



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102712615 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 17

(21) 申请号 201080060262. 7

A61K 31/5377(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 10. 25

A61K 31/558(2006. 01)

(30) 优先权数据

09306017. 6 2009. 10. 27 EP

(56) 对比文件

CN 101506211 A, 2009. 08. 12, 全文.

US 20060276470 A1, 2006. 12. 07, 全文.

W0 2004016607 A1, 2004. 02. 26, 全文.

Griffin R J et al. Selective

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 06. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2010/051788 2010. 10. 25

benzopyranone and pyrimido [2, 1-a]

isoquinolin-4-one inhibitors of

DNA-dependent protein kinase: synthesis,

structure-activity studies, and

radiosensitization of a human tumor cell

line in vitro. 《Journal of medicinal

chemistry》. 2005, 第 48 卷 (第 2 期), 全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/051704 EN 2011. 05. 05

(73) 专利权人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司

地址 瑞典南泰利耶

审查员 张智禹

(72) 发明人 B·C·巴拉姆 S·L·德戈尔斯

C·M·P·兰伯特-范德布伦普特

R·R·莫根廷 P·普勒

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公

司 72001

代理人 张萍 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 311/22(2006. 01)

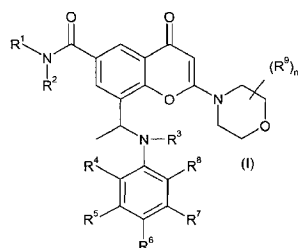
权利要求书4页 说明书127页 附图5页

(54) 发明名称

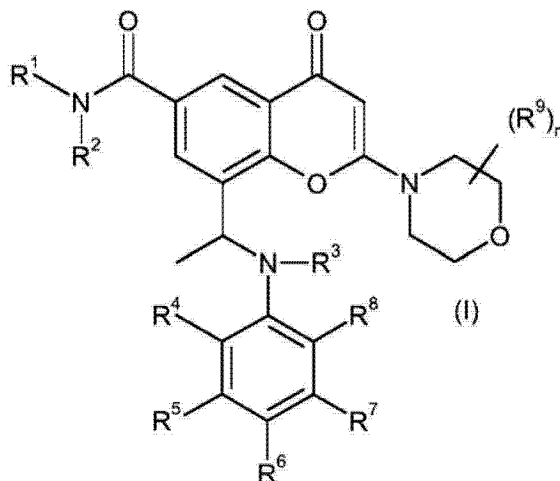
具有抗肿瘤活性的色烯酮衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 n 和 R^9 各自具有此前说明书中定义的任何含义; 它们的制备方法、含有它们的药物组合物以及它们在生产用于治疗细胞增生性疾病的药物中的用途。



1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,



其中:

R^1 是 H 或任选地被独立地选自卤素、羟基或 (C_{1-3}) 烷氧基的 1、2 或 3 个取代基取代的 (C_{1-4}) 烷基;

R^2 是 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基, 它们中的任何一个能任选地被独立地选自卤素、羟基、 (C_{2-3}) 烯基、 (C_{2-3}) 炔基、 (C_{1-3}) 烷氧基、氰基、 (C_{1-3}) 烷基氨基或二- $[(C_{1-3})$ 烷基] 氨基的 1、2 或 3 个取代基取代; 或

R^1 和 R^2 一起形成饱和的 3 至 8 元的含氮杂环体系, 所述杂环体系任选地含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的其他杂原子, 其中, 环硫原子任选地被氧化以形成 S-氧化物, 所述环任选地被独立地选自卤素、羟基、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{2-3}) 烯基、 (C_{2-3}) 炔基、 (C_{1-3}) 烷氧基、氧代、羟基- (C_{1-3}) 烷基、卤素- (C_{1-3}) 烷基和 (C_{1-3}) 烷氧基- (C_{1-3}) 烷基的 1、2 或 3 个取代基取代;

R^3 是 H 或 (C_{1-3}) 烷基;

R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{2-3}) 烯基、 (C_{2-3}) 炔基、 (C_{1-3}) 烷氧基和氰基;

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H、卤素、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{2-3}) 烯基、 (C_{2-3}) 炔基、 (C_{1-3}) 烷氧基和氰基;

n 是 0、1、2、3 或 4;

各 R^9 基团是 (C_{1-3}) 烷基。

2. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 是 H 或 (C_{1-4}) 烷基;

R^2 是任选地被卤素、羟基、 (C_{1-3}) 烷氧基、氰基、 (C_{1-3}) 烷基氨基或二- $[(C_{1-3})$ 烷基] 氨基取代的 (C_{1-4}) 烷基; 或

R^1 和 R^2 一起形成饱和的 4 至 7 元含氮杂环体系, 其任选地含有选自氧、氮和硫的另一个杂原子, 其中, 环硫原子任选地被氧化以形成 S-氧化物, 所述环任选地被卤素、羟基、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基或羟基- (C_{1-3}) 烷基取代。

3. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^3 是 H 或甲基。

4. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H、卤素、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{2-3}) 烯基、 (C_{2-3}) 炔基、 (C_{1-3}) 烷氧基和氰基。

5. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, n 是 1 且 R^9 是甲基。

6. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 是 H 或 (C_{1-4}) 烷基；

R^2 是任选地被卤素、羟基、 (C_{1-3}) 烷氧基、氰基、 (C_{1-3}) 烷基氨基或二- $[(C_{1-3})$ 烷基] 氨基取代的 (C_{1-4}) 烷基；或

R^1 和 R^2 一起形成饱和的 4 至 7 元的含氮杂环体系，其任选地含有选自氧、氮和硫的另一个杂原子，其中，环硫原子任选地被氧化以形成 S-氧化物，所述环任选地被卤素、羟基、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基或羟基- (C_{1-3}) 烷基取代；

R^3 是 H 或甲基；

R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{2-3}) 烯基、 (C_{2-3}) 炔基、 (C_{1-3}) 烷氧基和氰基；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H、卤素、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{2-3}) 烯基、 (C_{2-3}) 炔基、 (C_{1-3}) 烷氧基和氰基；

n 是 0。

7. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 是 H、甲基或乙基；

R^2 是任选地被卤素、羟基、 (C_{1-3}) 烷氧基、氰基、 (C_{1-3}) 烷基氨基或二- $[(C_{1-3})$ 烷基] 氨基取代的 (C_{1-4}) 烷基；或

R^1 和 R^2 一起形成选自以下的含氮杂环体系：氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基和哌嗪基，所述环任选地被卤素、羟基、 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基或羟基- (C_{1-3}) 烷基取代；

R^3 是 H；

R^4 和 R^5 独立地选自 H、氟或氯；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H 或卤素；

n 是 0。

8. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 是 H、甲基或乙基；

R^2 是甲基、乙基、环丙基甲基、2-氟乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基或 2-(二甲基氨基)乙基；或

R^1 和 R^2 一起形成任选地取代的含氮杂环体系，其选自氮杂环庚烷-1-基、1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基、氮杂环丁烷-1-基、3-氟氮杂环丁烷-1-基、3-羟基氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基、(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、4-甲氧基哌啶-1-基、哌嗪-1-基或 4-甲基哌嗪-1-基；

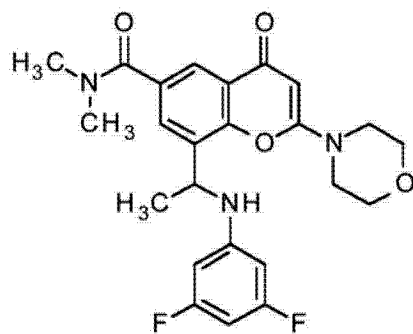
R^3 是 H 或甲基；

R^4 和 R^5 独立地选自 H、氟或氯；

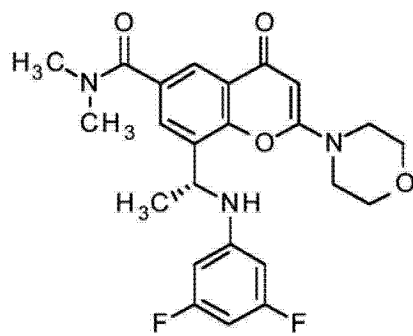
R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H、氟或氯；

n 是 0。

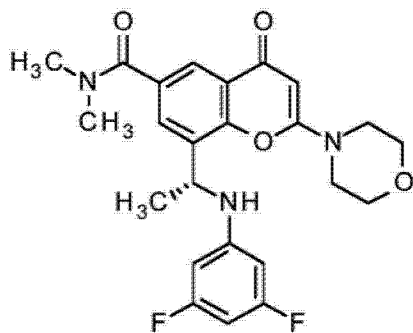
9. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物是 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺，其具有以下结构：



10. 根据权利要求 9 的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物是 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺),其具有以下结构:



11. 根据权利要求 10 的式 I 的化合物,所述化合物是 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺),其具有以下结构:



12. 根据权利要求 1 至 10 中任一项的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物是以% ee 值计对映体过量 ≥ 95 的单一对映体。

13. 药物组合物,其包含与药学上可接受的稀释剂或载体结合的根据权利要求 1 至 10 中任一项的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求 1 至 10 中任一项的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防对 PI3- 激酶的抑制敏感的肿瘤的药物中的用途。

15. 根据权利要求 14 的用途,其中所述对 PI3- 激酶的抑制敏感的肿瘤选自乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、前列腺癌、肾癌、食道癌、卵巢癌、子宫颈癌、皮肤癌、子宫癌、胰腺癌和淋巴瘤。

16. 根据权利要求 1 至 10 中任一项的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐与其它抗肿瘤剂的组合在制备用于治疗癌的药物中的用途。

17. 根据权利要求 16 的用途,其中所述其它抗肿瘤剂是泰索帝。
18. 根据权利要求 16 的用途,其中所述其它抗肿瘤剂是抗雄激素。

具有抗肿瘤活性的色烯酮衍生物

[0001] 本发明涉及某些新型色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,这些色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐具有抗癌活性并因此可用于人或动物体的治疗方法中。本发明还涉及生产所述色烯酮衍生物的方法、含有它们的药物组合物以及它们在治疗中的用途,例如在生产用于预防或治疗温血动物诸如人癌症的药物中的用途,包括在癌症的预防和治疗中的用途。

[0002] 本发明还涉及作为磷酸肌醇 (PI) 3- 激酶 B 的选择性抑制剂并且例如可用于抗肿瘤治疗的色烯酮衍生物。而且,本发明还涉及作为磷酸肌醇 (PI) 3- 激酶 B 的选择性抑制剂的本发明的色烯酮衍生物在抗肿瘤治疗中的用途。PI3- 激酶 B 的抑制剂可有效地治疗基因 PTEN 缺陷的 (染色体 10 上的磷酸酶和张力蛋白同系物缺失) 肿瘤,这涉及本发明的其他特征。

[0003] 在癌症领域,近年来已发现,由于部分细胞 DNA 转化为癌基因,细胞可变为癌性的,所述癌基因是在激活时导致恶性肿瘤细胞形成的基因 (Bradshaw, *Mutagenesis*, 1986, 1, 91)。数种此类癌基因导致产生多肽,这些多肽是生长因子的受体。生长因子受体复合物的激活随后导致细胞增生的提高。例如,已知数种癌基因编码酪氨酸激酶,某些生长因子受体也是酪氨酸激酶 (Yarden 等人, *Ann. Rev. Biochem.*, 1988, 57, 443 ;Larsen 等人, *Ann. Reports in Med. Chem.*, 1989, Chpt. 13)。有待鉴定的第一组酪氨酸激酶来自此类病毒癌基因,例如 pp60^{v-Src} 酪氨酸激酶 (也被称为 v-Src) 和正常细胞中相应的酪氨酸激酶例如 pp60^{c-Src} 酪氨酸激酶 (也被称为 c-Src)。

