



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103459377 B

(45)授权公告日 2016.09.07

(21)申请号 201280013968.7

(22)申请日 2012.03.16

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103459377 A

(43)申请公布日 2013.12.18

(30)优先权数据

367/KOL/2011 2011.03.18 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.09.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/051268 2012.03.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/127388 EN 2012.09.27

(73)专利权人 鲁平有限公司

地址 印度马哈拉施特拉邦

(72)发明人 马洛耶库马尔·拉普拉塞德·舒克拉

沙德·甘加拉姆·安库斯

帕查普特·迪利普·维普尔

马克德·巴希尔·赛伊德

马哈德奥罗·巴斯卡·特雷安巴里克

舍康·桑贾伊·帕瓦尔

甘尼什·纳温钱德拉·格特

桑吉夫·阿南塔·库尔卡尼

文卡塔·P·帕列

拉金德·库马尔·坎博日

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

(51)Int.Cl.

C07D 265/36(2006.01)

C07D 413/04(2006.01)

A61K 31/538(2006.01)

A61P 5/18(2006.01)

(56)对比文件

CN 101175724 A, 2008.05.07,

WO 01090069 A1, 2001.11.29,

US 20100029687 A1, 2010.02.04,

审查员 迟丽娜

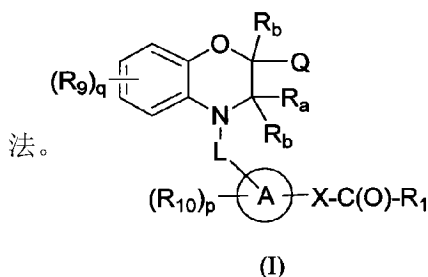
权利要求书17页 说明书113页

(54)发明名称

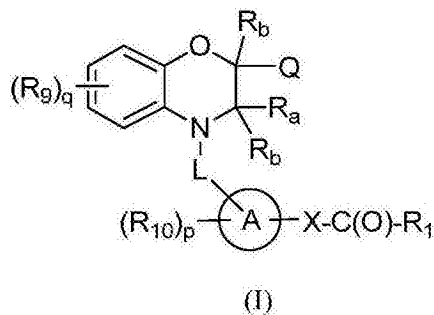
作为钙敏感受体调变剂的苯并[B][1,4]噁嗪衍生物

(57)摘要

用于治疗、管理和/或减轻与钙敏感(CaSR)受体的调变相关联的疾病、紊乱、综合症或病症的式(I)的化合物和用于制备其的方法。式(I)的用于治疗、管理和/或减轻与钙敏感(CaSR)受体的调变相关联的疾病、紊乱、综合症或病症的方

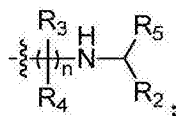


1. 一种式(I)的化合物:



其中:

Q为



R_a为氢、卤素或烷基;

R_b选自氢、烷基和卤烷基;或

R_a与R_b一起连接在相同的碳上形成C(O);

L为键或-CR_cR_d;

环A为芳基;

R_c和R_d独立地选自氢、卤素和烷基;

X选自键、-(CR_eR_f)_m、-O-、-O(CR_eR_f)_m-、-(CR_eR_f)_mO-、-C(O)(CR_eR_f)_m-、-C(O)NR₇-和-C(O)NR₇(CR_eR_f)_m-;

R_e和R_f每次出现时可相同或不同,R_e和R_f独立地选自氢、卤素、烷基、卤烷基和环烷基;或R_e和R_f,和与其连接的碳原子一起,可形成3元至7元饱和碳环;

R₁为-OR₆或-NR₇R₈;

R₂为芳基,所述芳基为苯基或萘基,其中所述苯基被卤素、烷基、卤烷基、烷氧基或卤代烷氧基取代;

R₃和R₄独立地选自氢、卤素、烷基、卤烷基和环烷基;

R₅为烷基或卤烷基;

R₆为氢或烷基;

R₇和R₈独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基和芳基;

R₉每次出现时可相同或不同,R₉独立地选自卤素、氰基、烷基、卤烷基和环烷基;

R₁₀每次出现时可相同或不同,R₁₀独立地选自卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、羟烷基、-OR₆、-C(O)R₆、-NR₇R₈、-NR₇C(O)R₆、-S(O)₀₋₂R₆、-S(O)₂NR₇R₈和-NR₇S(O)₂R₆;

‘m’为1至3范围内的整数,所述范围包括1和3;

‘n’为1至3范围内的整数,所述范围包括1和3;

‘p’为0至2范围内的整数,所述范围包括0和2;和

‘q’为0至1范围内的整数,所述范围包括0;

其中烷基是指衍生自烷烃的烃基,所述烃基的骨架中仅包括碳原子和氢原子,不包含不饱和度,具有一至六个碳原子,且通过单个键连接至该分子的剩余部分,且所述烷基基团

为直链或支链的；

卤烷基是指被一个或多个卤素原子取代的以上限定的所述烷基基团，且所述卤烷基基团为直链或支链的；

环烷基是指具有3至12个碳原子的非芳香族的单环或多环体系；

芳基是指具有6至14个碳原子的芳香基，包括单环、二环和三环芳香体系；

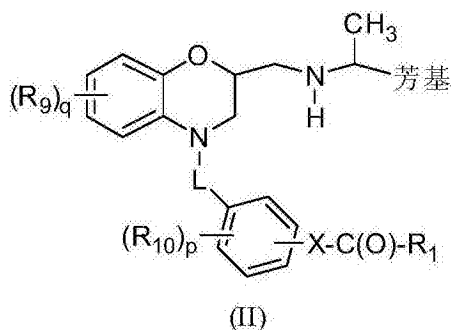
烯基是指包含2至10个碳原子且含有至少一个碳-碳双键的烃基，且所述烯基基团为直链或支链的；

炔基是指包含2至10个碳原子且含有至少一个碳-碳三键的烃基，且所述炔基基团为直链或支链的；和

羟烷基是指被一个或多个羟基取代的以上限定的所述烷基基团，且所述羟烷基基团为直链或支链的；

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物，具有式(II)：



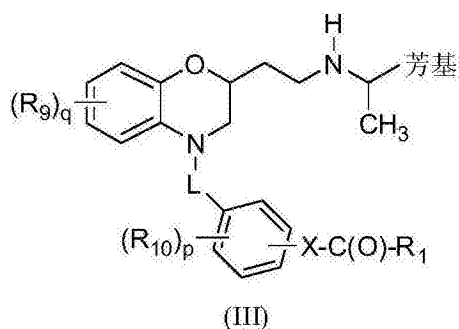
其中，

L为键或- CR_cR_d ；

芳基、 R_c 、 R_d 、X、 R_1 、 R_9 、 R_{10} 、‘p’和‘q’为权利要求1中所限定的；

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物，具有式(III)：



其中，

L为键或- CR_cR_d ；

芳基、 R_c 、 R_d 、X、 R_1 、 R_9 、 R_{10} 、‘p’和‘q’为权利要求1中所限定的；

或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中Q为 $\begin{matrix} \text{R}_3 & & \text{R}_5 \\ & \text{H} & \\ \text{R}_4 & \text{---} & \text{N} \end{matrix}$ R_3 和 R_4 为氢；‘n’为1或2； R_2 为苯基

或萘基,其中所述苯基被卤素、烷基、卤烷基、烷氧基或卤代烷氧基取代; R_5 为烷基; R_a 为氢;且 R_b 为氢或烷基。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中X选自键、 $-(CReRf)_m$ 、 $-O-$ 、 $-O(CReRf)_m-$ 、 $-(CReRf)_mO-$ 、 $-C(O)(CReRf)_m-$ 、 $-C(O)NR_7-$ 和 $-C(O)NR_7(CReRf)_m-$;其中 Re 和 Rf 可相同或不同,且独立地选自氢、卤素、烷基、卤烷基和环烷基;或 Re 和 Rf 与和其连接的碳原子一起形成3元至7元饱和碳环; R_7 为氢、烷基、环烷基或芳基;且‘m’为1或2。

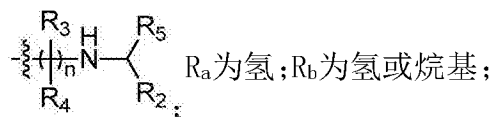
6. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R_1 为 $-OR_6$,其中 R_6 为氢或烷基。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R_1 为 $-NR_7R_8$,其中 R_7 和 R_8 为氢、烷基或环烷基。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中X选自键、 $-(CReRf)_m$ 、 $-O-$ 、 $-O(CReRf)_m-$ 、 $-(CReRf)_mO-$ 、 $-C(O)(CReRf)_m-$ 、 $-C(O)NR_7-$ 和 $-C(O)NR_7(CReRf)_m-$;其中 Re 和 Rf 可相同或不同,且独立地选自氢、卤素、烷基、卤烷基和环烷基;或 Re 和 Rf 与和其连接的碳原子一起形成3元或7元饱和碳环;‘m’为1或2;且 R_1 为 $-OR_6$ 或 $-NR_7R_8$,其中 R_6 为氢或烷基; R_7 和 R_8 为氢、烷基、环烷基或芳基。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R_{10} 选自卤素、氰基、烷基、卤烷基、羟烷基、 $-OR_6$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-NR_7C(O)R_6$ 、 $-S(O)_2NR_7R_8$ 和 $-NR_7S(O)_2R_6$; R_6 为氢或烷基; R_7 和 R_8 独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基和芳基;且‘p’在0至2范围内。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其中Q为



L为键或 $-CReRd$;

环A为芳基;

R_c 和 R_d 独立地选自氢、卤素和烷基;

X选自键、 $-(CReRf)_m$ 、 $-O-$ 、 $-O(CReRf)_m-$ 、 $-(CReRf)_mO-$ 、 $-C(O)(CReRf)_m-$ 、 $-C(O)NR_7-$ 和 $-C(O)NR_7(CReRf)_m-$;

Re 和 Rf 每次出现时可相同或不同, Re 和 Rf 独立地选自氢、卤素、烷基、卤烷基和环烷基;或 Re 和 Rf 与和其连接的碳原子一起,形成3元至7元饱和碳环;

R_1 为 $-OR_6$ 或 $-NR_7R_8$;

R_2 为苯基或萘基,其中所述苯基被卤素、烷基、卤烷基、烷氧基或卤代烷氧基取代;

R_3 和 R_4 为氢;

R_5 为烷基;

R_6 为氢或烷基;

R_7 和 R_8 为氢或烷基;

R_9 独立地选自卤素、氰基、烷基、卤烷基和环烷基;

R_{10} 每次出现时可相同或不同, R_{10} 独立地选自卤素、氰基、烷基、卤烷基、羟烷基、 $-OR_6$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-NR_7C(O)R_6$ 和 $-S(O)_2NR_7R_8$;

‘m’在1至3范围内;‘n’在1至3范围内;‘p’在0至2范围内;‘q’在0至1范围内;

或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述药学上可接受的盐为盐酸盐。

12. 一种化合物,所述化合物选自:

4-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;

4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;

3-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;

3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;

4-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸;

4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

4-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

N,N-二甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺;

3-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐;

3-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯;

3-(4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯;

2-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-氟-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

3-甲氧基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

4-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-氯-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸酯;

2-甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(2-甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4

(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯;

3-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2,6-二甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸乙酯;

4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯;

2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸乙酯盐酸盐;

2-羟基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-甲氧基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-异丙基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸甲酯;

2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

3-氟-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸酯;

2-(4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-甲基-2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)丙酸甲酯;

3-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯;

2-氟-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

5-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;

2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

4-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-N-甲基苯甲酰胺;

N-甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺;

3-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-N-甲基苯甲酰胺;

N-甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺;

3-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺盐酸盐;

N,N-二甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺盐酸盐;

3-(4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸;

2-(4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-氟-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

5-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;

2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

3-甲氧基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

4-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

4-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;

2-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-(2-甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-

(三氟甲基)苯甲酸盐酸盐;

3-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2,6-二甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸盐酸盐;

2-异丙基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-羟基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-甲氧基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

3-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

2-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸盐酸盐;

2,6-二甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

3-氟-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-氟-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-氯-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-甲基-2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)丙酸盐酸盐;

3-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺基)乙酸盐酸盐;

2-甲基-5-(2-(2-(((S)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

3-((2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

3-((2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐;

5-(7-氟-2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;

5-(7-氟-2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;

2-甲基-5-(2-甲基-2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-甲基-5-(2-甲基-2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯;

2-(2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-异丙基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

3-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯;

2-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-甲氧基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-羟基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸甲酯;

2-(2-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4

(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2,6-二甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

3-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯;

3-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

4-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-(2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸乙酯;

2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(4-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸乙酯;

2-甲基-5-(2-甲基-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;

5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;

5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;

3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(4-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-(3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-(4-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-(3-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-氟-5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;

5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;

3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(4-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-(4-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-(3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-氟-5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-氟-5-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

2-(3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-(4-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸盐酸盐;

2-(2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)2H苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-异丙基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

3-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)

苯基)丙酸盐酸盐;

2-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-甲氧基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-羟基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸盐酸盐;

2-(2-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2,6-二甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

3-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

2-甲基-5-(2-甲基-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

3-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

4-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-(2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-(2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-(4-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;

3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-(4-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-(3-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;

2-(4-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-(3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;

3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸;

2-(4-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸;

2-(3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-氟-5-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-(3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-(4-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-甲基-5-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

2-甲基-3-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

3-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

4-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

2-甲基-5-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐;

2-甲基-3-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4

(3H)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐;

3-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐;

4-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐;

2-甲基-5-(2-(2-(((S)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-氟-5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-氟-5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

6-氟-2-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-氟-6-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2,6-二氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2,3-二氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-甲基-2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

2,4-二氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

3-(2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

3-(2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

3-(3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

3-(4-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

2-(3-氟-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-(2-氟-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-(3-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-(2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-(2-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-(3-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-(4-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

2-甲基-2-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

1-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)环丙烷羧酸盐酸盐;

1-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)环丙烷羧酸盐酸盐;

6-氟-3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;

2-氟-3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-6-甲基苯甲酸盐酸盐;

2,6-二氟-3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

3-氟-5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

2-氟-5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸;

2,6-二氟-3-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

3-氟-5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

6-氟-3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;

2-氟-3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-6-甲基苯甲酸盐酸盐;

2,6-二氟-3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

3-氟-5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

6-氟-3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;

2-氟-3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4

(3H)-基)-6-甲基苯甲酸盐酸盐;

2,6-二氟-3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;和

3-氟-5-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

或其药学上可接受的盐类或其立体异构体。

13. 一种药物组合物,包括一种或多种根据权利要求1所述的式(I)的化合物、和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

14. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗、管理和/或减轻与钙敏感受体的调变相关联的疾病或紊乱、综合症或病症的药物中的用途。

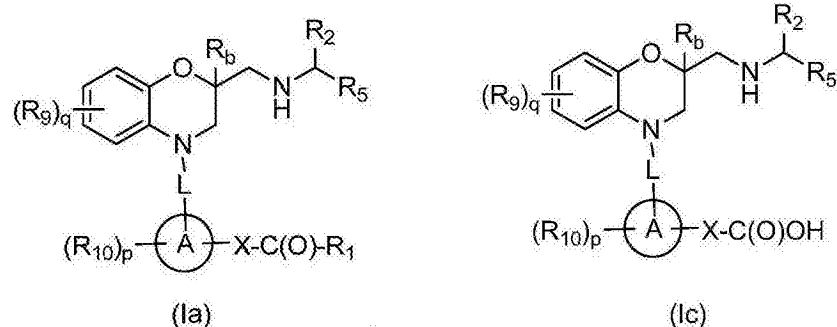
15. 根据权利要求14所述的用途,其中所述与钙敏感受体的调变相关联的疾病或紊乱、综合症或病症选自:甲状旁腺功能亢进症、慢性肾功能衰竭、慢性肾脏病和其并发症。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中甲状旁腺功能亢进症为原发性甲状旁腺功能亢进症、继发性甲状旁腺功能亢进症或三发性甲状旁腺功能亢进症。

17. 根据权利要求14所述的用途,其中所述与钙敏感受体的调变相关联的疾病、紊乱、综合征或病症选自由下列组成的组:甲状旁腺腺瘤,甲状旁腺增生,甲状旁腺癌,血管&心瓣膜钙化,钙平衡异常,磷平衡异常,由甲状旁腺功能亢进症、慢性肾脏病或甲状旁腺癌引起的与骨相关的疾病或并发症,肾移植之后的骨质疏松,囊性纤维性骨炎,无动力型骨病,肾性骨病,由甲状旁腺功能亢进症或慢性肾脏病引起的心血管并发症, $(Ca^{2+})_e$ 离子异常高的一些恶性肿瘤,心脏、肾或肠功能障碍,与足细胞有关的疾病,肠能动性异常,腹泻,所述药物增加胃泌素或胃酸分泌以直接地或间接地改善萎缩性胃炎或通过增加胃液酸度促进对来自胃肠道的药物组合物、药物或添加物的吸收。

18. 根据权利要求14所述的用途,其中所述与钙敏感受体的调变相关联的疾病、紊乱、综合征或病症为高钙血症和低磷血症的至少一种。

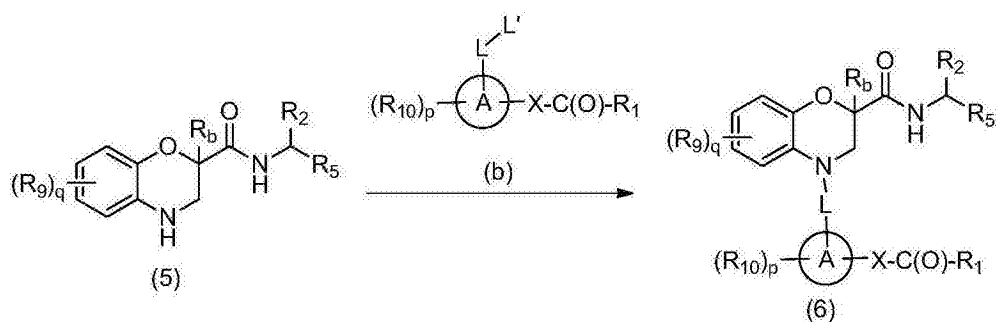
19. 一种用于制备式(Ia)和(Ic)的化合物的方法:



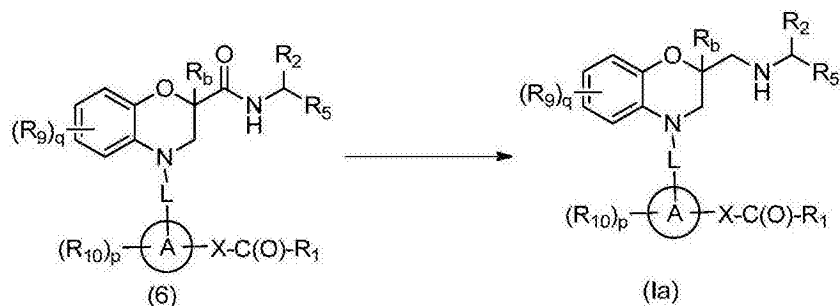
其中环A、L、Rb、X、R1、R2、R5、R9、R10、‘p’和‘q’为权利要求1中限定的;

所述方法包括:

a) 将式(5)的化合物与式(b)的化合物偶联以产生式(6)的化合物,其中L’为离去基团;

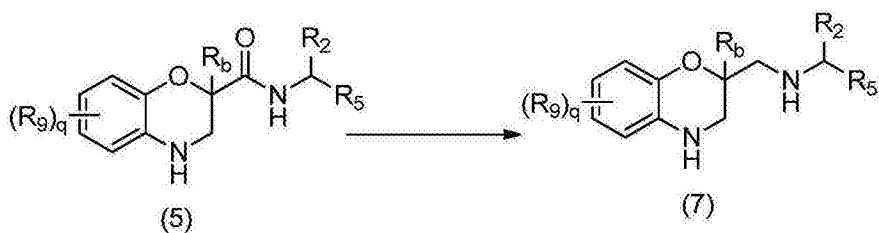


b) 使用合适的还原剂还原式(6)的化合物,以产生式(Ia)的化合物;

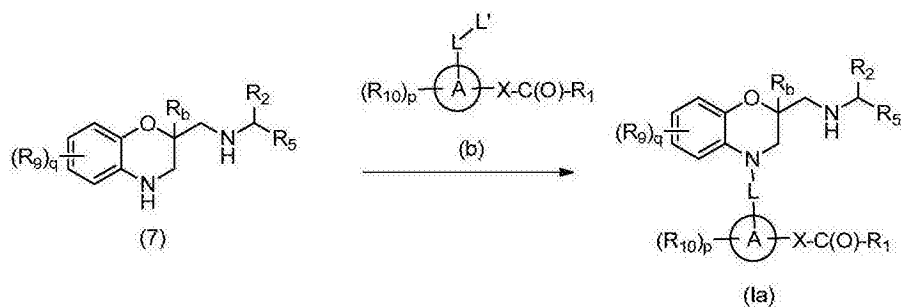


或

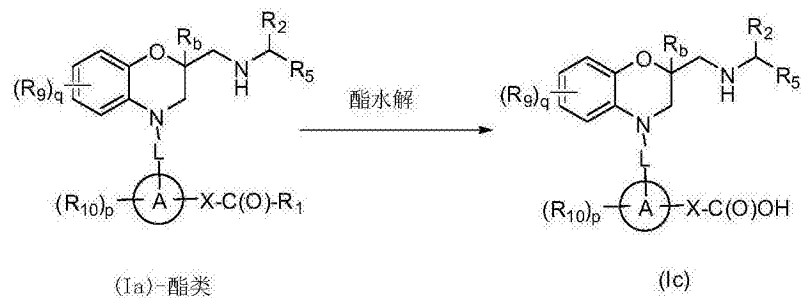
c) 使用合适的还原剂还原式(5)的化合物,以产生式(7)的化合物;



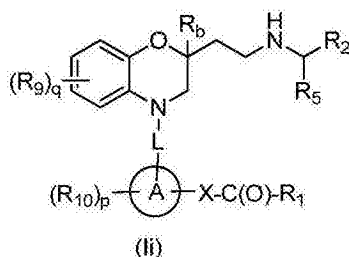
d) 将式(7)的化合物与式(b)的化合物偶联以产生式(Ia)的化合物,其中L'为离去基团;



e) 当R1为OR6且R6为烷基时,将式(Ia)的化合物水解以产生式(Ic)的化合物;

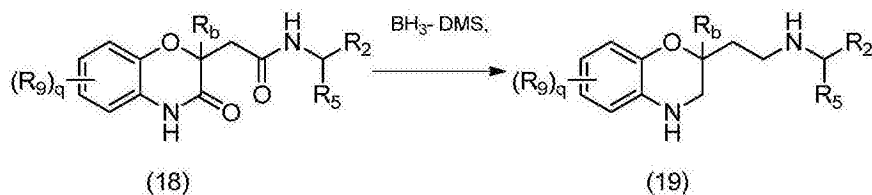


20. 一种用于制备式(Ii)的化合物的方法:

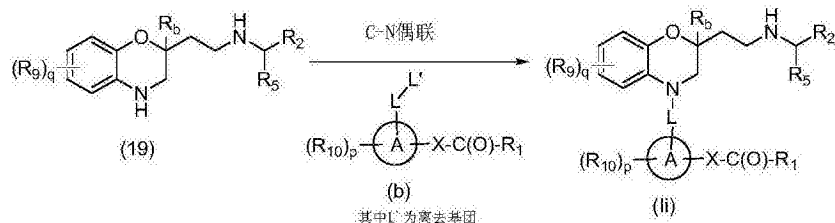


其中环A、L、Rb、X、R1、R2、R5、R9、R10、‘p’和‘q’为权利要求1中所限定的;

a) 使用合适的还原剂将所述式(18)的化合物还原,以产生式(19)的化合物



b) 将式(19)的化合物与式(b)的化合物偶联以产生式(Ii)的化合物,其中L'为离去基团;

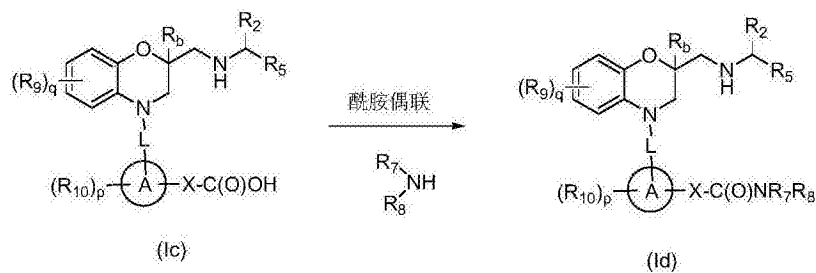


c) 当R1为OR6且R6为烷基时,将所述式(Ii)的化合物水解以产生对应的酸;

d) 任选地,将酸性化合物与合适的胺偶联以产生对应的酰胺。

21. 一种用于制备式(Id)的化合物的方法,包括:

将根据权利要求19所述的方法制备的式(Ic)的酸性化合物与合适的胺反应以产生式(Id)的化合物



作为钙敏感受体调变剂的苯并[B][1,4]噁嗪衍生物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2011年3月18日提交的印度专利申请no.0367/KOL/2011的权益,该印度专利申请通过引用全部并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及取代的杂环化合物、其药学上可接受的盐类和用于治疗、管理、和/或减轻与钙敏感受体(CaSR)的调变相关联的疾病、紊乱、综合症或病症的严重性的药物组合物。本发明还涉及治疗、管理、和/或减轻与钙敏感受体(CaSR)的调变相关联的疾病、紊乱、综合症或病症的严重性的方法。本发明还涉及用于制备本发明的化合物的方法。

背景技术

[0004] Ca^{2+} 已知为胞内第二信使,具有胞外钙敏感受体(CaSR)的分子识别能力,其进一步开发了 Ca^{2+} 还作为细胞外部信使的可能性。通过这种独特的受体关于 Ca^{2+} 的胞外浓度的局部变化的信息被传送至多种类型的细胞的内部。

[0005] 钙敏感受体(CaSR)为G蛋白偶联受体(GPCR),G蛋白偶联受体(GPCR)通过磷脂酶C的激活发信号,增加肌醇1,4,5-三磷酸酯和细胞溶胶钙的水平。CaSR属于GPCR总科的亚科C。结构上,CaSR具有格外大的氨基末端胞外(ECD)结构域(约600个氨基酸),这是科C GPCR的所有成员共有的特征。

[0006] 哺乳动物中,CaSR的表达是普遍存在的,且甲状旁腺中的CaSR的存在在甲状旁腺素(PTH)的分泌中发挥重要作用。血清钙的减少导致PTH的分泌。因此,PTH分泌通过增加 Ca^{2+} 的肾截留和肠吸收而导致血清 Ca^{2+} 的保持。这通过活性维生素D代谢物25-二羟基维生素D的PTH诱导的合成间接地发生。此外,PTH的脉动作用对骨发育具有合成作用,且其不变的水平可导致分解代谢作用,其中如骨质疏松症的情况下的骨断裂,释放 Ca^{2+} 。所有这些体系集中在保持基线血清 Ca^{2+} ,且其涉及血清PTH与被不寻常受体CaSR介导的胞外钙之间的严格调整。

[0007] 在诸如原发性甲状旁腺功能亢进症和继发性甲状旁腺功能亢进症的情况下,由于腺的增生,存在甲状旁腺素的过度分泌。原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT)最常见的原因是克隆突变(~97%)和相关联的高钙血症引起的甲状旁腺腺瘤。在继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)的情况下,其在具有慢性肾功能衰竭的患者中最常见。肾未能将足够的维生素D转化为其活性形式,且还没有充分排泄磷。过量的磷进一步耗尽血清钙,形成磷酸钙(肾结石),引起高钙血症。

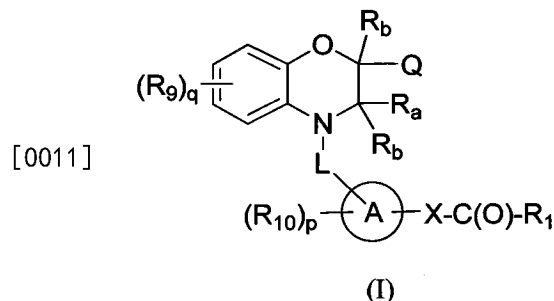
[0008] 称为钙敏感受体激动剂(calcimimetics)的阳性变构调变剂的小分子调变与改进受体对胞外钙离子的已经存在的环境的敏感性。最终这将转化为降低血浆PTH水平,由此改善甲状旁腺功能亢进症、钙平衡和骨新陈代谢的情况。

[0009] US2011/0028452申请、W02010/150837申请、W02010/136037申请、W02010/042642申请、W02010/038895申请、W02009/065406申请、W02008/059854申请、W02006/123725申请、

W02004/106280申请、W02004/069793申请、W02002/012181申请和US2003/0199497申请公开了用于治疗由CaSR介导的各种疾病的与钙敏感受体(CaSR)相关的化合物。且J. Med. Chem. (2006), 49, 5119-5128也公开了与钙敏感受体(CaSR)有关的化合物。

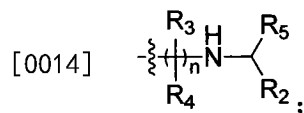
发明内容

[0010] 根据一个方面,本发明提供了具有式(I)的结构化合物,

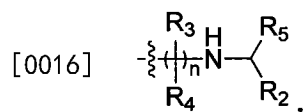


[0012] 其中:

[0013] Q为氢或



[0015] Ra选自



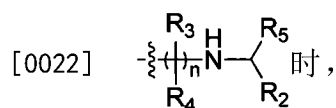
[0017] 氢、卤素、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的卤烷基;

[0018] Rb选自氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的卤烷基;

[0019] 或Ra与Rb一起连接在相同的碳形式C(O)或C(S)上;

[0020] 条件是,

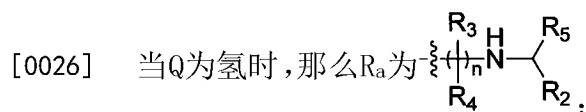
[0021] 当Q为



[0023] 那么

[0024] Ra选自氢、卤素、取代或未取代的烷基、氰基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的卤烷基;或

[0025] Ra和Rb一起连接在相同的碳形式C(O)或C(S)上;



[0027] L选自键、-(CRcRd)m、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NR7-、-S(O)2-、-S(O)2-NR7-、-C(O)CH2-、-CH2C(O)-、和-C(O)O-;

[0028] 环A为芳基；

[0029] R_c 和 R_d 每次出现时可相同或不同， R_c 和 R_d 独立地选自氢、卤素、取代或未取代的烷基、和取代或未取代的卤烷基；

[0030] X选自键、 $-(C(R_e)R_f)_m-$ 、 $-O-$ 、 $-O(C(R_e)R_f)_m-$ 、 $-(C(R_e)R_f)_mO-$ 、 $-C(O)(C(R_e)R_f)_m-$ 、 $-C(O)NR_7-$ 、 $-C(O)NR_7(C(R_e)R_f)_m-$ 、-亚环烷基-、和-O-亚环烷基-；

[0031] R_e 和 R_f 每次出现时可相同或不同， R_e 和 R_f 独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、和取代或未取代的环烷基；或 R_e 和 R_f ，和与其连接的碳原子一起，形成取代或未取代的3元至7元饱和碳环；

[0032] R_1 为 $-OR_6$ 或 $-NR_7R_8$ ；

[0033] R_2 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、和取代或未取代的杂环基；

[0034] R_3 和 R_4 每次出现时可相同或不同， R_3 和 R_4 独立地选自氢、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、和取代或未取代的环烷基；

[0035] R_5 为取代或未取代的烷基、或取代或未取代的卤烷基；

[0036] R_6 每次出现时可相同或不同， R_6 独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的烯基、和取代或未取代的炔基；

[0037] R_7 和 R_8 每次出现时可相同或不同， R_7 和 R_8 独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳烷基、取代或未取代的杂环基、和取代或未取代的杂环基烷基；或 R_7 和 R_8 ，和与其连接的氮原子一起，形成取代或未取代的3元至12元环状环，其中所述环状环可为杂芳基或杂环基；

[0038] R_9 每次出现时可相同或不同， R_9 独立地选自卤素、硝基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、芳基、 $-OR_6$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)OR_6$ 、 $-O(CH_2)_r-C(O)OR_6$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 、 $-NR_7C(O)R_6$ 、 $-S(O)_{0-2}R_6$ 、 $-S(O)_2NR_7R_8$ 和 $-NR_7S(O)_2R_6$ ；

[0039] R_{10} 每次出现时可相同或不同， R_{10} 独立地选自卤素、硝基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的羟烷基、 $-OR_6$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-NR_7C(O)R_6$ 、 $-S(O)_{0-2}R_6$ 、 $-S(O)_2NR_7R_8$ 和 $-NR_7S(O)_2R_6$ ；

[0040] ‘m’为1至3范围内的整数，所述范围包括1和3；

[0041] ‘n’为1至3范围内的整数，所述范围包括1和3；

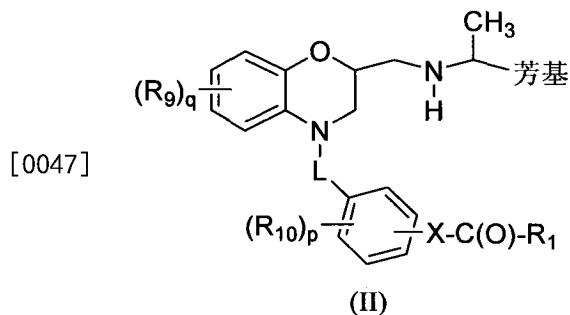
[0042] ‘p’为0至3范围内的整数，所述范围包括0和3；

[0043] ‘q’为0至4范围内的整数，所述范围包括0和4；和

[0044] ‘r’为1至3范围内的整数，所述范围包括1和3；

[0045] 或其药学上可接受的盐。

[0046] 根据一个实施例，提供了式(II)的化合物：



[0048] 或其药学上可接受的盐；

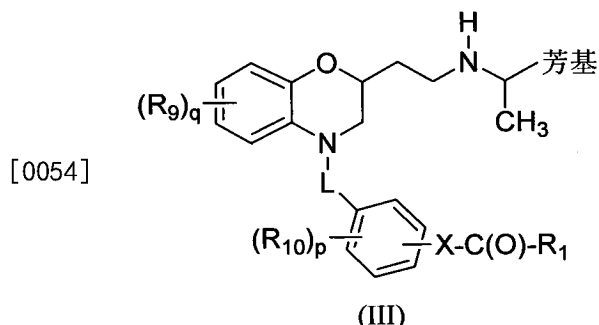
[0049] 其中，

[0050] L选自键、 $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_m$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、和 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ；

