , 398)。

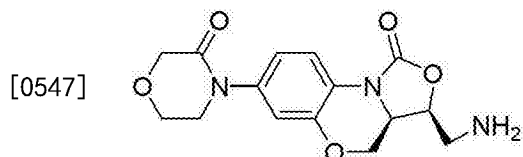
[0542] (d) 2-(((3S,3aR)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮



[0544] 以上述(c)制备的化合物((3R,3aR)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基甲磺酸酯(2.98g,7.48mmol),邻苯二甲酰亚胺钾(2.08g,11.22mmol)为原料,按实施例1中(d)所述方法制备,得到白色固体2.76g,收率:82.1%。

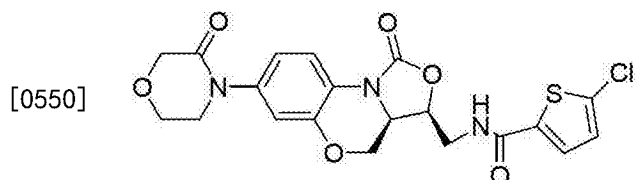
[0545] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.91 (dd, J=5.5, 3.0Hz, 2H), 7.79 (dd, J=5.5, 3.0Hz, 2H), 7.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 4.68 (dd, J=11.7, 6.8Hz, 1H), 4.50 (dd, J=10.6, 3.1Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (dd, J=14.3, 6.8Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 4H), 3.88 (t, J=10.3Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H). MS (EI) m/z: (M^+ , 449)。

[0546] (e) (3S,3aR)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮



[0548] 以上述(d)制备的化合物2-(((3S,3aR)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.76g,6.15mmol),甲胺醇溶液50ml为原料,按实施例1中(e)所述方法制备,所得粗品直接投下步反应。

[0549] (f) 5-氯-N-(((3S,3aR)-1-氧代-7-(3-氧代吗啉-4-基)-1,3,3a,4-四氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺



[0551] 以未纯化的上述(e)制备的化合物(3S,3aR)-3-氨基-7-(3-氧代吗啉-4-基)-3a,4-二氢苯并[b]噁唑[3,4-d][1,4]噁嗪-1(3H)-酮粗品,TEA(1.7ml,12.29mmol),5-氯噻吩-2-甲酰氯(1.335g,7.376mmol)为原料,按实施例1中(f)所述方法制备,得到白色固体

2.02g, 收率:70.8%(两步一起)。

[0552] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.69 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.19 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.73 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H). MS (ESI) m/z: [(M+23) $^+$, 486.3]。

[0553] 生物活性测试

[0554] 1、本发明化合物的FXa抑制活性实验

[0555] 实验原理与方法:FXa在体外将底物N-Z-D-Arg-Gly-Arg-pDA中的Arg羧基端切开, 释放出在405nm波长有特定吸收的对硝基苯胺。测定405nm下底物生成量, 评价化合物在体外抑制人重组FXa活性。

[0556] 人血浆凝血因子FXa购买自Calbiochem;底物N-Z-D-Arg-Gly-Arg-pDA购买自chromogenic。将受试化合物、酶和反应缓冲液混匀, 37°C预孵育10分钟, 加入底物, 连续20分钟测定405nm波长下的吸收值, 同时设空白对照组(不加酶, 抑制率100%)、阴性对照组(以DMSO替代化合物, 抑制率0%)反应体系100 μ l (50 μ l Tris缓冲液, 10 μ l化合物, 20 μ l (0.027U/ml)酶, 20 μ l (300 μ M)底物)。每个样品每个浓度设3复孔, 独立进行2次实验。

[0557] 受试化合物均溶解于DMSO中, 配成10mM母液, 用时以反应缓冲液(buffer)稀释至不同浓度。阳性对照组为rivaroxaban(利伐沙班, 商品名Xarelto, 2008年9月16日和10月1日分别在加拿大和欧盟获准上市)

[0558] 表2、本发明部分化合物对FXa的抑制活性数据

[0559]