[0004] 受体酪氨酸激酶在启动细胞复制的生物化学信号的传送中发挥重要作用。它们是大的酶,其横跨细胞膜并且具有生长因子诸如表皮生长因子 (EGF) 的胞外结合域和用作激酶以便磷酸化蛋白质中酪氨酸氨基酸并因此影响细胞增生的细胞内部分。已知各类受体酪氨酸激酶基于与不同的受体酪氨酸激酶结合的生长因子家族 (Wilks, *Advances in Cancer Research*, 1993, 60, 43-73)。该分类包括 I 类受体酪氨酸激酶,其包括 EGF 家族受体酪氨酸激酶,诸如 EGF、TGF α 、Neu 和 erbB 受体。

[0005] 还已知某些酪氨酸激酶属于非受体酪氨酸激酶类,所述非受体酪氨酸激酶位于细胞内并且涉及生物化学信号诸如影响肿瘤细胞运动性、散布和侵袭力以及随后的转移性肿瘤生长的那些信号的传送。已知各类非受体酪氨酸激酶,包括 Src 家族诸如 Src、Lyn、Fyn 和 Yes 酪氨酸激酶。

[0006] 而且,还已知某些激酶属于丝氨酸 / 苏氨酸激酶类,所述丝氨酸 / 苏氨酸激酶位于细胞内和酪氨酸激酶激活作用的下游并且涉及生物化学信号诸如影响肿瘤细胞生长的那些信号的传送。此类丝氨酸 / 苏氨酸信号通路包括 Raf-MEK-ER 级联和 PI 3- 激酶诸如 PDK-1、AKT 和 mTOR 的下游 (Blume-Jensen and Hunter, *Nature*, 2001, 411, 355)。

[0007] 还已知某些其他激酶属于脂质激酶类,所述脂质激酶位于细胞内并且还涉及生物化学信号诸如影响肿瘤细胞生长和侵袭力的那些信号的传送。已知各类脂质激酶包括上述 PI3- 激酶家族,其可替代地称为磷脂酰肌醇 -3- 激酶家族。

[0008] 现在完全理解,癌基因和肿瘤抑制基因的失调有助于恶性肿瘤的形成,例如通过

提高的细胞增生或提高细胞存活率。现在还已知,PI3- 激酶家族介导的信号转导路径在多个细胞过程包括增生和存活中起主要作用,这些路径的失调是广谱人癌症和其他疾病的致病因子 (Katso 等人, Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17 :615-617 和 Foster 等人, J. Cell Science, 2003, 116 :3037-3040)。

[0009] 脂质激酶的 PI 3- 激酶家族是磷酸化磷脂酰肌醇 (PI) 的肌醇环的 3- 位的一组酶。已知三个主要的 PI 3 激酶组,这根据它们的生理底物特异性分类 (Vanhaesebroeck 等人, Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267)。III 类 PI 3- 激酶仅磷酸化 PI。相反,II 类 PI 3- 激酶磷酸化 PI 和 PI 4- 磷酸 [下文简写为 PI(4)P]。I 类 PI 3- 激酶磷酸化 PI、PI(4)P 和 PI 4,5- 二磷酸 [下文简写为 PI(4,5)P₂],但是,认为仅 PI(4,5)P₂ 是生理细胞底物。PI(4,5)P₂ 的磷酸化产生脂质第二信使 PI 3,4,5- 三磷酸 [下文简写为 PI(3,4,5)P₃]。该亚族的相关性更小的成员是 IV 类激酶诸如 mTOR 和 DNA- 依赖型激酶,其磷酸化蛋白质底物中的丝氨酸 / 苏氨酸残基。这些脂质激酶中研究和理解最多的是 I 类 PI 3- 激酶。

[0010] I 类 PI 3- 激酶是由 p110 催化亚单元和调节亚单元组成的异二聚体,基于调节伴侣 (regulatory partner) 和调节的机制,该族进一步分为 Ia 类和 Ib 类酶。Ia 类酶包括 PI 3- 激酶 β , 由与五个不同的调节亚单元 (p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 和 p55 γ) 二聚化的三个不同的催化亚单元 (p110 α , p110 β 和 p110 δ) 组成,所有催化亚单元能与所有调节亚单元反应以形成各种异二聚体。通过调节亚单元 SH2 结构域与被激活的受体或衔接子蛋白质诸如 IRS-1 的特定磷酸- 酪氨酸残基的相互作用, Ia 类 PI 3- 激酶通常在对生长因子刺激受体酪氨酸激酶的反应中被激活, p110 α 和 p110 β 在所有细胞类型中基本地表达, 而 p110 δ 的表达更限于白细胞群和一些上皮细胞。相反, 单一 Ib 类酶由与 p101 调节亚单元相互作用的 p110 γ 催化亚单元组成。而且, Ib 类酶在对 G- 蛋白质偶合受体 (GPCR) 体系的响应中由上述机制激活。

[0011] 现在有重要的证据表明 Ia 类 PI 3- 激酶 (其包括 PI 3- 激酶 β) 直接地或间接地有助于广泛种类的人癌症的肿瘤发生 (tumorigenesis) (Vivanco 和 Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501)。例如, 在一些肿瘤诸如卵巢肿瘤 (Shayesteh 等人, Nature Genetics, 1999, 2J :99-102) 和子宫颈肿瘤 (Ma 等人, Oncogene, 2000, 19 : 2739-2744) 中 p110 α 亚单元被扩增。p110 α 的催化位点内的活化突变已涉及各种其他肿瘤诸如结肠直肠区和胸部与肺的肿瘤 (Samuels 等人, Science, 2004, 304, 554)。在诸如卵巢癌和结肠癌的癌症中也已经识别出 p85 α 中的肿瘤相关突变。除了直接作用, 相信 Ia 类 PI 3- 激酶的活化有助于发生在信号转导途径上游的肿瘤生成事件, 例如通过受体酪氨酸激酶、GPCR 体系或整联蛋白的配体依赖型或配体独立型活化的方式 (Vara 等人, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204)。此类上游信号转导途径的例子包括各种肿瘤中受体酪氨酸激酶 Erb2 的过度表达, 其导致 PI 3- 激酶介导的途径的激活 (Harari 等人, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114), 和癌基因 Ras 的过度表达 (Kauffmann-Zeh 等人, Nature, 1997, 385, 544-548)。此外, Ia 类 PI 3- 激酶可以间接作用于由各种下游信号事件造成的肿瘤生成。例如, 催化 PI(3,4,5)P₃ 转化为 PI(4,5)P₂ 的 PTEN 肿瘤- 抑制剂磷酸酶的作用的损失通过 PI 3- 激酶介导的产生 PI(3,4,5)P₃ 的失调与广泛种类的肿瘤相关 (Simpson 和 Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41)。而且, 相信其他 PI 3- 激酶介导的信号事件的作用的增强例如通过 Akt 的激活有利于各种癌症 (Nicholson 和 Anderson, Cellular

Signalling, 2002, 14, 381-395)。

[0012] 除了在介导肿瘤细胞增生性和存活性信号转导中的作用以外,还有很好的证据表明 Ia 类 PI 3- 激酶还通过其在肿瘤相关基质细胞中的作用促进肿瘤生成。例如,已知 PI 3- 激酶信号转导在介导肿瘤细胞响应前生血管因子诸如 VEGF 的生血管事件中发挥重要作用 (Abid 等人, Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 2004, 24, 294-300)。由于 I 类 PI 3- 激酶还涉及运动性和迁移 (Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), 所以, PI 3- 激酶抑制剂应该通过抑制肿瘤细胞侵袭和转移来提供治疗益处。

[0013] 此外, I 类 PI 3- 激酶在具有 PI 3- 激酶活性的免疫细胞的调节中起重要作用, 所述 PI 3- 激酶活性促进炎性细胞的前 - 肿瘤生成作用 (Coussens 和 Werb, Nature, 2002, 420, 860-867)。

[0014] 这些发现表明, I 类 PI 3- 激酶的药理学抑制剂应该对治疗各种形式的癌症疾病包括诸如癌和肉瘤的实体瘤 (solid tumour) 以及白血病和淋巴癌具有治疗价值。具体地, I 类 PI 3- 激酶的抑制剂应该对治疗以下疾病具有治疗价值: 例如乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌 (包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌) 和前列腺癌; 胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肠胃组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌; 和白血病 (包括 ALL 和 CML)、多骨髓瘤和淋巴癌。

[0015] 通常, 研究者已使用上述 PI 3- 激酶抑制剂 LY294002 和渥曼青霉素研究了 PI 3- 激酶家族的生理和病理作用。虽然这些化合物的使用可以表明 PI 3- 激酶在细胞事件中的作用, 但是, 它们在 PI 3- 激酶家族中不具有足够的选择性以便允许对该家族成员的个体作用的剖析。为此, 更有效和选择性更好的药物 PI 3- 激酶抑制剂可用于实现对 PI 3- 激酶作用更全面的理解并提供有用的治疗剂。

[0016] 除了肿瘤生成, 还有证据说明 I 类 PI 3- 激酶在其他疾病中起作用 (Wymann 等人, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376)。Ia 类 PI 3- 激酶和单一 Ib 类酶在免疫系统细胞内都具有重要作用 (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319), 因此, 它们是炎性和变应性征兆的治疗目标。如上所述, PI 3- 激酶的抑制还可用于通过抗炎作用或直接通过影响心肌细胞来治疗心血管疾病 (Prasad 等人, Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212)。PI 3- 激酶的抑制还可用于治疗血栓形成。W02004016607 提供干扰在高剪切力条件下发生的血小板凝聚和粘合的方法和抑制剪切力诱导的血小板活化的方法, 其中, 两种方法都包括给药选择性 PI 3- 激酶 β 抑制剂。W02004016607 还提供抗血栓形成的方法, 该方法包括给药有效量的选择性 PI 3- 激酶 β 抑制剂。根据该方法, 通过靶向对剪切力诱导的血小板活化起重要作用的 PI 3- 激酶 β , 可实现血栓的特异性抑制而不影响常规止血。因此, 所述抗血栓形成的方法不包括由常规止血的中断引起的副作用诸如流血时间的延长。因此, 人们期望 I 类 PI 3- 激酶的抑制剂包括 PI- 激酶 β 的抑制剂在包括癌症的各种疾病的预防和治疗中具有价值。

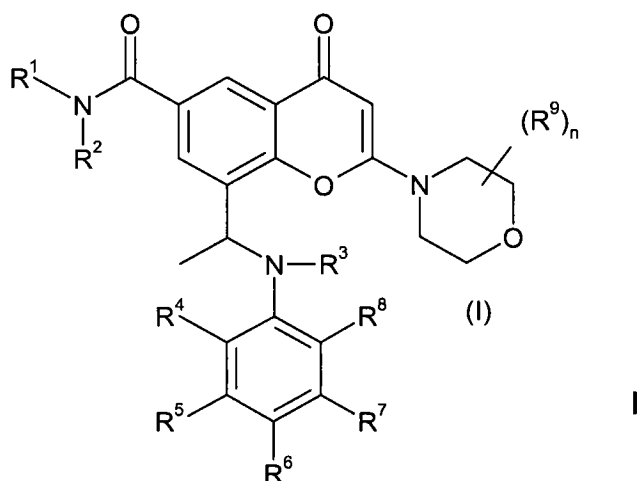
[0017] 现在, 已惊奇地发现, 本发明的化合物即色烯酮衍生物具有有效的抗肿瘤活性, 所述抗肿瘤活性可用于抑制由恶性疾病引起的非受控细胞增生。不希望表示本发明中公开的化合物仅鉴于对单一生物过程的作用而具有药理学活性, 相信所述化合物通过抑制 I 类 PI 3- 激酶、特别地通过抑制 Ia 类 PI 3- 激酶和 / 或 Ib 类 PI 3- 激酶、更特别地通过抑制 Ia 类 PI 3- 激酶 (包括抑制 PI 3- 激酶 β) 提供抗肿瘤作用。