[0051] 芳基为取代或未取代的苯基、或取代或未取代的萘基；

[0052] R_c 、 R_d 、 X 、 R_1 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、‘m’、‘p’和‘q’为式(I)中所限定的。

[0053] 根据另一个实施例，提供了式(III)的化合物：



[0055] 或其药学上可接受的盐；

[0056] 其中，

[0057] L选自：键、 $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_m$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、和 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ；

[0058] 芳基为取代或未取代的苯基、或取代或未取代的萘基；

[0059] R_c 、 R_d 、 X 、 R_1 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、‘m’、‘p’和‘q’为式(I)中所限定的。

[0060] 应当理解的是，式(I)、式(II)和式(III)的化合物结构上包含所有互变异构体、立体异构体、对映异构体和非对映异构体，包括无论哪里都可应用的同位素和从本发明描述的类的化学结构可想到的药学上可接受的盐类。

[0061] 以下提供的本发明的一个或多个实施例的细节本质上仅为说明性的，且不意欲限定本发明的范围。本发明的其他特征、目的和优点将从说明书和权利要求书中变得明显。

[0062] 根据一个子实施例，提供了式(I)的化合物，其中L选自键、 $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_m$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 。

[0063] 根据一个子实施例，提供了式(II)和/或式(III)的化合物，其中X选自：键、 $-(\text{CR}_c\text{R}_f)_m$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_e\text{R}_f)_m$ 、 $-(\text{CR}_e\text{R}_f)_m\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_e\text{R}_f)_m$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7(\text{CR}_e\text{R}_f)_m$ 、 $-\text{亚环烷基}-$ 、和 $-\text{O}-\text{亚环烷基}-$ ；其中 R_e 和 R_f 可相同或不同，且独立地选自：氢、卤素、羟基、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、和取代或未取代的环烷基；或 R_e 和 R_f 和与其连接的碳原子一起，形成取代或未取代的3元至7元饱和碳环； R_7 为氢、烷基、环烷基、或芳基；且‘m’为1或2。

[0064] 根据另一个子实施例，提供了式(II)和/或式(III)的化合物，其中 R_1 为 $-\text{OR}_6$ ，其中

R₆为氢、或取代或未取代的烷基。

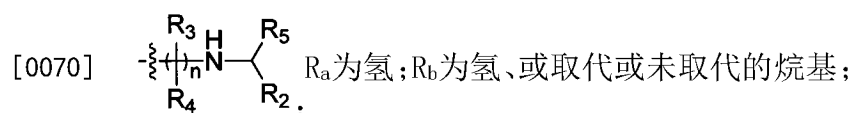
[0065] 根据另一个子实施例,提供了式(II)和/或式(III)的化合物,其中R₁为-NR₇R₈,其中R₇和R₈为氢、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的环烷基。

[0066] 根据另一个子实施例,提供了式(II)和/或式(III)的化合物,其中R₉选自:卤素、硝基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、-OR₆、-C(O)R₆、-C(O)OR₆、-(CH₂)_r-C(O)OR₆、-O(CH₂)_r-C(O)OR₆、-NR₇R₈、-C(O)NR₇R₈、-NR₇C(O)R₆、-S(O)₀₋₂R₆、-S(O)₂NR₇R₈和-NR₇S(O)₂R₆;R₆选自:氢、取代或未取代的烷基和取代或未取代的卤烷基;R₇和R₈独立地选自:氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳烷基、取代或未取代的杂环基、和取代或未取代的杂环基烷基;‘r’在1至3范围内且‘q’在0至3范围内。

[0067] 根据另一个子实施例,提供了式(II)和/或式(III)的化合物,其中每次出现时可相同或不同的R₁₀独立地选自:卤素、硝基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的羟烷基、-OR₆、-C(O)R₆、-NR₇R₈、-NR₇C(O)R₆、-S(O)₀₋₂R₆、-S(O)₂NR₇R₈和-NR₇S(O)₂R₆;R₆选自:氢、取代或未取代的烷基、和取代或未取代的卤烷基;R₇和R₈独立地选自:氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳烷基、取代或未取代的杂环基、和取代或未取代的杂环基烷基;且‘p’在0至2范围内。

[0068] 根据另一个子实施例,提供了式(II)和/或式(III)的化合物,其中芳基为取代或未取代的苯基或取代或未取代的萘基,其中取代基为一个或多个、相同或不同的,且独立地选自卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、或取代或未取代的卤代烷氧基。

[0069] 根据另一个子实施例,提供了式(I)的化合物,其中Q为



[0071] L选自键、-(CR_cR_d)_m、-C(O)-、-C(O)NR₇-、-C(O)CH₂-、和-CH₂C(O)-;

[0072] 环A为芳基;

[0073] R_c和R_d每次出现时可相同或不同,R_c和R_d独立地选自:氢、卤素、取代或未取代的烷基、和取代或未取代的卤烷基;

[0074] X选自键、-(CR_eR_f)_m、-O-、-O(CR_eR_f)_m、-(CR_eR_f)_mO-、-C(O)(CR_eR_f)_m、-C(O)NR₇、-C(O)NR₇(CR_eR_f)_m、-亚环烷基-、和-O-亚环烷基-;

[0075] R_e和R_f每次出现时可相同或不同,R_e和R_f独立地选自:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、和取代或未取代的环烷基;或R_e和R_f,和与其连接的碳原子一起,形成取代或未取代的3元至7元饱和碳环;

[0076] R₁为-OR₆或-NR₇R₈;

[0077] R₂为取代或未取代的芳基,其中所述芳基被一个或多个取代基取代,且独立地选自:卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的烷氧基、和取代或未取代的卤代烷氧基;

[0078] R₃和R₄为氢;

[0079] R_5 为取代或未取代的烷基、或取代或未取代的卤烷基；

[0080] R_6 为氢、取代或未取代的烷基、和取代或未取代的卤烷基；

[0081] R_7 和 R_8 为氢、或取代或未取代的烷基；

[0082] R_9 每次出现时可相同或不同， R_9 独立地选自：卤素、硝基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、 $-OR_6$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)OR_6$ 、 $-O(CH_2)_r-C(O)OR_6$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 、 $-NR_7C(O)R_6$ 、 $-S(O)_{0-2}R_6$ 、 $-S(O)_2NR_7R_8$ 、和 $-NR_7S(O)_2R_6$ ；

[0083] R_{10} 每次出现时可相同或不同， R_{10} 独立地选自：卤素、硝基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的羟烷基、 $-OR_6$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-NR_7C(O)R_6$ 、 $-S(O)_{0-2}R_6$ 、 $-S(O)_2NR_7R_8$ 、和 $-NR_7S(O)_2R_6$ ；

[0084] ‘m’在1至3范围内；‘n’在1至3范围内；‘p’在0至3范围内；‘q’在0至3范围内；且‘r’在1至2范围内；

[0085] 或其药学上可接受的盐。

[0086] 根据另一个子实施例，提供了式(I)的化合物，其中 R_a 为

[0087]
$$\begin{array}{c} R_3 \quad H \quad R_5 \\ | \quad | \quad / \\ -C-CH-N- \\ | \quad | \quad | \\ R_4 \quad R_2 \end{array} \quad Q \text{ 为氢；} R_b \text{ 为氢、或取代或未取代的烷基；}$$

[0088] L选自键、 $-(CR_eR_d)_m$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_7-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、和 $-CH_2C(O)-$ ；

[0089] 环A为芳基；

[0090] R_c 和 R_d 每次出现时可相同或不同， R_c 和 R_d 独立地选自：氢、卤素、取代或未取代的烷基、和取代或未取代的卤烷基；

[0091] X选自键、 $-(CR_eR_f)_m$ 、 $-O-$ 、 $-O(CR_eR_f)_m-$ 、 $-(CR_eR_f)_mO-$ 、 $-C(O)(CR_eR_f)_m-$ 、 $-C(O)NR_7-$ 、 $-C(O)NR_7(CR_eR_f)_m-$ 、-亚环烷基-、和-O-亚环烷基-；

[0092] R_e 和 R_f 每次出现时可相同或不同， R_e 和 R_f 独立地选自：氢、卤素、羟基、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、和取代或未取代的环烷基；或 R_e 和 R_f ，和与其连接的碳原子一起，形成取代或未取代的3元至7元饱和碳环；

[0093] R_1 为 $-OR_6$ 或 $-NR_7R_8$ ；

[0094] R_2 为取代或未取代的芳基，其中所述芳基被一个或多个取代基取代，且独立地选自：卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的烷氧基、和取代或未取代的卤代烷氧基；

[0095] R_3 和 R_4 为氢；

[0096] R_5 为取代或未取代的烷基、或取代或未取代的卤烷基；

[0097] R_6 为氢、取代或未取代的烷基、和取代或未取代的卤烷基；

[0098] R_7 和 R_8 为氢、或取代或未取代的烷基；

[0099] R_9 每次出现时可相同或不同， R_9 独立地选自：卤素、硝基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、 $-OR_6$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-(CH_2)_r-C(O)OR_6$ 、 $-O(CH_2)_r-C(O)OR_6$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 、 $-NR_7C(O)R_6$ 、 $-S(O)_{0-2}R_6$ 、 $-S(O)_2NR_7R_8$ 和 $-NR_7S(O)_2R_6$ ；

[0100] R_{10} 每次出现时可相同或不同， R_{10} 独立地选自：卤素、硝基、氰基、取代或未取代的

烷基、取代或未取代的卤烷基、取代或未取代的羟烷基、 $-OR_6$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-NR_7C(O)R_6$ 、 $-S(O)_{0-2}R_6$ 、 $-S(O)_2NR_7R_8$ 和 $-NR_7S(O)_2R_6$;

[0101] ‘m’在1至3范围内;‘n’在1至3范围内;‘p’在0至3范围内;‘q’在0至3范围内;且‘r’1至2范围内;

[0102] 或其药学上可接受的盐。

[0103] 根据另一个子实施例,提供了式(I)的化合物,其中所述化合物作为游离碱或药学上可接受的盐使用。

[0104] 根据另一个子实施例,提供的式(I)的化合物结构上包含含有对映异构体和非对映异构体的立体异构体。

[0105] 以下为代表性的化合物,这些化合物本质上仅为说明性的,且不意欲限制本发明的范围。

[0106] 4-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;

[0107] 4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;

[0108] 3-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;

[0109] 3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;

[0110] 4-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸;

[0111] 4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐;

[0112] 4-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0113] N,N-二甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺;

[0114] 3-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐;

[0115] 3-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯;

[0116] 3-(4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯;

[0117] 2-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

[0118] 2-氟-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

[0119] 2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

- [0120] 3-甲氧基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0121] 4-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0122] 2-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0123] 2-氯-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸酯;
- [0124] 2-甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0125] 2-(2-甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0126] 5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯;
- [0127] 3-甲基-5-((R)-2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0128] 2,6-二甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸乙酯;
- [0129] 4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯;
- [0130] 2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸乙酯盐酸盐;
- [0131] 2-羟基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0132] 2-甲氧基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0133] 2-异丙基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0134] 2-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸甲酯;
- [0135] 2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0136] 3-氟-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸酯;
- [0137] 2-(4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0138] 2-甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0139] 2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-

4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

[0140] 2-甲基-2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)丙酸甲酯;

[0141] 3-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯;

[0142] 2-氟-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

[0143] 5-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;

[0144] 2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

[0145] 3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0146] 4-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-N-甲基苯甲酰胺;

[0147] N-甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺;

[0148] 3-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-N-甲基苯甲酰胺;

[0149] N-甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺;

[0150] 3-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺盐酸盐;

[0151] N,N-二甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺盐酸盐;

[0152] 3-(4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸;

[0153] 2-(4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

[0154] 2-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

[0155] 2-氟-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0156] 5-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;

[0157] 2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0158] 3-甲氧基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

- [0159] 4-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0160] 4-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;
- [0161] 2-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0162] 2-甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0163] 2-(2-甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0164] 5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸盐酸盐;
- [0165] 3-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0166] 2,6-二甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0167] 4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸盐酸盐;
- [0168] 2-异丙基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0169] 2-羟基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0170] 2-甲氧基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0171] 3-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;
- [0172] 2-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸盐酸盐;
- [0173] 2,6-二甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0174] 2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0175] 3-氟-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0176] 2-甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0177] 2-氟-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0178] 2-氯-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4

(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0179] 2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

[0180] 2-甲基-2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)丙酸盐酸盐;

[0181] 3-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

[0182] 2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺基)乙酸盐酸盐;

[0183] 2-甲基-5-(2-(2-(((S)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

[0184] 3-((2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

[0185] 3-((2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐;

[0186] 5-(7-氟-2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;

[0187] 5-(7-氟-2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;

[0188] 2-甲基-5-(2-甲基-2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

[0189] 2-甲基-5-(2-甲基-2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0190] 2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0191] 2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

[0192] 3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

[0193] 2-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

[0194] 5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯;

[0195] 2-(2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

[0196] 2-异丙基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;

[0197] 2-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;

- [0198] 3-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯;
- [0199] 2-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0200] 2-甲氧基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0201] 2-羟基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0202] 2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸甲酯;
- [0203] 2-(2-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0204] 4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0205] 2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0206] 2,6-二甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0207] 3-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯;
- [0208] 3-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0209] 2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0210] 4-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0211] 2-(2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0212] 2-(2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸乙酯;
- [0213] 2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0214] 2-(4-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0215] 3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;2-(3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸乙酯;
- [0216] 2-甲基-5-(2-甲基-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐;

- [0217] 5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;
- [0218] 5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;
- [0219] 3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0220] 2-(4-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0221] 2-(3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0222] 2-(4-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0223] 2-(3-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0224] 2-氟-5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0225] 5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;
- [0226] 5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯;
- [0227] 3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0228] 2-(4-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0229] 2-(4-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0230] 2-(3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0231] 2-氟-5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0232] 2-氟-5-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯;
- [0233] 2-(3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0234] 2-(4-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯;
- [0235] 2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐;
- [0236] 2-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-

4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0237] 5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸盐酸盐;

[0238] 2-(2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

[0239] 2-异丙基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0240] 2-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

[0241] 3-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

[0242] 2-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0243] 2-甲氧基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0244] 2-羟基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0245] 2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸盐酸盐;

[0246] 2-(2-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

[0247] 4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0248] 3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0249] 2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;

[0250] 2,6-二甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0251] 3-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

[0252] 2-甲基-5-(2-甲基-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0253] 3-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0254] 2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0255] 4-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

- [0256] 2-(2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0257] 2-(2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0258] 2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0259] 2-(4-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0260] 3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0261] 5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;
- [0262] 3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)乙基))-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0263] 2-(4-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0264] 2-(3-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0265] 5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;
- [0266] 2-(4-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0267] 2-(3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0268] 5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;
- [0269] 3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸;
- [0270] 2-(4-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸;
- [0271] 2-(3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0272] 2-氟-5-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0273] 2-(3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0274] 2-(4-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0275] 2-甲基-5-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-

4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

[0276] 2-甲基-3-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

[0277] 3-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

[0278] 4-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯;

[0279] 2-甲基-5-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐;

[0280] 2-甲基-3-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐;

[0281] 3-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐;

[0282] 4-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐;

[0283] 2-甲基-5-(2-(2-(((S)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0284] 2-氟-5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0285] 2-氟-5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0286] 6-氟-2-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0287] 2-氟-6-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0288] 2,6-二氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0289] 3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0290] 2,3-二氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0291] 2-甲基-2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

[0292] 2,4-二氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;

[0293] 3-(2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

[0294] 3-(2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;

- [0295] 3-(3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;
- [0296] 3-(4-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;
- [0297] 2-(3-氟-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0298] 2-(2-氟-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0299] 2-(3-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0300] 2-(2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0301] 2-(2-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0302] 2-(3-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0303] 2-(4-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐;
- [0304] 2-甲基-2-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐;
- [0305] 1-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)环丙烷羧酸盐酸盐;
- [0306] 1-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)环丙烷羧酸盐酸盐;
- [0307] 6-氟-3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐;
- [0308] 2-氟-3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-6-甲基苯甲酸盐酸盐;
- [0309] 2,6-二氟-3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0310] 3-氟-5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0311] 2-氟-5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基))氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸;
- [0312] 2,6-二氟-3-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0313] 3-氟-5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐;
- [0314] 6-氟-3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁

噻-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐；

[0315] 2-氟-3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻噻-4(3H)-基)-6-甲基苯甲酸盐酸盐；

[0316] 2,6-二氟-3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻噻-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐；

[0317] 3-氟-5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻噻-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐；

[0318] 6-氟-3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻噻-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐；

[0319] 2-氟-3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻噻-4(3H)-基)-6-甲基苯甲酸盐酸盐；

[0320] 2,6-二氟-3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻噻-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐；和

[0321] 3-氟-5-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻噻-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐；

[0322] 或其药学上可接受的盐类或其立体异构体。

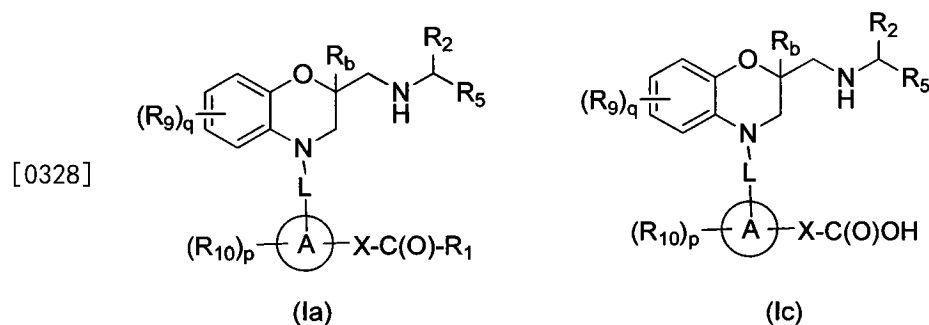
[0323] 在本发明的另一个方面，提供了用于治疗、管理或减轻与钙敏感受体(CaSR)调变剂相关联的疾病、紊乱、综合症或病症的严重性的、式(I)的化合物。

[0324] 在另一个方面，本发明提供了包括至少一种式(I)的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0325] 在另一个方面，本发明提供了一种用于治疗、管理或减轻需要治疗的受试者中的与钙敏感受体(CaSR)调变剂相关联的疾病、紊乱、综合症或病症的严重性的、式(I)的化合物的药物组合物，通过将治疗有效量的本发明描述的一种或多种化合物给药至受试者，以引起这样的受体的调变。

[0326] 在另一个方面，本发明提供了一种药物组合物，该药物组合物包括式(I)的化合物或其药学上可接受的立体异构体、盐、或体内可水解酯以及药学上可接受的赋形剂。

[0327] 在另一个方面，提供了用于制备式(Ia)和(Ic)的化合物的方法：



[0329] 其中环A、L、Rb、X、R1、R2、R5、R9、R10、‘p’和‘q’为式(I)中限定的；

[0330] 所述方法包括：

[0331] a)将式(5)的化合物与式(b)的化合物偶联以产生式(6)的化合物，其中L’为离去基团；

[0332]



[0333] b)使用合适的还原剂还原式(6)的化合物,以产生式(Ia)的化合物;

[0334]

(6) $\longrightarrow$ (1a)

[0335] 或

[0336] c)使用合适的还原剂还原式(5)的化合物,以产生式(7)的化合物;

[0337]

(5) $\longrightarrow$ (7)

[0338] d)将式(7)的化合物与式(b)的化合物偶联以产生式(Ia)的化合物,其中L'为离去基团;

[0339]

(7)

(b)

(1a)

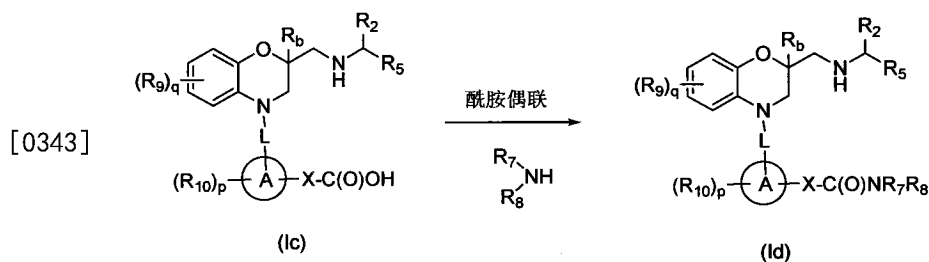
[0340] e)当R₁为OR₆且R₆为烷基时,将式(Ia)的化合物水解以产生式(Ic)的化合物;

[0341]

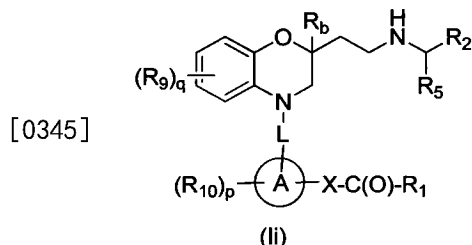
(Ia)-酯类

(Ic)

[0342] f) 将式(Ic)的酸性化合物与合适的胺反应以产生式(Id)的化合物

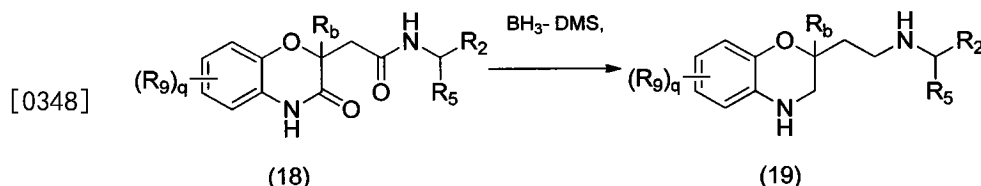


[0344] 在另一个方面,提供了用于制备式(Ii)的化合物的方法:

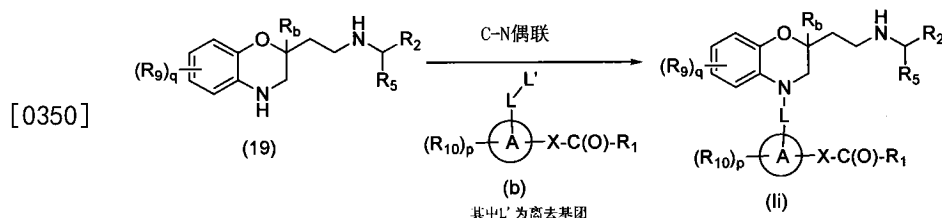


[0346] 其中环A、L、Rb、X、R1、R2、R5、R9、R10、‘p’和‘q’为式(I)中所限定的;

[0347] a)使用合适的还原剂将所述式(18)的化合物还原,以产生式(19)的化合物



[0349] b)将式(19)的化合物与式(b)的化合物偶联以产生式(Ii)的化合物,其中L'为离去基团;



[0351] c)当R1为OR6且R6为烷基时,将所述式(Ii)的化合物水解以产生对应的酸;

[0352] 且进一步与合适的胺偶联以产生对应的酰胺。

具体实施方式

[0353] 定义和缩写

[0354] 除非另外说明,说明书和权利要求书中使用的以下术语具有以下给定的意义。

[0355] 为了解释说明书的目的,将应用以下定义,且每当合适时,以单数形式使用的术语将也包括其复数形式,反之亦然。

[0356] 术语“卤素”或“卤”是指氟、氯、溴或碘。

[0357] 除非另外说明,本申请中“氧代”是指C(=O)基团。这样的氧代基团可为本发明的化合物中的环或链的一部分。

[0358] 术语“烷基”是指衍生自烷烃的烃基,所述烃基的骨架中仅包括碳原子和氢原子,不包含不饱和度,具有一至六个碳原子,且通过单个键连接至该分子的剩余部分,该烃基为例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)

等等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有烷基基团可为直链或支链的,取代或未取代的。

[0359] 术语“烯基”是指包含2至10个碳原子且含有至少一个碳-碳双键的烃基。烯基基团的非限制性示例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有烯基基团可为直链或支链的,取代或未取代的。

[0360] 术语“炔基”是指包含2至10个碳原子且含有至少一个碳-碳三键的烃基。炔基基团的非限制性示例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基等等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有炔基基团可为直链或支链的,取代或未取代的。

[0361] 术语“烷氧基”是指通过氧键连接的烷基基团。这样的基团的非限制性示例为甲氧基、乙氧基和丙氧基等等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有烷氧基基团可为直链或支链的,取代或未取代的。

[0362] 术语“卤烷基”是指被以上限定的一个或多个卤素原子取代的以上所限定的烷基基团。优选地,卤烷基可为单卤烷基、二卤烷基或包括全卤烷基的多卤烷基。单卤烷基可具有一个碘原子、溴原子、氯原子或氟原子。二卤烷基和多卤烷基可被两个或多个相同卤素原子或不同卤素原子的组合取代。优选地,多卤烷基被高达12个卤原子取代。卤烷基的非限制性示例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯丙基等等。全卤烷基是指所有氢原子都被卤素原子取代的烷基。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有卤烷基基团可为直链或支链的,取代或未取代的。

[0363] 术语“卤代烷氧基”是指通过氧键连接的本发明所限定的卤烷基基团。这样的基团的非限制性示例为单卤代烷氧基、二卤代烷氧基或包括全卤代烷氧基的多卤代烷氧基。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有卤代烷氧基基团可为直链或支链的,取代或未取代的。

[0364] 术语“羟烷基”是指被一个或多个羟基取代的以上限定的烷基基团。优选地,羟烷基为单羟基烷基或二羟基烷基基团。羟烷基的非限制性示例包括2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基等等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有羟烷基基团可为直链或支链的,取代或未取代的。

[0365] 术语“环烷基”是指具有3至12个碳原子的非芳香族的单环或多环体系,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等等。多环环烷基基团的示例包括但不限于全氢萘基、金刚烷基和降冰片基、桥接环基团或螺二环基团,例如,螺(4,4)壬-2-基等等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有环烷基基团可为取代或未取代的。

[0366] 术语“亚环烷基”是指骨架中仅包括碳原子和氢原子的饱和二价环烃基。特别地,“C₃-C₇亚环烷基”是指具有3至7个碳原子的饱和二价环烃基,例如,亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基等等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有亚环烷基基团可为取代或未取代的。

[0367] 术语“环烯基”是指具有3至12个碳原子且含有至少一个碳-碳双键的、非芳香族的单环或多环体系,诸如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有环烯基基团可为取代或未取代的。

[0368] 术语“环烷基烷基”是指直接键合至以上限定的烷基基团的、以上限定的环烷基基团,例如,环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环己基乙基等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有环烷基烷基基团可为取代或未取代的。

[0369] 术语“芳基”是指具有6至14个碳原子的芳香基,包括单环、二环和三环芳香体系,诸如苯基、萘基、四氢萘基、二氢茚基和联苯基等等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有芳基基团可为取代或未取代的。

[0370] 术语“芳烷基”是指直接键合至以上限定的烷基基团的芳基基团,例如, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ 。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有芳烷基基团可为取代或未取代的。

[0371] 本发明使用的“碳环(carbocyclic ring)”或“碳环(carbocycle)”是指包括碳原子的、3元至10元饱和的或不饱和的单环、稠合二环、螺环或桥接多环,任选地,该碳环可被取代,例如,碳环包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、亚环丙基、环己酮、芳基、萘基、金刚烷基(adamentyl)等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有碳环基团或环可为芳香族的或非芳香族的。

[0372] 除非另外说明,术语“杂环”或“杂环基环”或“杂环基”是指由碳原子与独立地选自N、O或S的一种或多种杂原子组成的、取代或未取代的非芳香族3元至15元环。杂环可为单环、二环或三环环体系,杂环可包括稠合的、桥接的或螺的环体系,且杂环中的氮原子、碳原子、氧原子或硫原子可任选地被氧化为各种氧化态。此外,氮原子可被任选地季铵化,且杂环或杂环基可任选地包含一种或多种烯属键,且杂环或杂环基中的一个或两个碳原子可被 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{烷基})-$ 或 $-\text{C}(=\text{N}-\text{环烷基})-$ 等中断。此外,杂环还可与芳环稠合。杂环的非限制性示例包括:氮杂环丁烷基、苯并吡喃基、色满基、十氢异喹啉基、二氢茚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异色满基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、噁唑啉基、噁唑烷基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮代卓基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、全氢氮杂卓基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、哌啶基、吩噻嗪基、酚噻嗪基、奎宁环基、四氢异喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基(thiamorpholinyl)、硫代吗啉基亚砷(thiamorpholinyl sulfoxide)、硫代吗啉基砷二氢吲哚(thiamorpholinyl sulfone indoline)、苯并间二氧杂环戊烯、四氢喹啉、四氢苯并吡喃等等。杂环可连接至主要结构的任意杂原子或碳原子处,结果产生稳定的结构。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有杂环基基团可为取代或未取代的,取代基可在相同或不同的环原子上。

[0373] 除非另外说明,术语“杂芳基”是指具有独立地选自N、O或S的一个或多个杂原子的、取代或未取代的5元或14元芳香杂环。杂芳基可为单环、二环或三环环体系。杂芳基环可连接至主要结构的任意杂原子或碳原子处,结果是产生稳定的结构。杂芳基环的非限制性示例包括:噻唑基、异噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡咯基、异吡咯基、吡咯基、三唑基、三嗪基、四唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻二唑基、吡嗪基、吡啶基、吩噻基、酞嗪基等等。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有杂芳基基团可为取代或未取代的。

[0374] 术语“杂环基烷基”是指直接键合至烷基基团的杂环基。杂环基烷基可连接至主要结构的烷基基团的任意碳原子处,结果是产生稳定的结构。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有杂环基烷基基团可为取代或未取代的。

[0375] 术语“杂芳烷基”是指直接键合至烷基基团的杂芳环基。杂芳烷基可连接至主要结构的烷基基团的任意碳原子处,结果是产生稳定的结构。除非相反地提出或说明,本发明所描述或要求的所有杂芳烷基基团可为取代或未取代的。

[0376] 除非另外说明,本发明使用的术语“取代的”是指具有连接至基团或部分的结构骨架的一个或多个取代基的基团或部分。这样的取代基包括但不限于,羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、烷基、卤烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂芳基、杂环、杂环基烷基、杂芳烷基、 $-C(O)OR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-N(R^x)S(O)R^y$ 、 $-N(R^x)S(O)_2R^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-S(O)_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、和 $-S(O)_2R^x$;其中 R^x 、 R^y 和 R^z 每次出现时独立地选自氢、卤素、烷基、卤烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环、杂环基烷基和杂芳烷基。前面提到的“取代的”基团不能被进一步取代。例如,当“取代的烷基”上的取代基为“芳基”或“烯基”时,芳基或烯基不能分别为取代的芳基或取代的烯基。

[0377] 本发明的化合物可具有一个或多个手性中心。每个手性中心处的绝对立体化学可为‘R’或‘S’。本发明的化合物包括所有的非对映异构体和对映异构体和其混合物。除非另外特别提及,对一个立体异构体的参考适用于任意的可能立体异构体。每当立体异构组合物未指定时,应当理解的是包括所有可能的立体异构体。

[0378] 术语“立体异构体”是指由相同的键键合的相同原子组成却具有不可互换的不同三维结构的化合物。三维结构被称为构型。如本发明所使用的,术语“对映异构体”是指一个分子为另一个分子的不能重叠的镜像的两个立体异构体。如本发明所使用的,术语“手性中心”是指连接有四种不同的基团的碳原子。如本发明所使用的,术语“非对映异构体”是指不是对映异构体的立体异构体。术语“消旋体”或“外消旋混合物”是指等份对映异构体的混合物。

[0379] “互变异构体”是指经历质子从化合物的一个原子快速移动到化合物的另一个原子的化合物。本发明中描述的一些化合物可作为具有不同的氢连接点的互变异构体存在。各个互变异构体以及其混合物包括在式(I)的化合物中。

[0380] 术语状态、紊乱或病症的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括:(a)阻止或延缓可能被该状态、紊乱或病症折磨或感染但还没有经历或显示该状态、紊乱或病症的临床或亚临床症状的受试者中发生的状态、紊乱或病症的临床症状的出现;(b)抑制状态、紊乱或病症,即,阻止或减少疾病或其至少一种临床或亚临床症状的发展;(c)减轻疾病、紊乱或病症或至少一种其临床或亚临床症状的严重性;或(d)缓解疾病,即引起状态、紊乱或病症或至少一种其临床或亚临床症状的退化。

[0381] 术语“调变(modulate)”或“调变(modulating)”或“调变(modulation)”或“调变剂”是指受体的特定活性或功能的量、质量或效果的增加。通过说明且为非限制的,调变剂包括激动剂、部分激动剂、本发明的钙敏感受体(CaSR)的变构调变剂。这样的调变可伴随特定事件的出现,该特定事件为诸如信号转导途径的激活。

[0382] 术语“钙敏感受体的变构调变剂”是指化合物结合至钙敏感受体和诱导构象变化的能力,该构象变化降低了取决于暴露于钙敏感受体的化合物的浓度的钙敏感受体被内源配体 Ca^{2+} 激活的阈值。

[0383] 术语“受试者”包括哺乳动物(特别是人)或其他动物,诸如家养动物(例如,包括猫和狗的家庭宠物)和非家养动物(诸如野生生物)。

[0384] “治疗有效量”是指,当给药至受试者用于治疗疾病、紊乱、综合症或病症时,化合物的量足够在受试者中引起给药的目的的效果。“治疗有效量”将取决于化合物、疾病和其严重性、和待治疗的受试者的年龄、体重、身体健康状况和反应性而不同。