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	2.25 \pm 0.01
2	6.68 \pm 0.79
17	12.22 \pm 10.52
33	14.97 \pm 1.60
34	19.27 \pm 3.39
35	19.56 \pm 16.93
36	12.16 \pm 4.08
利伐沙班	19.71 \pm 0.7

[0560] 由表2数据可知, 本发明化合物具有很好的生物活性, 如化合物1、2、17、33、34、35、36的体外FXa抑制活性很强, 特别是化合物1、2、17、36, 其抑制FXa活性明显超过阳性药利伐沙班。

[0561] 2、本发明化合物大鼠体内药代动力学试验

[0562] 健康雄性SD大鼠, 体重200-220g, 随机分成6组, 每组3-4只, 分别灌胃和静脉注射给予被试化合物, 具体安排见下表3:

[0563] 表3、大鼠体内药代动力学实验给药方案:

[0564]

组别	化合物	给药途	给药剂量	给药体积
1	1	灌胃	10	10

2	1	静脉	3.0	5.0
3	2	灌胃	9.0	10
4	2	静脉	4.5	5.0
5	利伐沙班	灌胃	10	10
6	利伐沙班	静脉	3.0	5.0

[0565] 化合物5%DMSO/5%吐温80/90%生理盐水配制成溶液给药;利伐沙班灌胃给药组以5%DMSO/5%吐温-80/90%生理盐水配制,结果为混悬液,静脉给药组以10%DMSO/10%吐温-80/80%的50%PEG400配制。

[0566] 试验前禁食12h,自由饮水。给药后2h统一进食。采血时间点及样品处理:

[0567] 灌胃给药:给药后0.25,0.5,1.0,2.0,3.0,4.0,6.0,8.0和24h;

[0568] 静脉给药:给药后5min,0.25,0.5,1.0,2.0,4.0,6.0,8.0和24h;

[0569] 在以上设定时间点经大鼠眼球后静脉丛取静脉血0.3ml,置肝素化试管中,11000rpm离心5min,分离血浆,于-20°C冰箱中冷冻。

[0570] 表4、大鼠药代动力学数据:

[0571]

	化合物 1		化合物 2		利伐沙班	
	口服 (10mg/Kg)	静注 (3mg/Kg)	口服 (9mg/Kg)	静注 (4.5mg/Kg)	口服 (10mg/Kg)	静注 (3mg/Kg)
T _{max} (h)	0.75		0.67		0.56	
C _{max} (ng/mL)	11901		6927		440	
AUC _{0-t} (ngh/mL)	32529	15324	26119	31057	1608	10548

[0572]

AUC _{0-∞} (ngh/mL)	33044	15339	28527	33562	2242	10575
MRT(h)	2.23	1.03	3.40	3.04	7.01	0.88
T _{1/2} (h)	1.33	1.00	2.10	1.95	4.64	0.98
CLz (L/h/Kg)		0.201		0.137		0.285
V _{ss} (L/Kg)		0.201		0.406		0.250
F(%)	63.7		42.0		4.6	

[0573] 优良的代谢性质是化合物成药性的关键指标,药代实验证明,本发明化合物具有理想的代谢特征,口服生物利用度远远优于阳性对照药物利伐沙班。

[0574] 3、本发明化合物体外抗凝活性实验

[0575] 实验原理与方法:

[0576] 实验利用普利生C2000-1磁珠法单通道半自动血凝仪检测凝血时间。

[0577] 1)凝血酶原时间测定prothrombin time (PT)

[0578] 原理:在受检血浆中加入过量的组织凝血活酶(人脑、兔脑、胎盘及肺组织等制品的浸出液)和钙离子,使凝血酶原变为凝血酶,后者使纤维蛋白原转变为纤维蛋白。观察血浆凝固所需时间即凝血酶原时间。该试验是反映外源凝血系统最常用的筛选试验。

[0579] 测试方法:取兔柠檬酸钠抗凝血浆(3.8%柠檬酸钠,1:9混合),加入不同浓度的待测化合物,利用PT测定试剂(普利生,北京)测定凝血酶原激活时间,与空白相比,使PT时间延长1倍的化合物浓度记为PT₂,评估化合物抗凝活性。