[0018] 本发明的化合物也可用于抑制由各种非恶性疾病引起的非受控细胞增生,所述非恶性疾病诸如炎症性疾病(例如类风湿性关节炎和炎症肠疾病)、纤维变性疾病(例如肝硬化和肺纤维化)、肾小球肾炎、多发性硬化症、银屑病、良性前列腺肥大(BPH)、皮肤超敏反应、血管疾病(例如动脉粥样硬化和再狭窄)、变应性哮喘、胰岛素依赖型糖尿病、糖尿病性视网膜病和糖尿病性肾病。

[0019] 通常,本发明的化合物具有有效的抗 I 类 PI 3- 激酶、特别地抗 Ia 类 PI 3- 激酶包括抗 PI3- 激酶 β 类的抑制活性,同时具有效力较小的抗酪氨酸激酶诸如受体酪氨酸激酶例如 EGF 受体酪氨酸激酶和 / 或 VEGF 受体酪氨酸激酶或抗非受体酪氨酸激酶诸如 Src 的抑制活性。而且,本发明的某些化合物的抗 I 类 PI 3- 激酶、特别地抗 Ia 类 PI 3- 激酶包括抗 PI3- 激酶 β 类的效力比抗 EGF 受体酪氨酸激酶或 VEGF 受体酪氨酸激酶或 Src 非受体酪氨酸激酶的效力高很多。此类化合物具有足够的抗 I 类 PI 3- 激酶的效力,从而它们可以以足够的量使用以抑制 I 类 PI 3- 激酶、特别地抑制 Ia 类 PI 3- 激酶包括 PI3- 激酶 β , 同时显示极小的抗 EGF 受体酪氨酸激酶或 VEGF 受体酪氨酸激酶或 Src 非受体酪氨酸激酶的活性。

[0020] 根据本发明的一个方面,提供式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐:

[0021]



[0022] 其中:

[0023] R^1 是 H 或任选地被独立地选自卤素、羟基或 (1-3C) 烷氧基的 1、2 或 3 个取代基取代的 (1-4C) 烷基;

[0024] R^2 是 (1-4C) 烷基或 (1-4C) 烷氧基,它们中的任何一个能任选地被独立地选自卤素、羟基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基、氰基、(1-3C) 烷基氨基或二 -[(1-3C) 烷基] 氨基的 1、2 或 3 个取代基取代;或

[0025] R^1 和 R^2 一起形成 3 至 8 元的含氮杂环体系,所述杂环体系任选地含有 1 或 2 个选自氧、氮和硫的其他杂原子,其中,环硫原子任选地被氧化以形成 S- 氧化物,所述环任选地被独立地选自卤素、羟基、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基、氧代、羟基 - (1-3C) 烷基、卤素 - (1-3C) 烷基和 (1-3C) 烷氧基 - (1-3C) 烷基的 1、2 或 3 个取代基取代;

[0026] R^3 是 H 或 (1-3C) 烷基;

[0027] R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基

基和氰基；或

[0028] R^4 和 R^5 一起形成苯环或 5 或 6 元杂环或 5 或 6 元杂芳环，其中，所述杂环或杂芳环含有 1、2 或 3 个选自氧、氮的杂原子，所述苯、杂环或杂芳环任选地被独立地选自卤素、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基和氰基的 1、2 或 3 个取代基取代；

[0029] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H、卤素、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基和氰基；

[0030] n 是 0、1、2、3 或 4；

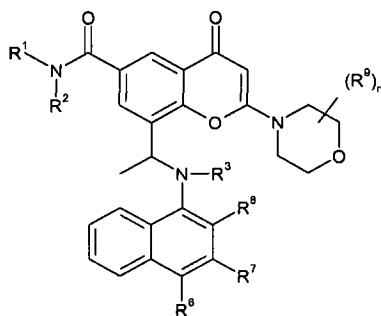
[0031] 各 R^9 基团是 (1-3C) 烷基。

[0032] 在本说明书中，一般术语“(1-8C) 烷基”包括直链和支链烷基诸如丙基、异丙基和叔丁基，以及 (3-8C) 环烷基诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基，以及 (3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基诸如环丙基甲基、2-环丙基乙基、环丁基甲基、2-环丁基乙基、环戊基甲基、2-环戊基乙基、环己基甲基和 2-环己基乙基。然而，论及个体烷基诸如“丙基”仅具体地指直链形式，论及个体支链烷基诸如“异丙基”仅具体地指支链形式，论及个体环烷基诸如“环戊基”仅具体地指 5-元环。类似的惯例应用到其他一般术语，例如 (1-6C) 烷氧基包括 (3-6C) 环烷氧基基团和具有 4 至 6 个碳原子的环烷基-烷氧基基团，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环丙基甲氧基、2-环丙基乙氧基、环丁基甲氧基、2-环丁基乙氧基和环戊基甲氧基；(1-6C) 烷基氨基包括 (3-6C) 环烷基氨基基团和具有 4 至 6 个碳原子的 N-(环烷基烷基) 氨基基团，例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、环丙基氨基、环丁基氨基、环己基氨基、环丙基甲基氨基、2-环丙基乙基氨基、环丁基甲基氨基、2-环丁基乙基氨基和环戊基甲基氨基；二-[(1-6C) 烷基] 氨基包括二-[(3-6C) 环烷基] 氨基基团和二-[环烷基烷基] 氨基基团，其中所述环烷基烷基部分具有 4 至 6 个碳原子，例如二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-环丙基-N-甲基氨基、N-环丁基-N-甲基氨基、N-环己基-N-乙基氨基、N-环丙基甲基-N-甲基氨基、N-(2-环丙基乙基)-N-甲基氨基和 N-环戊基甲基-N-甲基氨基。

[0033] 本领域的技术人员将理解，本文中使用的术语“(1-6C) 烷基”、“(1-4C) 烷基”、“(1-3C) 烷基”和“(1-2C) 烷基”分别指具有 1 至 6、1 至 4、1 至 3 和 1 至 2 个碳原子的上述烷基基团中的任一种。相同的惯例应用于本文中使用的其他术语，诸如“(1-6C) 烷氧基”、“(1-4C) 烷氧基”、“(1-3C) 烷氧基”和“(1-2C) 烷氧基”。

[0034] 为了避免疑惑，当如上文所定义地 R^4 和 R^5 基团一起形成苯环或 5 或 6 元杂环或 5 或 6 元杂芳环，所述环包括与 R^4 和 R^5 基团连接的核心苯基的碳原子。例如，当 R^4 和 R^5 基团一起形成苯环时，那么直接与 N(R^3) 基团连接的环境体系将是萘环：

[0035]



[0036] 类似地,当如上文定义地 R^4 和 R^5 基团一起形成吡啶环时,那么直接与 $N(R^3)$ 基团连接的环体系将是喹啉或异喹啉环:

[0037] 应该理解,在某些以上定义的式 I 的化合物可能由于一个或多个不对称碳原子而以光学活性或外消旋的形式存在的情况下,本发明包括在其定义内具有磷脂酰肌醇 (PI) 3- 激酶抑制剂活性的任何此类光学活性或外消旋形式。光学活性形式的合成可以通过本领域中众所周知的有机化学的标准技术例如通过从光学活性的原料合成或通过外消旋体形式的拆分来进行。类似地,可以使用标准实验室技术来评估上述活性。

[0038] 本文所述化合物的特定对映体可能比该化合物的其他对映体活性更高。例如,实施例 3.06 的标题化合物的 (+) 对映体 (即实施例 3.06a 的化合物,其中 (+) 表示使用实施例 3.06a 中所述的条件测定的旋光度) 是活性较弱的对映体。为了避免疑惑,所述手性中心是与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基 (R^4) (R^5) (R^6) (R^7) (R^8) 连接的碳原子。

[0039] 因此,在本发明的另一个方面,提供式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,其中与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基 (R^4) (R^5) (R^6) (R^7) (R^8) 连接的手性中心是 (R)- 立体化学构型。在本发明的另一个方面,提供式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,其中与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基 (R^4) (R^5) (R^6) (R^7) (R^8) 连接的手性中心是 (S)- 立体化学构型。

[0040] 根据本发明的另一个方面,提供式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,它们是对映体过量 (% ee) ≥ 95 、 $\geq 98\%$ 或 $\geq 99\%$ 的单一对映体。在本发明的该方面的一个实施方式中,所述与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基 (R^4) (R^5) (R^6) (R^7) (R^8) 连接的手性中心是 (R)- 立体化学构型。在本发明的该方面的另一个实施方式中,与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基 (R^4) (R^5) (R^6) (R^7) (R^8) 连接的手性中心是 (S)- 立体化学构型。

[0041] 根据本发明的另一个方面,提供药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,所述式 I 的色烯酮衍生物是对映体过量 (% ee) ≥ 95 、 $\geq 98\%$ 或 $\geq 99\%$ 的单一对映体。常规地,所述单一对映体以对映体过量 (% ee) $\geq 99\%$ 的状态存在。在本发明的该方面的一个实施方式中,与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基 (R^4) (R^5) (R^6) (R^7) (R^8) 连接的手性中心是 (R)- 立体化学构型。在本发明的该方面的另一个实施方式中,与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基 (R^4) (R^5) (R^6) (R^7) (R^8) 连接的手性中心是 (S)- 立体化学构型。

[0042] 一些式 (I) 的化合物可能显示多晶型现象。应该理解,本发明包括任意多晶型形式或它们的混合物,所述形式具有在抑制磷脂酰肌醇 (PI) 3- 激酶活性中有用的性质,本领域中众所周知如何通过下文所述的标准试验确定多晶型形式抑制磷脂酰肌醇 (PI) 3- 激酶活性的效力。

[0043] 一般已知,可以使用常规技术来分析晶体物质,诸如 X- 射线粉末衍射 (下文中称为 XRPD) 分析、差示扫描量热法 (下文中称为 DSC)、热重分析法 (下文中称为 TGA)、漫反射红外傅立叶变换 (DRIFT) 光谱法、近红外 (NIR) 光谱法、溶液和 / 或固态核磁共振光谱法。可以通过卡尔费歇尔分析法 (Karl Fischer analysis) 测定此类晶体物质的水含量。

[0044] 作为例子,实施例 3.06b 的化合物显示出多晶型现象且已经鉴定出两种晶体形式。

[0045] 因此,本发明的另一个方面是 (-)-8-(1-(3,5- 二氟苯基氨基) 乙基)-N,N- 二甲基-2- 吗啉代-4- 氧代-4H- 色烯-6- 甲酰胺的 A 型,其中,该化学名中的 (-)- 表示使用实

施例 3.06b 中所述的条件测定的旋光性。

[0046] 因此,本发明的另一个方面是(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的B型。

[0047] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 7.9^\circ$ 处的特征峰。

[0048] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 16.7^\circ$ 处的特征峰。

[0049] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在约 $2\theta = 7.9^\circ$ 和 16.7° 处的特征峰。

[0050] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在约 $2\theta = 7.9^\circ$ 、 16.7° 、 20.3° 、 19.3° 、 13.2° 、 7.2° 、 19.5° 、 17.9° 、 23.0° 、 5.0° 处的特征峰。