[0385] 本发明的化合物可形成盐类。药学上可接受的盐类的非限制性示例来自无机碱、有机碱的盐类、手性碱的盐类、天然氨基酸类的盐类和非天然氨基酸类的盐类。

[0386] 关于式(I)描述的全部化合物,本发明扩展至其立体异构形式和其混合物。到现有技术教导特定立体异构体的合成或分离的程度,本发明的不同立体异构形式可用本领域内已知的方法互相分离,或通过立体特异性或不对称合成或手性HPLC(高效液相色谱法)可获得给定的异构体。还考虑了本发明描述的化合物的互变异构体形式和混合物。

[0387] 本发明的用于钙敏感受体(CaSR)调变活性的化合物的筛选可通过使用各种本申请中以下提到的体内和体外方案或本领域已知的方法来实现。

[0388] 药物组合物

[0389] 本发明涉及一种包含本申请公开的式(I)的化合物的药物组合物。特别地,药物组合物包含治疗有效量的至少一种本发明描述的式(I)的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂(诸如载体或稀释剂)。优选地,考虑的药物组合物包括当给药至受试者时足够调变本发明描述的钙敏感受体(CaSR)介导的疾病的量的、本发明描述的化合物。

[0390] 例如,考虑的受试者包括,活的细胞和哺乳动物,包括哺乳动物人。本发明的化合物可与药学上可接受的赋形剂(诸如载体或稀释剂)相关联或被载体稀释,或封闭在载体内部,该载体可为胶囊、囊剂、纸或其他容器的形式。药学上可接受的赋形剂包括本身不会诱导产生有害于接受组合物的个体的抗体、且没有异常毒性可被给药的药物试剂。

[0391] 合适的载体或赋形剂的示例包括但不限于:水、盐溶液、醇类、聚乙二醇类、多羟基乙氧基化蓖麻油、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、白陶土、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖、环糊精、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸或纤维素的低级烷基醚、水杨酸、脂肪酸类、脂肪酸胺类、脂肪酸单甘油酯类和二甘油酯类、脂肪酸季戊四醇酯类、聚氧乙烯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0392] 药物组合物还可包括一种或多种药学上可接受的辅助试剂、湿润剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、用于影响渗透压的盐类、缓冲液、甜味剂、调味剂、着色剂、或前述试剂的任意组合。本发明的药物组合物可被配制以在通过采用本领域已知的方法给药至受试者之后提供活性成分快速、持续、或延缓的释放。

[0393] 本发明描述的药物组合物可通过本领域已知的常规技术制备。例如,可将活性化合物与载体混合,或用载体稀释,或封闭在载体内部,该载体可为针剂、胶囊、囊剂、纸、或其他容器的形式。当载体作为稀释剂时,其可为固体、半固体或液体材料,作为载色剂、赋形剂或用于活性化合物的培养基。活性化合物可吸附在颗粒固体容器(例如,囊剂)上。

[0394] 药物组合物可为常规形式,例如,胶囊、片剂、囊片、口服分裂片剂、气雾剂、溶液、

悬浮液或用于局部涂药的产品。

[0395] 给药的途径可为有效地将本发明的活性化合物运送至合适的或所需的作用部位的任意途经。给药的合适途经包括但不限于口服、鼻、肺、含服、真皮下、真皮内、经皮、肠胃外、直肠、积存(depot)、皮下、静脉内、尿道内、肌内、鼻内、眼(诸如用眼用溶液)或局部(诸如用局部药膏)。

[0396] 固体口服配制品包括但不限于:片剂、囊片、胶囊(软或硬明胶)、口服分裂片剂、糖衣片(包含粉末或球粒形式的活性成分)、含片和锭剂。具有滑石和/或碳水化合物载体或粘合剂等等的片剂、糖衣片或胶囊对口服是特别合适的。液体配制品包括但不限于:糖浆、乳液、软明胶和无菌的可注射的液体,诸如含水的或不含水液体悬浮液或溶液。为了肠胃外的应用,特别合适的为可注射的溶液或悬浮液配制品。

[0397] 液体配制品包括但不限于糖浆、乳液、悬浮液、溶液、软明胶和无菌的可注射的液体,诸如含水的或不含水的液体悬浮液或溶液。

[0398] 为了肠胃外的应用,特别合适的为可注射的溶液或悬浮液,优选活性化合物溶解在多羟基化蓖麻油中的含水溶液。

[0399] 优选地,药物制剂为单位剂量的形式。在这样的形式下,制剂被再分为包含适当量活性组分的单位剂量。单位剂量的形式可为包装制剂,包装包含不连续量的制剂,诸如袋装片剂、胶囊、和药瓶或针剂内的粉末。同时,单位剂量的形式可为胶囊、片剂、囊片、扁囊剂、或锭剂本身,或其可为适当数量的包装形式的任意这些形式。

[0400] 为了给药至受试患者,本发明的化合物的每日总剂量,当然,取决于给药的方式。例如,口服给药可需要比静脉内(直接至血液)给药更高的每日总剂量。单位剂量制剂中的活性组分的量根据活性组分的效力或给药的方式可在0.1mg至10000mg之间变化或调节。

[0401] 用于治疗本发明描述的疾病和紊乱的化合物的合适剂量可由相关领域内的技术人员确定。治疗剂量大体上通过基于来自动物研究的初步证据的、受试者的剂量范围研究来确定。剂量必须足以对患者产生所需的治疗效果而不会引起不需要的副作用。例如,CaSR调变剂的每日剂量可在约0.1mg/kg至约30.0mg/kg范围内。本领域的技术人员还可很好地使用和调节给药的方式、剂量形式、合适的药物赋形剂、稀释剂或载体。所有的变化和修改都在本发明的范围内。

[0402] 治疗方法

[0403] 在一个实施例中,本发明提供了用于治疗、管理或减轻由钙敏感受体(CaSR)调变的疾病、紊乱、综合症或病症的严重性的化合物和其药物组合物。本发明进一步提供了通过将治疗有效量的本发明的化合物或药物组合物给药至受试者来治疗需要该治疗的受试者中的由CaSR调变的疾病、紊乱、综合症或病症。

[0404] 在本发明的另一个方面,提供的方法还用于诊断可通过调变CaSR治疗的病症,用于确定是否患者将对治疗剂反应。

[0405] 在另一个方面,本发明提供了一种通过调变CaSR治疗疾病、紊乱或病症的方法。这个方法中,对需要这种治疗的受试者给药治疗有效量的本发明描述的式(I)的化合物。

[0406] 本发明的化合物和药物组合物用于需要治疗的、具有特征为一个或多个以下症状的疾病、紊乱、综合症或病症的受试者:(a)钙离子平衡异常;(b)产生或分泌被钙敏感受体(CaSR)的活性影响的信使的异常水平;或(c)功能被钙敏感受体活性影响的信使的活性的

异常水平。在一个方面,患者具有特征为一种或多种钙敏感受体-调节组分的异常水平的疾病、紊乱、综合症或病症,且该化合物对细胞(包括甲状旁腺细胞、骨细胞(前破骨细胞、破骨细胞、前成骨细胞、成骨细胞)、肾小球旁肾细胞、肾信使细胞、肾小球肾细胞、近端小管肾细胞、远端小管肾细胞、亨勒祥的升支粗段(thick ascending limb of Henle's loop)和/或集合管的细胞、甲状腺中的滤泡旁细胞(C-细胞)、肠细胞、血小板、血管平滑肌细胞、胃肠道细胞、垂体细胞或下丘脑细胞)的CaSR是具有活性的。钙敏感受体的信使是钙。

[0407] 为CaSR的调变剂的、式(I)的化合物可能用于治疗、管理或减轻疾病、紊乱、综合症或病症的严重性、发病率/死亡率或并发症,所述疾病、紊乱、综合症或病症包括但不限于:原发性甲状旁腺功能亢进症,继发性甲状旁腺功能亢进症,三发性甲状旁腺功能亢进症,慢性肾功能衰竭(使用或不使用透析),慢性肾脏病(使用或不使用透析),甲状旁腺腺瘤,甲状旁腺增生,甲状旁腺癌,血管&心瓣膜钙化,诸如高钙血症的钙平衡异常,诸如低磷血症的磷平衡异常,由甲状旁腺功能亢进症引起的与骨相关的疾病或并发症,慢性肾脏病或甲状旁腺癌,肾移植之后的骨质疏松,囊性纤维性骨炎,无动力型骨病,肾性骨病,由甲状旁腺功能亢进症或慢性肾脏病引起的心血管并发症、(Ca^{2+})_e离子异常高的一些恶性肿瘤,心脏、肾或肠功能障碍,与足细胞有关的疾病,肠能动性异常,腹泻,增加胃泌素或胃酸分泌以直接地或间接地改善萎缩性胃炎或通过增加胃液酸度促进对来自胃肠道的药物组合物、药物或添加物的吸收。

[0408] 原发性甲状旁腺功能亢进症为一种或多种甲状旁腺的紊乱,原因是甲状旁腺本身(偶发地或遗传地获得)的超功能引起PTH过度分泌,PTH过度分泌是由于单个或两个腺瘤、增生、多个腺疾病或极少地甲状旁腺癌。结果是,血钙的水平升高到高于正常水平(称为高钙血症)。这种提高的钙水平可引起很多短期和长期的并发症。

[0409] 当 Ca^{2+} 水平的循环水平的降低刺激PTH分泌时出现继发性甲状旁腺功能亢进症。继发性甲状旁腺功能亢进症的一个原因是慢性肾功能不全(也称为慢性肾脏病或CKD)、诸如肾多囊性疾病或慢性肾盂肾炎中的,或慢性肾功能衰竭、诸如血液透析患者(也是指终末期肾脏疾病或ESRD)中的。过量PTH可响应低钙摄入引起的低钙血症、GI紊乱、肾功能不全、维生素D缺乏、镁缺乏和肾性高钙尿症而产生。三发性甲状旁腺功能亢进症可出现在长期的继发性甲状旁腺功能亢进症和高钙血症之后。

[0410] 在一个方面,本发明的化合物和组合物可用于治疗、管理或减轻受试者中的血管或心瓣膜钙化。在一个方面,本发明的化合物的给药延迟或倒转了细胞外基质羟基磷灰石结晶沉积物的形成、生长或沉积。在本发明的另一个方面,本发明的化合物的给药防止细胞外基质羟基磷灰石结晶沉积物的形成、生长或沉积。在一个方面,本发明的化合物还可用于预防或治疗动脉粥样硬化钙化和中层钙化和其他特征为血管钙化的病症。在一个方面,血管钙化可与慢性肾功能不全或终末期肾脏疾病或过量钙或PTH本身相关联。在另一个方面,血管钙化可与前期或后期透析或尿毒症相关联。在另一个方面,血管钙化可与糖尿病I或II相关联。在又一个方面,血管钙化可与心血管紊乱相关联。

[0411] 诸如甲状旁腺功能亢进相关疾病的钙平衡异常的特征可为标准医学教科书中描述的,但不限于Harrison's Principles of Internal Medicine。特别地,本发明的化合物和组合物可用于参与减少称为PTH的甲状旁腺素中的血清水平;因此这些产品可用于治疗诸如甲状旁腺功能亢进症的疾病。

[0412] 诸如低磷血症的磷平衡异常的特征如标准医学教科书中描述的,但不限于Harrison's Principles of Internal Medicine。特别地,本发明的化合物和组合物可用于参与减少称为PTH的甲状旁腺素中的血清水平;因此这些产品可用于治疗诸如低磷血症的疾病。

[0413] 在一个方面,通过本发明的方法治疗的足细胞疾病或紊乱起源于足细胞的一种或多种功能的干扰。足细胞的这些功能包括:(i)对蛋白质的尺寸屏障;(ii)对蛋白质的电荷屏障;(iii)保持毛细血管袢形状;(iv)抵消球内压;(v)合成和保持肾小球基膜(GMB);(vi)制备和分泌肾小球内皮细胞(GEN)完整性需要的血管内皮生长因子(VEGF)。这样的紊乱或疾病包括但不限于:足细胞缺失(足细胞减少(podocytopenia))、足细胞突变、足突宽度增加、裂孔隔膜长度降低。在一个方面,足细胞相关的疾病或紊乱可为足细胞密度的消失或减少。在一个方面,足细胞密度的减少可由于足细胞数量的降低,例如,由于凋亡、分离、缺少增殖、DNA损伤或肥大。

[0414] 在一个方面,足细胞相关的疾病或紊乱可由于足细胞损害。在一个方面,足细胞损害可由于物理应力(诸如高血压、血压升高或缺血)、缺乏氧供应、毒性物质、内分泌紊乱、感染、造影剂、机械外伤、细胞毒性剂(顺式铂、阿霉素、嘌呤毒素)、钙神经素抑制剂、发炎(例如,由于感染、外伤、缺氧、梗阻或缺血)、辐射、感染(例如,细菌、真菌或病毒)、免疫系统的功能障碍(例如,自身免疫疾病、全身疾病、或IgA肾病)、遗传病、药物(例如,抗菌剂、抗病毒剂、抗真菌剂、免疫抑制剂、抗炎剂、止痛剂或抗癌剂)、器官衰竭、器官移植或尿路病变。在一个方面,缺血可为镰状细胞性贫血、血栓症、移植、梗阻、休克或失血。在一个方面,遗传病可包括Finnish型先天性肾病综合症、胎膜性肾病或足细胞特异性蛋白质类的突变。

[0415] 在一个方面,本发明的化合物可用于治疗异常肠能动性紊乱,诸如腹泻。本发明的方法包括将治疗有效量的式I的化合物给药至受试者。在另一个方面,腹泻可为渗出性腹泻,即,原因是小或大肠粘膜的直接损害。这类腹泻可由肠的感染性或发炎性紊乱引起。在一个方面,渗出性腹泻可与胃肠或腹部外科、化学疗法、辐照治疗、发炎或毒性跌打损伤相关联。在另一个方面,腹泻可为分泌作用的,意思是存在主动分泌的增加,或存在吸收的抑制。很少或无结构损害。这类腹泻的最常见原因是霍乱。在另一个方面,腹泻可由于肠转运的加速(快速转运腹泻)。这种病症出现的原因是快速流过削弱了肠吸收水的能力。

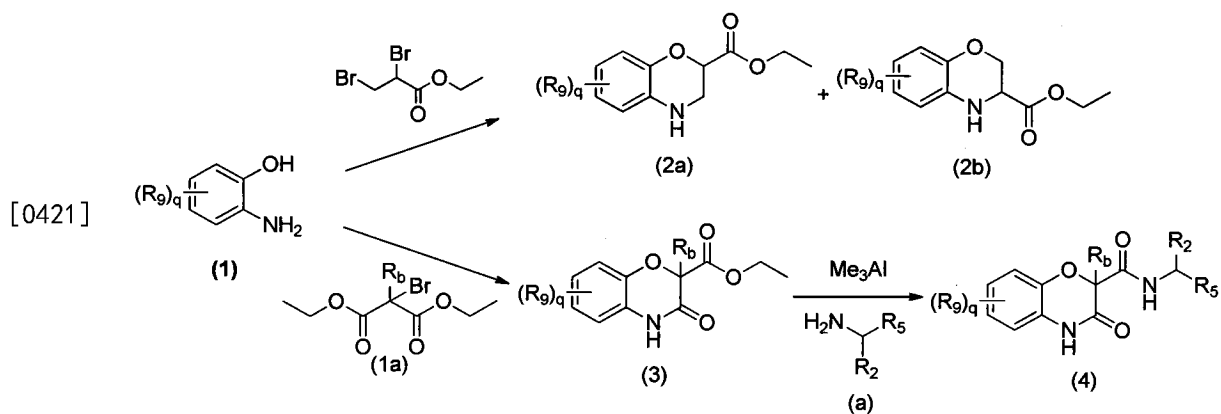
[0416] 特别地,本发明的化合物和组合物可用于参与增加胃泌素或胃酸分泌,以直接地或间接地利于一些医学病症,诸如但不限于萎缩性胃炎或通过增加胃液酸度促进对来自胃肠道的药用化合物、药物、添加物的吸收。

[0417] 本说明书参考的所有专利、专利申请和非专利出版物通过引用全部并入本文。

[0418] 一般的制备方法

[0419] 本发明描述的化合物可通过本领域已知的技术制备。此外,本发明描述的化合物可通过按照描述在方案1至方案8中的、一个或多个反应步骤制备。进一步地,在以下方案中,当提到特定碱类、酸类、试剂、溶剂、偶联剂等时,应当理解的是也可使用本领域已知的其他碱类、酸类、试剂、溶剂、偶联剂等,且因此其包括在本发明的范围内。反应条件(例如,可如本领域已知的使用的反应温度和/或持续时间)的变化,也在本发明的范围内。除非另外说明,化合物的所有异构体都描述在这些方案中,这些异构体也包含在本发明的范围内。

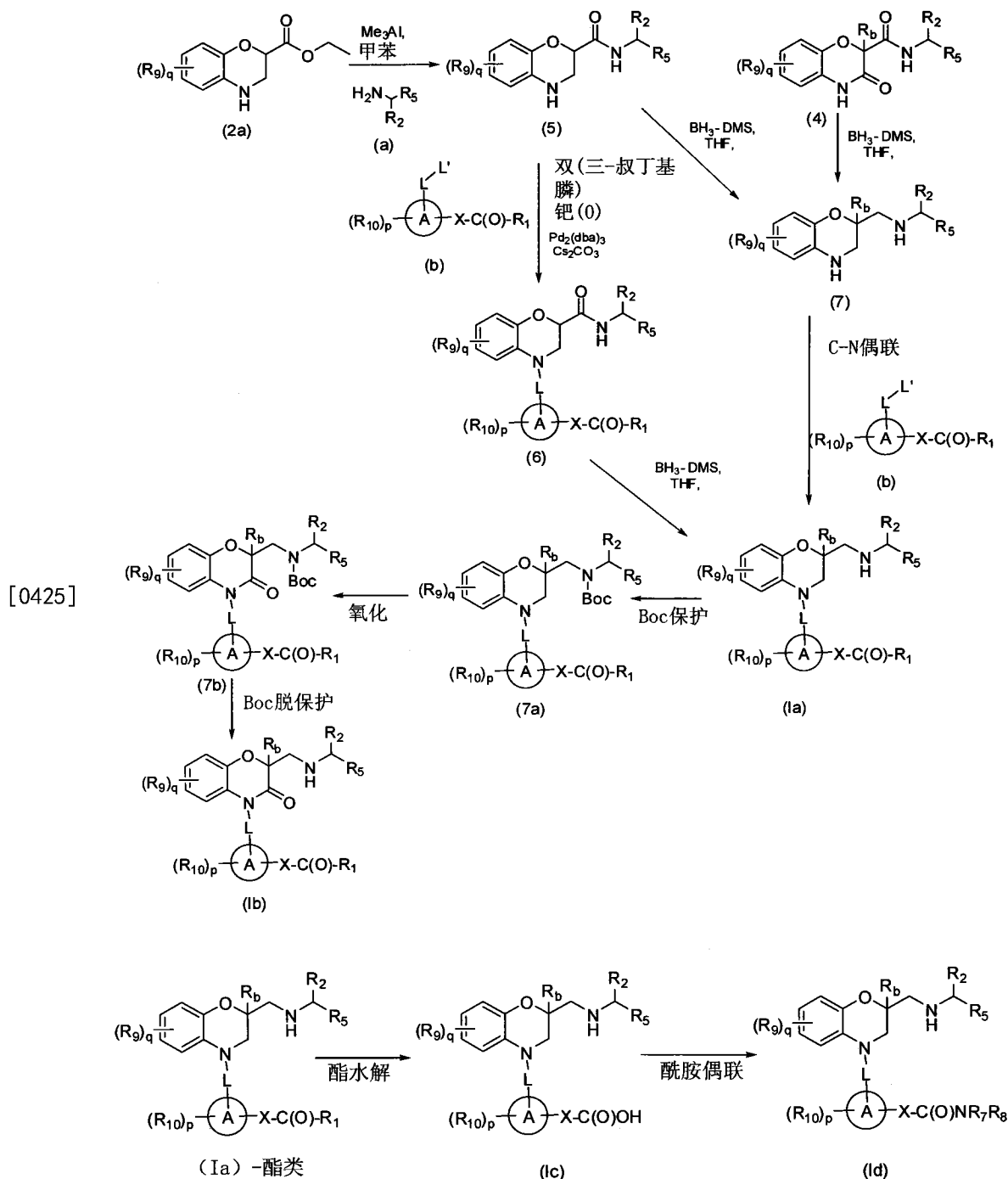
[0420] 方案1



[0422] 式(4)的化合物可通过按照描述在方案-1中的方法制备,其中 R_b 、 R_2 、 R_5 、 R_9 和‘q’为以上限定的。

[0423] 在碱(诸如碳酸钠、碳酸钾或三乙胺)的存在下使商业可得的2-氨基苯酚与2,3-二溴-丙酸乙酯反应(Journal of Heterocyclic Chemistry, (2001), 38, 221-226)反应,以产生对应的二氢[1,4]-苯并咪唑(2a)和(2b)。可选地,在碱(诸如碳酸钠、碳酸钾或三乙胺)的存在下,使商业可得的2-氨基苯酚与2-溴-2-甲基丙二酸二乙酯反应,以产生式(3)的化合物。在三甲基铝的存在下,进一步使式(3)的化合物与式(a)的胺反应,以产生式(4)的化合物。

[0424] 方案-2



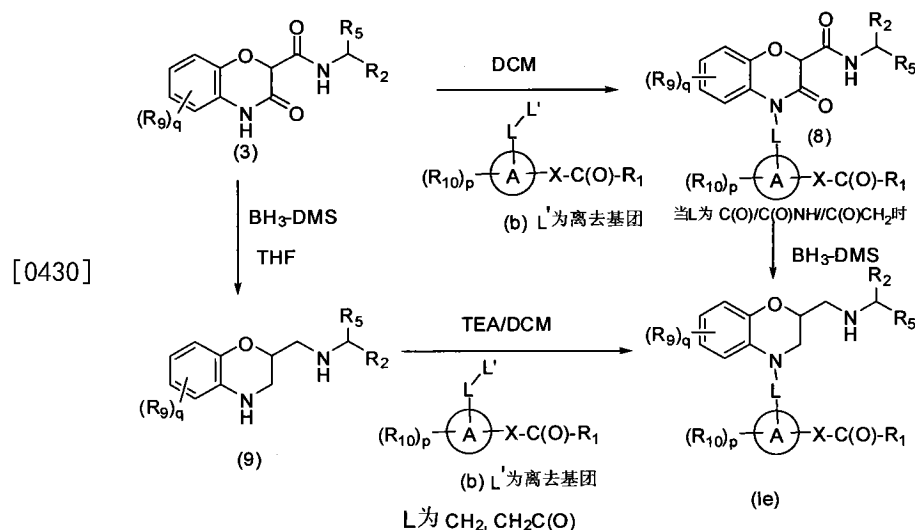
[0426] 式(1a)的化合物可通过按照方案-2中描述的方法制备,其中环A、L、X、 R_b 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_9 、 R_{10} 、'p'和'q'为本发明中以上限定的。在三甲基铝的存在下,使式(2a)的化合物与式(a)的胺反应,以获得式(5)的化合物。通过按照本领域已知的方法(例如,Buchwald偶联反应(当L为键时))使用本领域已知的合适试剂使该式(5)的化合物经历与式(b)的碳-氮(C-N)偶联反应,或通过使用合适碱(例如TEA、DIPEA或 K_2CO_3 等)且在合适的溶剂(例如,DCM、THF等)中进行该偶联反应(当L不是键时),以产生式(6)的化合物。该式(6)的化合物经历使用合适还原剂(例如,硼烷-二甲基硫醚(Journal of Medicinal Chemistry,1998,46,3142-3158)络合物)的还原以产生式(1a)的化合物。该式(1a)的化合物经历氮上的Boc保护,然后用例如 KMnO_4 的合适氧化剂在合适溶剂(如乙腈、丙酮等)中的氧化,以产生式(7b)的化合物。该被氧化的式(7b)的化合物经历脱保护以产生式(1b)的化合物,如果是酯,该被氧化的

式(7b)的化合物可被水解以产生对应的酸衍生物。

[0427] 可选地,式(Ia)的化合物是从式(4)或式(5)的化合物通过使用合适的还原剂(诸如,NaBH₄、硼烷-二甲基硫醚络合物、LiAlH₄等)且在合适溶剂中进行还原反应来制备的。该式(7)的化合物通过按照本领域已知的方法(例如Buchwald偶联反应(当L为键时))、使用本领域已知的合适的试剂经过与式(b)的碳-氮(C-N)偶联反应,或通过使用合适的碱(例如,TEA、DIPEA或K₂CO₃等),且在合适的溶剂(例如DCM、THF等)中进行偶联反应(当L不是键时),以产生式(Ia)的化合物。

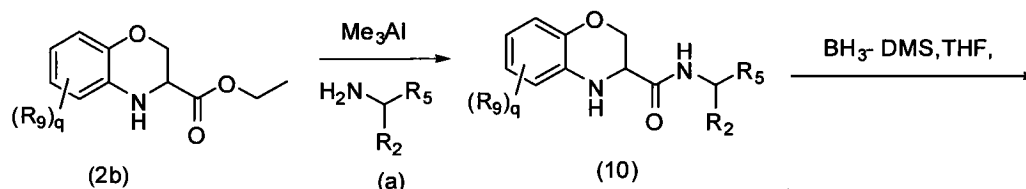
[0428] 此外,如果该式(Ia)和式(Ib)的化合物为酯,可通过使用合适的碱(诸如,NaOH、LiOH等)将其水解以产生对应的式(Ic)的酸,且可通过使用合适的酰胺偶联剂(诸如,DIPC、DCC、CDI、EDC等)将其与胺类反应而进一步将其转化为式(Id)的酰胺。

[0429] 方案-3

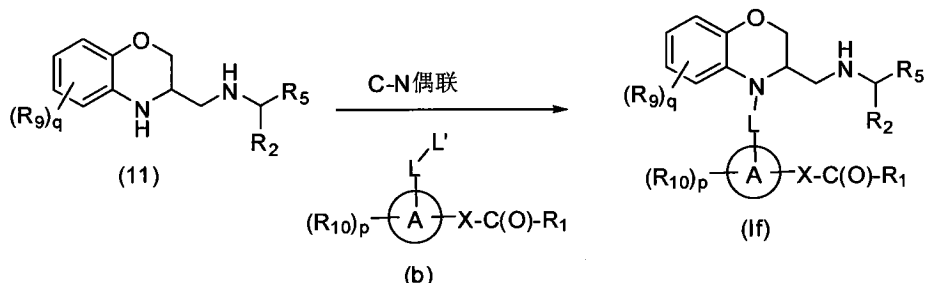


[0431] 在合适的溶剂(例如DCM)的存在下将式(3)的化合物与式(b)反应,以产生式(8)的化合物,该式(8)的化合物进一步经过使用合适的还原剂(诸如NaBH₄、硼烷-二甲基硫醚络合物、LiAlH₄等,(Journal of Medicinal Chemistry,(1998),46,3142-3158))的还原反应,以产生式(Ie)的化合物,其中环A、X、R₁、R₂、R₅、R₉、R₁₀、'p'和'q'为本发明中以上限定的。可选地,式(3)的化合物经历使用合适还原剂的还原反应以产生式(9)的化合物,该式(9)的化合物进一步通过使用合适的碱(如,三乙胺)在合适的溶剂(如DCM)中进行C-N偶联反应,以产生式(Ie)的化合物。

[0432] 方案4

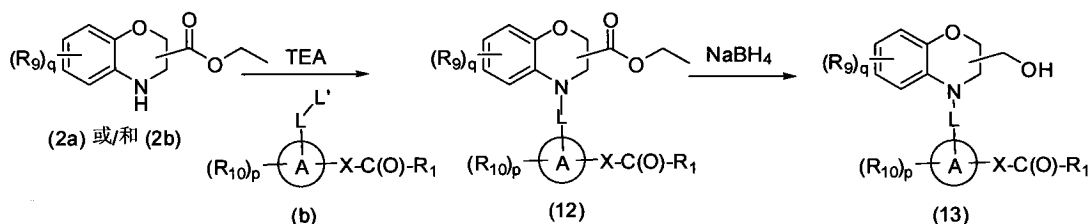


[0433]

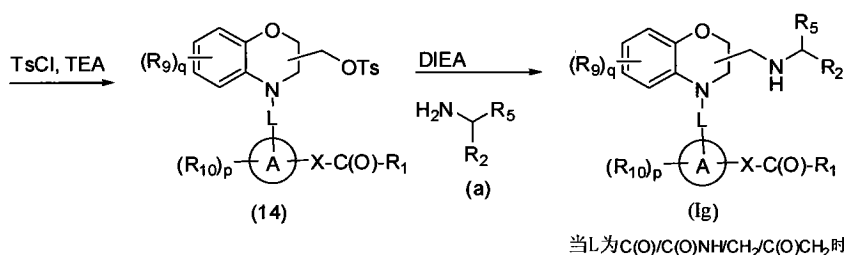


[0434] 在三甲基铝的存在下、在合适的溶剂(诸如甲苯、THF等)中使式(2b)的化合物与式(a)的胺反应,以获得式(10)的化合物。式(15)的化合物经历使用硼烷-二甲基硫醚(Journal of Medicinal Chemistry, (1998), 46, 3142-3158)的还原反应以提供式(11)的化合物。通过按照本领域已知的方法(例如Buchwald偶联反应(当L为键时))使用本领域已知的合适的试剂使该式(11)的化合物经历与式(b)的碳-氮(C-N)偶联反应,或通过使用合适的碱(例如,TEA、DIPEA或K₂CO₃)且在合适的溶剂(例如,DCM、THF等)中进行偶联反应(当L不是键时),以产生式(If)的化合物,其中环A、L、X、R_b、R₁、R₂、R₅、R₉、R₁₀、‘p’和‘q’为本发明中以上限定的。

[0435] 方案5

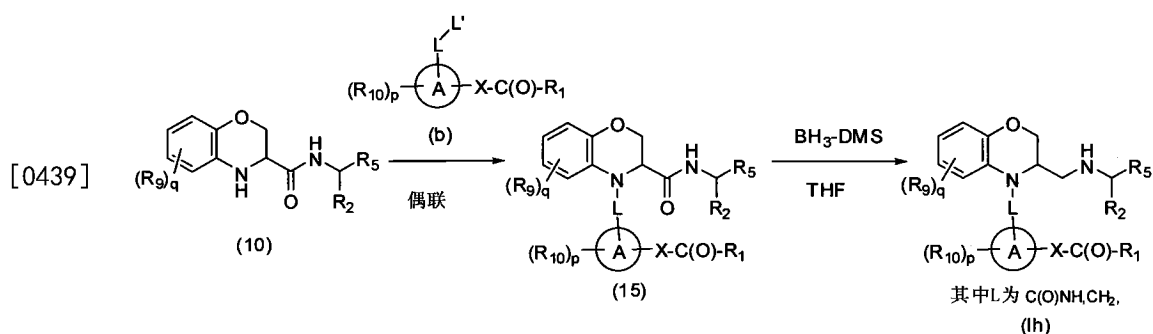


[0436]



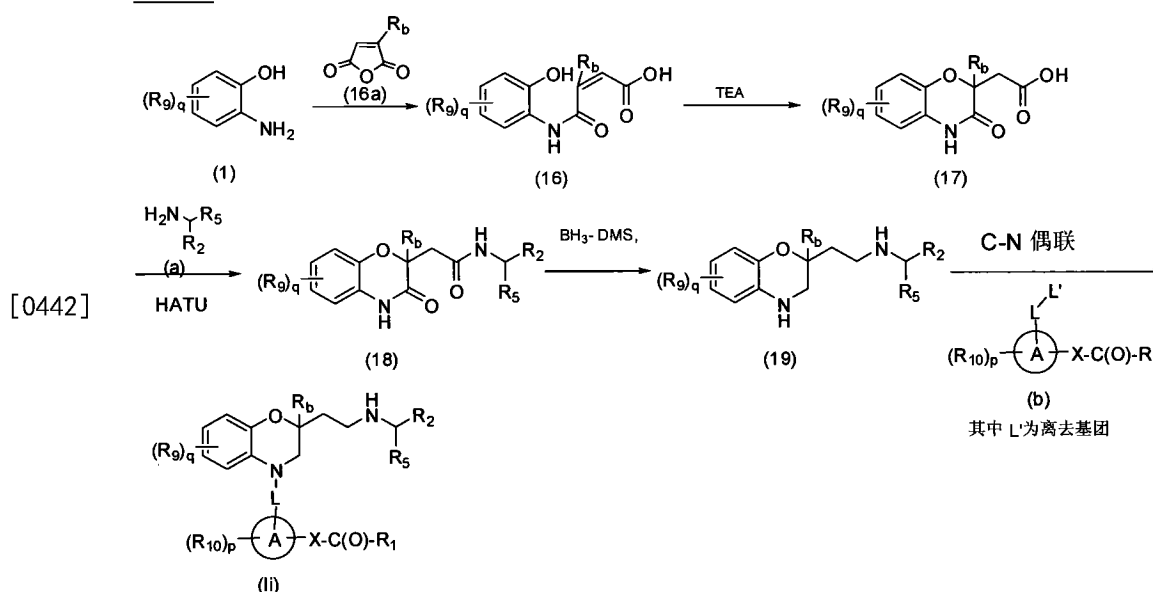
[0437] 在碱(例如三乙胺)的存在下将式(2a)或式(2b)的化合物以式(b)偶联,以产生式(12)的化合物。通过使用合适的还原剂(例如硼氢化钠)在合适的溶剂(例如醇类或丙酮等)中将式(12)的化合物中的酯基团还原,以提供式(13)的化合物,在碱(例如三乙胺)的存在下用对甲苯磺酰氯进一步保护该式(13)的化合物,以产生对应的O-甲苯磺酸化的、式(14)的化合物。该式(14)的化合物与式(a)的胺在碱性条件(诸如Hunig碱)且在合适的溶剂中经历偶联反应,以产生式(Ig)的化合物,环A、X、R₁、R₂、R₅、R₉、R₁₀、‘p’和‘q’为本发明中以上限定的。