[0580] 2)活化部分凝血酶时间测定activated partial thromboplastin time (APTT)

[0581] 原理:37℃条件下,以白陶土激活因子XII和XI,以脑磷脂(部分凝血活酶)代替血小板第三因子,在Ca²⁺参与下,观察乏血小板血浆凝固所需的时间,即为活化部份凝血活酶时间,是内源凝血系统较敏感和常用的筛选试验。

[0582] 测试方法:取兔柠檬酸钠抗凝血浆(3.8%柠檬酸钠,1:9混合),加入不同浓度的待测化合物,利用APTT测定试剂(普利生,北京)测定凝血酶原激活时间,与空白相比,使APTT时间延长1倍的化合物浓度记为APTT₂,评估化合物抗凝活性。

[0583] 3)凝血酶时间测定thromboplastin time (TT)

[0584] 原理:37℃条件下,在血浆中加入“标准化”的凝血酶溶液后,血浆凝固所需要的时间。该项指标反映凝血酶活性。

[0585] 测试方法:取兔柠檬酸钠抗凝血浆(3.8%柠檬酸钠,1:9混合),加入不同浓度的待测化合物,利用TT测定试剂(普利生,北京)测定,与对照组相比评估化合物抗凝活性。

[0586] 实验内容:

[0587] 兔柠檬酸钠抗凝血浆(3.8%柠檬酸钠:血浆=1:9混合),购买自广州蕊特生物;普利生C2000-1磁珠法单通道半自动血凝仪及普利生凝血3项试剂购买自北京普利生仪器。实验设空白对照组(以同浓度DMSO替代化合物,血浆DMSO浓度<0.1%,反应时间记为正常凝血时间),药物组。每个样品每个浓度设置3-6个复孔,独立进行2-3次实验。

[0588] 表5、体外抗凝活性数据

化合物	PT ₂ (μM)	APTT ₂ (μM)	TT
1	0.184	0.141	各化合物 在 10 μM 对 TT 无影 响。
2	1.06	0.932	
利伐沙班	0.399	0.315	

[0590] 表5数据说明,本发明化合物具有很强的抗凝活性,均明显延长了兔柠檬酸钠抗凝

血浆的PT及APTT时间,且化合物1抗凝活性优于利伐沙班。另外本发明化合物不影响凝血酶的活性,有可能降低出血的风险。

[0591] 3、本发明化合物体内抗凝活性实验

[0592] 实验方法:

[0593] 雄性SD大鼠随机分成9组:分别为溶剂PEG400/无水乙醇/水[40%/10%/50%](5ml/kg)、利伐沙班2mg/kg、3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、以及化合物12mg/kg、3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg。禁食12h后称重,灌胃给药,45min后,用水合氯醛(350mg/kg)麻醉,固定动物,手术暴露左侧颈总动脉,用保鲜膜隔开动脉和周围组织,于灌胃给药1h后开始电刺激。将BT87-4型实验性体内血栓形成测定仪的刺激电极置于血管的近心端,用3mA电流,刺激2分钟,刺激开始仪器自动开始计时。刺激结束关闭刺激开关,取下刺激电极,将温控探头置于刺激部位动脉血管远心端。在计时600秒时将温控表指针缓慢移到示数为0的位置,记录由刺激开始至仪器报警所用的时间为血管堵塞时间(或血栓形成时间),药物如有抗血栓作用,血栓形成时间(血管堵塞时间)延长。实验数据用IBM SPSS Statistics20软件进行t检验。检验结果如图1所示。

[0594] 由图1和图2可知,两种化合物均有明显的、剂量依赖的延长血栓形成时间的作用,化合物1的作用强于同剂量的阳性对照药利伐沙班。

[0595] 本发明化合物1和利伐沙班延长血栓形成的ED50分别为2.97mg/kg和4.53mg/kg。本实验说明,本发明化合物抗血栓活性明显优于阳性对照药物利伐沙班,其活性是后者的1.53倍,表明本发明化合物有可能成为很好的抗凝药物,治疗与血栓相关疾病。