[0051] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图基本上与图A中显示的X-射线粉末衍射图相同。

[0052] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 7.9^\circ \pm 0.5^\circ$ 处的特征峰。

[0053] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 16.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 处的特征峰。

[0054] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta = 7.9^\circ$ 和 16.7° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^\circ$ 。

[0055] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta = 7.9^\circ$ 、 16.7° 、 20.3° 、 19.3° 、 13.2° 、 7.2° 、 19.5° 、 17.9° 、 23.0° 、 5.0° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^\circ$ 。

[0056] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 7.9^\circ$ 处的特征峰。

[0057] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 16.7^\circ$ 处的特征峰。

[0058] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二

甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta = 7.9^\circ$ 和 16.7° 处的特征峰。

[0059] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta = 7.9^\circ$ 、 16.7° 、 20.3° 、 19.3° 、 13.2° 、 7.2° 、 19.5° 、 17.9° 、 23.0° 、 5.0° 处的特征峰。

[0060] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其具有如图A中显示的X-射线粉末衍射图。

[0061] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 20.7^\circ$ 处的特征峰。

[0062] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 13.8^\circ$ 处的特征峰。

[0063] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在约 $2\theta = 20.7^\circ$ 和 13.8° 处的特征峰。

[0064] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在约 $2\theta = 20.7^\circ$ 、 13.8° 、 21.5° 、 19.6° 、 12.8° 、 15.4° 、 10.7° 、 8.5° 、 22.4° 处的特征峰。

[0065] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图基本上与图C中显示的X-射线粉末衍射图相同。

[0066] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 20.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 2θ 处的特征峰。

[0067] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 13.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 2θ 处的特征峰。

[0068] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta = 20.7^\circ$ 和 13.8° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^\circ$ 2θ 。

[0069] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta = 20.7^\circ$ 、 13.8° 、 21.5° 、 19.6° 、 12.8° 、 15.4° 、 10.7° 、 8.5° 、 22.4° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^\circ$ 2θ 。

[0070] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二

甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 20.7^\circ$ 处的特征峰。

[0071] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 13.8^\circ$ 处的特征峰。

[0072] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta = 20.7^\circ$ 和 13.8° 处的特征峰。

[0073] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta = 20.7^\circ$ 、 13.8° 、 21.5° 、 19.6° 、 12.8° 、 15.4° 、 10.7° 、 8.5° 、 22.4° 处的特征峰。

[0074] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其具有如图C中显示的X-射线粉末衍射图。

[0075] 显示多晶型现象的化合物的另一个例子是实施例3.13b的化合物。

[0076] 因此,本发明的另一个方面是(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的A型,其中,该化学名中的(-)-表示使用实施例3.13b中所述的条件测定的旋光性。

[0077] 因此,本发明的另一个方面是(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的B型。

[0078] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 20.0^\circ$ 处的特征峰。

[0079] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 18.0^\circ$ 处的特征峰。

[0080] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在约 $2\theta = 20.0^\circ$ 和 18.0° 处的特征峰。

[0081] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在约 $2\theta = 20.0^\circ$ 、 18.0° 、 14.0° 、 19.4° 、 23.2° 、 23.8° 、 10.8° 、 19.1° 、 11.2° 、 27.8° 处的特征峰。

[0082] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图基本上与图E中显示的X-射线粉末衍射图相同。

[0083] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图

具有至少一个在 $2\theta = 20.0^\circ \pm 0.5^\circ$ 处的特征峰。

[0084] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 18.0^\circ \pm 0.5^\circ$ 处的特征峰。

[0085] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta = 20.0^\circ$ 和 18.0° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^\circ$ 。

[0086] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta = 20.0^\circ$ 、 18.0° 、 14.0° 、 19.4° 、 23.2° 、 23.8° 、 10.8° 、 19.1° 、 11.2° 、 27.8° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^\circ$ 。

[0087] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 20.0^\circ$ 处的特征峰。

[0088] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 18.0^\circ$ 处的特征峰。

[0089] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta = 20.0^\circ$ 和 18.0° 处的特征峰。

[0090] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta = 20.0^\circ$ 、 18.0° 、 14.0° 、 19.4° 、 23.2° 、 23.8° 、 10.8° 、 19.1° 、 11.2° 、 27.8° 处的特征峰。

[0091] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其具有如图E中显示的X-射线粉末衍射图。

[0092] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 6.2^\circ$ 处的特征峰。

[0093] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta = 7.0^\circ$ 处的特征峰。

[0094] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在约 $2\theta = 6.2^\circ$ 和 7.0° 处的特征峰。

[0095] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在约 $2\theta = 6.2^\circ$ 、 7.0° 、 10.3° 、 22.4° 、 15.9° 、 20.4° 、 27.2° 、 12.4° 、 18.7° 、

12.8° 处的特征峰。

[0096] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图基本上与图G中显示的X-射线粉末衍射图相同。

[0097] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 6.2^\circ \pm 0.5^\circ$ 2 θ 处的特征峰。

[0098] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 7.0^\circ \pm 0.5^\circ$ 2 θ 处的特征峰。

[0099] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta = 6.2^\circ$ 和 7.0° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^\circ$ 2 θ 。

[0100] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta = 6.2^\circ$ 、 7.0° 、 10.3° 、 22.4° 、 15.9° 、 20.4° 、 27.2° 、 12.4° 、 18.7° 、 12.8° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^\circ$ 2 θ 。

[0101] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 6.2^\circ$ 处的特征峰。

[0102] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta = 7.0^\circ$ 处的特征峰。

[0103] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta = 6.2^\circ$ 和 7.0° 处的特征峰。

[0104] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta = 6.2^\circ$ 、 7.0° 、 10.3° 、 22.4° 、 15.9° 、 20.4° 、 27.2° 、 12.4° 、 18.7° 、 12.8° 处的特征峰。

[0105] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其具有如图G中显示的X-射线粉末衍射图。

[0106] 将理解,X-射线粉末衍射图的 2θ 值在不同的机器或样品之间会稍微不同,所以,引用的值不应解释成绝对值。

[0107] 已知,可获得X-射线粉末衍射图,其根据测量条件(例如使用的仪器或机器)具有一个或多个测量误差。特别地,普遍已知X-射线粉末衍射图中的强度可根据测量条件而波动。因此,应该理解,上述本发明的晶体形式(除了另外指出)不限于其X-射线粉末衍射图与图A、C、E和G中显示的X-射线粉末衍射图相同的晶体且X-射线粉末衍射图基本上

与这些图中所示的那些相同的任何晶体落在本发明的范围内。X-射线粉末衍射领域的技术人员能判断 X-射线粉末衍射图的实质同一性。

[0108] X-射线粉末衍射领域的技术人员也将认识到,峰的相对强度会受到例如尺寸大于 30 微米的粒子和非统一的纵横比 (aspect ratio) (其可影响样品的分析) 的影响。技术人员还将认识到,反射的位置会受到样品在衍射计中所在位置处的精确高度和衍射计的零点校准的影响。样品的表面平面性也会具有小的影响。因此,所示衍射图数据不应当作绝对值 (参见 Jenkins, R & Snyder, R. L. ' Introduction to X-Ray Powder Diffractometry ' John Wiley & Sons 1996 ;Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London ;Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures)。

[0109] 通常,X-射线粉末衍射图中的衍射角的测量误差约加或减 $0.5^{\circ} 2\theta$,当考虑 X-射线粉末衍射数据时,应考虑这种程度的测量误差。而且,应该理解,强度可能根据实验条件和样品制备而波动 (优选定向的)。

[0110] 本发明的特定化合物是各实施例和它们的药学上可接受的盐,它们每一个提供本发明的其它独立的方面。

[0111] 根据本发明的另一个方面,提供式 I 的色烯酮衍生物,其可通过本文中所公开的以下任意实施例来获得。

[0112] 另一个特征是本文中定义的任意一种范围,条件是,单独地放弃具体的实施例 (例如实施例 1.00、2.00、3.00、4.00 等)。

[0113] 应该理解,某些如上定义的式 I 的化合物会显示互变异构的现象。应该理解,本发明包括在其定义内任何此类互变异构形式,或它们的混合物,其具有磷酸肌醇 (PI) 3- 激酶抑制活性并且不仅仅限于式图内使用的或实施例中命名的任何一种互变异构形式。通常,在下文中的实施例中仅命名或者在下文中的任意相关的式图中仅给出任意此类互变异构形式中的一种。

[0114] 以上称为普通基团的合适的内容包括以下列出的那些。

[0115] 由式 I 的 R^1 和 R^2 基团形成的 3 至 8 元含氮杂环体系的合适内容是例如含氮非芳族饱和的或部分饱和的 3 至 8 元环,其任选地含有 1 或 2 个另外的选自氧、氮和硫的杂原子,其中,环硫原子任选地被氧化以便形成 S-氧化物。合适的例子包括氮杂环庚烷基 (azepanyl)、氧杂氮杂环庚烷基 (oxazepanyl)、氮杂环丙基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基 (thiomorpholinyl)、四氢 -1,4- 噻嗪基、1,1- 二氧化四氢 -1,4- 噻嗪基、哌啶基、高哌啶基 (homopiperidinyl)、哌嗪基、高哌嗪基 (homopiperazinyl)、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基或四氢嘧啶基。在特别的一组化合物中,杂环的具体的例子包括氮杂环庚烷基 (azepanyl)、氧杂氮杂环庚烷基 (oxazepanyl)、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基,特别是氮杂环庚烷 -1- 基、1,4- 氧杂氮杂环庚烷 -4- 基、氮杂环丁烷 -1- 基、吡咯烷 -1- 基、吗啉 -4- 基、硫代吗啉 -4- 基、哌啶 -1- 基和哌嗪 -1- 基。

[0116] 由式 I 的 R^4 和 R^5 基团形成的 5 至 6 元杂环的合适的内容是例如非芳族饱和的或部分饱和的 5 或 6 元环,其含有 1、2 或 3 个选自氧和氮的杂原子。合适的例子包括四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、吗啉基、

哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基或四氢嘧啶基。

[0117] 由式 I 的 R^4 和 R^5 基团形成的 5 至 6 元杂芳基环的合适的内容是例如具有 1,2 或 3 个选自氧和氮的环杂原子的芳族 5 或 6 元单环。合适的例子包括呋喃基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或 1,3,5-三嗪基。

[0118] 任意一种 ‘R’ 基团 (R^1 至 R^9) 的合适的含义包括,例如:-

[0119]

对于卤素:	氟、氯、溴和碘;
对于(1-8C)烷基:	甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丁基、环己基、环己基甲基和 2-环丙基乙基;
对于(2-8C)烯基:	乙烯基、异丙烯基、烯丙基和丁-2-烯基;
对于(2-8C)炔基:	乙炔基、2-丙炔基和丁-2-炔基;
对于(1-6C)烷氧基:	甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基;
对于(1-6C)烷基氨基:	甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基和丁基氨基;
对于二-[(1-6C)烷基]氨基:	二甲基氨基、二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基和二异丙基氨基;
对于卤素-(1-6C)烷基:	氯代甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、1-氯乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基、3-氯丙基、3,3-二氟丙基和 3,3,3-三氟丙基;
对于羟基-(1-6C)烷基:	羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基和 3-羟基丙基; 和
对于(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基:	甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基和 3-甲氧基丙基。