[0438] 方案-6



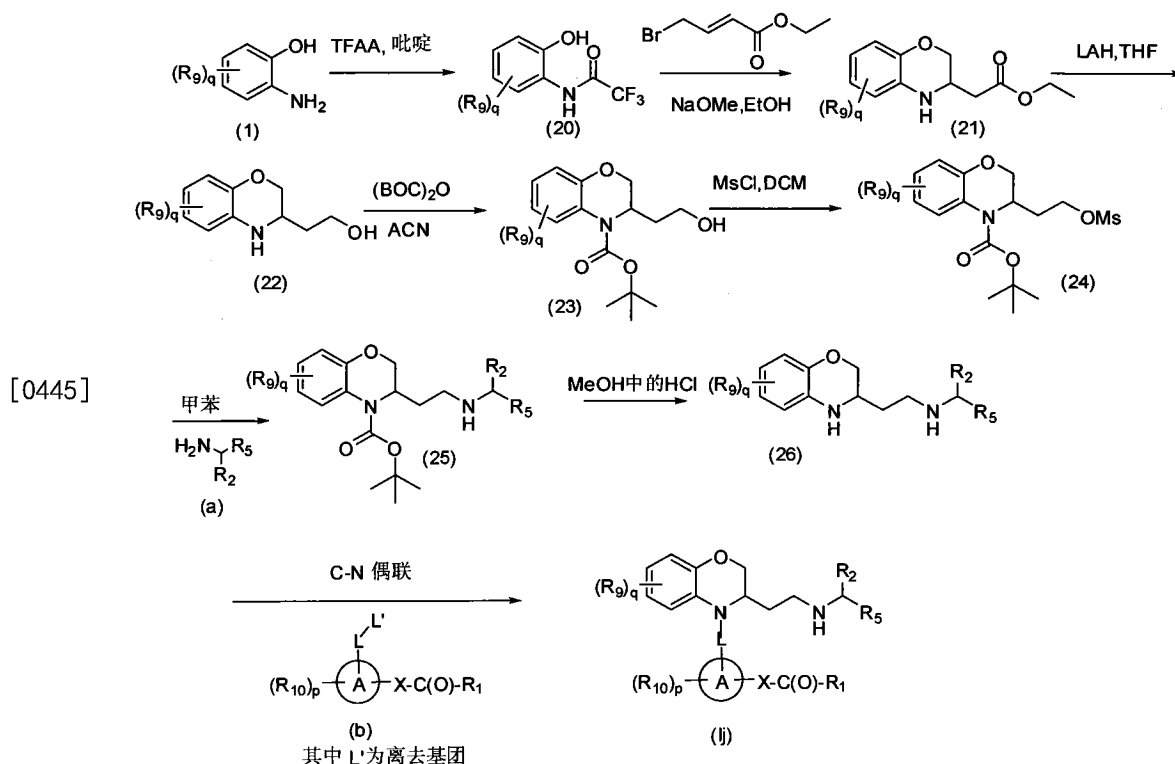
[0440] 在合适偶联剂的存在下且在合适的溶剂中使式(10)的化合物与式(b)反应,以产生式(15)的化合物,用硼烷-二甲基硫醚络合物(Journal of Medicinal Chemistry, (1998), 46, 3142-3158)使式(15)化合物经历还原,以产生式(Ih)的化合物,环A、X、R_b、R₁、R₂、R₅、R₉、R₁₀、'p'和'q'为本发明中以上限定的。

[0441] 方案7



[0443] 在合适的溶剂(例如甲苯)中使商业可得的2-氨基苯酚与式(16a)的马来酸酐反应以产生对应的4-((2-羟苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸(16)。式(16)的化合物经历环化作用以产生式(17)的化合物(Aust. J. Chem., 1986, 39, 503-510)。在合适的偶联剂的存在下且在合适的溶剂中使式(17)的化合物与式(a)反应,以产生式(18)的化合物,式(18)的化合物进一步经历用硼烷-二甲基硫醚络合物(Journal of Medicinal Chemistry, (1998), 46, 3142-3158)的还原以产生式(19)的化合物。通过按照本领域已知的方法(例如Buchwald偶联反应(当L为键时))使用本领域已知的合适的试剂使式(19)的化合物经历与式(b)的碳-氮(C-N)偶联反应,或通过使用合适的碱(例如,TEA、DIPEA或K₂CO₃等),且在合适的溶剂(例如,DCM、THF等)中进行偶联反应(当L不是键时),以提供式(Ii)的化合物,其中环A、L、X、R_b、R₁、R₂、R₅、R₉、R₁₀、'p'和'q'为本发明中以上限定的。如果式(Ii)的化合物为酯化合物,可将其水解以产生对应的酸,且可通过使用本领域已知的合适的酰胺偶联剂与合适胺反应将其进一步转化为对应的酰胺。

[0444] 方案-8



[0446] 式(Ij)的化合物(环A,L,X,R₁,R₂,R₅,R₉,R₁₀,‘p’和‘q’为本发明中以上限定的)可通过按照方案-8中描述的方法制备。在合适的碱(例如,吡啶)的存在下,在合适的溶剂(例如,醚)中使商业可得的2-氨基苯酚与三氟乙酸酐反应(US5550125)。在合适的碱(诸如甲醇钠、乙醇钠等)的存在下,在合适的溶剂中使式(20)的被保护的酰胺与4-溴2-丁烯酯反应以产生对应的2-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3-基)乙酸乙酯(21)。在合适的还原剂(例如,氢化铝锂)的存在下将式(21)的化合物进一步还原以获得对应的式(22)的醇,使用(Boc)₂O在合适的溶剂中将式(22)的醇Boc保护以产生式(23)的化合物。在三乙胺的存在下用甲磺酰氯保护式(23)中的羟基基团以产生对应的式(24)的化合物。该式(24)的化合物在碱性条件(诸如Hunig碱)下经历与式(a)的胺的偶联反应以产生式(25)的化合物,接下来通过使用HCl中的MeOH脱保护以产生式(26)的化合物。式(26)的化合物通过按照本领域已知的方法(例如Buchwald偶联反应(当L为键时))使用本领域已知的合适的试剂使该式(26)的化合物经历与式(b)的碳-氮(C-N)偶联反应,或通过使用合适的碱(例如,TEA、DIPEA或K₂CO₃)且在合适的溶剂(例如,DCM、THF等)中进行偶联反应(当L不是键时),以产生式(Ij)的化合物。

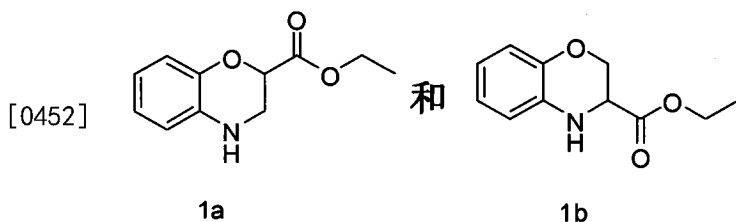
[0447] 实验

[0448] 通过以下示例进一步说明本发明,提供该示例仅为本发明的示意,且不是限定本发明的范围。以下提出的示例说明了用于制备代表性化合物的合成方法。一些改进和等同物对本领域的技术人员是明显的且意欲包括在本发明的范围之内。前述专利和专利申请通过引用并入本申请。

[0449] 中间体

[0450] 中间体-1a,1b

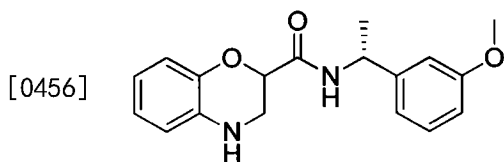
[0451] 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯(1a)和3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3-羧酸乙酯(1b)



[0453] 将2-氨基苯酚(68g, 0.62mol)加入碳酸钾在DMF(1L)中的混合物(430g, 3.11mol)。将反应混合物在RT(室温)下搅拌30min, 且然后以逐滴的方式加入2,3-二溴丙酸乙酯(208g, 0.80mol)。将反应混合物加热至45℃且在相同的温度下另外搅拌15h。通过TLC监控反应的进行。将反应混合物过滤且将滤液倒入水中。用乙醚萃取混合物。通过Na₂SO₄干燥有机层, 且将有机层浓缩以获得油状产物(108g)。通过快速色谱法在硅胶柱上纯化生成的棕色油状产物, 用己烷中的5%乙酸乙酯的混合物洗脱以产生1a的化合物(25g)作为油状物, 且在己烷中的3%乙酸乙酯中洗脱1b的化合物作为油(15g); (m/z 208.1)。

[0454] 由中间体-2

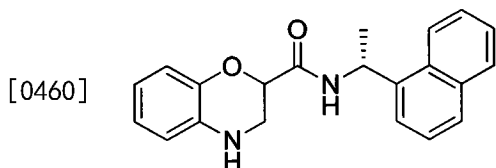
[0455] n-((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-2-甲酰胺



[0457] 在氮气气氛下,将(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺(1.46g,0.00966mol)放入干燥的甲苯(10mL)。将溶液加热至50℃,且然后加入三甲基铝(0.65mL,0.0072mol,甲苯中的2M溶液)。相同温度下将反应混合物搅拌15min,然后缓慢加入中间体-1a(1g,0.0048mol)在甲苯(10mL)中的混合物。将反应混合物加热至110℃,且保持5h。通过TLC监控反应的进行。用稀HCl骤冷该反应,且用乙酸乙酯萃取产物。用水洗涤有机层,接下来用盐水溶液洗涤有机层。将有机层合并,用硫酸钠干燥且浓缩以产生粗化合物。进一步通过快速色谱法通过使用乙酸乙酯/己烷的混合物纯化粗化合物,以产生标题化合物(1.40g,92.71%)。m/z313.2。

[0458] 中间体-3

[0459] N-((R)-1-(萘-1-基)乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-2-甲酰胺

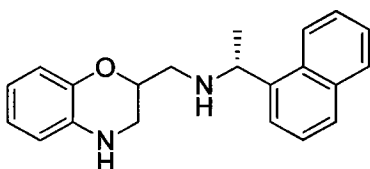


[0461] 在氮气气氛下,将(R)-1-(萘-1-基)乙胺(1.65g,0.0096mol)放入干燥的甲苯(10mL)。将溶液加热至50℃且加入三甲基铝(0.65mL,0.0072mol,甲苯中的2M溶液)。相同温度下将反应混合物搅拌15min,然后缓慢加入中间体-1a(1g,0.0048mol)在甲苯(10mL)中的混合物。将反应混合物加热至110℃,且保持5h。通过TLC监控反应的进行。用稀HCl骤冷该反应,且用乙酸乙酯萃取产物。用水洗涤有机层,接下来用盐水溶液洗涤有机层。将有机层合并,用硫酸钠干燥且浓缩以产生粗化合物。进一步通过快速色谱法通过使用乙酸乙酯/己烷的混合物纯化粗化合物,以产生标题化合物(1.45g,90.06%)。m/z333.2。

[0462] 中间体-4

[0463] (1R)-N-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-2-基)甲基)-1-(萘-1-基)乙胺

[0464]

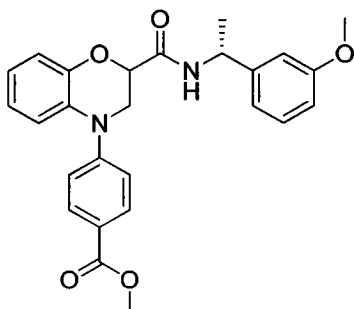


[0465] 在0℃下,向被搅拌的在干燥的THF(100mL)中的中间体-3(6g,18.05mmol)的溶液中加入硼烷二甲基硫醚络合物(8.57ml,90mmol,2M),然后加热至70℃,且另外保持12h。真空下蒸馏出四氢呋喃。将反应物冷却至0℃,然后加入甲醇(15mL)和稀HCl(10mL)。将反应物加热至50℃且在相同温度下另外搅拌40分钟以使硼烷络合物断裂。在真空下蒸馏出甲醇。将反应混合物冷却至0℃且用2M NaOH溶液(pH=10)碱化。将产物萃取至乙酸乙酯中,然后用水洗涤有机层,接下来用盐水溶液洗涤有机层。用硫酸钠干燥且真空下浓缩有机层以产生粗化合物。进一步通过快速色谱法通过使用乙酸乙酯和己烷的混合物纯化粗化合物,以提供标题化合物作为油状物(5.12g,89%)。m/z319.0。

[0466] 中间体-5

[0467] 4-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基甲酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯

[0468]

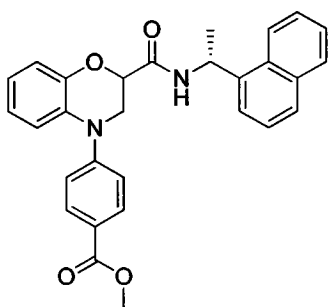


[0469] 通过吹扫氮气,将中间体-2(0.3g,1.0mmol)、4-溴苯甲酸甲酯(0.26g,1.21mmol)和Cs₂CO₃(0.49g,1.51mmol)在甲苯(7mL)中的混合物脱气15分钟。然后,将双(三-叔丁基膦)钯(0)(0.026g,0.05mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.046g,0.05mmol)加入反应混合物。将反应混合物加热至110℃且在相同温度下另外保持20h。将反应混合物冷却至RT且通过TLC监控反应的进行。将混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土过滤且在真空下浓缩以产生粗化合物。进一步通过快速色谱法使用15%乙酸乙酯在己烷中的溶液将粗化合物纯化,以提供标题化合物作为油状物(0.28g65%)。m/z447.2。

[0470] 中间体-6

[0471] 4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基甲酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯

[0472]

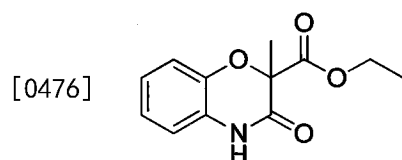


[0473] 通过吹扫氮气,将中间体-3(0.3g,0.94mmol)、4-溴苯甲酸甲酯(0.24g,1.13mmol)

和 Cs_2CO_3 (0.46g, 1.41mmol)在甲苯(7mL)中的混合物脱气15分钟。然后,将双(三-叔丁基膦)钯(0)(0.024g, 0.047mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.043g, 0.047mmol)加入反应混合物。将反应混合物加热至110℃且在相同温度下另外保持20h。将反应混合物冷却至RT且通过TLC监控反应的进行。将混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土过滤且在真空中浓缩以产生粗化合物。进一步通过快速色谱法使用15%乙酸乙酯在己烷中的溶液将粗化合物纯化,以提供标题化合物作为油状物(0.29g, 81%)。m/z 467.1。

[0474] 中间体-7

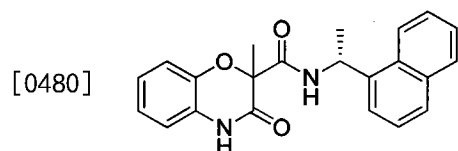
[0475] 2-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯



[0477] 将2-氨基苯酚(1g, 9.16mmol)加入氟化钾在DMF(10mL)中的混合物(1.6g, 27.5mmol)。将反应混合物在RT下搅拌30min,且然后以逐滴的方式加入2-溴-2-甲基丙二酸二乙酯(3.2g, 11.91mmol)。将反应混合物加热至45℃且在相同的温度下另外搅拌15h。通过TLC监控反应的进行。将反应混合物过滤且将滤液倒入水中。用乙醚萃取混合物。通过 Na_2SO_4 干燥有机层,且将有机层浓缩以获得油状产物。使用乙酸乙酯/己烷的混合物在硅胶柱上通过快速色谱法纯化生成的棕色油状产物,以提供标题化合物作为油状物(0.9g, 42%)。(m/z 236.1)。

[0478] 中间体-8

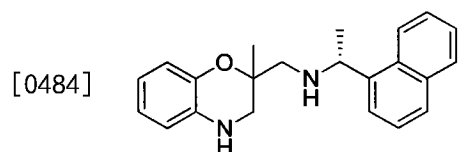
[0479] 2-甲基-N-((R)-1-(萘-1-基)乙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酰胺



[0481] 在氮气气氛下,将(R)-1-(萘-1-基)乙胺(0.3g, 1.81mmol)放入干燥的甲苯(5mL)。将溶液加热至50℃,且然后加入三甲基铝(0.68mL, 1.36mmol, 甲苯中的2M溶液)。相同温度下将反应混合物搅拌15min,然后缓慢加入中间体-7(0.2g, 0.90mmol)在甲苯(5mL)中的混合物。将反应混合物加热至110℃,且保持5h。通过TLC监控反应的进行。用稀HCl骤冷该反应,且用乙酸乙酯萃取产物。用水洗涤有机层,接下来用盐水溶液洗涤有机层。将有机层合并,用硫酸钠干燥且浓缩以产生粗化合物。进一步通过快速色谱法使用乙酸乙酯/己烷的混合物纯化粗化合物,以产生标题化合物(0.25g, 77%)。m/z 361.2。

[0482] 中间体-9

[0483] (1R)-N-((2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2基)甲基)-1-(萘-1-基)乙基)乙胺

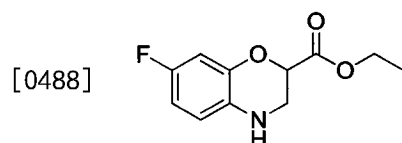


[0485] 通过按照如中间体-4中描述的类似还原方法、通过使用中间体-8和硼烷二甲基硫

醚络合物制备标题化合物; m/z 333.5。

[0486] 中间体-10

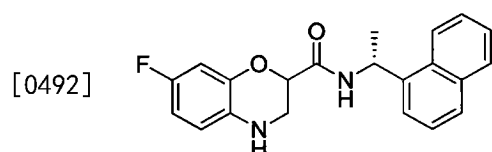
[0487] 7-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯



[0489] 通过按照如中间体-1a中描述的类似方法、通过使用5-氟-2-氨基苯酚和2,3-二溴丙酸乙酯制备标题化合物; m/z 226.1。

[0490] 中间体-11

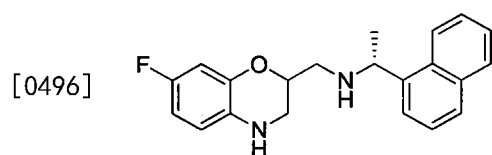
[0491] 7-氟-N-((R)-1-(萘-1-基)乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-甲酰胺



[0493] 通过按照如中间体-3中描述的类似方法、通过使用中间体-10和(R)-1-(萘-1-基)乙胺制备标题化合物; m/z 351.5。

[0494] 中间体-12

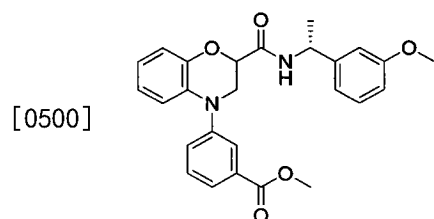
[0495] (1R)-N-((7-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-基)甲基)-1-(萘-1-基)乙胺



[0497] 通过按照如中间体-4中描述的类似还原方法、通过使用中间体-11和硼烷二甲基硫醚络合物制备标题化合物; m/z 337.1。

[0498] 中间体-13

[0499] 3-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基甲酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯

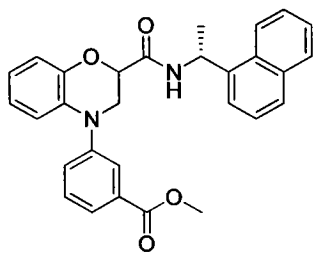


[0501] 通过按照如中间体-5中描述的类似偶联反应方法、通过使用中间体-2和3-溴苯甲酸甲酯制备标题化合物;质量(m/z):447.2。

[0502] 中间体-14

[0503] 3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基甲酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯

[0504]

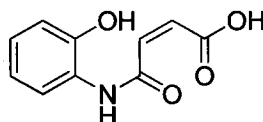


[0505] 通过按照如中间体-6中描述的类似偶联反应方法、通过使用中间体-3和3-溴苯甲酸甲酯制备标题化合物;质量(m/z):467.1。

[0506] 中间体-15

[0507] 4-((2-羟苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸

[0508]

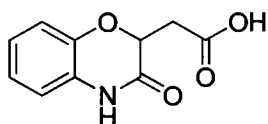


[0509] 在室温(RT)下在搅拌下,向马来酸酐(8.99g,92mmol)在甲苯(100mL)中的溶液加入邻氨基苯酚(10g,92mmol)。将反应物保持3h,且将生成的固体过滤以提供标题化合物(13g,62%); m/z 208.1。

[0510] 中间体-16

[0511] 2-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-2-基)乙酸

[0512]

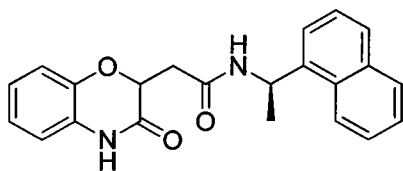


[0513] 在RT下以逐滴的方式向搅拌过的中间体-15(10g,48.3mmol)在1,4-二噁烷(300mL)中的溶液中加入三乙胺(20.18mL,145mmol)。将反应混合物加热至回流且另外保持12h。反应完成之后,真空下将溶剂蒸发。用2N HCl(300mL)将反应物酸化且用乙酸乙酯(4x500mL)萃取。将有机层用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,在真空下浓缩以提供标题化合物(10g,93%); m/z 208.2。

[0514] 中间体-17

[0515] N-((R)-1-(1-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-2-基)乙基)-1-苯基)乙酰胺

[0516]

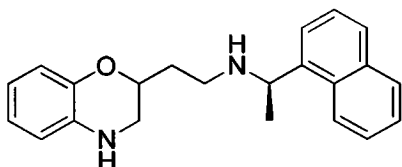


[0517] 向中间体-16(9.5g,45.9mmol)在DCM(150mL)中的冰冷溶液中,连续加入DIPEA(16mL,92mmol)和2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)(20.9g,55mmol)。向反应物中通过滴液漏斗缓慢加入在DCM(50mL)中的(R)-1-(1-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-2-基)乙基)乙胺(9.41g,55mmol)。然后RT下搅拌反应物16h。在反应完成之后,将分离出的固体过滤且用冰冷DCM洗涤以产生标题化合物12g(85%); m/z 361.5。

[0518] 中 间 体-18a,18b

[0519] 2-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-2-基)-N-((R)-1-(1-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-2-基)乙基)乙胺

[0520]



[0521] 在0℃下,向中间体-17(9g,0.75mmol)在干燥THF(100mL)中的混合物中加入硼烷二甲基硫醚络合物(39mL,78mmol),然后加热至70℃且保持12h。真空下蒸馏出四氢呋喃。在0℃下加入甲醇(10mL)和稀HCl(15mL),然后加热至50℃,且再另外搅拌40min以使硼烷络合物断裂。真空下蒸馏出甲醇。将反应混合物冷却至0℃且用2M NaOH溶液[pH=10]碱化。将产物萃取至乙酸乙酯中,然后用水洗涤有机层,接下来用盐水溶液洗涤有机层。将有机层用硫酸钠干燥且真空下浓缩有机层以产生外消旋化合物(7g,81%)。进一步,通过手性色谱法分离非对映异构体;CHIRAL PAK1D,250x4.6MM5u;流动相:A:己烷/IPA(90:10,%v/v,0.1%DEA)B:IPA(100%)A:B80/20%V/V;流量为1.0ml/min。

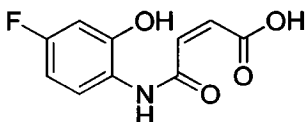
[0522] m/z333.1;a:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.27(d,J=7.6Hz,1H),7.94-7.93(dd,J=2.4Hz,J=7.2Hz,1H),7.8(d,J=8.4Hz,1H),7.68(d,J=6.4Hz,1H),7.53-7.48(m,3H),6.61(m,1H),6.57-6.51(m,2H),6.41(m,1H),5.68(bs,1H),4.58(m,1H),4.06(m,1H),3.21(d,1H),2.90(m,1H),2.62(s,2H),1.78(m,1H),1.69(m,1H),1.38(d,J=6.8Hz,3H);

[0523] b:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.26(m,1H),7.92(m,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.71(d,J=6.4Hz,1H),7.53-7.47(m,3H),6.62(dt,J=1.6Hz和J=7.8Hz,1H),6.53(dt,J=1.2Hz和J=8.2Hz,2H),6.43(dt,J=1.6Hz和J=6.6Hz,1H),5.70(bs,1H),4.63(m,1H),4.06(m,1H),3.29(d,J=12.0Hz,1H),2.92(m,1H),2.59(m,2H),1.76(m,1H),1.69(m,1H),1.39(d,J=6.8Hz,3H)。

[0524] 中间体-19

[0525] (Z)-4-((4-氟-2-羟苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸

[0526]

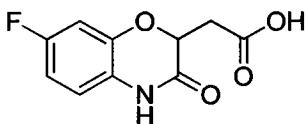


[0527] 通过按照如中间体-15中描述的类似方法、通过使用5-氟-2-氨基苯酚和马来酸酐制备标题化合物;m/z226.1。

[0528] 中间体-20

[0529] 2-(7-氟-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-基)乙酸

[0530]

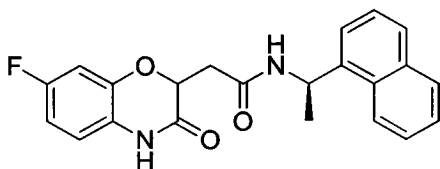


[0531] 通过按照如中间体-16中描述的类似环化方法、通过使用中间体-19和三乙胺制备标题化合物;m/z226.1。

[0532] 中间体-21

[0533] 2-(7-氟-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-基)-N-(1-(萘-1-基)乙基)乙酰胺

[0534]

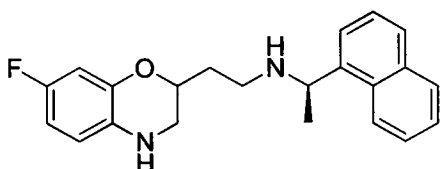


[0535] 通过按照如中间体-17中描述的类似方法、通过使用中间体-20和(R)-1-(萘-1-基)乙胺制备标题化合物;m/z379.5。

[0536] 中间体-22

[0537] 2-(7-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-基)-N-(1-(萘-1-基)乙基)乙胺

[0538]



[0539] 通过按照如中间体-18中描述的类似还原方法、通过使用中间体-21和硼烷二甲基硫醚络合物制备标题化合物;m/z351.2。

[0540] 用四个步骤制备以下表1中给出的23至25的中间体:

[0541] 步骤-1:通过按照中间体-15中描述的类似方法使氟取代的氨基苯酚与马来酸酐反应;

[0542] 步骤-2:通过按照中间体-16中描述的类似方法、使用三乙胺使步骤-1的中间体环化;

[0543] 步骤-3:通过按照中间体-17中描述的类似方法、使步骤-2的中间体与(R)-1-(萘-1-基)乙胺偶联;

[0544] 步骤-4:通过按照中间体-18中描述的类似方法、使用硼烷二甲基硫醚络合物使步骤-3的中间体还原。

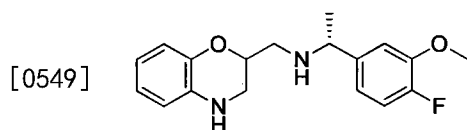
[0545] 表-1

[0546]

中间体	结构	化学名称	质量 (m/z)
23		2-(8- 氟 -3,4- 二氢 -2H- 苯 并 [b][1,4]噁嗪-2-基)-N-((R)-1-(萘-1-基)乙基)乙胺	351.2
24		2-(6- 氟 -3,4- 二氢 -2H- 苯 并 [b][1,4]噁嗪-2-基)-N-((R)-1-(萘-1-基)乙基)乙胺	351.2
25		2-(5- 氟 -3,4- 二氢 -2H- 苯 并 [b][1,4]噁嗪-2-基)-N-((R)-1-(萘-1-基)乙基)乙胺	351.2

[0547] 中间体-26

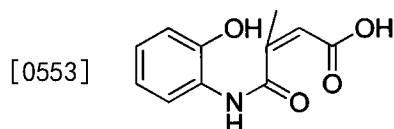
[0548] (1R)-N-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-基)甲基)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙胺



[0550] 通过按照中间体-3中描述的类似方法、使用中间体-1a和对应的(R)-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙胺;接着是通过按照中间体-4中描述的类似还原方法、通过使用硼烷二甲基硫醚络合物而制备标题化合物;m/z317.1。

[0551] 中间体-27

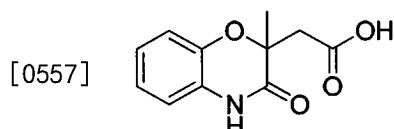
[0552] 4-((2-羟苯基)氨基)-3-甲基-4-氧代丁-2-烯酸



[0554] 通过按照中间体-15中描述的类似方法、通过使用2-氨基苯酚与3-甲基呋喃-2,5-二酮制备标题化合物;m/z222.1。

[0555] 中间体-28

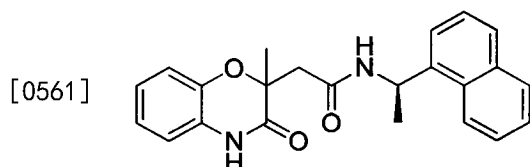
[0556] 2-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-基)乙酸



[0558] 通过按照中间体-16中描述的类似环化方法、通过使用中间体-27与三乙胺制备标题化合物;m/z222.1。

[0559] 中间体-29

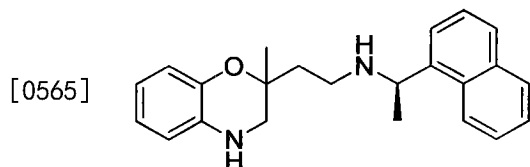
[0560] 2-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-基)-N-(1-(萘-1-基)乙基)乙酰胺



[0562] 通过按照中间体-17中描述的类似偶联反应方法、通过使用中间体-28与(R)-1-(萘-1-基)乙胺制备标题化合物;m/z375.5。

[0563] 中间体-30

[0564] 2-(2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-基)-N-(1-(萘-1-基)乙基)乙胺

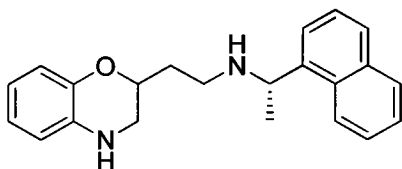


[0566] 通过按照中间体-18中描述的类似还原方法、通过使用中间体-29与硼烷二甲基硫醚络合物制备标题化合物;m/z347.5。

[0567] 中间体-31

[0568] 2-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-2-基)-N-((S)-1-(萘-1-基)乙基)乙胺

[0569]



[0570] 用两个步骤制备标题化合物:

[0571] 步骤-1:通过按照中间体-17中描述的类似方法的、中间体-16与(S)-1-(萘-1-基)乙胺的缩合反应;

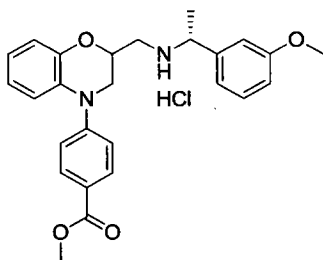
[0572] 步骤-2:通过按照中间体-18中描述的类似方法、用硼烷二甲基络合物还原步骤-1的中间体;m/z333.5。

[0573] 示例

[0574] 示例-1

[0575] 4-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[0576]



[0577] 在0℃下,向搅拌过的中间体-5(0.5g)在干燥THF(10mL)的溶液中加入硼烷二甲基硫醚络合物(0.17mL),然后加热至70℃,且另外保持12h。真空下蒸馏出四氢呋喃。在0℃下加入甲醇(5mL)和稀HCl(5mL),然后加热至50℃,且另外搅拌40分钟以使硼烷络合物断裂。真空下蒸馏出甲醇。将反应混合物冷却至0℃且用2M NaOH溶液(pH=10)碱化。将产物萃取至乙酸乙酯中,然后用水洗涤有机层,接下来用盐水溶液洗涤有机层。将有机层用硫酸钠干燥然后真空下浓缩以产生外消旋化合物。通过快速色谱法使用15%乙酸乙酯/己烷的混合物将粗产物纯化。

[0578] 制备氨基示例的盐酸盐:

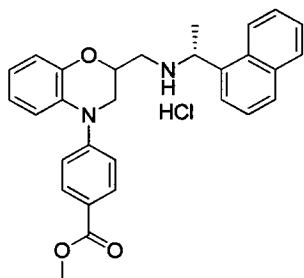
[0579] 将氨基化合物溶解在干燥的DCM中,然后缓慢加入2M醚的HCl溶液,且搅拌10min。将溶剂蒸发,且将生成的固体用乙醚洗涤,接下来用正戊烷洗涤以产生所需化合物的盐酸盐(0.3g,61.9%)。

[0580] m/z433.1;¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ9.47(bs,1H),7.9(m,2H),7.32(m,1H),7.23(m,2H),7.13-7.10(m,2H),7.04-7.00(m,2H),6.96-6.94(m,2H),6.81(m,1H),4.43(m,1H),4.05(m,1H),3.82(m,3H),3.53-3.48(m,2H),3.02-3.01(m,2H),1.59(m,3H)。

[0581] 示例-2a,2b

[0582] 4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[0583]



[0584] 通过按照示例-1中描述的类似还原方法、使用中间体-6和硼烷二甲基硫醚络合物制备标题化合物。通过快速色谱法、使用20%乙酸乙酯/己烷的混合物制备非对映异构体。m/z453.1。

[0585] 进一步,通过示例-1中描述的类似HCl盐方法制备这些异构体的HCl盐。

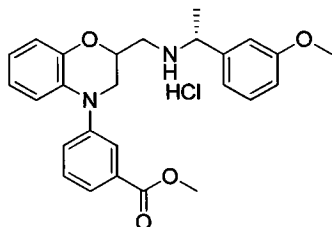
[0586] 2a: ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.60(bs, 1H), 9.13(bs, 1H), 8.10(m, 1H), 7.93-7.82(m, 3H), 7.65(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.45(m, 3H), 7.16(m, 1H), 6.86-6.81(m, 2H), 6.75-6.66(m, 3H), 5.20(m, 1H), 5.01(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.55-3.50(m, 1H), 3.48-3.45(m, 1H), 3.01(m, 1H), 2.81(m, 1H), 2.01(m, 3H);