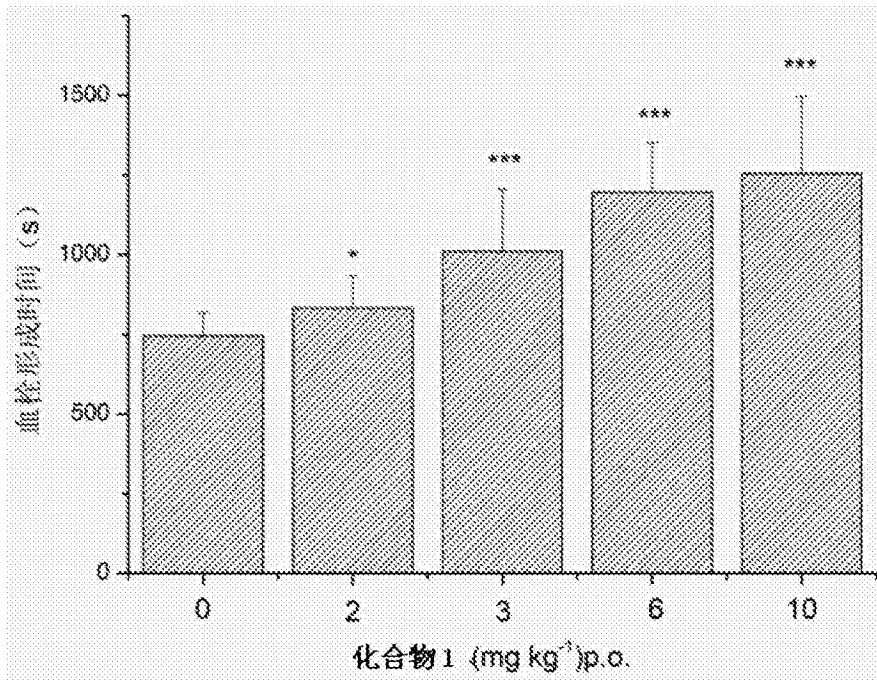


图1

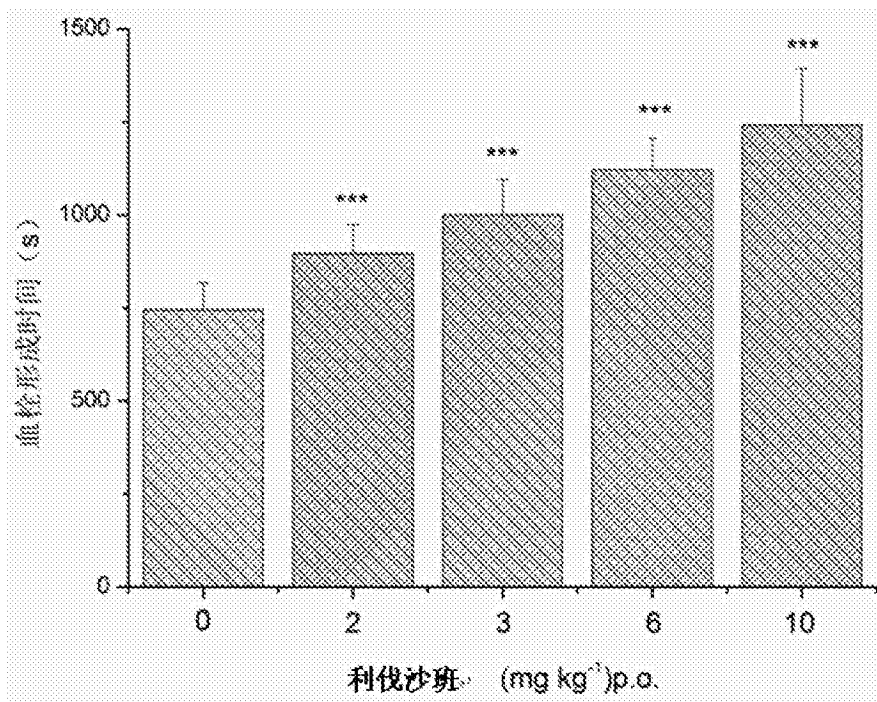


图2