[0120] 式 I 的化合物的合适的药学上可接受的盐是例如式 I 的化合物的酸加成盐,例如与无机酸或有机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸或柠檬酸的酸加成盐;或,例如充分酸性的式 I 的化合物的盐,例如碱金属或碱土金属盐例如钙或镁盐或铵盐,或与有机碱例如甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺的盐。式 I 的化合物的其它合适的药学上可接受的盐是例如给药式 I 的化合物后在人体或动物体内形成的盐。

[0121] 还应该理解,式 I 的化合物的合适的药学上可接受的溶剂化物也形成本发明的一个方面。合适的药学上可接受的溶剂化物是例如水合物例如半水合物、单水合物、二水合物或三水合物或其替代量的水合物。

[0122] 还应该理解,式 I 的化合物的合适的药学上可接受的前药也形成本发明的一个方面。因此,可以以前药的形式给药本发明的化合物,前药是在人体或动物体内发生降解以释放本发明的化合物的化合物。前药可以用于改变本发明的化合物的物理性质和 / 或药物动力学性质。当本发明的化合物含有可连接改性基团的合适基团或取代基时,可以形成前药。前药的例子包括可在式 I 的化合物的羧基或羟基处形成的体内可裂解的酯衍生物和可在式 I 的化合物的羧基或氨基处形成的体内可裂解的酰胺衍生物。

[0123] 因此,本发明包括如上文中定义的式 I 的那些化合物,当它们可通过有机合成获得时和通过它们的前药的裂解在人体或动物体内形成时。因此,本发明包括通过有机合成方法产生的式 I 的那些化合物和通过前体化合物的代谢在人体或动物体内产生的此类化合物,即,式 I 的化合物可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[0124] 式 I 的化合物的合适的药学上可接受的前药是根据合理的医学鉴定为适合给药人体或动物体而无不希望的药理学活性且无过度的毒性的前药。

[0125] 例如在以下的文献中已经描述了各种形式的前药:

[0126] a) Methods in Enzymology, 第 42 卷, 第 309-396 页, 由 K. Widder 等人编辑 (Academic Press, 1985);

[0127] b) Design of Pro-drugs, 由 H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985);

[0128] c) A Textbook of Drug Design and Development, 由 Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, 第五章 "Design and Application of Pro-drugs", H. Bundgaard, 第 113-191 页 (1991);

[0129] d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0130] e) H. Bundgaard 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

[0131] f) N. Akeva 等人, Chem. Pharm. Bull, 32, 692 (1984);

[0132] g) T. Higuchi 和 V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A. C. S. Symposium Series, 第 14 卷; 和

[0133] h) E. Roche (编辑), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987。

[0134] 具有羧基的式 I 的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酯。含有羧基的式 I 的化合物的体内可裂解的酯是例如在人体或动物体内裂解以产生母体酸的药学上可接受的酯。羧基的合适的药学上可接受的酯包括 (1-6C) 烷基酯 (例如甲基、乙基和叔丁基)、(1-6C) 烷氧基甲酯 (例如甲氧基甲酯)、(1-6C) 烷酰氧基甲酯 (例如新戊酰氧基甲酯)、3- 酞基酯、(3-8C) 环烷基羧基 -(1-6C) 烷基酯 (例如环戊基羧基甲酯和 1- 环己基羧基乙酯)、2- 氧代 -1, 3- 二氧杂环戊烯基甲酯 (例如 5- 甲基 -2- 氧代 -1, 3- 二氧杂环戊烯 -4- 基甲酯) 和 (1-6C) 烷氧基羧基 -(1-6C) 烷基酯 (例如甲氧基羧基甲酯和 1- 甲氧基羧基乙酯)。

[0135] 具有羟基的式 I 的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酯或醚。含有羟基的式 I 的化合物的体内可裂解的酯或醚是例如在人体或动物体内裂解以

产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。羟基的合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机的酯例如磷酸酯（包括氨基磷酸环酯）。羟基的其它合适的药学上可接受的酯形成基团包括 (1-10C) 烷酰基基团（例如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、取代的苯甲酰基和苯乙酰基）、(1-10C) 烷氧基羰基基团（例如乙氧基羰基）、N, N-[二-(1-4C) 烷基] 氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和 2-羧基乙酰基。所述苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N, N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和 4-(1-4C) 烷基哌嗪-1-基甲基。羟基的合适的药学上可接受的醚形成基团包括 α -酰氧基烷基基团例如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基基团。

[0136] 具有羧基的式 I 的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺，例如与胺形成的酰胺，所述胺是例如氨、(1-4C) 烷基胺（例如甲胺）、二-(1-4C) 烷基胺（例如二甲胺、N-乙基-N-甲基胺或二乙胺）、(1-4C) 烷氧基-(2-4C) 烷基胺（例如 2-甲氧基乙胺）、苯基-(1-4C) 烷基胺例如（苯甲胺）、和氨基酸（例如甘氨酸）或它们的酯。

[0137] 具有氨基的式 I 的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺衍生物。得自氨基的合适的药学上可接受的酰胺包括例如与 (1-10C) 烷酰基（例如乙酰基）、苯甲酰基、苯乙酰基、和取代的苯甲酰基和苯乙酰基形成的酰胺。所述苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N, N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和 4-(1-4C) 烷基哌嗪-1-基甲基。

[0138] 在给药式 I 的化合物之后可部分通过在人体或动物体内形成的一种或多种代谢物来发挥式 I 的化合物的体内作用。如上文中所述，还可以通过前体化合物（前药）的代谢来发挥式 I 的化合物的体内作用。

[0139] 为了避免疑惑，应该理解，本说明书中用“上文中定义的”或“在上文定义的”限制基团时，所述基团包括第一次出现的和最广泛的定义以及关于该基团的每一种和所有的具体定义。

[0140] 本发明的特别的新型化合物包括例如式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐，除非另外指出， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、n 和 R^9 各自具有上文中或下文中段落 (a) 至 (ii) 中定义的任一种含意：-

[0141] (a) R^1 是 H 或 (1-4C) 烷基；

[0142] (b) R^1 是 H；

[0143] (c) R^1 是 (1-4C) 烷基；

[0144] (d) R^1 是甲基或乙基；

[0145] (e) R^1 是 H、甲基或乙基；

[0146] (f) R^1 是甲基；

[0147] (g) R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C) 烷氧基、氰基、(1-3C) 烷基氨基或二-[(1-3C) 烷基] 氨基取代的 (1-4C) 烷基；

[0148] (h) R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C) 烷氧基或二-[(1-3C) 烷基] 氨基取代的 (1-3C) 烷基；

[0149] (i) R^2 是任选地被卤素、羟基、甲氧基或 N, N-二甲基氨基取代的 (1-3C) 烷基；

[0150] (j) R^2 是甲基、乙基、丙基、2-氟乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、

环丙基甲基或 1-(N, N- 二甲基氨基) 乙基;

[0151] (k) R^2 是甲基;

[0152] (l) R^1 和 R^2 都是甲基;

[0153] (m) R^1 和 R^2 一起形成 4 至 7 元含氮杂环体系, 其任选地含有选自氧、氮和硫的另一个杂原子, 其中, 环硫原子任选地被氧化以形成 S- 氧化物, 所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C) 烷基、(1-3C) 烷氧基或羟基-(1-3C) 烷基取代;

[0154] (n) R^1 和 R^2 一起形成选自以下的含氮杂环体系: 氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C) 烷基、(1-3C) 烷氧基或羟基-(1-3C) 烷基取代;

[0155] (o) R^1 和 R^2 一起形成选自以下的含氮杂环体系: 氮杂环庚烷-1-基、1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、哌啶-1-基和哌嗪-1-基, 所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C) 烷基、(1-3C) 烷氧基或羟基-(1-3C) 烷基取代;

[0156] (p) R^3 是 H 或甲基;

[0157] (q) R^3 是 H;

[0158] (r) R^3 是甲基;

[0159] (s) R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基和氰基;

[0160] (t) R^4 和 R^5 独立地选自 H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基和氰基;

[0161] (u) R^4 和 R^5 独立地选自 H 或卤素;

[0162] (v) R^4 和 R^5 独立地选自 H、氟或氯;

[0163] (w) R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基和氰基;

[0164] (x) R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H 或卤素;

[0165] (y) R^6 是 H, 且 R^7 和 R^8 独立地选自 H、氟或氯;

[0166] (z) R^6 和 R^8 是 H 且 R^4 、 R^5 和 R^7 是卤素;

[0167] (aa) R^6 和 R^8 是 H 且 R^4 、 R^5 和 R^7 是氟;

[0168] (bb) R^4 、 R^6 和 R^8 是 H 且 R^5 和 R^7 是卤素;

[0169] (cc) R^4 、 R^6 和 R^8 是 H 且 R^5 和 R^7 是氟;

[0170] (dd) n 是 0;

[0171] (ee) n 是 0 或 1;

[0172] (ff) n 是 1;

[0173] (gg) R^9 是甲基或乙基;

[0174] (hh) R^9 是甲基; 或

[0175] (ii) n 是 1 且 R^9 是位于吗啉环的 2- 位置处的甲基。

[0176] 特别的一组本发明的化合物是以上式 I 的色烯酮衍生物, 其中:-

[0177] R^1 是 H 或 (1-4C) 烷基;

[0178] R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C) 烷氧基、氰基、(1-3C) 烷基氨基或二-[(1-3C) 烷基] 氨基取代的 (1-4C) 烷基; 或

[0179] R^1 和 R^2 一起形成 4 至 7 元含氮杂环体系, 其任选地含有选自氧、氮和硫的另一个杂

原子,其中,环硫原子任选地被氧化以形成 S-氧化物,所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羟基-(1-3C)烷基取代;

[0180] R^3 是 H 或甲基;

[0181] R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基;

[0182] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H、卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基;

[0183] n 是 0 ;或它们的药学上可接受的盐。

[0184] 另一组特别的本发明的化合物是以上式 I 的色烯酮衍生物,其中:-

[0185] R^1 是 H、甲基或乙基;

[0186] R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基氨基或二-[(1-3C)烷基]氨基取代的(1-4C)烷基;或

[0187] R^1 和 R^2 一起形成选自以下的含氮杂环体系:氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基和哌嗪基,所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羟基-(1-3C)烷基取代;

[0188] R^3 是 H;

[0189] R^4 和 R^5 独立地选自 H、氟或氯;

[0190] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H 或卤素;

[0191] n 是 0 ;或它们的药学上可接受的盐。

[0192] 另一组特别的本发明的化合物是以上式 I 的色烯酮衍生物,其中:-

[0193] R^1 和 R^2 合适地如以上段落 (a) 至 (g) 和 (m) 至 (o) 的任意一段中定义的;

[0194] R^3 合适地如以上段落 (p) 至 (q) 的任意一段中定义的;

[0195] R^4 和 R^5 合适地如以上段落 (s)、(u) 至 (v) 至 (o) 的任意一段中定义的,且特别地如以上段落 (u) 至 (v) 的任意一段中定义的;

[0196] R^6 、 R^7 和 R^8 合适地如以上段落 (x) 至 (y) 的任意一段中定义的;

[0197] n 合适地如以上段落 (dd) 中定义的。

[0198] 另一组特别的本发明的化合物是以上式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,其中:-

[0199] R^1 和 R^2 合适地如以上段落 (a) 至 (o) 的任意一段中定义的,特别地如以上段落 (1) 中定义的;

[0200] R^3 合适地如以上段落 (p) 至 (r) 中任意一段中定义的;

[0201] R^4 和 R^5 合适地如以上段落 (s) 至 (v) 的任意一段中定义的,且特别地如以上段落 (v) 中定义的;