[0587] 2b: ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 10.56(bs, 1H), 8.11(m, 1H), 7.92-7.90(m, 2H), 7.86(d, $J=8.4$, 1H), 7.80-7.75(m, 2H), 7.55-7.52(m, 3H), 6.93-6.84(m, 4H), 6.79-6.70(m, 2H), 5.46(m, 1H), 5.06(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.63(s, 1H), 3.50-3.45(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.04(m, 3H)。

[0588] 示例-3a, 3b

[0589] 3-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[0590]



[0591] 用两个步骤制备标题化合物:

[0592] 步骤-1: 在中间体-2(0.5g, 0.96mmol)和3-溴苯甲酸甲酯(0.23g, 1.06mmol)和 Cs_2CO_3 (0.47g, 1.44mmol)在甲苯(7mL)中的混合物中,通过吹扫氮气将脱气15分钟。然后加入双(三-叔丁基膦)钯(0)(0.025g, 0.048mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.044g, 0.048mmol)。将反应混合物加热至110℃且在相同温度下另外保持20h。将反应混合物冷却至RT且通过TLC监控反应的进行。将混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土过滤,且真空下浓缩以产生粗化合物。进一步,通过快速色谱法使用15%乙酸乙酯在己烷中的混合物分离非对映异构体,以产生标题化合物作为油状物、异构体-a和异构体-b(0.18g, 0.22g, 80%)。

[0593] 步骤-2: 在0℃下,向搅拌过的步骤-1的异构体-a(0.4g, 0.93mmol)在干燥THF(10mL)中的溶液中加入硼烷二甲基硫醚络合物(0.93mL, 1.86mmol),然后加热至70℃,且另外保持12h。真空下蒸馏出四氢呋喃。在0℃下加入甲醇(5mL)和稀HCl(5mL),然后加热至50℃,且另外搅拌40分钟以使硼烷络合物断裂。真空下蒸馏出甲醇。将反应混合物冷却至0℃且用2M NaOH溶液(pH=10)碱化。将产物萃取至乙酸乙酯中,然后用水洗涤有机层,接下来

用盐水溶液洗涤有机层。将有机层用硫酸钠干燥且在真空下浓缩,以获得粗产物。通过快速色谱法、使用15%乙酸乙酯在己烷中的混合物纯化粗产物。进一步,通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备这个氨基化合物的盐酸盐(0.25g,64.4%)。类似地,通过使用异构体-b制备示例-3b。

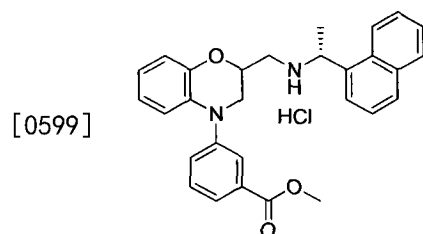
[0594] 类似地,还使用以上方法制备示例-3的外消旋化合物。

[0595] m/z -433.2: 示例-3a: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 9.47(bs, 1H), 7.9(m, 2H), 7.32(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.13-7.10(m, 2H), 7.04-7.00(m, 2H), 6.96-6.94(m, 2H), 6.81(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.05(m, 1H), 3.82(m, 3H), 3.53-3.48(m, 2H), 3.02-3.01(m, 2H), 1.59(m, 3H);

[0596] 示例-3b: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.82(m, 1H), 7.71-7.69(m, 1H), 7.38-7.36(m, 2H), 7.21(m, 1H), 6.92-6.88(m, 2H), 6.78-6.85(m, 2H), 6.79-6.74(m, 3H), 4.25(m, 1H), 3.90(m, 3H), 3.3.79(m, 3H), 3.78-3.70(m, 1H), 3.68-3.46(m, 2H), 2.83-2.62(m, 2H), 1.36-1.34(m, 3H)。

[0597] 示例-4

[0598] 3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐



[0600] 用两个步骤制备标题化合物:

[0601] 步骤-1: 在中间体-3(0.3g, 0.90mmol)和3-溴苯甲酸甲酯(0.21g, 0.99mmol)、 Cs_2CO_3 (0.44g, 1.35mmol)在甲苯(7mL)中的混合物溶液中,通过吹扫氮气脱气15分钟。然后加入双(三-叔丁基膦)钯(0)(0.023g, 0.045mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.041g, 0.045mmol)。将反应混合物加热至110℃且在相同温度下另外保持20h。将反应混合物冷却至室温且通过TLC监控反应的进行。将混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土过滤,且真空下浓缩以产生粗化合物。进一步,通过快速色谱法使用15%乙酸乙酯在己烷中的混合物纯化粗化合物,提供标题化合物作为油状物(0.24g, 81.43%); m/z 410.2。

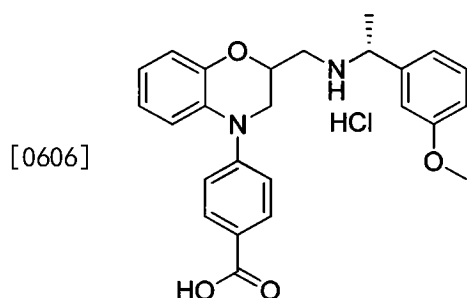
[0602] 步骤-2: 在0℃下,向搅拌过的步骤-1的中间体(0.16g, 0.35mmol)在干燥THF(10mL)中的溶液中加入硼烷二甲基硫醚络合物(0.35mL, 0.071mmol),然后加热至70℃,且另外保持12h。真空下蒸馏出四氢呋喃。在0℃下加入甲醇(5mL)和稀HCl(5mL),然后加热至50℃,且另外搅拌40分钟以使硼烷络合物断裂。真空下蒸馏出甲醇。将反应混合物冷却至0℃且用2MNaOH溶液(pH=10)碱化。将产物萃取至乙酸乙酯中,然后用水洗涤有机层,接下来用盐水溶液洗涤有机层。将有机层用硫酸钠干燥且在真空下浓缩,以获得粗产物。通过快速色谱法、使用15%乙酸乙酯在己烷中的混合物纯化粗产物。进一步,通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备这个氨基化合物的盐酸盐(0.09g, 61.9%)。

[0603] m/z 453.21: ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.2(bs, 1H), 9.9(bs, 1H), 9.57(bs, 1H), 9.35(bs, 1H), 8.21(m, 1H), 8.00-7.99(m, 3H), 7.70-7.58(m, 5H), 7.49-7.44(m, 2H), 7.39(m, 1H), 6.97-6.85(m, 1H), 6.83-6.78(m, 2H), 5.45(m, 1H), 4.63(m, 1H), 3.95(d, $J=2\text{Hz}$,

1H), 3.83(s, 3H), 3.54-3.49(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.04(m, 1H), 1.72(s, 3H)

[0604] 示例-5

[0605] 4-(2-((((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸

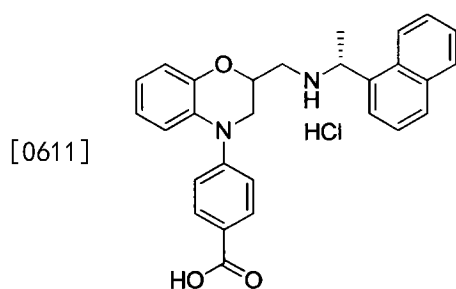


[0607] 向示例-1(0.2g, 0.46mmol)在MeOH(5mL)和水(2mL)中的混合物溶液中, 加入一水氢氧化锂(0.094g, 2.31mmol)。将反应混合物加热至80℃且另外保持1h。通过TLC监控反应的进行。真空下蒸馏出甲醇, 且冷却至0℃, 然后用稀HCl溶液[pH=3至4]酸化。用乙酸乙酯(10mLX2)萃取产物, 用水(5mLX2)洗涤, 接下来用盐水溶液(5mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 且真空下浓缩以获得固体。进一步, 通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备该氨基化合物的盐酸盐(0.18g, 93.46%); m/z 419.32;

[0608] ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6): δ 12.7(bs, 1H), 9.9(bs, 1H), 9.6(bs, 1H), 9.2(bs, 1H), 7.9(m, 2H), 7.32(m, 1H), 7.20-7.15(m, 3H), 7.10-7.01(m, 2H), 6.99-6.89(m, 3H), 6.86-6.81(m, 1H), 4.52(m, 1H), 4.41(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.72(m, 3H), 3.54-3.45(m, 1H), 3.16(m, 1H), 3.02(m, 1H), 2.80(m, 1H), 1.60(d, J=8Hz, 3H)。

[0609] 示例-6

[0610] 4-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐



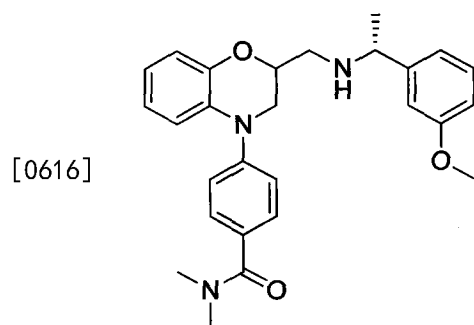
[0612] 向示例-2的外消旋化合物(0.2g, 0.44mmol)在MeOH(5mL)和水(2mL)中的溶液中, 加入一水氢氧化锂(0.092g, 2.31mmol)。将反应混合物加热至50℃且另外保持1h。通过TLC监控反应的进行。真空下蒸馏出甲醇, 然后冷却至0℃, 然后用稀HCl溶液[pH=3至4]酸化。用乙酸乙酯(10mLX2)萃取产物, 用水(5mLX2)洗涤, 接下来用盐水溶液(5mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 且真空下浓缩以获得固体。进一步, 通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备该氨基化合物的盐酸盐(0.19g, 98.04%); m/z 439.2;

[0613] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 12.7(bs, 1H), 10.01(bs, 1H), 9.8(bs, 1H), 9.5(bs, 1H), 9.3(bs, 1H), 8.2(m, 1H), 8.03-7.98(m, 2H), 7.91-7.80(m, 3H), 7.63-7.58(m, 3H), 7.20(m, 1H), 7.09-7.03(m, 2H), 6.97-6.90(m, 2H), 6.86-6.83(m, 1H), 5.43(m, 1H), 4.59(m, 1H),

4.05-4.00(m,1H),3.55-3.48(m,1H),3.21(m,1H),3.01(m,1H),1.71(d,J=6.4Hz,3H)。

[0614] 示例-7

[0615] 4-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

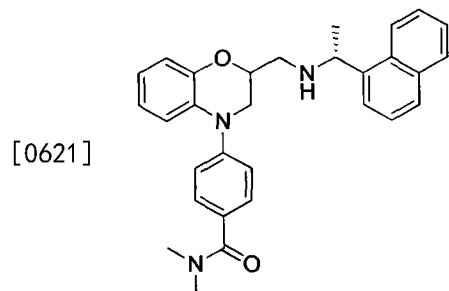


[0617] 向示例-5的化合物(0.1g,0.24mmol)在干燥DMF(5mL)的溶液中,加入1,1'-羰基二咪唑(0.048g,0.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后加入二甲胺(0.25mL,0.48mmol,THF中的2M溶液)。在室温下,将反应混合物搅拌过夜。通过TLC监控反应的进行。用乙醚(10mLX2)萃取产物。用水(5mL)洗涤有机层,接下来用盐水溶液(5mL)洗涤有机层。将有机层用硫酸钠干燥,且真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗化合物以产生0.045g标题化合物作为固体。m/z446.2。

[0618] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 7.41-7.40(m,2H),7.39-7.16(m,3H)7.06-7.03(m,1H),6.94-6.77(m,6H),4.25(m,1H),3.81(m,3H),3.77(m,2H),3.68-3.46(m,1H),3.46(m,6H),2.80-2.50(m,3H),1.38(m,3H)

[0619] 示例-8

[0620] N,N-二甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺



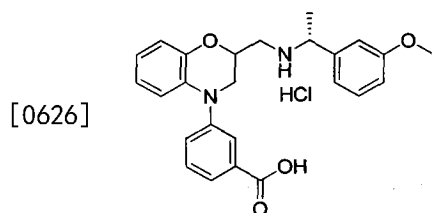
[0622] 向示例-6的化合物(0.1g,0.23mmol)在干燥DMF(5mL)的溶液中,加入1,1'-羰基二咪唑(0.046g,0.29mmol)。将反应混合物在RT下搅拌2小时。将THF中的二甲胺(DEA)2M(0.23mL,0.46mmol)加入反应混合物。在室温下,将反应混合物搅拌过夜。通过TLC监控反应的进行,且用乙醚稀释,且用水洗涤有机层,接下来用盐水溶液洗涤有机层。将有机层用硫酸钠干燥,且真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗化合物以产生0.045g标题化合物作为固体。m/z466.1;

[0623] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 8.2(m,1H),7.9(m,1H)7.75(m,1H),7.74-7.38(m,6H),7.18-7.14(m,1H),7.06-7.04(m,1H),6.85-6.5(m,4H),4.67(m,1H),4.31(m,1H),3.75-3.62(m,1H),3.50-3.45(m,1H),3.06(m,6H),2.91-2.84(m,1H),2.75-2.72(m,1H),

1.52(m, 3H)。

[0624] 示例-9

[0625] 3-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐

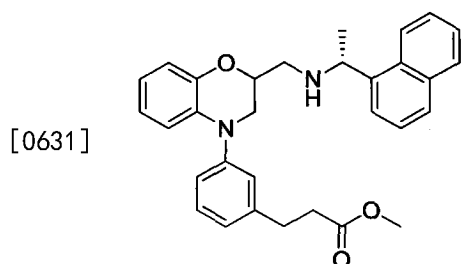


[0627] 通过按照示例-5中描述的类似水解方法、通过使用示例-3的外消旋化合物和LiOH一水合物制备标题化合物。进一步,通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备HCl盐。

[0628] m/z 419.3. ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 10.5(bs, 1H), 10.1(bs, 2H), 9.95(bs, 1H), 7.7(m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.49-7.44(m, 1H), 7.41-7.36(m, 1H), 7.32-7.28(m, 2H), 7.13-7.08(m, 1H), 6.96-6.92(m, 2H), 6.89-6.77(m, 3H), 5.45(m, 1H), 4.63(m, 1H), 4.34(m, 1H), 4.04-3.92(m, 1H), 3.14(m, 1H), 2.92(m, 1H), 2.76(m, 1H), 1.63(d, $J=6\text{Hz}$, 3H)。

[0629] 示例-10a, 10b

[0630] 3-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯

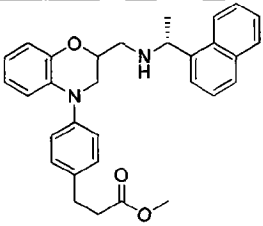
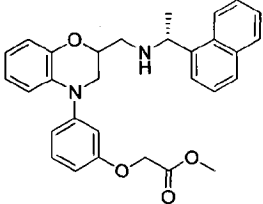


[0632] 在中间体-4(0.3g, 0.94mmol)和3-(3-溴苯基)丙酸甲酯(0.16g, 0.57mmol)-(0.28g, 0.113mmol)、 Cs_2CO_3 (0.46g, 1.41mmol)在甲苯(7mL)中的混合物溶液中,通过吹扫氮气脱气15min。然后,加入双(三-叔丁基膦)钯(0)(0.024g, 0.047mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.022g, 0.047mmol)。将反应混合物加热至110℃,且在相同温度下另外保持20h。将反应混合物冷却至RT,且通过TLC监控反应的进行。将混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土过滤,且真空下浓缩以获得粗产物。通过快速色谱法、使用15%乙酸乙酯在己烷中的混合物分离非对映异构体,以产生示例-10a和示例-10b(0.06g, 0.09g 65%) m/z 496.2。

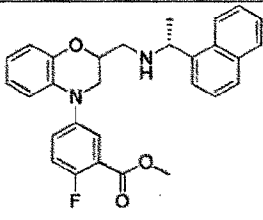
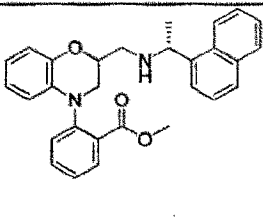
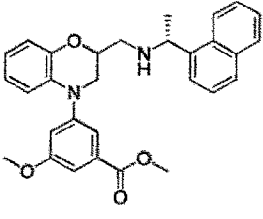
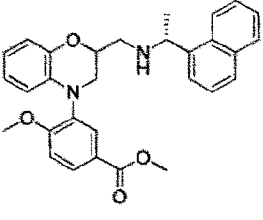
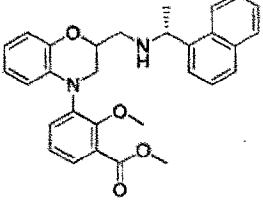
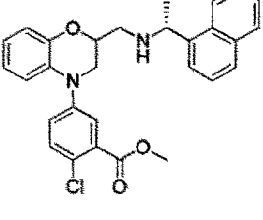
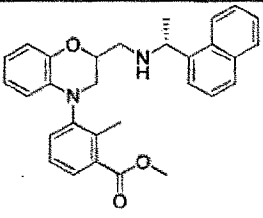
[0633] 通过按照示例-10a、10b中描述的类似方法、通过使用中间体-4和合适地取代的卤代苯制备表-2中给出的以下示例11至39。通过快速色谱法、使用乙酸乙酯/己烷的混合物分离这些非对映异构体。

[0634] 表-2

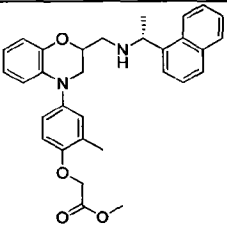
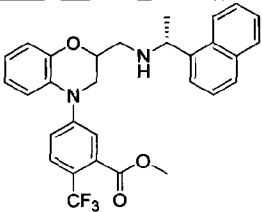
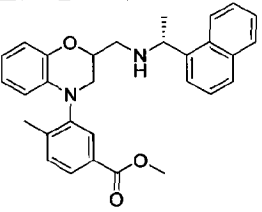
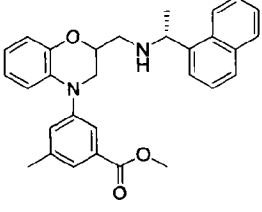
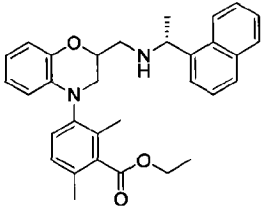
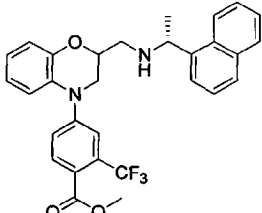
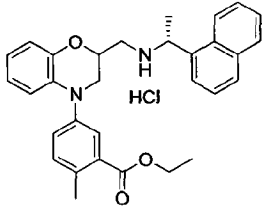
[0635]

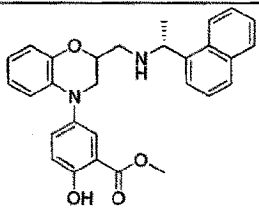
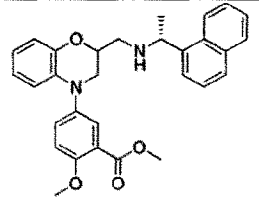
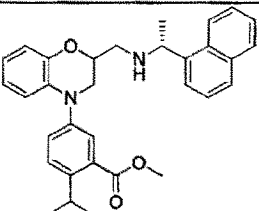
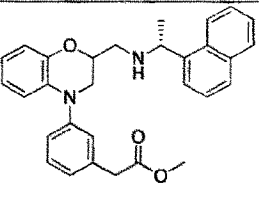
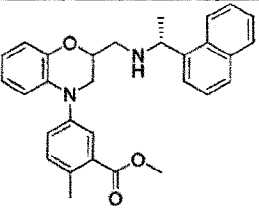
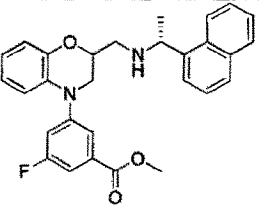
示例	结构	化学名称	质量 (m/z)
11		3-(4-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>] [1,4]噁唞-4(3 <i>H</i> -基)苯基)丙酸甲酯	482.2
12		2-(3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>] [1,4]噁唞-4(3 <i>H</i> -基)苯氧基)乙酸甲酯	484.2

[0636]

13a, 13b		2-氟-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	472.5
14a, 14b		2-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	454.3
15		3-甲氧基-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	484.1
16a, 16b		4-甲氧基-3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	484.1
17		2-甲氧基-3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	484.1
18a, 18b		2-氯-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸酯	487.5
19a, 19b		2-甲基-3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	468.1

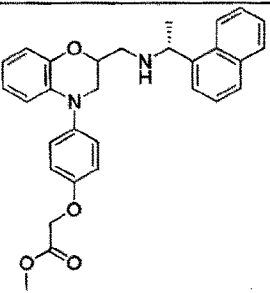
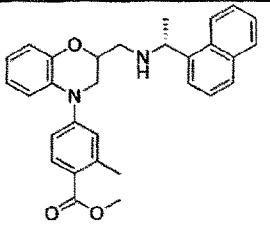
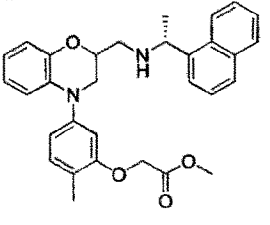
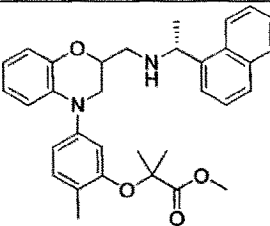
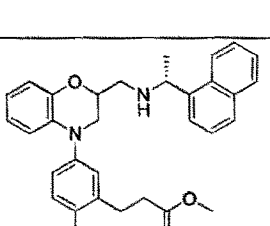
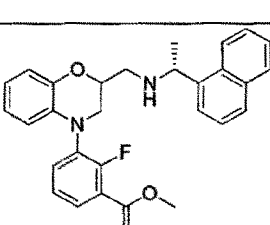
[0637]

20		2-(2-甲基-4-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯氧基)乙酸甲酯	498.1
21a, 21b		5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯	522.2
22		4-甲基-3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯甲酸甲酯	466.48
23a, 23b		3-甲基-5-((R)-2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯甲酸甲酯	468.1
24a, 24b		2,6-二甲基-3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯甲酸乙酯	494.2
25a, 25b		4-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯	521.5
26b		2-甲基-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯甲酸乙酯盐酸盐	481.5

27a, 27b		2-羟基-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	467.5
28a, 28b		2-甲氧基-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	483.5
29b		2-异丙基-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	495.5
30		2-(3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸甲酯	467.5
31a, 31b		2-甲基-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	467.5
32		3-氟-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸酯	471.5

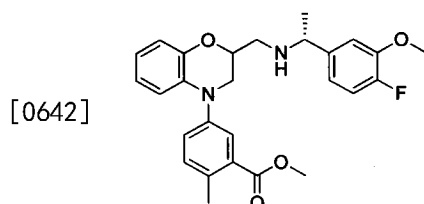
[0638]

[0639]

33		2-(4-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯氧基)乙酸甲酯	483.5
34a, 34b		2-甲基-4-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯甲酸甲酯	467.5
35a, 35b		2-(2-甲基-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯氧基)乙酸甲酯	497.2
36a, 36b		2-甲基-2-(2-甲基-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯氧基)丙酸甲酯	525.5
37b		3-(2-甲基-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯基)丙酸甲酯	495.5
38b		2-氟-3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯甲酸甲酯	471.2

[0640] 示例-39

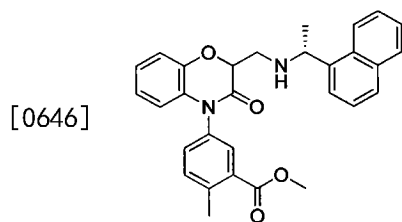
[0641] 5-(2-((((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2*H*-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3*H*)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯



[0643] 通过按照示例-10a、10b中描述的类似方法、通过使用中间体-26和5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯制备标题化合物。通过快速色谱法、使用15%乙酸乙酯在己烷中的混合物进一步纯化获得的粗化合物以产生标题化合物。质量(m/z)465.2。

[0644] 示例-40b

[0645] 2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯



[0647] 用三个步骤制备标题化合物：

[0648] 步骤1：通过使用二碳酸二叔丁酯的Boc保护：

[0649] 在0℃下，向示例-31b(0.3g, 0.64mmol)在乙腈(10mL)的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(0.21g, 0.96mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。通过TLC监控反应，然后用10%柠檬酸骤冷反应混合物。用乙酸乙酯(10mLX2)萃取，用水(15mLX2)洗涤，接下来用盐水溶液(5mL)洗涤，用Na₂SO₄干燥，过滤且浓缩以获得粗产物。进一步，通过快速色谱法(10%乙酸乙酯：正己烷)纯化该粗产物以产生标题化合物(0.32g, 88%产率)。m/z567.5。

[0650] 步骤2：氧化：

[0651] 向搅拌过的步骤-1的中间体(0.120g, 0.212mmol)在乙腈(10mL)中的溶液，加入KMnO₄(0.234g, 1.482mmol)和苄基三乙基氯化铵(0.072g, 0.318mmol)。85℃下将反应混合物搅拌20h。通过TLC监控反应的进行。在室温下冷却反应混合物。用乙酸乙酯(10mLX2)萃取，用水(15mLX2)洗涤，接下来用盐水溶液(5mL)洗涤，用Na₂SO₄干燥，过滤且浓缩以获得粗化合物。进一步通过快速色谱法(30%乙酸乙酯：正己烷)纯化粗产物以产生标题化合物(0.07g, 56.9%)。m/z-581.5。

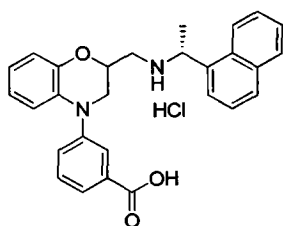
[0652] 步骤-3：BOC脱保护

[0653] 将步骤-2的中间体(0.07g, 0.12mmol)的溶液溶解在DCM(5mL)和MeOH/HCl(10mL, 3N)中。将反应混合物在35℃下搅拌过夜。通过TLC监控反应的进行。在减压下将反应混合物蒸发，然后加入饱和的Na₂CO₃溶液(5mL)。将混合物用乙酸乙酯(10mLX2)萃取且用水(5mLX2)洗涤，接下来用盐水溶液(5mL)洗涤，用硫酸钠干燥，过滤且在减压下浓缩。通过快速色谱法(15%乙酸乙酯-己烷)进一步纯化以产生标题化合物(0.02g, 51.8%)。m/z481.5。

[0654] 示例-41

[0655] 3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐

[0656]



[0657] 通过按照示例-6中描述的类似水解方法、通过使用示例-4、使用一水氢氧化锂制备标题化合物。

[0658] m/z 439.2; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 13.15(bs, 1H), 10.25(bs, 1H), 9.95(bs, 1H), 9.6(bs, 1H), 9.35(bs, 1H), 8.23(m, 1H), 8.02-7.95(m, 3H), 7.70-7.58(m, 4H), 7.47-7.41(m, 2H), 7.39(m, 1H), 6.94-6.78(m, 3H), 5.45(m, 1H), 4.63(m, 1H), 3.95(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 3.51(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 3.23(m, 1H), 3.05(m, 1H), 1.72(s, 3H)。

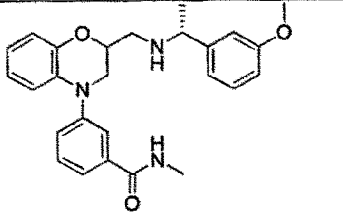
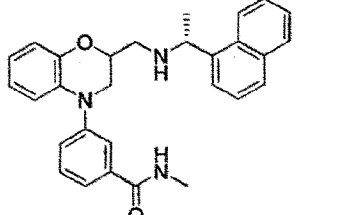
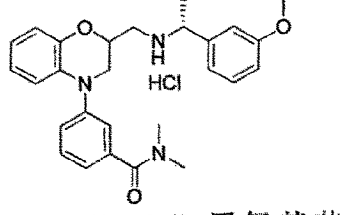
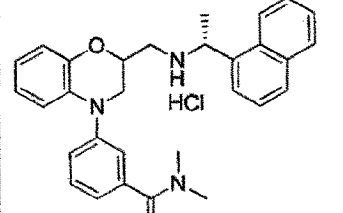
[0659] 通过按照示例-7中描述的类似方法、通过使用酸性化合物和合适的胺制备表-3中给出的以下示例42至47。进一步,通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备HCl盐。

[0660] 表-3:

[0661]

示例	结构	酸性化合物	质量 (m/z) 和 ^1H NMR
42	4-(2-((((<i>R</i>)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2<i>H</i>-苯并 [<i>b</i>][1,4] 噁 嗪 -4(3<i>H</i>)-基)-<i>N</i>-甲基苯甲酰胺	示例 -5	m/z 432.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.2 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 1H), 2.91-2.87(m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.52 (m, 3H),
43	<i>N</i>-甲基-4-(2-((((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2<i>H</i>-苯并 [<i>b</i>][1,4] 噁 嗪 -4(3<i>H</i>)-基)苯甲酰胺	示例 -6	m/z 452.2; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.2 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.52 (m, 3H)

[0662]

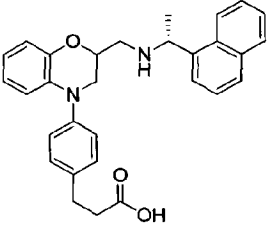
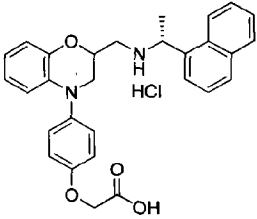
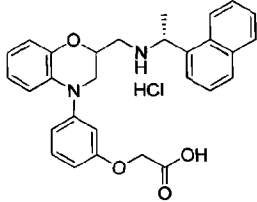
44	 3-(2-((((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-N-甲基苯甲酰胺	示例 9	m/z 432.3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.2(m,1H) , 7.88 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.51-7.44 (m,3H), 7.19-7.15(m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.94-6.93(m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H) ,3.66-3.49 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.52 (m, 3H),
45	 N-甲基-3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺	示例 41	m/z 452.2; ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 8.44 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.25 (t, J=9.2Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.31 (d, J= 8Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.14-7.00 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.91(d, J=12Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 1.68 (s,3H)。
46a, 46b	 3-(2-((((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺盐酸盐	示例 9	46a: m/z 446.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.10 (bs, 1H), 9.35 (bs, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.02-7.90 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 2H), 5.4 (m, 1H) , 4.6 (m,1H), 3.9 (m, 1H), 3.5 (m,2H), 3.01 (m, 1H), 2.95 (m, 6H), 1.72(d, J= 6.4 Hz, 3H); 46b: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆): δ 10.10 (bs, 1H), 9.35 (bs, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.02-7.90 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 2H) , 5.4 (m,1H),4.6(m, 1H),3.9 (m,1H), 3.5 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.95 (m, 6H),1.72(d, J=6.4Hz, 3H)。
47	 N,N-二甲基-3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺盐酸盐	示例 -41	a: m/z 466.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) :9.5 (bs, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.12 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.84-6.96 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H),2.96-2.91 (m, 6H), 1.60 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

[0663] 通过按照示例-6中描述的类似酯水解方法、通过使用对应的酯化合物和一水氢氧

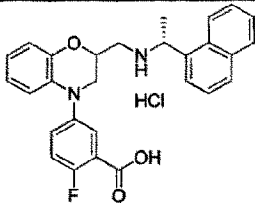
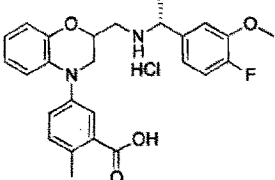
化锂制备表-4中给出的以下示例48至82。进一步,通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备HCl盐。

[0664] 表-4

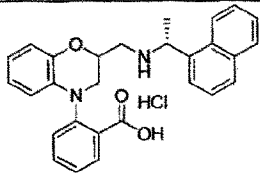
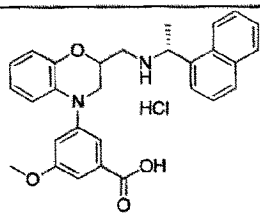
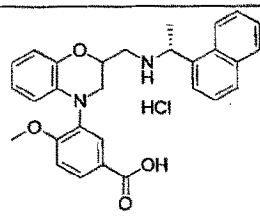
[0665]

示例	结构	酯	¹ H NMR
48	 3-(4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸	示例-11	m/z 466.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 8.22 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.78 (d, J=8,1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.67-6.63 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.81-2.62 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 2H), 1.34 (m, 3H)
49	 2-(4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐	示例-33	m/z 469.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 13.15 (bs, 1H), 10.3 (bs, 1H), 9.95 (bs, 1H), 9.53 (bs, 1H), 9.35 (bs, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.03-7.93 (m, 3H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.72-6.68 (m, 2H), 6.57-6.53 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.66 (d, J=3.6, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.73 (m, 3H)
50	 2-(3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐	示例-12	m/z 468.67; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 13.15 (bs, 1H), 10.3 (bs, 1H), 9.95 (bs, 1H), 9.53 (bs, 1H), 9.35 (bs, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.03-7.93 (m, 3H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.74-6.65 (m, 2H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 1.71 (m, 3H);

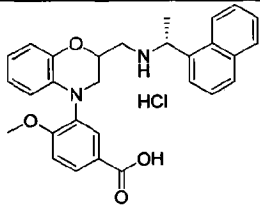
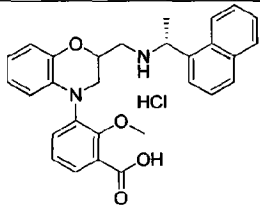
[0666]

51a, 51b	 2-氟-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噻唑-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例-13a, 13b	m/z 457.04; 51a: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 13.3 (bs, 1H), 9.85 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.93 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 4H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.83-6.67 (m, 3H), 5.45 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 1.72 (d, J= 6.8 Hz, 3H); 51b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 10.01(bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.21 (m,1H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.83-6.74 (m, 3H), 5.45 (m, 1H), 4.59(m, 1H), 3.86-3.82 (m,1 H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.06-2.94(m, 1H),1.70 (d, J=6.4 Hz, 3H)
52	 5-(2-(((R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)甲基)2H-苯并[b][1,4]噻唑-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐	示例-39	m/z-451.1 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.95 (bs, 1H), 9.57 (bs, 1H), 9.44-9.42 (bs, 2H), 9.17 (bs, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.31 -7.23 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 7.69-6.92 (m, 1H), 6.81 (m, 3H), 4.51 (m, 2H), 3.83 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 1.60 (d, J=6.4Hz, 3H)

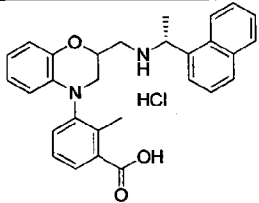
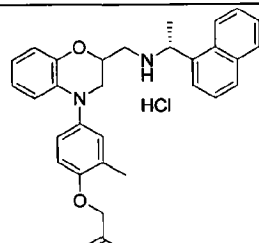
[0667]

53a, 53b	 2-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例-14a,14b	m/z 439.1; 53a: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.84 (bs, 1H), 9.83 (bs, 1H), 9.54 (bs, 1H), 8.25 (t, $J=8$ Hz, 1H), 8.03-7.93 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). 53b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.8 (bs, 1H), 10.1 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.35 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 1.70 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).
54	 3-甲氧基-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例-15	m/z 469.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 13.15 (bs, 1H), 10.6 (bs, 1H), 10.2 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 3H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 3H), 5.45 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.73 (d, $J=6.4$, 3H).
55a	 4-甲氧基-3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例-16a	m/z 483.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.3 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.85 (d, $J=2.0$, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.23 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.70 (m, 3H), 3.35-3.34 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 1.75 (d, $J=10$ Hz, 3H).

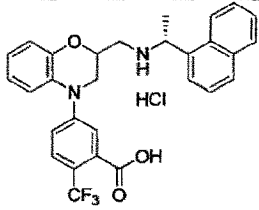
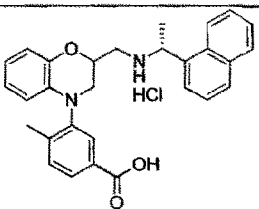
[0668]

56b	 4-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐	示例-16b	m/z 483.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) : δ 12.9 (bs, 1H), 10.1 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.02-7.90 (m, 3H), 7.85 (d, $J=2.0$, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.70-6.68 (m, 2H), 6.23 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)
57	 2-甲氧基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐	示例-17	m/z 469.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 12.95 (bs, 1H), 10.5 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.00-7.89 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.35 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 2H), 6.4 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.67 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.73 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

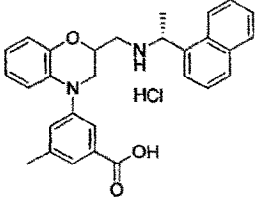
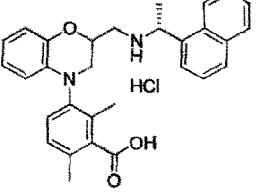
[0669]

58a,58b	 2-甲基-3-(2-(((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噻嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯甲酸盐酸盐	示例-19a, 19b	m/z 453.29; 58a: ^1H NMR (400M Hz, DMSO-D_6): δ 13 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.67-7.57 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.846.81 (m, 1H), 6.69-6.63 (m, 2H), 5.96-5.94 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.7 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.73 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。 58b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 13 (bs, 1H), 10.4 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.03-7.92 (m, 3H), 7.71-7.51 (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.70-6.65 (m, 2H), 6.0-5.96 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.62 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.73 (m, 3H)。
59	 2-(2-甲基-4-(2-(((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噻嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐	示例-20	m/z 483.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 13 (bs, 1H), 10.5 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 3H), 7.63-7.53 (m, 4H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.88-6.76 (m, 2H), 6.70-6.68 (m, 2H), 6.55-6.53 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.68 (m, 3H), 3.72 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.16 (d, $J=10.8$ Hz, 3H), 1.73 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

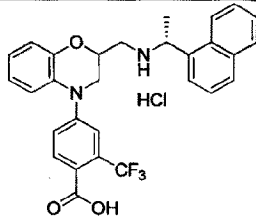
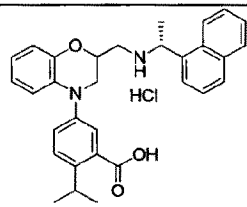
[0670]

60a,60b	 5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸盐	示例 -21a, 21b	60a: m/z 507.19; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 13.6 (bs, 1H), 10.2 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 8.22 (m, 1 H), 8.02-7.95 (m, 3H), 7.72 (d, J=8Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.46 (d, J=2Hz, 1H), 7.38 (dd, J=1.6Hz, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1 H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.17(m, 2H), 1.72 (d, J=6.8 Hz, 3H)。 60b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 13.6 (bs, 1H), 10.6 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 3H), 7.63-7.55 (m, 4H), 7.46 (d, J=2Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.11 (dd, J=1.2 Hz, J=8 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.73 (d, J=6.4Hz, 3H)。
61	 4-甲基-3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐	示例-22	m/z 452.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.9 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 9.98 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 9.2 (bs, 1H), 8.3 (m, 2H), 7.96-7.88 (m, 4H), 7.80-7.61 (m, 5H), 7.52-7.47 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.73-6.69 (m, 2H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.73 (m, 3H)。

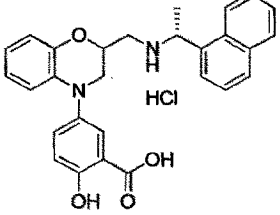
[0671]

62a, 62b	 3-甲基-5-(2-(((R)-1-(3-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例-23a, 23b	m/z 453.2; 62a: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 13 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 8.25 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 3H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.91-6.81 (m, 4H), 5.45 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.92(dd, J=2.4 Hz, J=12.8 Hz, 1H), 3.4 9-3.44 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.72 (d, J=6.4 Hz, 3H); 62b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 13 (bs, 1H), 10.4 (bs, 1H), 9.4(bs, 1H), 8.22 (d, J=8 Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 3H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.48- 7.44 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6. 95(dd, J=1.6 Hz, J=8 Hz, 1H), 5. 39 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.94 (d d, J= 2.4 Hz, J=12.8 Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.73(d, J=6.4 Hz, 3H);
63a	 2,6-二甲基-3-(2-(((R)-1-(3-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例-24	m/z 494.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.3 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.65-7.57(m, 2 H), 7.47 (m, 1H), 7.16-7.08(m, 1 H), 6.69-6.64 (m, 1H), 5.95 (m, 1 H), 5.45 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4. 36-4.31 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.23 (d, J=12 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.73 (m, 3H), 1.28 (m, 3H)。

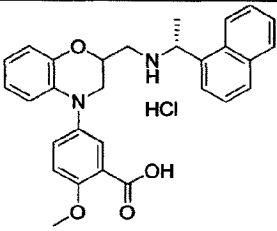
[0672]

64a, 64b	 4-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸盐	示例-25a, 25b	m/z 506.56; 64a: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 13.2 (bs, 1H), 10.1 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 8.24 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 3H), 7.84 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=4$ Hz, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.12 (dd, $J=2.4$ Hz, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) 64b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 13.2 (bs, 1H), 10.3 (bs, 1H), 9.35 (bs, 1H), 8.19 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 3H), 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 3H), 7.46 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.10 (dd, $J=1.2$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.12 (dd, $J=2.4$ Hz, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。
65b	 2-异丙基-5-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐	示例-29b	65b:m/z 481.11; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 12.9 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.94 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20-6.92 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 3H), 5.41 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 1.71 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.19 (m, 6H)。

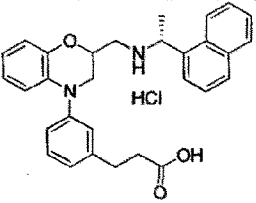
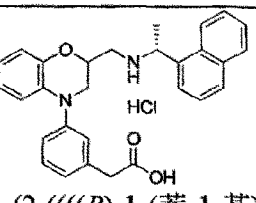
[0673]

66a, 66b	 2-羟基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噻唑-4(3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐	示例 -27a, 27b	66a: m/z 454.98; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.01 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 3H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.38 (dd, J=2.8 Hz, J=10.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.72-6.70 (m, 2H), 6.56-6.54 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.23 (m, 3H), 1.73 (d, J=6.8 Hz, 3H). 66b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.1 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.93 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.54 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=2.8 Hz, J=4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.55-6.53 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.73 (d, J=6.8 Hz, 3H).
----------	---	-----------------	---

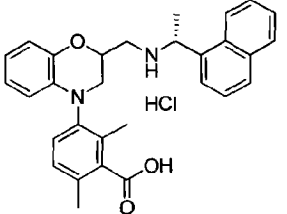
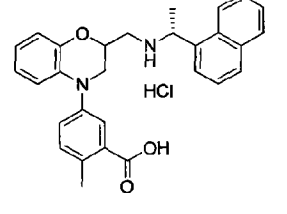
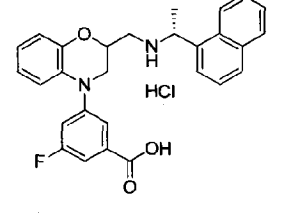
[0674]

67a, 67b	 2-甲氧基-5-(2-(((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噻唑-4(3<i>H</i>)-基苯甲酸盐盐酸盐	示例 -28a, 28b	67a: m/z 469.1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 12.75 (bs, 1H), 10.0 (bs, 1H), 9.6 (bs, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 3H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.43 (d, $J=2.8$ Hz, 3H), 7.34 (dd, $J=2.8$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 2H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.80 (m, 5H), 1.71 (d, $J=6.4$ Hz, 1H); 67b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 10.35 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.23 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.42 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=2.8$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.59-6.55 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 1.71 (s, 3H)。
----------	---	-----------------	---

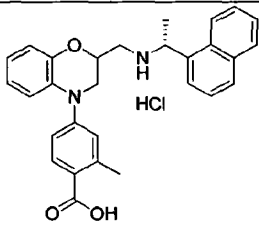
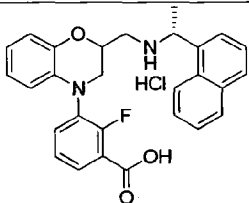
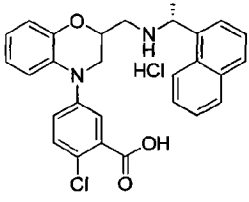
[0675]

68a, 68b	 3-(3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐盐酸盐	示例-10a, 10b	68a: m/z 466.42; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (t, <i>J</i> = 9.6, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.27 (m, 3H), 2.78 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 1.71 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); 68b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.2 (bs, 1H), 10.1 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94-6.91 (m, 3H), 6.80-6.74 (m, 3H), 5.41 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
69	 2-(3-(2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸盐盐酸盐	示例-30	m/z 453.04; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.4 (bs, 1H), 10 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98-6.91 (m, 3H), 6.81-6.74 (m, 3H), 5.41 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 2H), 1.71 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).

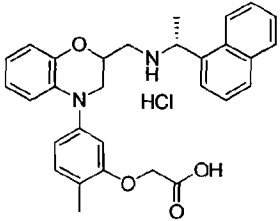
[0676]

70b	 2,6-二甲基-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基苯甲酸盐酸盐	示例-24b	m/z 466.36; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.26 (bs, 1H), 10.1 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.24 (t, $J=11.6\text{ Hz}$, 1H), 8.04-7.91 (m, 3H), 7.84 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.49 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.16-7.03 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.13 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.27 (d, $J=10.4\text{ Hz}$, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.72 (m, 3H)。
71a, 71b	 2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基苯甲酸盐酸盐	示例-31a, 31b	71a: m/z 453.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.92 (bs, 1H), 9.77 (bs, 1H), 9.44 (bs, 1H), 8.21 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.92 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.66-7.58 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.81 (m, 3H), 5.45 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.71 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H); 71b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.9 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.88 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.94 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 1.71 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H)。
72	 3-氟-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基苯甲酸盐酸盐	示例-32	m/z 457.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 12.35 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 9.92 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 2H), 6.86-6.84 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.01 (m, 1H)。

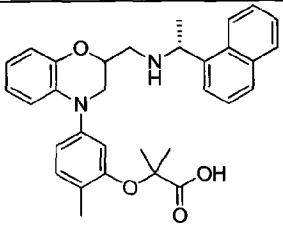
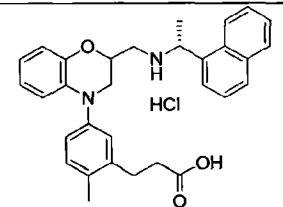
[0677]

	[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐		(d, $J=12, 1\text{H}$), 3.51-3.48(m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.71(d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)。
73a, 73b	 2-甲基-4-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例 -34a, 34b	73a: m/z 453.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.50(bs, 1H), 9.76(bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 8.23 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.91(d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.82-7.80(m, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.94-6.85 (m, 3H), 5.43 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.71 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H); 73b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.50 (bs, 1H), 9.79 (bs, 1H), 9.21 (bs, 1H), 8.20 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.84 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.03-6.81 (m, 5H), 5.40 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.97 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.70 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H)。
74b	 2-氟-3-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例-38b	m/z 456.9: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.4 (bs, 1H), 10.35 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.23 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8.02-7.98 (m, 3H), 7.69 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.45 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=2\text{ Hz}=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 6.38 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 5.40 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.78 (d, $J=10.8\text{ Hz}$, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.72 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)
75a, 75b	 2-氯-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例 -18a, 18b	75a: m/z 473.1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.5 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97-7.80 (m, 2H), 7.79 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.27 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 6.92-6.78 (m, 4H), 5.39-5.38 (m, 1H), 4.57-4.5 (m, 1H), 3.44-3.24 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 1.68 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H); 75b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.5 (bs, 1H), 10.2 (bs, 1H), 9.35 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H),

[0678]

			7.97-7.80 (m, 2H), 7.79 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.27 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.92-6.78 (m, 4H), 5.39-5.38 (m, 1H), 4.57-4.5 (m, 1H), 3.44-3.24 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 1.68 (d, $J=6.4$ Hz, 3H);
76a, 76b	 2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噻唑-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐	示例 -35a, 35b	76a: m/z 483.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.8 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 8.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.93 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 3H), 6.67-6.63 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 4.72 (m, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); 76b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.6 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.13 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.05-6.86 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 3H), 6.66-6.63 (m, 3H), 6.54 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

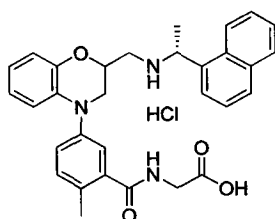
[0679]

77a, 77b	 2-甲基-2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)丙酸盐盐	示例-36a, 36b	77a: m/z 511.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.01 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.26 (d, J=8 Hz, 1H), 8.01 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.16 (d, J=8 Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 3H), 6.67 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.71 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.49 (m, 6H); 77b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 13 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.23 (d, J=8 Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.89 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.12 (d, J=8 Hz, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.76-6.8 (m, 3H), 6.61 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.71 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.48 (m, 6H)
78b	 3-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐盐	示例 37b	78a: m/z 481.11; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 12.2 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.08 (d, J=8 Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.82-6.69 (m, 3H), 5.40 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.76-3.45 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.71 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0680] 示例-79b

[0681] 2-(2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酰胺基)乙酸盐盐

[0682]



[0683] 用两个步骤制备标题化合物。

[0684] 步骤-1:使示例-71b与2-氨基乙酸甲酯按照示例-8中描述的类似方法反应。

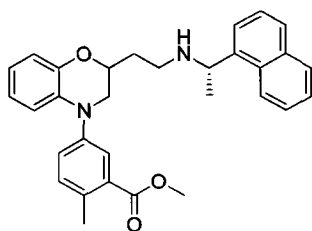
[0685] 步骤-2:通过按照示例-6中描述的类似方法、通过使用LiOH一水合物水解步骤-1的化合物。

[0686] m/z 510.2; 1H NMR (400MHz, DMSO- D_6): δ 12.6 (bs, 1H), 10.05 (bs, 1H), 9.30 (bs, 1H), 8.58 (t, $J=6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=8$, 1H), 8.03-7.90 (m, 3H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.81-6.73 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (m, 3H)。

[0687] 示例-80

[0688] 2-甲基-5-(2-(2-(((S)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯

[0689]

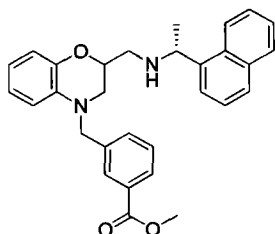


[0690] 将中间体-31 (0.15g, 0.45mmol) 和 5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯 (0.12g, 0.54mmol)、 Cs_2CO_3 (0.22g, 0.68mmol) 加入甲苯 (7mL), 且通过吹扫氮气脱气 15min。然后, 加入双(三叔丁基膦)钯(0) (0.012g, 0.023mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.021g, 0.023mmol)。将反应混合物加热至 110°C 且在相同温度下另外保持 20h。将反应混合物冷却至室温, 且通过 TLC 监控反应的进行。将混合物用乙酸乙酯稀释、通过硅藻土过滤且真空下浓缩以获得粗产物。通过快速色谱法、使用 20% 乙酸乙酯在己烷中的混合物纯化粗产物 (0.14g, 64%)。 m/z 481.2。

[0691] 示例-81

[0692] 3-((2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯

[0693]



[0694] 3-((2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯

[0695] 步骤-1:将中间体-3 (0.7g, 2.1mmol) 溶于 DMF (5mL) 且冷却至 0°C。向溶液中加入

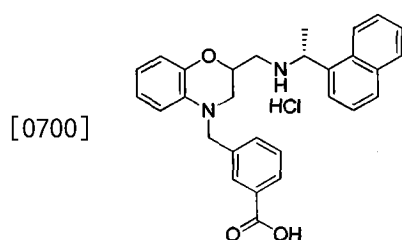
K_2CO_3 (0.58g, 4.21mmol), 且搅拌15min, 然后缓慢加入3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(0.72g, 3.16mmol)。允许反应混合物至RT且另外搅拌20h。通过TLC监控反应的进行。用乙酸乙酯稀释混合物。用水洗涤有机层, 接下来用盐水溶液洗涤有机层。将有机层用硫酸钠干燥且浓缩以获得粗化合物。通过快速色谱法、使用乙酸乙酯/己烷的混合物作为洗脱液进一步纯化该粗产物以产生标题化合物作为油状物(0.8g, 80%)。m/z 480.10。

[0696] 步骤2: 3-((2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯

[0697] 通过按照示例-1中描述的类似偶联方法、通过使用步骤-1的中间体制备标题化合物。m/z-467.5。

[0698] 示例-82

[0699] 3-((2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐

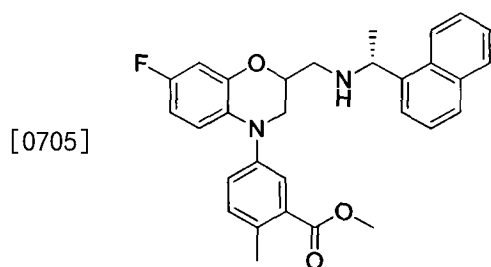


[0701] 通过按照示例-6中描述的类似水解方法、通过使用示例-81制备标题化合物。

[0702] m/z 453.1; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.95(bs, 1H), 10.3(bs, 1H), 9.9(bs, 1H), 9.6(bs, 1H), 9.35(bs, 1H), 8.24(m, 1H), 8.03-7.93(m, 3H), 7.85-7.80(m, 2H), 7.65-7.57(m, 3H), 7.45-7.40(m, 2H), 6.85-6.82(m, 1H), 6.77-6.72(m, 1H), 6.69-6.67(m, 1H), 6.60-6.59(m, 1H), 5.44(m, 1H), 4.64(m, 1H), 4.54-4.48(m, 2H), 3.46(m, 1H), 3.22-3.19(m, 2H), 3.04(m, 1H), 1.72(d, $J=6.4$ Hz, 3H);

[0703] 示例-83

[0704] 5-(7-氟-2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯

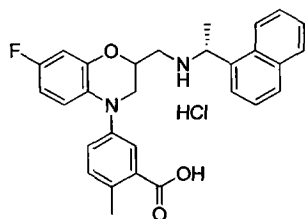


[0706] 通过按照示例-10a、10b中描述的类似偶联反应方法、通过使用中间体-12和5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯制备标题化合物。进一步, 通过快速色谱法、使用15%乙酸乙酯在己烷中的混合物纯化该化合物。m/z 485.1。

[0707] 示例-84

[0708] 5-(7-氟-2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐

[0709]



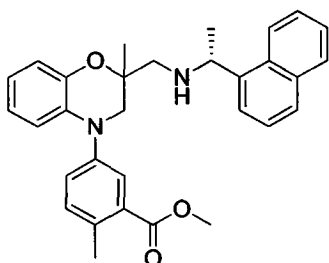
[0710] 通过按照示例-6a、6b中描述的类似水解方法、通过使用示例-83制备标题化合物。

[0711] m/z 471.1; ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6): δ 12.95 (bs, 1H), 10.5 (bs, 1H), 10.13 (bs, 1H), 9.78 (bs, 1H), 9.42 (bs, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.02–7.96 (m, 3H), 7.63–7.53 (m, 4H), 7.27–7.18 (m, 1H), 7.14–7.12 (m, 1H), 6.78–6.75 (m, 2H), 6.67–6.62 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.90–3.85 (m, 1H), 3.46–3.40 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.73 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0712] 示例-85a, 85b

[0713] 2-甲基-5-(2-甲基-2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯

[0714]

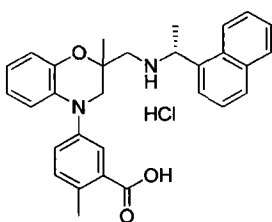


[0715] 通过按照示例-10a、10b中描述的类似偶联反应方法、通过使用中间体-9和5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯制备标题化合物。进一步,通过快速色谱法、使用15%乙酸乙酯在己烷中的混合物分离非对映异构体。 m/z 482.2。

[0716] 示例-86a, 86b

[0717] 2-甲基-5-(2-甲基-2-((((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐

[0718]



[0719] 通过按照示例-6a、6b中描述的类似水解方法、通过使用示例-85a制备标题化合物。进一步,通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备该氨基化合物的HCl盐。

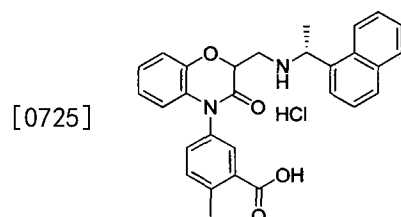
[0720] 示例-86a: m/z 466.36; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.95 (bs, 1H), 9.65 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.02–7.96 (m, 3H), 7.63–7.57 (m, 4H), 7.25 (d, $J=8.4$, 1H), 7.17–7.14 (m, 1H), 6.87–6.85 (m, 1H), 6.80–6.72 (m, 3H), 5.35 (m, 1H), 3.71 (d, $J=12.8$, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.73 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H);

[0721] 类似地,从示例-85b通过按照示例-6a、6b中描述的类似方法制备示例-86b。

[0722] 示例-86b: ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 12.95(bs, 1H), 10.10(bs, 1H), 8.85(bs, 1H), 8.13(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.01(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.85(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J=7.2$, 1H), 7.60-7.56(m, 2H), 7.35(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.25(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.93(dd, $J=1.2\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.81(m, 2H), 3.71(d, $J=12.8$, 1H), 6.70(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.60(dd, $J=1.2\text{Hz}$, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 5.35(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.40(m, 3H), 3.18(m, 1H), 2.79(m, 1H), 2.38(s, 3H), 1.73(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0723] 示例-87b

[0724] 2-甲基-5-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)甲基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐

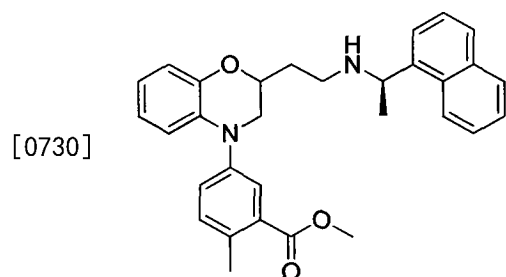


[0726] 向示例-40b(0.050g, 0.10mmol)在MeOH(5mL)、THF(5.00mL)和水(0.5mL)中的溶液中,加入一水氢氧化锂(0.075g, 0.31mmol)。将反应混合物加热至50℃且另外保持2h。通过TLC监控反应的进行。真空下将反应混合物浓缩,然后冷却至0℃,且用稀HCl溶液[pH=3至4]酸化。将产物萃取至乙酸乙酯(10mLX2)中,用水(5mLX2)洗涤,接下来用盐水溶液(5mL)洗涤,用硫酸钠干燥且真空下浓缩以获得固体化合物。进一步,通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备该氨基化合物的HCl盐。(0.03g, 61.8%产率)。

[0727] m/z 466.1; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.17(d, $J=7.2$, 1H), 7.89(d, $J=7.6$, 2H), 7.78-7.68(m, 2H), 7.55-7.46(m, 3H), 7.37(d, $J=7.6$, 1H), 7.03-6.95(m, 2H), 6.82(m, 1H), 6.35(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.26(m, 1H), 2.65(m, 2H), 1.61(m, 3H), 1.30(m, 3H)。

[0728] 示例-88a, 88b

[0729] 2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯



[0731] 将中间体-18的外消旋混合物(0.35g, 1.05mmol)和5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(0.29g, 1.26mmol)、 Cs_2CO_3 (0.52g, 1.58mmol)加入甲苯(7mL)中且通过吹扫氮气脱气15min。然后,加入双(三-叔丁基膦)钯(0)(0.027g, 0.053mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0.048g, 0.053mmol)。将反应混合物加热至110℃且在相同温度下另外保持20小时。将反应混合物冷却至室温,且通过TLC监控反应的进行。将混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土过滤且真空下浓缩以获得粗产物。通过快速色谱法、使用20%乙酸乙酯在己烷中的混合物纯化粗产物(0.18g, 86%)。通过手性色谱法(CHIRAL ID250x4.65u)溶剂:-己烷/IPA(90/10), B=IPAA:

B70/30%V/V分离非对映异构体。 m/z 481.2;

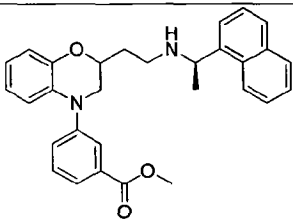
[0732] 示例-88a: (t_R =6.06), 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 8.17(d, J =7.2Hz, 1H), 7.89(d, J =9.6Hz, 1H), 7.78-7.68(m, 2H), 7.65(d, J =6.8Hz, 1H), 7.50-7.48(m, 2H), 7.28-7.26(m, 2H), 7.22(d, J =8.4Hz, 1H), 6.86-6.82(m, 2H), 6.77-6.73(m, 2H), 4.71(m, 1H), 4.3(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.67-3.65(m, 1H), 3.47-3.42(m, 1H), 2.86-2.79(m, 2H), 2.57(s, 3H), 1.95-1.89(m, 1H), 1.83-1.78(m, 1H), 1.52(d, J =6.4Hz, 3H)。

[0733] 示例-88b: (t_R =7.06), m/z =481.2; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 8.2(d, J =7.2Hz, 1H), 7.88(d, J =9.6Hz, 1H), 7.78-7.68(m, 2H), 7.62(d, J =6.8Hz, 1H), 7.50-7.48(m, 2H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.24-7.21(m, 2H), 6.87-6.83(m, 2H), 6.77-6.73(m, 2H), 4.68-4.63(m, 1H), 4.35-4.33(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.60-3.50(m, 1H), 3.42-3.37(m, 1H), 2.86-2.75(m, 2H), 2.58(s, 3H), 1.99-1.93(m, 1H), 1.79-1.73(m, 1H), 1.52(d, J =6.4Hz, 3H)

[0734] 通过按照示例-88a、88b中描述的类似方法、使用中间体-18a和适当地取代的卤代苯制备表-5中给出的以下示例89至113。

[0735] 表-5

[0736]

示例	结构	化学名称	质量 m/z
89a		3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	467.1

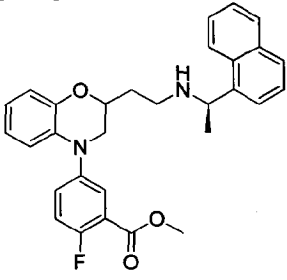
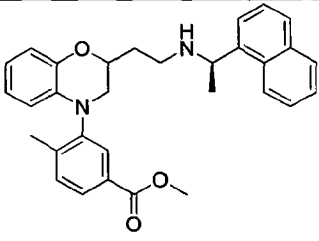
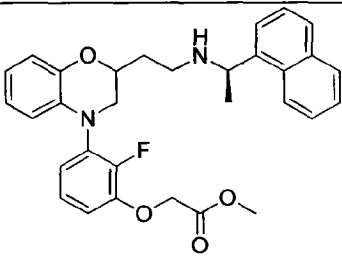
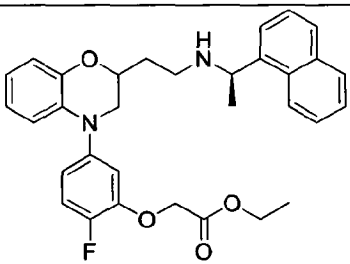
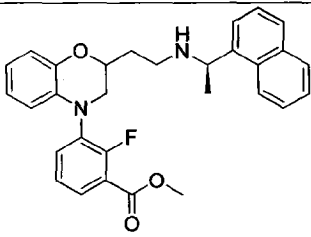
[0737]

90a		2-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	481.2
91a		5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯	535.5
92a		2-(2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	511.5
93a		2-异丙基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	509.5
94a		2-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	497.1
95a		3-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯	495.5

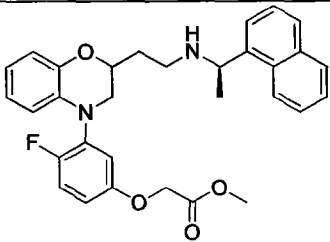
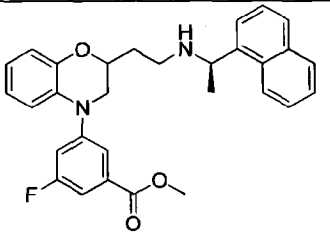
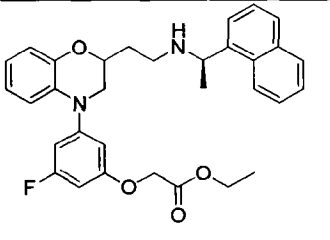
96a		2-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	481.2
97a		2-甲氧基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	497.2
98a		2-羟基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	483.2
99a		2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸甲酯	481.5
100a		2-(2-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	511.5

101a		4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	467.5
102a		2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	497.5
103a		2,6-二甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	495.2
104a		3-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸甲酯	495.5
105a		3-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	481.1

[0740]

106a		2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯甲酸甲酯	485.1
107a		4-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯甲酸甲酯	481.5
108a		2-(2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯氧基)乙酸甲酯	515.2
109a		2-(2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯氧基)乙酸乙酯	529.2
110a		2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3 <i>H</i>)-基)苯甲酸甲酯	485.5

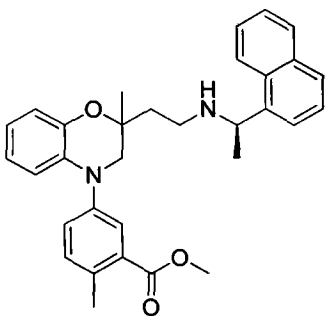
[0741]

111a		2-(4-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	515.2
112a		3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	485.5
113a		2-(3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸乙酯	529.2

[0742] 示例-114a、114b

[0743] 2-甲基-5-(2-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[0744]

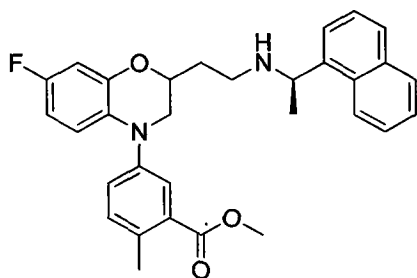


[0745] 通过按照示例-88a、88b中描述的类似偶联反应方法、使用中间体-30和5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯制备标题化合物。进一步,通过使用手性色谱法、Phenomenex-CELL-1, 250mmx4.6, 5 μ 流量:1.0ml/min分离非对映异构体;流动相:A=正己烷:IPA(90:10%v/v, 0.1%DEA)B=MeOH:EtOH(1:1)A:B=95/5%v/v.m/z495.05。

[0746] 示例-115a、115b

[0747] 5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[0748]



[0749] 通过按照示例-88a、88b中描述的类似方法、通过使用中间体-22和5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯制备标题化合物。

[0750] 进一步,通过使用手性色谱法分离非对映异构体。柱:CHIRAL PAK1D, 250x4.6MM5u 流动相:己烷/IPA(90:10,%v/v,0.1%DEA)B:IPA(100%)A:B90/10%v/v;流量为1.0ml/min。m/z498.36。

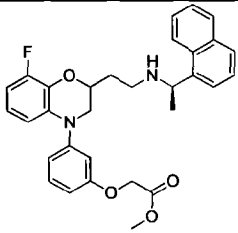
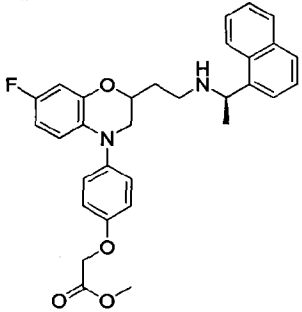
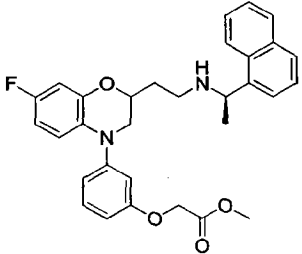
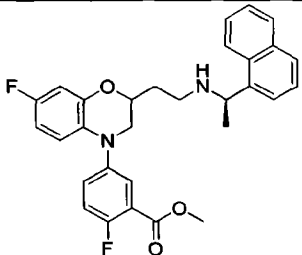
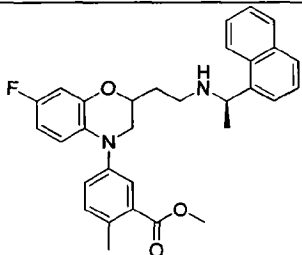
[0751] 通过按照示例-88a、88b中描述的类似方法、通过使用适当的中间体和适当取代的卤代苯制备表-6中给出的以下示例116至132。进一步,通过使用手性制备型HPLC分离非对映异构体;柱:CHIRAL PAK1C, 250x4.65u流动相:A=己烷/IPA(90:10,%v/v,0.1%DEA)B=IPA(100%)A:B70/30%V/V,流量为1.0ml/min。或柱:CHIRAL PAK1D, 250x4.6MM5u。流动相:A:己烷/IPA(90:10,%v/v,0.1%DEA)B:IPA(100%)A:B90/10%v/v流量为1.0ml/min。