[0202] R^6 、 R^7 和 R^8 合适地如以上段落 (w) 至 (cc) 的任意一段中定义的,且特别地如以上段落 (z) 至 (cc) 中任意一段中定义的;且

[0203] n 和 R^9 合适地如以上段落 (dd) 至 (ii) 的任意一段中定义的。

[0204] 另一组特别的本发明的化合物是以上式 I 的色烯酮衍生物,其中:-

[0205] R^1 是 H、甲基或乙基;

[0206] R^2 是甲基、乙基、环丙基甲基、2-氟乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙

基或 2-(二甲基氨基)乙基;或

[0207] R^1 和 R^2 一起形成任选地取代的含氮杂环体系,其选自氮杂环庚烷-1-基、1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基、氮杂环丁烷-1-基、3-氟氮杂环丁烷-1-基、3-羟基氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基、(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、4-甲氧基哌啶-1-基、哌嗪-1-基或 4-甲基哌嗪-1-基;

[0208] R^3 是 H 或甲基;

[0209] R^4 和 R^5 独立地选自 H、氟或氯;

[0210] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H、氟或氯;

[0211] n 是 0;或它们的药学上可接受的盐。

[0212] 另一组特别的本发明的化合物是以上式 I 的色烯酮衍生物,其中:-

[0213] R^1 是甲基;

[0214] R^2 是甲基;或

[0215] R^1 和 R^2 一起形成吡咯烷-1-基环;

[0216] R^3 是 H;

[0217] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或氟;

[0218] R^6 是 H;

[0219] R^7 和 R^8 独立地选自 H、氟或氯;

[0220] n 是 0;或它们的药学上可接受的盐。

[0221] 另一组特别的本发明的化合物是以上式 I 的色烯酮衍生物,其中:-

[0222] R^1 是 H 或 (1-4C) 烷基;

[0223] R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C) 烷氧基、氰基、(1-3C) 烷基氨基或二-[(1-3) 烷基]氨基取代的 (1-4C) 烷基;或

[0224] R^1 和 R^2 一起形成 4 至 7 元含氮杂环体系,其任选地含有选自氧、氮和硫的另一个杂原子,其中,环硫原子任选地被氧化以形成 S-氧化物,所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C) 烷基、(1-3C) 烷氧基或羟基-(1-3C) 烷基取代;

[0225] R^3 是 H 或甲基;

[0226] R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基和氰基;

[0227] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H、卤素、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基和氰基;

[0228] n 是 0 或 1;

[0229] 各 R^9 基团是甲基;或它们的药学上可接受的盐。

[0230] 特别的一组本发明的化合物是以上式 I 的色烯酮衍生物,其中:-

[0231] R^1 是甲基;

[0232] R^2 是甲基或 (2-羟基) 乙基;或

[0233] R^1 和 R^2 一起形成 6 元含氮杂环体系,所述环体系任选地被羟基取代;

[0234] R^3 是 H 或甲基;

[0235] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或卤素;

- [0236] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H 或卤素；
- [0237] n 是 1；
- [0238] R^9 是位于吗啉环的 2- 位置处的甲基；或它们的药学上可接受的盐。
- [0239] 另一组特别的本发明的化合物是以上式 I 的色烯酮衍生物，其中：-
- [0240] R^1 是 H、甲基或乙基；
- [0241] R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C) 烷氧基、氰基、(1-3C) 烷基氨基或二-[(1-3C) 烷基] 氨基取代的 (1-3C) 烷基；或
- [0242] R^1 和 R^2 一起形成选自以下的含氮杂环体系：氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基和哌嗪基，所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C) 烷基、(1-3C) 烷氧基或羟基-(1-3C) 烷基取代；
- [0243] R^3 是 H；
- [0244] R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基和氰基；
- [0245] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H、卤素、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基和氰基；
- [0246] n 是 0 或 1；
- [0247] 各 R^9 基团是 (1-3C) 烷基；或它们的药学上可接受的盐。
- [0248] 另一组特别的本发明的化合物是以上式 I 的色烯酮衍生物，其中：-
- [0249] R^1 是 H、甲基或乙基；
- [0250] R^2 是甲基、乙基、环丙基甲基、2- 氟乙基、2- 羟基乙基、2- 甲氧基乙基、3- 甲氧基丙基或 2-(二甲基氨基) 乙基；或
- [0251] R^1 和 R^2 一起形成任选地取代的含氮杂环体系，其选自氮杂环庚烷-1- 基、1, 4- 氧杂氮杂环庚烷-4- 基、氮杂环丁烷-1- 基、3- 氟氮杂环丁烷-1- 基、3- 羟基氮杂环丁烷-1- 基、吡咯烷-1- 基、(2R)-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1- 基、(2S)-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1- 基、吗啉-4- 基、硫代吗啉-4- 基、哌啶-1- 基、4- 羟基哌啶-1- 基、4- 甲氧基哌啶-1- 基、哌嗪-1- 基或 4- 甲基哌嗪-1- 基；
- [0252] R^3 是 H 或甲基；
- [0253] R^4 和 R^5 独立地选自 H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基和氰基；
- [0254] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基和氰基；
- [0255] n 是 0 或 1；
- [0256] R^9 是甲基；或它们的药学上可接受的盐。
- [0257] 另一组特别的本发明的化合物是以上式 I 的色烯酮衍生物，其中：-
- [0258] R^1 是甲基；
- [0259] R^2 是甲基；
- [0260] R^3 是 H 或甲基；
- [0261] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或氟；
- [0262] R^6 是 H；
- [0263] R^7 和 R^8 独立地选自 H 或氟；
- [0264] n 是 0；或它们的药学上可接受的盐。

[0265] 特别的本发明的化合物是例如陈述于下文中的实施例中所公开的式 I 的色烯酮衍生物。

[0266] 例如,本发明的特别的化合物是选自以下任意一种的式 I 的色烯酮衍生物:-

[0267] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0268] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(3-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0269] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0270] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0271] 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0272] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0273] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0274] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0275] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0276] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0277] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0278] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0279] 8-(1-((3,4-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0280] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0281] 8-(1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0282] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0283] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0284] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0285] 8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0286] 8-(1-((3-氯-4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0287] 8-(1-(3-氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0288] 8-(1-(2,3-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0289] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(3,4,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0290] 8-(1-(3-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0291] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0292] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二乙基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0293] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮;

[0294] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0295] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(哌嗪-1-羰基)-4H-色烯-4-酮;

[0296] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(硫代吗啉-4-羰基)-4H-色烯-4-酮;

[0297] 6-(氮杂环庚烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0298] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0299] 6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0300] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0301] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(哌啶-1-羰基)-4H-色烯-4-酮;

[0302] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-乙基-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0303] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0304] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉

代-4H-色烯-4-酮；

[0305] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0306] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0307] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-N-丙基-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0308] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-乙基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0309] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-氟乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0310] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(3-甲氧基丙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0311] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-((R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮；

[0312] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮；

[0313] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0314] N-(环丙基甲基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0315] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0316] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羰基)-4H-色烯-4-酮；和

[0317] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮；或它们的药学上可接受的盐。

[0318] 根据本发明的另一个方面，本发明的特别的化合物是选自以下任意一种的式 I 的色烯酮衍生物：

[0319] 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0320] 8-((1R)-1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0321] 8-((1S)-1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0322] 8-(1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0323] 8-((1R)-1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0324] 8-((1S)-1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0325] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0326] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0327] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0328] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0329] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1R)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0330] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1S)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0331] 8-(1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0332] 8-((1R)-1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0333] 8-((1S)-1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0334] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0335] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0336] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0337] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0338] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0339] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0340] 8-(1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0341] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0342] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0343] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉

代-4H-色烯-4-酮；

[0344] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮；

[0345] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮；

[0346] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0347] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0348] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0349] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0350] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0351] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0352] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0353] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0354] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0355] 8-(1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0356] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0357] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0358] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4H-色烯-4-酮；

[0359] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4H-色烯-4-酮；

[0360] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4H-色烯-4-酮；

[0361] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0362] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；和

[0363] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;或它们的药学上可接受的盐。

[0364] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是选自以下任意一种的式 I 的色烯酮衍生物:

[0365] 8-((1R)-1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0366] 8-((1R)-1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0367] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0368] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1R)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0369] 8-((1R)-1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0370] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0371] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0372] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0373] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0374] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0375] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0376] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0377] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0378] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4H-色烯-4-酮;和

[0379] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;或它们的药学上可接受的盐。

[0380] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是选自以下任意一种的式 I 的色烯酮衍生物:

[0381] 8-((1S)-1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0382] 8-((1S)-1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色

烯-6-甲酰胺；

[0383] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0384] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1S)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0385] 8-((1S)-1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0386] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0387] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮；

[0388] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0389] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮；

[0390] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0391] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0392] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0393] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0394] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4H-色烯-4-酮；和

[0395] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；或它们的药学上可接受的盐。

[0396] 根据本发明的另一个方面，本发明的特别的化合物是实施例 3.06b 的化合物；或其药学上可接受的盐。

[0397] 根据本发明的另一个方面，本发明的特别的化合物是 (-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；或其药学上可接受的盐，其中，该化学名中的 (-)- 表示使用实施例 3.06b 中所述的条件测定的旋光性。

[0398] 根据本发明的另一个方面，本发明的特别的化合物是 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；或其药学上可接受的盐。

[0399] 根据本发明的另一个方面，本发明的特别的化合物是 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；或其药学上可接受的盐。

[0400] 根据本发明的另一个方面，本发明的特别的化合物是实施例 3.13b 的化合物；或

其药学上可接受的盐。

[0401] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是(-)-N, N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;或其药学上可接受的盐,其中,该化学名中的(-)-表示使用实施例 3.13b 中所述的条件测定的旋光性。

[0402] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是 N, N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1R)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

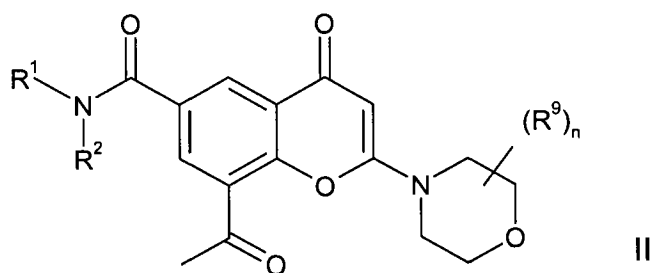
[0403] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是 N, N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1S)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0404] 本发明的另一个方面提供制备式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的方法。通过以下代表性的方法变形形式来说明合适的方法,其中,除非另外指出, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义。可通过有机化学的标准程序来获得必需的原料。结合以下代表性的方法变形形式、在所附实施例中描述了此类原料的制备。或者,可通过类似于所示的那些的方法获得必需的原料,这些方法属于有机化学家的一般技术知识。

[0405] 合适的方法变形形式包括例如以下:-

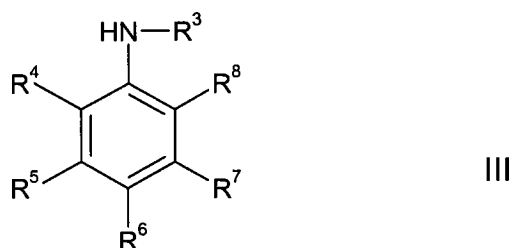
[0406] (a) 在合适的碱的存在下,式 II 的化合物与式 III 的胺衍生物的反应,方便地在合适的活化试剂的存在下,以提供式 IV 的中间化合物,

[0407]