[0752] 表-6:

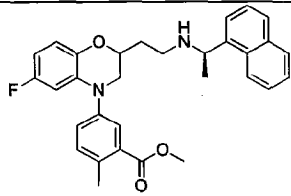
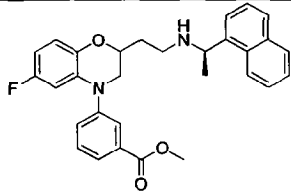
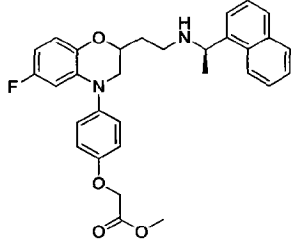
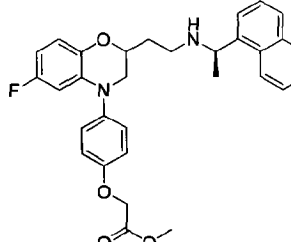
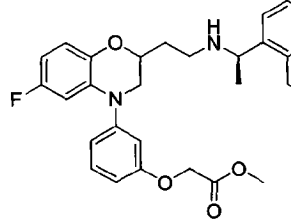
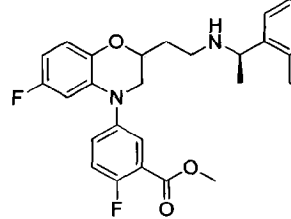
[0753]

示例	结构	化学名称	中间体	质量 m/z
116a,116b		5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯	23	499.2
117a,117b		3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	23	485.2
118a,118b		2-(4-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	23	515.2

[0754]

119a,119b		2-(3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	23	515.2
120a,120b		2-(4-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	22	515.2
121a,121b		2-(3-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	22	515.2
122a,122b		2-氟-5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	22	503.1
123a,123b		5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯	22	499.2

[0755]

124a,124 b		5-(6- 氟 -2-(2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基) 氨基) 乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4 (3H)-基)-2-甲基苯甲酸甲酯	24	499.1
125a,125 b		3-(6- 氟 -2-(2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基) 氨基) 乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	24	485.2
126a,126 b		2-(4-(6- 氟 -2-(2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基) 氨基) 乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4 (3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	24	515.2
127a,127 b		2-(4-(6- 氟 -2-(2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基) 氨基) 乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4 (3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	24	515.2
128a,128 b		2-(3-(6- 氟 -2-(2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基) 氨基) 乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4 (3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	24	515.2
129a,129 b		2- 氟 -5-(6- 氟 -2-(2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基) 氨基) 乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	24	503.2

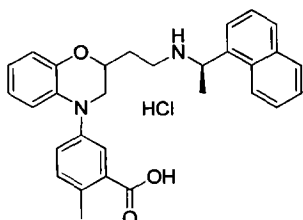
[0756]

130a,130b		2-氟-5-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸甲酯	25	503.2
131a,131b		2-(3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	25	515.2
132a,132b		2-(4-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸甲酯	25	515.2

[0757] 示例-133a、133b

[0758] 2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐

[0759]



[0760] 向示例-88a(1.2g, 2.5mmol)在MeOH(10mL)、THF(10mL)和水(1mL)中的溶液中,加入一水氢氧化锂(0.52g, 12.48mmol)。将反应混合物加热至80℃且另外保持2h。通过TLC监控反应的进行。真空下将反应混合物浓缩,然后冷却至0℃且用稀HCl溶液[pH=3至4]酸化。将产物萃取至乙酸乙酯(10mLX2)中,用水(5mLX2)洗涤,接下来用盐水溶液(5mL)洗涤,用硫酸钠干燥且真空下浓缩以获得固体。通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备该氨基化合物的HCl盐(1.15g, 92%产率)。m/z467.4。

[0761] 类似地,由示例-88b、通过使用该方法制备示例-133b。

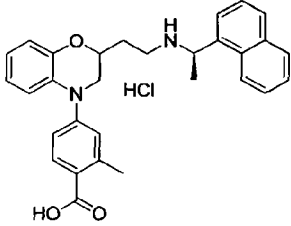
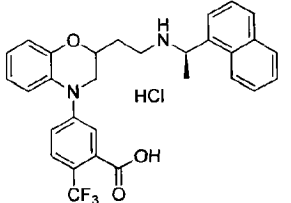
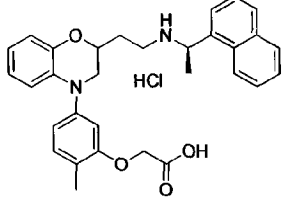
[0762] 示例-133a:m/z467.4; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 13.0(bs, 1H), 9.6(bs, 1H), 9.1(bs, 1H), 8.24(d, J=8.0Hz, 1H), 8.01(t, J=7.6Hz, 2H), 7.87(d, J=6.8Hz, 1H), 7.70-7.58(m, 4H), 7.29(s, 2H), 6.80-6.73(m, 4H), 5.3(m, 1H), 4.28(m, 1H), 3.73(m, 1H), 3.68(m, 1H), 3.26-3.21(m, 1H), 3.0(m, 1H), 2.5(s, 3H), 2.04-1.99(m, 2H), 1.66(d, J=6.8Hz, 3H);

[0763] 示例-133b: ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 13.0(bs, 1H), 9.6(bs, 1H), 9.1(bs, 1H),

8.24(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.87(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.70–7.58(m, 4H), 7.30–7.28(m, 2H), 6.77–6.70(m, 4H), 5.3(m, 1H), 4.28(m, 1H), 3.40(m, 2H), 3.26–3.14(m, 1H), 3.096–3.04(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.0–1.96(m, 2H), 1.64(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

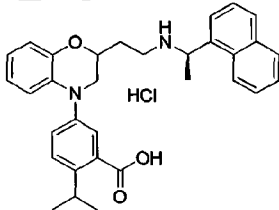
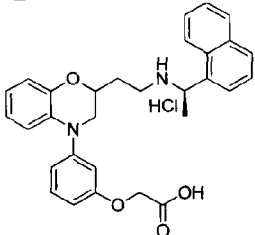
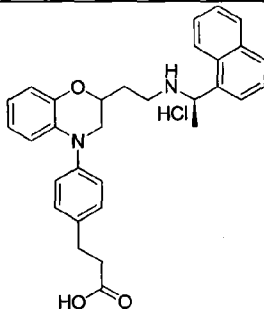
[0764] 通过按照示例-133a、133b中描述的类似酯水解方法、通过使用适当酸性酯中间体制备表-7中给出的以下示例134至158。进一步,通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备该氨基化合物的HCl盐。

[0765] 表-7:

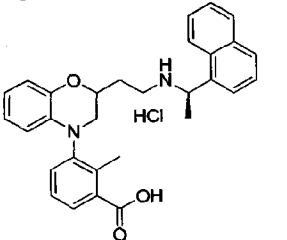
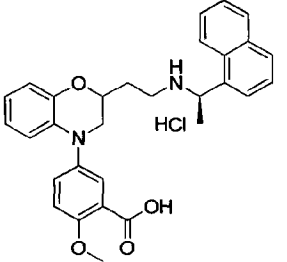
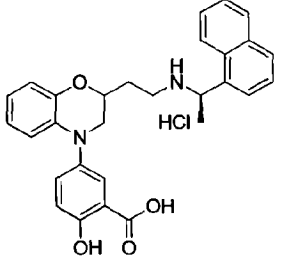
示例	结构	酯	质量 (m/z)和 ^1H NMR
134a	 2-甲基 -4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐 酸盐	示例-90a	134a: m/z 467.4; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 12.5 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 8.24 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.03 (t, 2H), 7.88–7.81(m, 2H), 7.64–7.64 (m, 3H), 7.08–7.06 (m, 3H), 6.83 6.77 (m, 3H), 5.3 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.64–1.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)
135a	 5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-(三氟甲基)苯甲酸盐 酸盐	示例-91a	135a: m/z 521.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 13.5 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 8.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.03(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.88–7.81 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.644–7.64 (m, 3H), 7.085–7.058 (m, 3H), 6.83–6.77 (m, 3H), 5.3(m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.64–1.63 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H);
136a, 136b	 2-(2-甲基 -5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙 酸盐 酸盐	示例-92a, 92b	136a: m/z 497.1 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 12.9 (bs, 1H), 9.7(bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.26 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.01 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.66–7.58 (m, 3H), 7.13 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.78–6.76 (m, 1H), 6.72–6.99 (m, 5H), 5.37 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.69–3.66 (m, 1H), 3.21–3.16 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.16 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.67 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); 136b: ^1H NMR (400 MHz,

[0766]

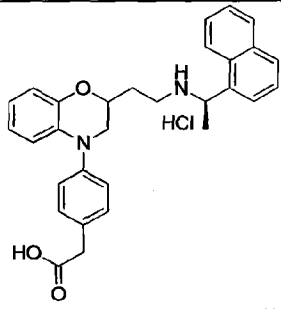
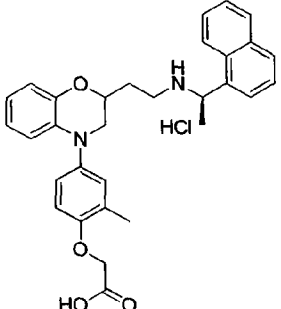
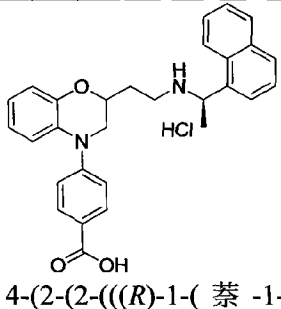
[0767]

			DMSO-D6): δ 9.97 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.6 5-7.58 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.72-6.71 (m, 5H), 5.34 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 1.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)
137a	 2-异丙基-5-(2-((R)-1-(1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻吩-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例-93a	m/z 495.2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 13.01 (bs, 1H), 9.97 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 3H), 7.70-7.57 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 3H), 5.34 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)。
138a	 2-(3-(2-((R)-1-(1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻吩-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐	示例-94a	138a: m/z 483.1 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.03 (bs, 1H), 9.69 (bs, 1H), 9.13 (bs, 1H), 8.24 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.0-7.98 (m, 3H), 7.91-7.58 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.79-6.61 (m, 4H), 6.59 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.26 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 3.23.19 (m, 2H), 2.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。
139a	 3-(4-(2-((R)-1-(1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻吩-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐	示例-95a	139a: m/z 481.1 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.2 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.74-6.67 (m, 4H), 5.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.3-3.27 (m, 3H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

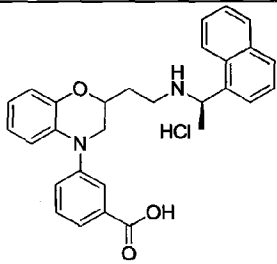
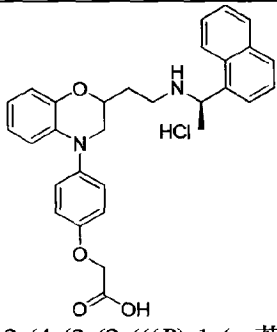
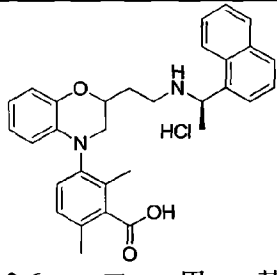
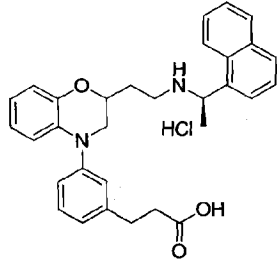
[0768]

140a	 2-甲基 -3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐 酸盐	示例-96a	140a: m/z 467.2: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.78 (bs, 1H), 9.2 (bs, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.03-7.89 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.73-7.6 (m, 4H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.71-6.58 (m, 3H), 5.98 (dd, J=7.6 和 J=8 Hz, 1H), 5.37-5.36 (m, 1H), 4.49-4.1 (m, 1H), 3.35-3.56 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.4-3.11 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.32-2.07 (m, 2H), 1.63 (d, J=6.4 Hz, 3H)。
141a	 2-甲氧基 -5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐 酸盐	示例-97a	141a: m/z 483.05: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.8 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03-8.0 (m, 2H), 7.93 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.45 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.73-6.64 (m, 3H), 6.59-6.58 (m, 1H), 5.85-5.33 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 3H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.68 (d, J=6.4 Hz, 3H)
142a	 2-羟基 -5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐 酸盐	示例-98a	142a: m/z 468.48 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.5 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.82 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.40 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.73-6.64 (m, 3H), 6.59-6.58 (m, 1H), 5.85-5.33 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 3H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.68 (d, J=6.4 Hz, 3H)

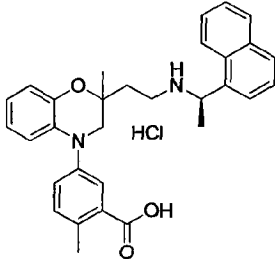
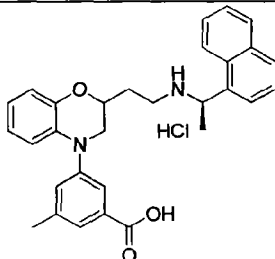
[0769]

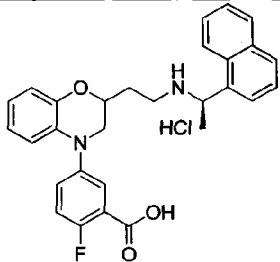
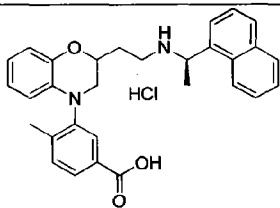
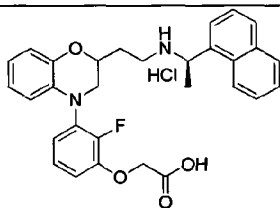
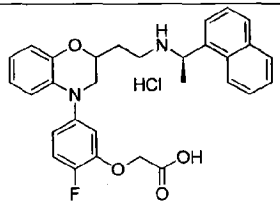
143a	 2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-4(3H)-基)苯基)乙酸盐酸盐	示例-99a	143a: m/z 467.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.2 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.86 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 3H), 5.35-5.34 (m, 1H), 4.25 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J=2 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.67 (d, J=6.8 Hz, 3H)。
144a	 2-(2-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐	示例-100a	144a: m/z 496.69 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.03 (bs, 1H), 9.69 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.24 (d, J=8 Hz, 1H), 8.0-7.98 (m, 2H), 7.87 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, mH), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.71-6.63 (m, 2H), 6.55 (dd, J=2 Hz 和 J=8 Hz, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.28 (d, J=6 Hz, 1H), 3.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.67 (d, J=6.8 Hz, 3H)。
145a	 4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例-101a	145a: m/z 452.98: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.7 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.21 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.8-6.77 (m, 3H), 5.34-5.32 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.89 (d, J=2 Hz, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.3-3.27 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.67 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

[0770]

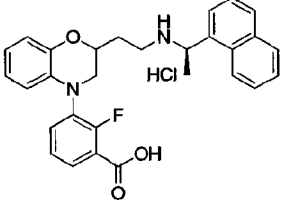
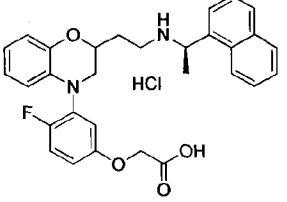
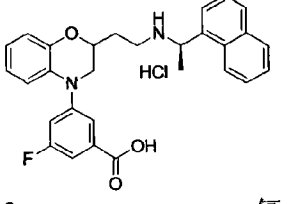
146a	 3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐	示例-89a	146a: m/z452.98: ¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 13.06 (bs, 1H), 9.87 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H), 8.24 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.7 4 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.48-7.43 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 3H), 5.34 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J=6.4 Hz 1H), 3.80-3.77 (m, 1H) , 3.46-3.08 (m, 3H), 2.08-1.98 (m, 2 H), 1.65 (d, J=6.4 Hz, 3H)。
147a	 2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸	示例-102a	147a: m/z 483.05 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.03 (bs, 1H), 9.69 (bs, 1H), 9.20 (bs, 1H), 8.24 (d, J=8 Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.90 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.64-7.60(m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 2H) , 6.71-6.62 (m, 3H) , 6.65-6.54 (m, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H) , 4.67 (s, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.61 (dd, J=2 和 J=12.4 Hz, 1H), 3.33-3.24 (m, 2H) , 3.11-3.09(m, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H) , 1.67 (d, J=6.4 Hz, 3H)。
148a	 2,6-二甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐	示例-103a	148a: m/z481.1 : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.30 (bs, 1H), 9.78 (bs, 1H), 9.20 (bs, 1H), 8.27(d, J=8.4 Hz 1H), 8.03 -7.95 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.66 -7.60 (m, 3H) , 7.18 -7.15 (m, 2H), 6.70-6.56 (m, 3H), 6.05 -5.93 (m, 1H), 5.34 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J=6.4 Hz ,1H), 3.57-3.33 (m, 3H) , 3.26-3.10(m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10 -2.01 (m, 4H), 1.68 (d, J=6.4 Hz, 3H)。
149a		示例-104a	149a; m/z 48.11: ¹ H NMR (40 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.23 (bs, 1H), 9.85 (bs, 1H), 9.23 (bs, 1H), 8.18 (d, J=8 Hz ,1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.25 (t, J=8 Hz, 1H) , 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, J=8 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H) , 6.73 -6.69 (m,

[0771]

	3-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐酸盐		3H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.24 -4.23 (m, 1H), 3.67 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.38-3.33(m, 2H), 3.24-3.23 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.6 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。
150a, 150b	 2-甲基-5-(2-甲基-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例 -114a	150a: m/z 481.6¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.98 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.20 (d, $J=8.4$Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.87 (d, $J=7.2$Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 6.81-6.69 (m, 4H), 5.31(d, $J=6$Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 4H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.4(s, 4Hz, 3H), 2.13 (d, $J=4$Hz, 1H), 2.0 (t, $J=8.4$Hz, 1H), 1.63 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H) 150b: m/z481.6¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ12.98 (bs, 1H), 9.8(bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.20 (d, $J=8.4$Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.87(d, $J=7.2$Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65-7.55(m, 3H), 6.81-6.69 (m, 4H), 5.31(d, $J=6$Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 4H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.4 (s, $J=8.4$Hz, 3H), 2.13 (d, $J=4$Hz, 1H), 2.0 (t, $J=8.4$Hz, 1H), 1.63 (d, $J=6.4$Hz, 3H), 1.25 (s, 3H)。
151a	 3-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	示例 -105a	m/z=467.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.9 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.25(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03-8.0 (m, 2H), 7.93 (d, $J=7.2$Hz, 1H), 7.65 -7.60 (m, 3H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.45 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.77-6.58 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 4.30-4.28(m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 3H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.68 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

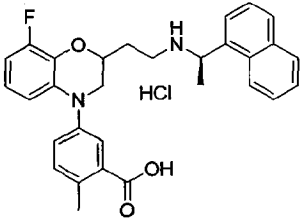
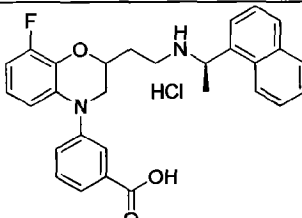
152a	 2- 氟 -5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁 嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐 酸盐	示例 -106a	$m/z = 471.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.82 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.74 (m, 4H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.68 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).
153a	 4- 甲 基 -3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁 嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐 酸盐	示例 -107a	$m/z = 467.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.8 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 8.02 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 1H), 6.72-6.59 (m, 3H), 5.97 (m, 1H), 5.35-5.34 (m, 1H), 4.25 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).
154a	 2-(2- 氟 -3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁 嗪-4(3H)-基)苯氧基) 乙酸盐 酸盐	示例 -108a	$m/z = 501.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.1 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.2 (bs, 1H), 8.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03-7.93 (m, 3H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.14 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.73-6.51 (m, 3H), 6.40-6.38 (m, 1H), 5.35-5.34 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 3.65-3.35 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).
155a	 2-(2- 氟 -5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁 嗪-4(3H)-基)苯氧基) 乙酸盐 酸盐	示例 -109a	$m/z = 501.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.1 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.2 (bs, 1H), 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J=8$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.20 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.74 (m, 5H), 5.33-5.31 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.03 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0773]

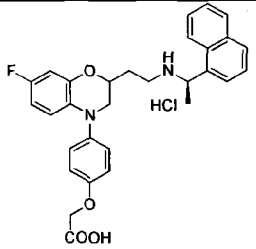
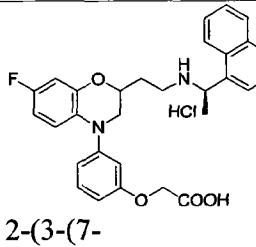
	噻-4(3 <i>H</i>)-基)苯氧基) 乙酸盐酸盐		3H)。
156a	 2- -3-(2-(2-(((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>][1,4]噻 噻-4(3 <i>H</i>)-基)苯甲酸盐 酸盐	示例 -110a	$m/z=471.2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.12 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 9.1 (bs, 1H), 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03 (t, $J=8$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.35 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.75-5.58 (m, 3H), 6.38-6.36 (m, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.68 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。
157a	 2-(4- -3-(2-(2-(((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>][1,4]噻 噻-4(3 <i>H</i>)-基)苯氧基) 乙酸盐酸盐	示例 -111a	$m/z=501.1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.0 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.19 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 6.69-6.62 (m, 3H), 6.37-6.35 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 3H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.00 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。
158a	 3- -5-(2-(2-(((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>][1,4]噻 噻-4(3 <i>H</i>)-基)苯甲酸盐 酸盐	示例 -112a	$m/z=471.2$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.1 (bs, 1H), 10.0 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.036 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 5.37-5.34 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.68 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

[0774] 通过按照示例-133a、133b中描述的类似酯水解方法、通过使用适当酯化合物制备表-8中给出的以下示例159至172。进一步,通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备该氨基化合物的HCl盐。

[0775] 表-8:

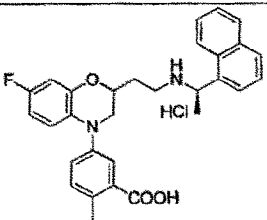
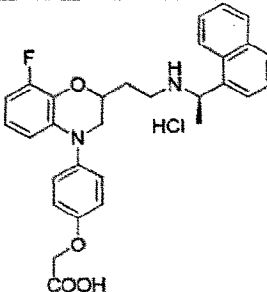
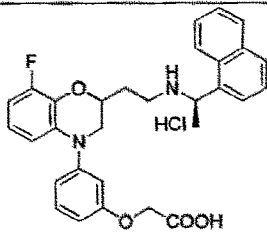
示例	结构	酯 示例	质量(m/z)和 ¹ H NMR
159a 159b	 5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐	116a, 116b	159a: m/z 485.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 13.0 (bs, 1H), 9.6(bs,1H), 9.1 (bs, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m,2H), 7.86 (d, <i>J</i>=6.8Hz, 1H), 7.65-7.58 (m,3H), 7.32 (m, 2H), 6.71-6.65 (m, 2H), 6.76 (m,1H), 5.36 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.78 -3.74 (m,1H), 3.50-3.40 (m,1H), 3.38 -3.35(m,1H), 3.2 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H); 159b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 13.0 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 9.2(bs, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =8 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> =6.8Hz,1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 6.71-6.64 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.37 (m,1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.66 (d, <i>J</i>=6.4 Hz,3H)。
160a 160b	 3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐	117a, 117b	160a: m/z471.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 13.1 (bs, 1H), 9.7(bs,1H), 9.2 (bs, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =8 Hz,1H), 8.03-7.98(m,2H), 7.88 (d, <i>J</i>=6.8Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.69-7.58 (m,4H), 7.53-7.47 (m, 2H), 6.77 (m, 3H), 5.36 (m, 1H), 4.39 (m,1H), 3.84-3.81 (m,1H), 3.54-3.51 (m, 1 H), 3.22 (m,1H), 3.16 (m,1 H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H); 160b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 13.1 (bs, 1H), 9.6 (bs,1H), 9.15 (bs,1H), 8.26 (d, <i>J</i> =8 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> =6.8Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.69-7.59(m, 4H), 7.54-7.49 (m, 2H), 6.72-6.62(m, 3H), 5.39 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H),

[0776]

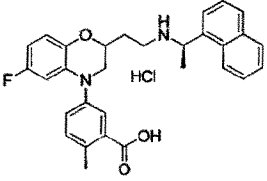
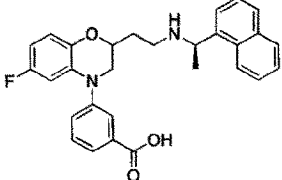
			3.23 (m, 1H), 3.16(m,1H), 2.08-2.03(m,2H), 1.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。
161a, 161b	 2-(4-(7- -2-(2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基)氨基)乙基)-2H-苯 并[b][1,4]噁嗪-4(3H)- 基)苯氧基)乙酸盐酸盐	120a, 120b	161a:m/z501.2; ^1HNMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 13.02 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 8.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03-7.90 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.58-6.53 (m, 3H), 5.35 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.37-2.99 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); 161b:m/z 501.2: ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.02 (bs, 1H), 9.20 (bs, 1H), 9.07 (bs, 1H), 8.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.03-7.86 (m, 3H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.61-6.53 (m, 3H), 5.33 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.34-3.08 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.66 (d, $J=6.8$ Hz, 3H);
162a, 162b	 2-(3-(7- -2-(2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基)氨基)乙基)-2H-苯 并[b][1,4]噁嗪-4(3H)- 基)苯氧基)乙酸盐酸盐	121a, 121b	m/z 501.1; 162a: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.02 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03-7.89(m, 3H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.23 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=7.6$ 和 $J=8.8$ Hz 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.65-6.57(m, 3H), 5.33 (m, 1H), 4.65(s,2H),4.27(m,1H), 3.76(m, 1H), 3.38-3.02(m, 3H),1.95(m,2H), 1.63 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); 162b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.02 (bs, 1H), 9.20 (bs, 1H), 9.07 (bs, 1H), 8.24 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.03-7.90 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.24 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=5.6$ 和 $J=9.6$ Hz 1H), 6.77-6.70 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 3H), 5.34 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.36-3.03 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.66 (d, $J=6.4$ Hz, 3H);

[0777]

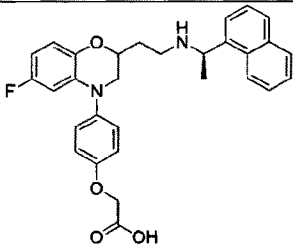
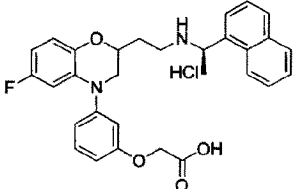
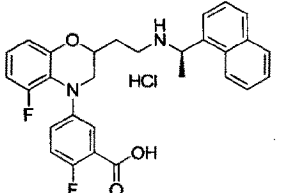
[0778]

163a, 163b	 5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐	123a, 123b	m/z 485.11; 163a: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.93 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03-7.90 (m, 3H), 7.65-7.58 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.79 (dd, $J=5.6$ 和 $J=8.8$ Hz 1H), 6.66-6.58 (m, 2H), 5.33 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.39-3.07 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); 163b: ^1HNMR(400MHz, DMSO-d₆): δ13.38(bs, 1H), 9.65 (bs, 1H), 9.16 (bs,1H), 8.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03-7.98(m,2H), 7.89 (d, $J=6.8$ Hz, 1H),7.66-7.58(m, 4H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.77(m, 1H), 6.63-6.57 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.28 (m,1H), 3.71 (m,1H), 3.42-3.01 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.66 (d, $J=6.8$ Hz, 3H);
164a, 164b	 2-(4-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐	118a, 118b	164a: m/z 501.2; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13.02(bs,1H), 9.73 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 8.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.88 (d, $J=7.2$ Hz, 1H),7.65-7.60 (m, 3H), 7.17 (m,2H), 6.96 (m,2H), 6.65-6.53 (m, 2H), 6.32 (d, $J=8.0$Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.37-4.36 (m, 1H), 3.67 (d, $J=12.4$Hz, 1H), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.11-3.09 (m, 1H),2.10-2.05 (m, 2H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); 164b: ^1HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.02 (bs, 1H), 9.80 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H), 8.26 (d, $J=8.4$Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.95 (d, $J=6.8$ Hz, 1H),7.64-7.58(m, 3H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.63-6.54 (m, 2H), 6.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.68 (s,2H), 4.38-4.37(m, 1H), 3.67-3.64 (d, $J=12.8$Hz, 1H),3.44-3.34 (m,2H), 3.22-3.03 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。
165a, 165b	 2-(3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙氧基)乙酸盐	119a, 119b	165a: m/z501.1; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 13.02 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 8.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 3H), 7.90 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H),7.28 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.69-6.62 (m, 3H), 5.38 (m,1H), 4.66 (s, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.79-3.75 (m,1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.25-3.01 (m, 2H) ,2.08-2.05 (m, 2H), 1.65 (d, $J=6.8$ Hz, 3H);

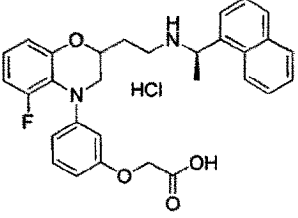
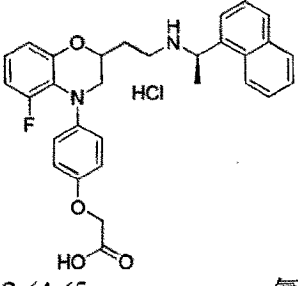
[0779]

	并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐酸盐		165b: m/z:501; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆): δ 13.02 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 8.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.89(d, J=6.8Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.29 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 3H), 5.36 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.35-4.33(m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.65 (d, J=6.4 Hz, 3H)。
166a, 166b	 5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基) -2-甲基苯甲酸盐酸盐	124a, 124b	m/z:485.11: 166a: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2 H), 7.89-7.87 (m, 1 H), 7.68-7.58 (m, 4 H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.73-6.70 (m, 1 H), 6.51-6.44 (m, 2 H), 5.37-5.35 (m, 1 H), 4.29-4.27 (m, 1 H), 3.72-3.68 (m, 1 H), 3.47-3.30 (m, 4H), 3.00-3.01 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2 H), 1.67-1.65 (m, 3 H) 166b: ¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆): δ 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03-7.94 (m, 3 H), 7.66-7.57 (m, 4 H), 7.34-7.33 (m, 2 H), 6.74-6.70(m, 1 H), 6.51-6.43 (m, 2 H), 5.34-5.32 (m, 1 H), 4.29-4.27(m, 1 H), 3.72-3.68 (m, 1 H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.43-3.30 (m, 4 H), 2.51-2.49 (m, 1 H), 2.05-2.00 (m, 2 H), 1.67-1.65 (m, 3 H)
167a, 167b	 3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸	125a, 125b	(m/z): 471.04 167a: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (d, J =8.4 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2 H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.77-7.76 (m, 1 H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 2 H), 7.53 -7.49 (m, 2 H), 6.77-6.74 (m, 1 H), 6.57 -6.51(m, 2 H), 4.30-4.28 (m, 1 H), 3.78 -3.75 (m, 1 H), 3.49 -3.44 (m, 2 H), 3.29-3.26 (m, 1 H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2 H), 1.67-1.65 (m, 3 H) ; 167b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1 H), 6.57-6.51 (m, 2 H), 5.36-5.359 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 1 H), 3.01-3.03 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.67-1.66 (m, 3 H)

[0780]

168a, 168b	 2-(4-(6- -2-2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基)氨基)乙基)-2H-苯 并 [b][1,4] 噻 嗪 -4(3H) 基)苯氧基)乙酸	126a, 126b	m/z: 501.1:168a: ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25(d, $J=8$ Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 2 H), 7.83-7.81(m, 1H), 7.66-7.59 (m, 3 H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.87-6.70 (m, 4 H), 6.56-6.51 (m, 2 H), 5.36 -5.34 (m, 1H), 4.68-4.64 (m, 1 H), 4.28 -4.26 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 2 H), 3.03 -2.91 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2 H), 1.67-1.65 (m, 3H) 168b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 2 H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 3 H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.87-6.69 (m, 4 H), 6.53-6.50 (m, 2 H), 5.36-5.34 (m, 1 H), 4.68-4.64 (m, 1 H), 4.28 -4.26 (m, 1 H), 3.73-3.70 (m, 2 H), 3.15 -3.01 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2 H), 1.68 -1.66 (m, 3H);
169a, 169b	 2-(3-(6- -2-2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基)氨基)乙基)-2H-苯 并 [b][1,4] 噻 嗪 -4(3H)- 基)苯氧基)乙酸盐酸盐	128a, 128b	m/z: 500.69: 169a: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24(d, $J=8$ Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 2 H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 3 H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 2 H), 6.69-6.66 (m, 2 H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.19-6.16 (m, 1H), 5.29-5.28 (m, 1H), 4.69(m, 1 H), 4.30-4.28(m, 1H), 3.57-3.53 (m, 2 H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.20-3.05(m, 2H), 1.98-1.96 (m, 2 H), 1.65-1.63 (m, 3H); 169b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 3 H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2 H), 6.68-6.64 (m, 2 H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.19-6.16 (m, 1 H), 5.37-5.35 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1 H), 3.63-3.59(m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.25-3.03 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.68 -1.67(m, 3H)
170a, 170b	 2- 氟 -5-(5- 氟 -2-2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基)氨基)乙基)-2H-苯 并 [b][1,4] 噻 嗪 -4(3H)- 基)苯甲酸盐盐酸盐	130a, 130b	(m/z): 489.11: 170a: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.397-9.396 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.987-8.986 (m, 1 H), 8.245-8.244 (m, 1H), 8.024-7.827 (m, 2 H), 7.623-7.622 (m, 1H), 7.270-7.269 (m, 2H), 7.003-7.002 (m, 2H), 6.88-6.77 (m, 2 H), 6.466-6.465 (m, 2H), 5.43-5.34 (m, 1H), 4.19-3.72 (m, 2 H), 2.96-3.11(m, 2H), 1.966-1.965 (m, 2 H), 1.661-1.660(m, 3H); 170b: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.034-8.011(m, 2 H), 7.86-7.84 (m, 1

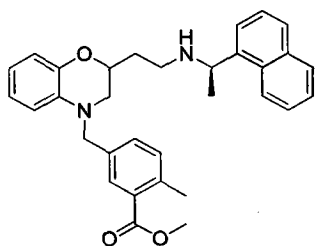
[0781]

			H), 7.690-7.60 (m, 4H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.395-7.345 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.54-6.49 (m, 1H), 6.44-6.41 (m, 1H), 5.34-5.34 (m, 1H), 3.72-3.44 (m, 1 H), 3.41-3.23 (m, 3H), 3.091-3.090 (m,1H),1.99-1.97 (m, 2 H), 1.67-1.65 (m, 3H)
171a, 171b	 2-(3-(5-氟 -2-(2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基)氨基)乙基)-2H-苯 并[b][1,4]噁嗪-4(3H)- 基)苯氧基)乙酸盐酸盐	131a, 131b	m/z 500.69: 171a: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25-8.23 (d, J = 8.4 1H), 8.03 -7.98 (t, J = 7.2Hz, 2H), 7.84-7.82 (d, J = 6.8 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.02- 6.96 (m, 1H), 6.78 -6.71 (m, 2H), 6.52- 6.25 (m, 3H), 5.23 (bs, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.06-4.08 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.66-1.64 (d, J = 6.8Hz, 3H), 171b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25-8.23 (d, J = 8.0, 1H), 8.03- 7.95 (t, J = 7.2Hz, 2H), 7.84 -7.82 (d, J = 7.2Hz, 1H, 7.66 -7.58 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.01- 6.95 (m,1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.75-6.69 (m, 2H), 6.67-6.59 (m, 3H), 5.35(bs, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.65-1.64 (d, J = 6.8Hz, 3H)。
172a, 172b	 2-(4-(5-氟 -2-(2-(((R)-1-(萘-1-基) 乙基)氨基)乙基)-2H-苯 并[b][1,4]噁嗪-4(3H)- 基)苯氧基)乙酸盐酸盐	132a, 132b	m/z :501.2: 172a: ¹H NMR(400 MHz, DMSO- d₆): δ 8.25-8.22 (d ,J =8.4,1H), 8.03- 7.98 (m ,2H), 7.84 (d, J =7.2,1H), 7.64-7.60 (m , 3H), 6.96-6.81 (m , 5H), 6.75- 6.69 (m, 2H), 5.31 (bs ,1H), 4.60 (s ,2H), 4.00- 3.99 (m ,2H), 3.21-3.19(m , 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 1.92-1.90 (m , 2H), 1.64 (d, J = 6.8Hz, 3H)。 172b: ¹H NMR(400 MHz, DMSO- d₆): δ 8.25(d,1H),8.03-7.98(m,2H), 7.84 (d ,1H),7.66-7.58 (m , 3H), 6.94-6.81(m ,5H), 6.69-6.67 (m, 2H), 5.35 (bs, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.75-4.00 (t, J = 7.2Hz, H), 3.61 (d, 1H), 3.25-3.21 (m , 2H), 3.04-3.02(m, 2H), 1.99-1.97 J = 6.8Hz, (m, 2H), 1.65 (d, 3H)

[0782] 示例173a

[0783] 2-甲基-5-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸甲酯

[0784]



[0785] 在0℃下,向搅拌过的中间体-18a(0.17g,0.511mmol)的溶液中加入TEA(0.107mL,0.767mmol),且在45℃下搅拌48h。通过TLC监控反应的进行。将反应混合物用水稀释且萃取至DCM中,然后用水洗涤有机层,接下来用盐水溶液洗涤有机层。将有机层用硫酸钠干燥且真空下浓缩以获得粗化合物。通过快速色谱法使用20%乙酸乙酯在己烷中的混合物纯化粗化合物以提供标题化合物(0.09g,35.6%产率)。m/z-495.2。

[0786] 通过按照示例-173a中描述的类似方法、通过使用中间体-18a和适当取代的苄基卤制备表-9中给出的以下示例174-176。

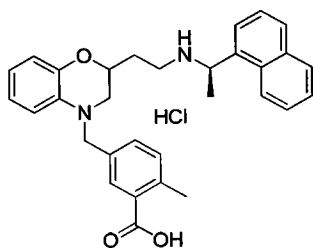
[0787] 表-9:

示例	结构	酯	质量 (m/z)
174a		2-甲基-3-((2-((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噻嗪-4(3 <i>H</i>)-基)甲基)苯甲酸甲酯	495.1
175a		3-((2-((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噻嗪-4(3 <i>H</i>)-基)甲基)苯甲酸甲酯	481.2
176a		4-((2-((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2 <i>H</i> -苯并[b][1,4]噻嗪-4(3 <i>H</i>)-基)甲基)苯甲酸甲酯	481.2

[0789] 示例177a

[0790] 2-甲基-5-((2-((*R*)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2*H*-苯并[b][1,4]噻嗪-4(3*H*)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐

[0791]



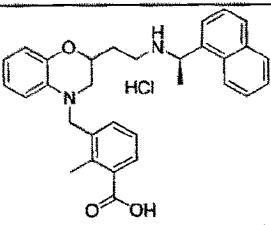
[0792] 向示例-173a(0.09g, 0.18mmol)在MeOH(15mL)、THF(5mL)和水(0.5mL)中的溶液中加入一水氢氧化锂(0.013g, 0.55mmol)。将反应混合物加热至80℃且另外保持2h。通过TLC监控反应的进行。真空下浓缩反应混合物,然后冷却至0℃且用稀HCl溶液[pH=3至4]酸化。将产物萃取至乙酸乙酯(10mLX2)中,用水(5mLX2)洗涤,接下来用盐水溶液(5mL)洗涤,用硫酸钠干燥且真空下浓缩以获得固体化合物。进一步,通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备该氨基化合物的HCl盐(0.057g, 65.2%产率)。(m/z)481.11;

[0793] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.24(d, 1H), 8.03-7.98(m, 3H), 7.73(d, 1H), 7.64-7.59(m, 3H), 7.34-7.32(d, 1H), 7.24-7.22(d, 1H), 6.69-6.53(m, 3H), 6.53-6.51(m, 1H), 5.34-5.32(q, 1H), 4.5-4.46(m, 4H), 4.25-4.23(m, 2H), 3.38-3.34(m, 1H), 3.21-3.15(m, 2H), 2.51-2.43(s, 3H), 2.05-1.98(m, 2H), 1.69-1.68(d, 3H)。

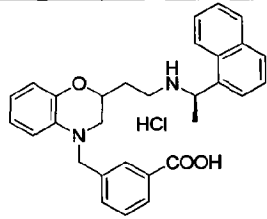
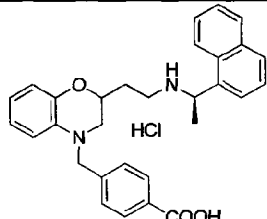
[0794] 通过按照示例-177中描述的类似酯水解方法、通过使用适当酯中间体制备表-10中给出的以下示例178至180。进一步,通过按照示例-1中描述的类似HCl盐方法制备该氨基化合物的HCl盐。

[0795] 表-10:

[0796]

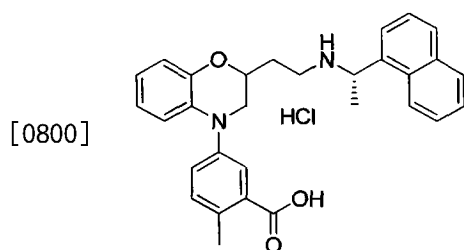
示例	结构	酯	质量(m/z)和 ^1H NMR
178a	 2-((2-((2-((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)甲基)苯甲酸盐酸盐	174a	m/z 467.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.38 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.01 (t, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 6.71-6.62(m, 3H), 6.52 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.52 (q, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.39-3.08 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H);

[0797]

179a	 3-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐盐酸盐	175a	m/z 467.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.38 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.01 (t, J=9.2 Hz, 2H), 7.93 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.71-6.62(m, 3H), 6.52 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.52 (q, J=16.4 Hz, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.39-3.08 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.68 (d, J=6.8 Hz, 3H);
180a	 4-((2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基)苯甲酸盐盐酸盐	176a	m/z 467.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.38 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03-7.88 (m, 5H), 7.66-6.52 (m, 3H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.70-7.52 (m, 4H), 5.34 (m, 1H), 4.52 (q, J=17.2 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.40-3.07 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.68 (d, J=6.8 Hz, 3H);

[0798] 示例-181

[0799] 2-甲基-5-(2-(2-(((S)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐

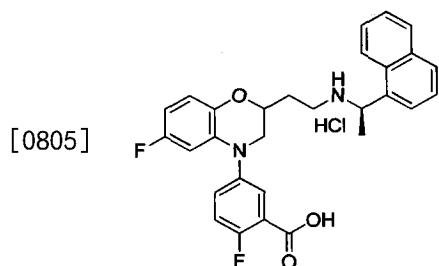


[0801] 通过按照示例-133a、133b中描述的类似水解方法、通过使用示例-80和LiOH一水合物制备标题化合物。

[0802] m/z 467.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 12.9 (bs, 1H), 9.86 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03-7.94 (m, 3H), 7.65-7.58 (m, 4H), 7.29 (s, 2H), 6.79-6.77 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 3H), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.0-2.98 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.64-1.63 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

[0803] 示例-182a, 182b

[0804] 2-氟-5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐



[0806] 通过按照示例-133a、133b中描述的类似酯水解方法、通过使用示例-129a和LiOH一水合物制备示例-182a的标题化合物。类似地,由示例-129b制备示例-182b。

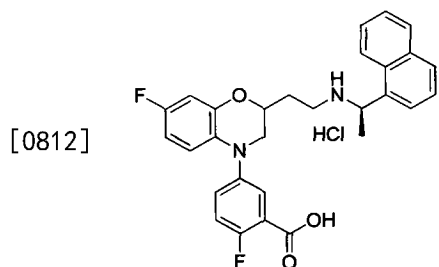
[0807] m/z : 489.11;

[0808] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.24(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.034-8.011(m, 2H), 7.86-7.84(m, 1H), 7.690-7.60(m, 4H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.395-7.345(m, 1H), 6.76-6.72(m, 1H), 6.54-6.49(m, 1H), 6.44-6.41(m, 1H), 5.343-5.342(m, 1H), 3.72-3.44(m, 1H), 3.41-3.23(m, 3H), 3.091-3.090(m, 1H), 1.99-1.97(m, 2H), 1.67-1.65(m, 3H)。

[0809] b: ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.24(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.02-7.98(m, 2H), 7.81-7.80(m, 1H), 7.67-7.58(m, 4H), 7.53-7.51(m, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 6.73-6.70(m, 1H), 6.52-6.47(m, 1H), 6.43-6.40(m, 1H), 5.35-5.33(m, 1H), 4.28-4.26(m, 1H), 3.70-3.67(m, 2H), 3.45-3.40(m, 1H), 3.27-3.20(m, 2H), 2.01-1.99(m, 2H), 1.66-1.64(m, 3H)。

[0810] 示例-183a, 183b

[0811] 2-氟-5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐



[0813] 通过按照示例-133a、133b中描述的类似酯水解方法、通过使用示例-122a和LiOH一水合物制备示例-183a的标题化合物。

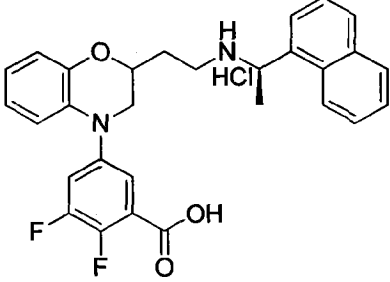
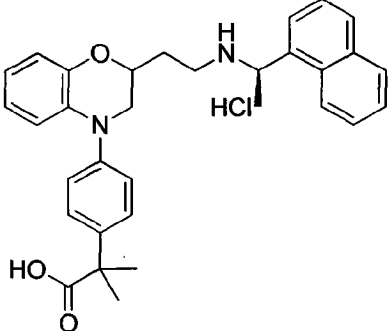
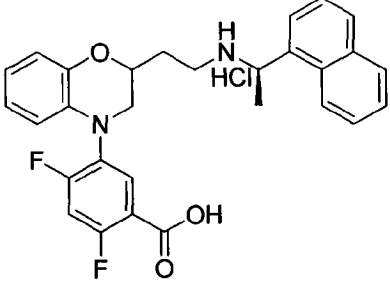
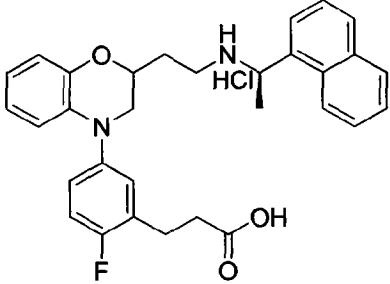
[0814] 类似地,由示例-122b制备示例-183b。

[0815] m/z 489.2; a: ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 13.38(bs, 1H), 9.73(bs, 1H), 9.18(bs, 1H), 8.24(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.03-7.91(m, 3H), 7.65-7.58(m, 4H), 7.42(m, 1H), 7.31(dd, $J=9.2\text{Hz}$ & $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 6.77(dd, $J=6.0\text{Hz}$ & $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.67-6.59(m, 2H), 5.33(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.73(m, 1H), 3.40-3.07(m, 3H), 2.04(m, 2H), 1.67(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H);

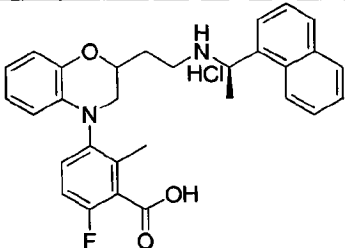
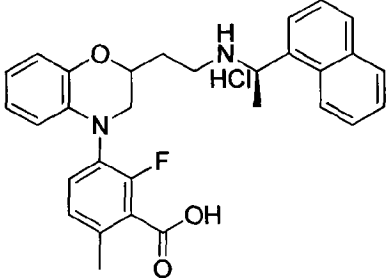
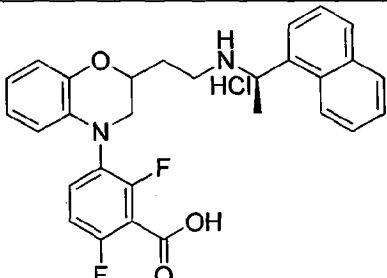
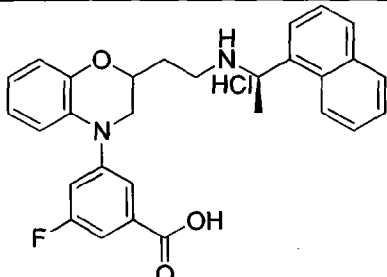
[0816] b: ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 13.38(bs, 1H), 9.73(bs, 1H), 9.18(bs, 1H), 8.25(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.03-7.87(m, 3H), 7.66-7.59(m, 4H), 7.44(m, 1H), 7.32(t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 6.78(m, 1H), 6.64-6.60(m, 2H), 5.36(m, 1H), 4.29(m, 1H), 3.73(m, 1H), 3.41-2.98(m, 3H), 2.01(m, 2H), 1.66(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H);

[0817] 通过按照示例-88a、88b中描述的类似方法通过使用适当卤代苯(酯),接下来通过使用LiOH一水合物通过按照描述在示例-133a、133b中的方法通过使用适当取代的中间体

的酯水解而制备表-11a和表-11b中给出的以下示例184至221。进一步地,如示例-1中描述的,制备盐酸盐。

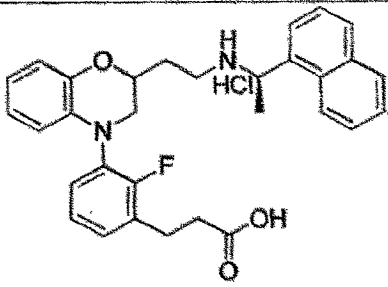
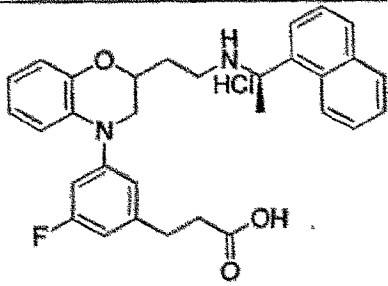
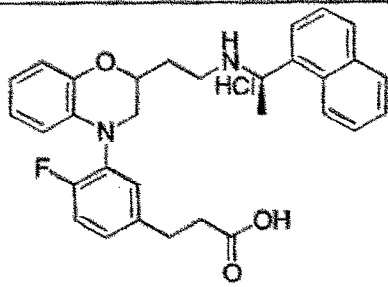
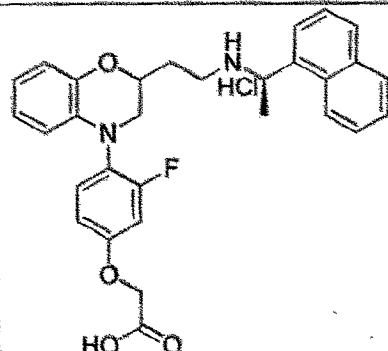
188	 2,3-二氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4 (3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐	18a
189	 2-甲基-2-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4 (3H)-基)苯基)丙酸盐盐酸盐	18a
190	 2,4-二氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4 (3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐	18a
191	 3-(2-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4 (3H)-基)苯基)丙酸盐盐酸盐	18a

[0819] 表-11a:

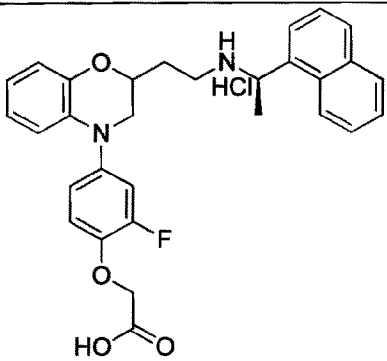
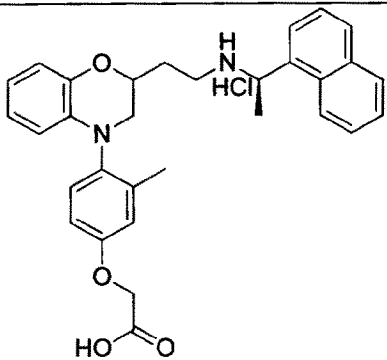
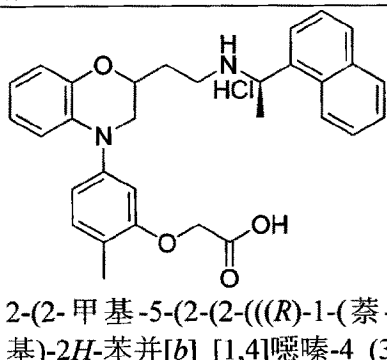
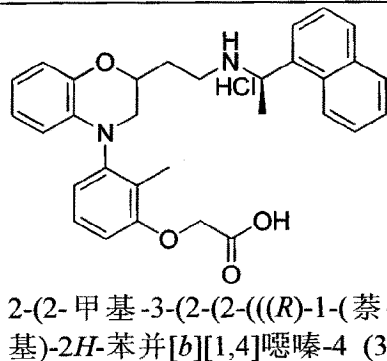
样品 编号 (Sr. No)	结构	起始中间体
184	 6-氟-2-甲基-3-(2-(2-(((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯甲酸盐酸盐	18a
185	 2-氟-6-甲基-3-(2-(2-(((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯甲酸盐酸盐	18a
186	 2,6-二氟-3-(2-(2-(((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯甲酸盐酸盐	18a
187	 3-氟-5-(2-(2-(((<i>R</i>)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯甲酸盐酸盐	18a

[0820]

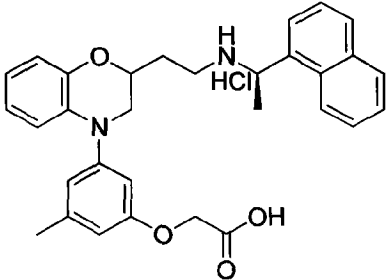
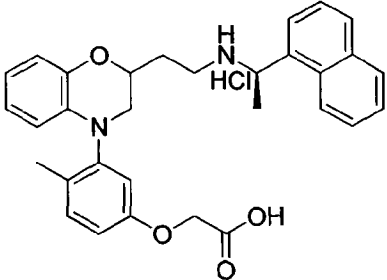
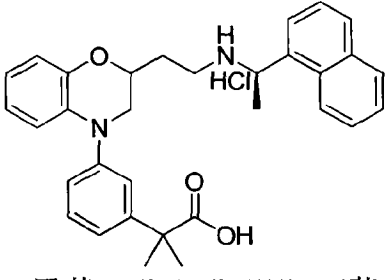
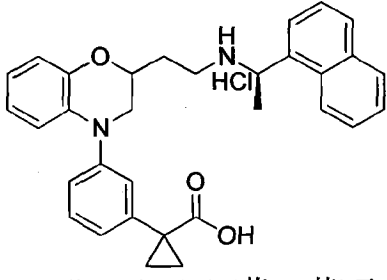
[0821]

192	 3-(2-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁唑-4 (3H)-基)苯基)丙酸盐 盐	18a
193	 3-(3-氟-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁唑-4 (3H)-基)苯基)丙酸盐 盐	18a
194	 3-(4-氟-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁唑-4 (3H)-基)苯基)丙酸盐 盐	18a
195	 2-(3-氟-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁唑-4 (3H)-基)苯氧基)乙酸盐 酸盐	18a

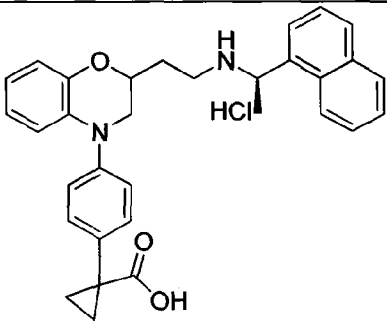
[0822]

196	 2-(2-氟-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯氧基)乙酸盐	18a
197	 2-(3-甲基-4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯氧基)乙酸盐	18a
198	 2-(2-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯氧基)乙酸盐	18a
199	 2-(2-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯氧基)乙酸盐	18a

[0823]

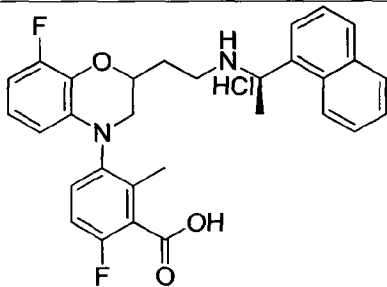
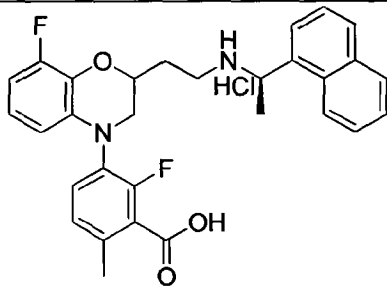
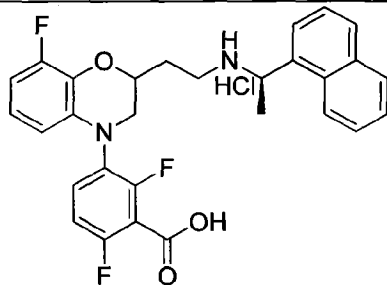
200	 2-(3-甲基-5-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐 酸盐	18a
201	 2-(4-甲基-3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯氧基)乙酸盐 酸盐	18a
202	 2-甲基-2-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)丙酸盐 酸盐	18a
203	 1-(3-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)环丙烷羧酸盐 酸盐	18a

[0824]

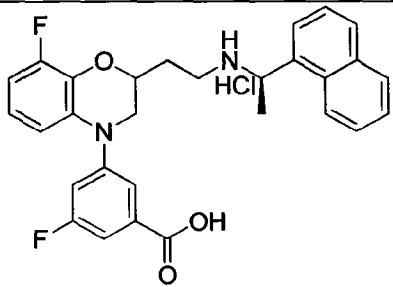
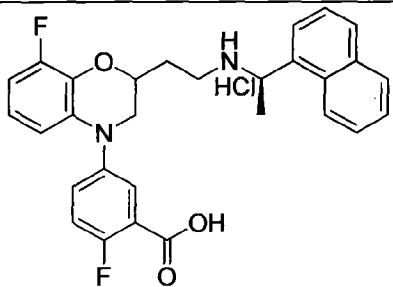
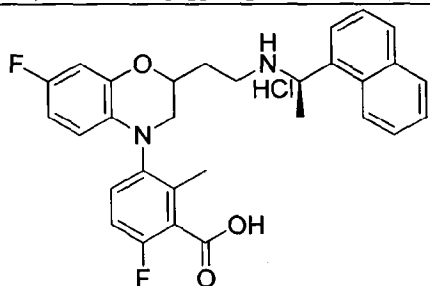
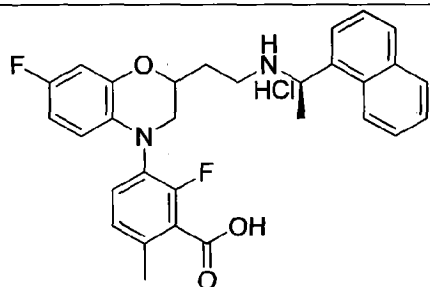
204	 1-(4-(2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯基)环丙烷羧酸盐	18a
-----	--	-----

[0825] 表-11b:

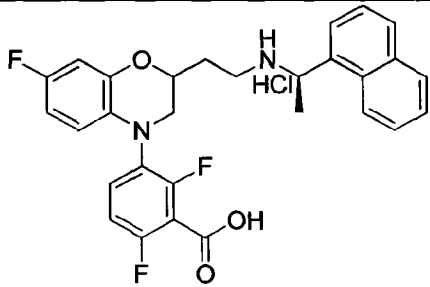
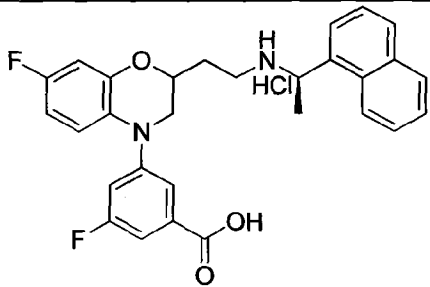
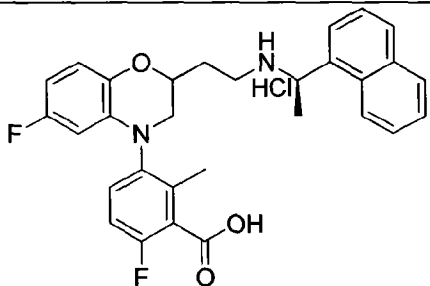
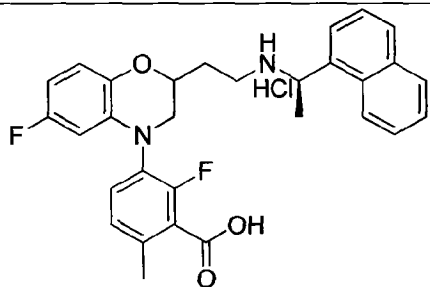
[0826]

样品编号	结构	起始中间体
205	 6-氟-3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐	23
206	 2-氟-3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-6-甲基苯甲酸盐	23
207	 2,6-二氟-3-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐	23

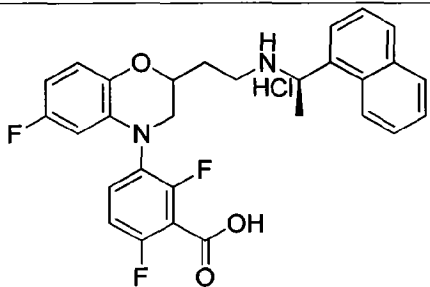
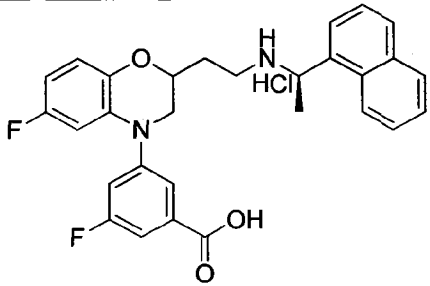
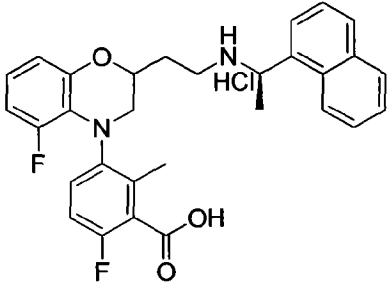
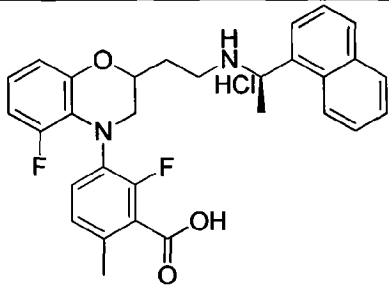
[0827]

208	 3-氟-5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸盐盐酸盐	23
209	 2-氟-5-(8-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯甲酸	23
210	 6-氟-3-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-2-甲基苯甲酸盐盐酸盐	22
211	 2-氟-3-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)-6-甲基苯甲酸盐盐酸盐	22

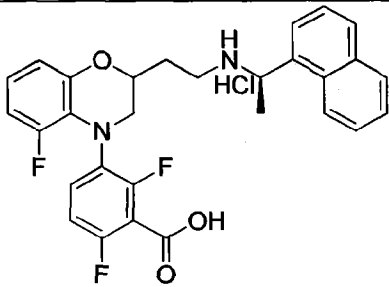
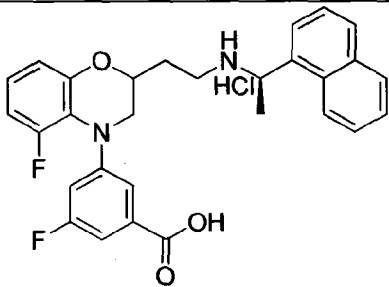
[0828]

212	 2,6-二氟-3-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯甲酸盐盐酸盐	22
213	 3-氟-5-(7-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯甲酸盐盐酸盐	22
214	 6-氟-3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)-2-甲基苯甲酸盐盐酸盐	24
215	 2-氟-3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)-6-甲基苯甲酸盐盐酸盐	24

[0829]

216	 2,6-二氟-3-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯甲酸盐酸盐	24
217	 3-氟-5-(6-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)苯甲酸盐酸盐	24
218	 6-氟-3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)-2-甲基苯甲酸盐酸盐	25
219	 2-氟-3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-4(3<i>H</i>)-基)-6-甲基苯甲酸盐酸盐	25

[0830]

220	 2,6-二氟-3-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁唑-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	25
221	 3-氟-5-(5-氟-2-(2-(((R)-1-(萘-1-基)乙基)氨基)乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁唑-4(3H)-基)苯甲酸盐酸盐	25

[0831] 药理学活性

[0832] 根据以下给出的方法,筛选本发明范围内的一些说明性化合物的CaSR活性。化合物的筛选还可通过本领域技术人员已知的其他方法和程序进行。

[0833] 通过钙敏感受体(CaSR)的调变的、钙敏感受体激动剂的体外试验方法:

[0834] 化合物调变钙敏感受体的能力通过测量胞内钙 $[Ca^{2+}]_i$ 的增加来确定。生长被稳定转染的HEK293细胞表达hCaSR_pTriEx-3湿载体。在96-孔板上使细胞生长过夜至80%融合进Ham'sF12(在37℃下包含20%FBS、5%CO₂)。后续地,用包含126mM NaCl、1mM MgCl₂和4mMKCl的20mM HEPES缓冲液彻底洗涤细胞,以除去可能干扰试验的血清组分。在包含0.1% BSA和1mg/ml葡萄糖的HEPES碱缓冲液中使细胞加载钙敏感Fluo4NW染料30分钟以测量胞内钙的变化。在FLIPR中,使用20mM HEPES碱缓冲液中的0.3mM CaCl₂测量化合物的活性。通过计算EC₅₀在8-点试验中对化合物的响应确定化合物调变受体活性的有效性且使用GraphPad Prism5绘图。

[0835] 使用以上试验方法测试制备的化合物,且获得的结果在下面给出。少量代表性化合物的EC₅₀(nM)值提供在表-12中。

[0836] 代表性化合物的活性数据在表-12中给出。

[0837] 表-12:

[0838]

示例编号	EC ₅₀ 范围
31b, 64b, 66b, 70b, 71b, 73b, 76a, 79b, 133a, 133b, 135a, 138a, 139a, 141a, 144a, 148a, 160a, 161a, 164a, 166a, 167a, 168a, 169a, 171a, 171b, 172a, 172b, 177a	小于 20nM
2b, 24b, 31a, 41, 50, 51b, 58a, 58b, 60a, 66a, 84, 87b, 159a, 167b	20-50 nM 之间
2a, 6, 48, 54, 55a, 62a, 62b, 67b, 68a, 68b, 69, 72, 75b, 77a, 86a, 86b, 134a, 137a, 143a	50-200 nM 之间

[0839] 通过使用以上描述的试验方法、发现了显示对抗活性因此特别适用于治疗本申请以上描述的疾病或紊乱的化合物。

[0840] 为了所有的目的,本申请中引用的所有专利、专利申请和出版物通过引用全部并入此文,就像每个独立专利、专利申请或出版物是独立地表示的的相同程度上。

[0841] 尽管以上详细地描述了一些实施例和示例,本领域的普通技术人员将清楚地理解:在不脱离本发明的教导的情况下,实施例和示例中的很多修改是可能的。所用的这些修改意欲包含在本发明的以下权利要求书中。