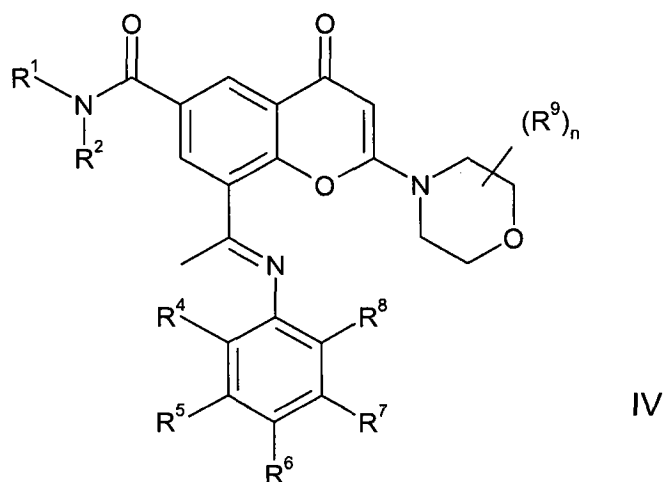
[0408] 式 II 中, R^1 、 R^2 、n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,

[0409]



[0410] 式 III 中, R^3 是 H 且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,

[0411]



[0412] 式 IV 的中间化合物随后通过合适的还原剂还原以形成式 I 的化合物,之后除去存在的任何保护基。

[0413] 该反应的合适的活化试剂包括例如路易斯酸 (Lewis acid) 例如四氯化锡 (IV)、三氯化氯 (III) 或四氯化钛 (IV)。方便地,合适的催化剂是四氯化钛 (IV)。

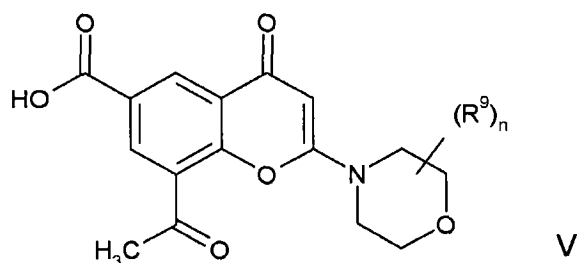
[0414] 方便地,在合适的碱 (例如有机碱,例如吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺或 N-甲基吗啉) 的存在下进行所述反应。方便地,合适的碱是三乙胺。

[0415] 反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行,所述合适的溶剂或稀释剂例如 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂 (例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0416] 合适的还原剂是金属氢硼化物例如氰基硼氢化钠 (sodium cyanotrihydroborate)。还原反应方便地在合适的溶剂或稀释剂 (例如醇 (例如甲醇或乙醇) 或含有醇的溶剂的混合物) 的存在下、普遍地在弱酸例如乙酸的存在下进行。该反应方便地在例如 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行。

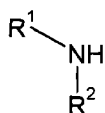
[0417] 式 II 的化合物可以例如通过式 V 的化合物与式 VI 的胺化合物在合适的偶联剂例如 TSTU (2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐) 的存在下的交叉偶联反应、之后除去存在的任何保护基来制备:

[0418]



[0419] 式 V 中, n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,

[0420]



VI

[0421] 式 VI 中, R^1 和 R^2 具有上文中定义的任何一种含义。

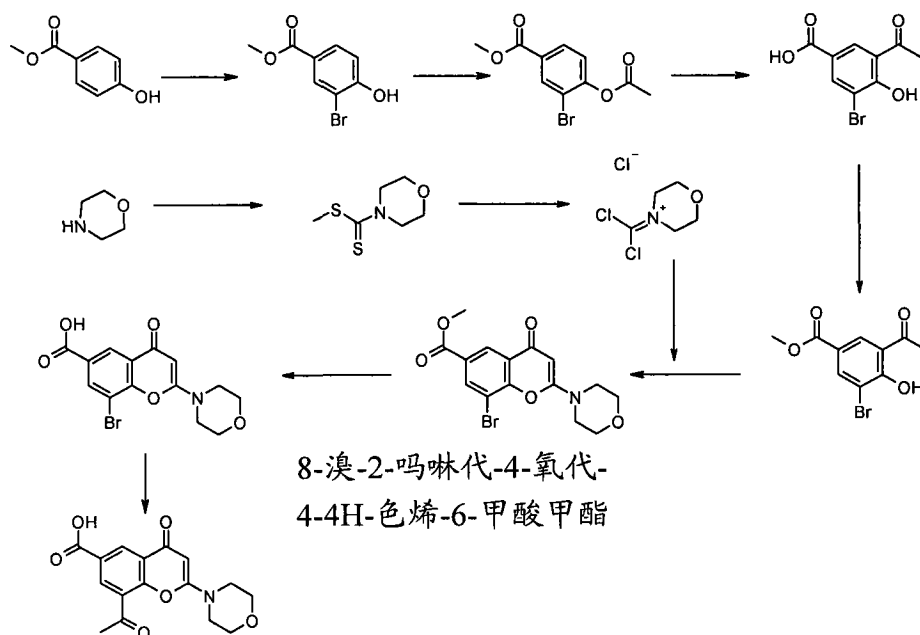
[0422] 方便地在合适的碱的存在下实施该反应。合适的碱是例如有机胺碱, 例如吡啶、2, 6-二甲基吡啶、可力丁 (collidine)、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯、二异丙基乙胺, 或例如碱或碱土金属碳酸盐, 例如碳酸钠、碳酸钾或碳酸钙。

[0423] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行, 所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、卤化的溶剂 (例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0424] 式 III 的化合物可通过常规的程序获得或是商业上可获得的、从文献中可知的, 或者可通过本领域中已知的标准方法来制备它们。

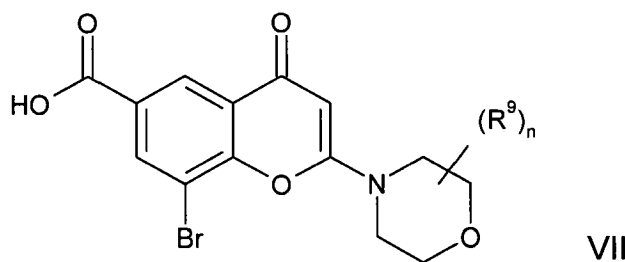
[0425] 式 V 的化合物可通过类似于本文中实施例 1.00 中所述的那些的程序来获得, 其中, 给出了制备原料 8-乙酰基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的方法。具体地, 式 V 的化合物可通过根据以下方案中的程序来获得:

[0426]



[0427] 例如, 可通过式 VII 的化合物与合适的锡烷例如三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡在 Stille 类条件下反应、之后除去存在的任何保护基来制备式 V 的化合物:

[0428]



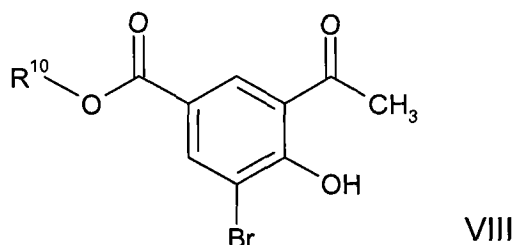
[0429] 式 VII 中, n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,所述 Stille 类条件的进一步的细节参见例如 Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 第二版, 由 Armin Meijere 和 François Diederich 编辑, Wiley-VCH, 2004, 第 1 卷, 第 125 页。

[0430] 反应的合适的催化剂包括例如金属催化剂例如钯 (0)、钯 (II), 例如四 (三苯基膦) 合钯 (0)、氯化钯 (II)、溴化钯 (II)、双 (三苯基膦) 合氯化钯 (II)、[1,1']-双 (二苯基膦基) 二茂铁] 合二氯化钯 (II)、三 (二亚苄基丙酮) 合二钯。任选地, 所述催化剂可通过一种或多种以上催化剂与三烷基膦 (例如三-N-丁基膦或三环己基膦) 的反应原位形成。

[0431] 反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如 20°C 至 150°C、优选地 60°C 至 120°C 范围内的温度下进行, 所述合适的溶剂或稀释剂例如 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯。

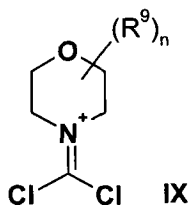
[0432] 例如, 式 VII 的化合物可通过如下来制备: 式 VIII 的化合物与式 IX 的化合物在合适的活化试剂例如路易斯酸 (例如三氟化硼-二乙基醚合物) 的存在下反应以提供式 VIIIa 的化合物, 之后可使用皂化反应来形成式 VII 的化合物:

[0433]



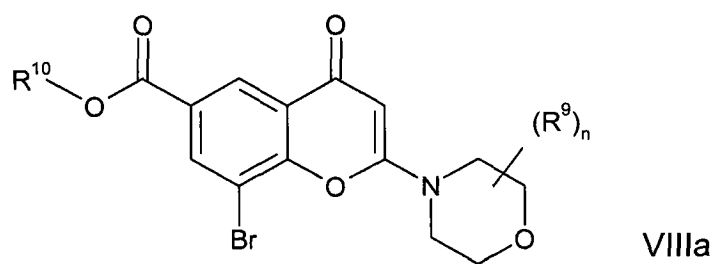
[0434] 式 VIII 中, R^{10} 是 (1-6C) 烷基、方便地甲基或乙基,

[0435]



[0436] 式 IX 中, n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,

[0437]



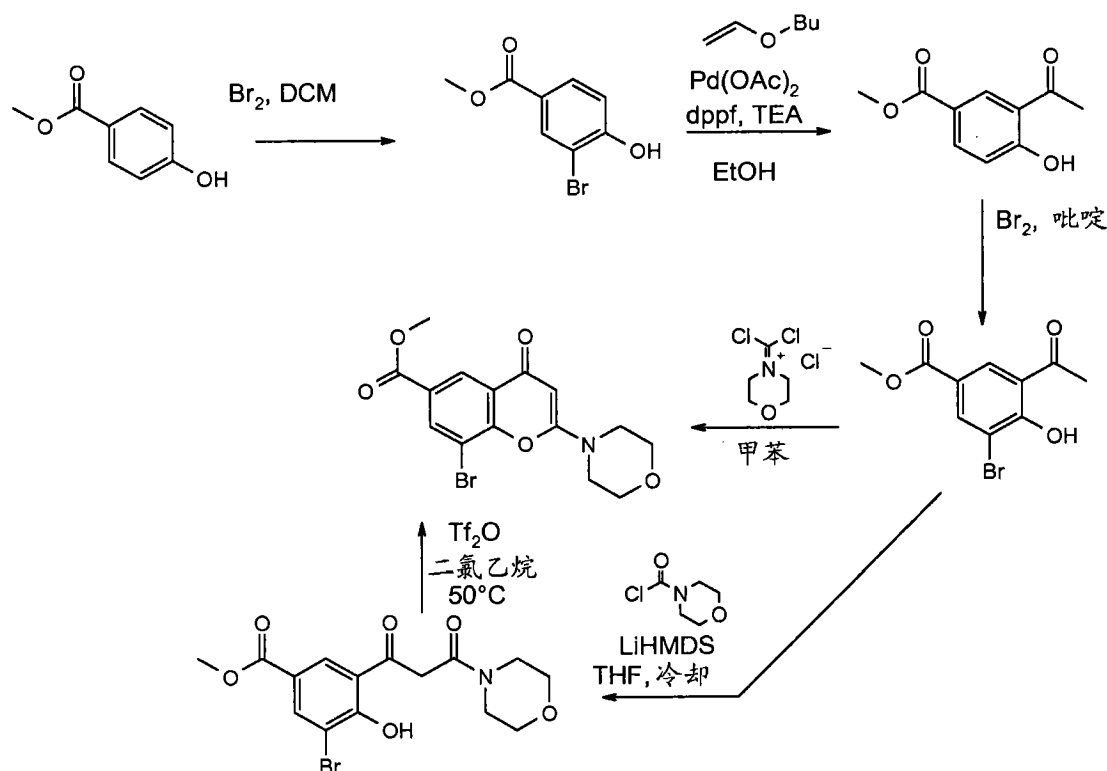
[0438] 式 VIII 的化合物与式 IX 的那些化合物的反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如 20℃ 至 150℃、优选地 60℃ 至 120℃ 范围内的温度下进行,所述合适的溶剂或稀释剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0439] 可例如通过在合适的溶剂例如甲醇或乙醇和水的混合物或水可互溶的溶剂(例如四氢呋喃或二氧六环)中、在例如 0℃ 至 100℃、优选地 20℃ -40℃ 范围内的温度下用碱或碱土金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钾或氢氧化钠)处理来进行皂化反应。

[0440] 式 VIII 的化合物已经在文献(Ger. Offen, DE 4318756, 1994 和 Aust. J. Chem. 2003, 56, 1099) 中描述,或者可通过本领域中已知的标准方法来制备它们。

[0441] 或者,可通过根据以下方案的程序(其在本文的实施例 1.00 中有更详细的描述,在那里提供使用此类方法制备 8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯的方法)获得式 VIIIa 的化合物:

[0442]

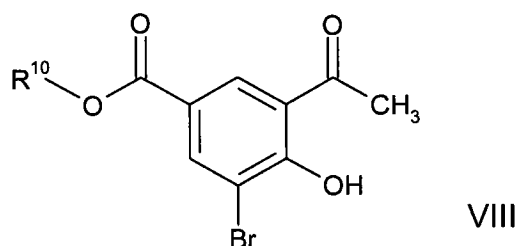


[0443] 其中, DCM 是二氯甲烷, LiHMDS 是双(三甲基硅基)氨基锂(lithium bis(trimethylsilyl)amide), EtOH 是乙醇, Dppf 是 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁, TEA 是三乙胺, THF 是四氢呋喃且 Tf₂O 是三氟甲烷磺酸酐。

[0444] 例如,式 VIIIa 的化合物可通过如下来制备:式 VIII 的化合物与式 IXa 的化合物

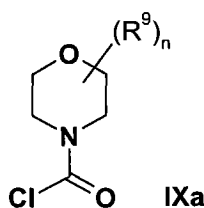
在合适的活化试剂例如强碱（例如双（三甲基硅基）氨基锂）的存在下反应以提供式 VIIIb 的化合物，之后可进行闭环反应来形成式 VIIIa 的化合物：

[0445]



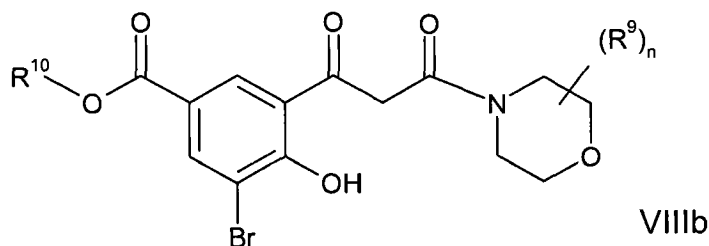
[0446] 式 VIII 中， R^{10} 是 (1-6C) 烷基、方便地甲基或乙基，

[0447]



[0448] 式 IXa 中， n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义，

[0449]

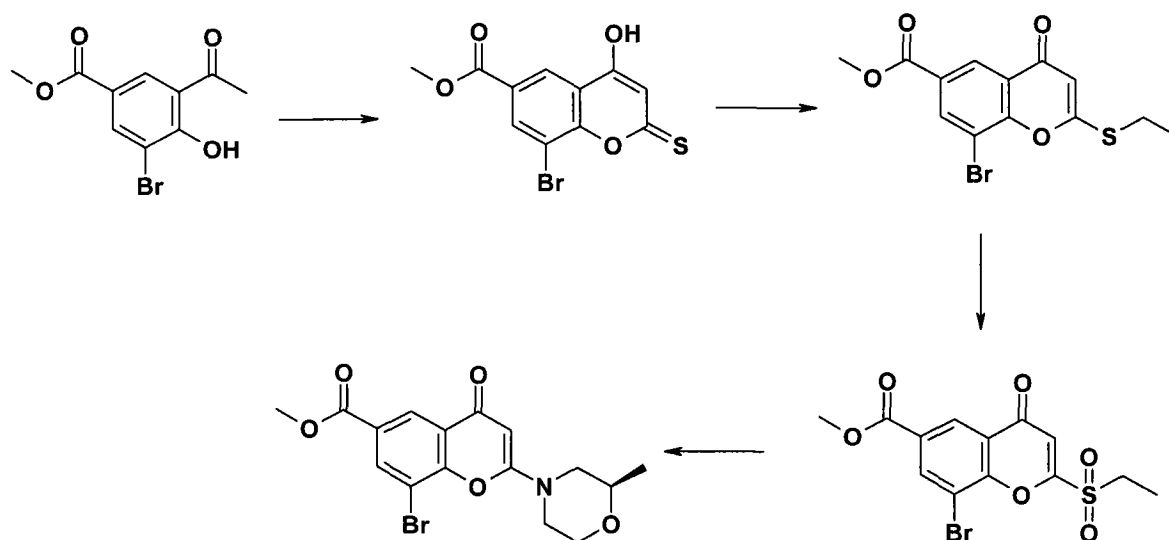


[0450] 式 VIII 的化合物与式 IXa 的那些化合物的反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -100°C 至环境温度、优选地 -80°C 至 20°C 范围内的温度下进行，所述合适的溶剂或稀释剂例如四氢呋喃、1,4- 二氧六环、1,2- 二甲氧基乙烷、苯、甲苯或二甲苯。

[0451] 可通过在合适的溶剂例如二氯乙烷中、在例如 0°C - 100°C 、优选地 20°C 至 60°C 范围内的温度下用脱水试剂例如三氟甲烷磺酸酐处理来进行闭环反应以便将式 VIIIb 的化合物转换为式 VIIIa 的化合物。

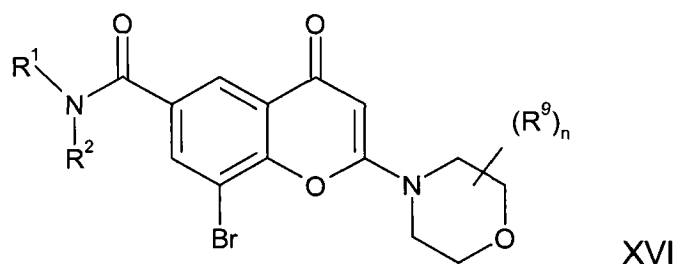
[0452] 或者，可根据以下方案制备式 VIIIa 的化合物，所述方案在本文的实施例 9.0 中有更详细的描述，所述实施例描述了 8- 溴 -2-((R)-2- 甲基吗啉代)-4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酸甲酯的制备：

[0453]



[0454] 或者,可通过式 XVI 的化合物与合适的锡烷例如三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡 (tributyl (1-ethoxyvinyl) stannane) 在 Stille 类条件下反应、之后除去存在的任何保护基来制备式 II 的化合物:

[0455]



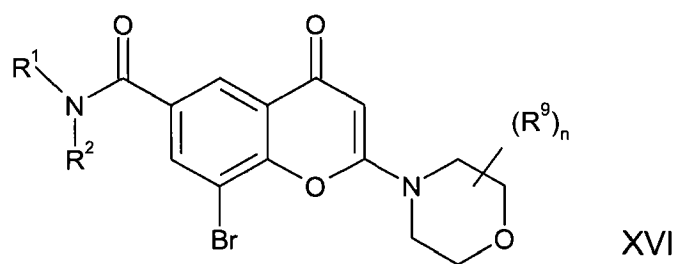
[0456] 式 XVI 中, R^1 、 R^2 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,所述 Stille 类条件的进一步的细节参见例如 Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 第二版, 由 Armin Meijere 和 François Diederich 编辑, Wiley-VCH, 2004, 第 1 卷, 第 125 页。

[0457] Stille 反应的合适的催化剂包括例如金属催化剂例如钯 (0)、钯 (II), 例如四 (三苯基膦) 合钯 (0)、氯化钯 (II)、溴化钯 (II)、双 (三苯基膦) 合二氯化钯 (II)、[1,1']-双 (二苯基膦基) 二茂铁] 合二氯化钯 (II)、三 (二亚苄基丙酮) 合二钯。任选地, 所述催化剂可通过一种或多种以上催化剂与三烷基膦 (例如三-N-丁基膦或三环己基膦) 的反应原位形成。

[0458] 反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如 20°C 至 150°C、方便地 60°C 至 120°C 范围内的温度下进行, 所述合适的溶剂或稀释剂例如 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯。

[0459] 或者, 可通过式 XVI 的化合物与合适的烯例如 (1-乙烯氧基) 丁烷在 Heck 类条件下反应、之后除去存在的任何保护基来制备式 II 的化合物:

[0460]



[0461] 式 XVI 中, R^1 、 R^2 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团 () 以外。

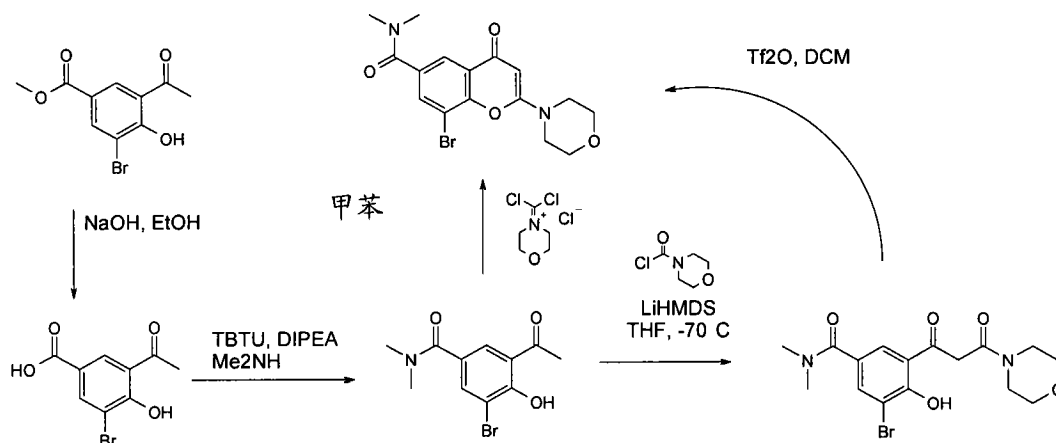
[0462] Heck 反应的合适的催化剂包括例如金属催化剂例如钯 (0)、钯 (II), 例如四 (三苯基膦) 合钯 (0)、氯化钯 (II)、溴化钯 (II)、双 (三苯基膦) 合二氯化钯 (II)、[1,1']-双 (二苯基膦基) 二茂铁] 合二氯化钯 (II)、三 (二亚苄基丙酮) 合二钯。任选地,所述催化剂可通过一种或多种以上催化剂与三烷基膦 (例如三-N-丁基膦或三环己基膦) 的反应原位形成。

[0463] 方便地,所述催化剂是在双 (1,3-二苯基膦基) 丙烷存在下的乙酸钯 (II)。

[0464] 反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如 20°C 至 150°C 范围内的温度下进行,所述合适的溶剂或稀释剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯或醇类。方便地,使用乙二醇且反应在 90-130°C 之间的温度下进行。

[0465] 可用于合成式 XVI 的化合物 (例如 8-溴-N,N-二甲基-2-(吗啉-4-基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺) 的方案例子如下:

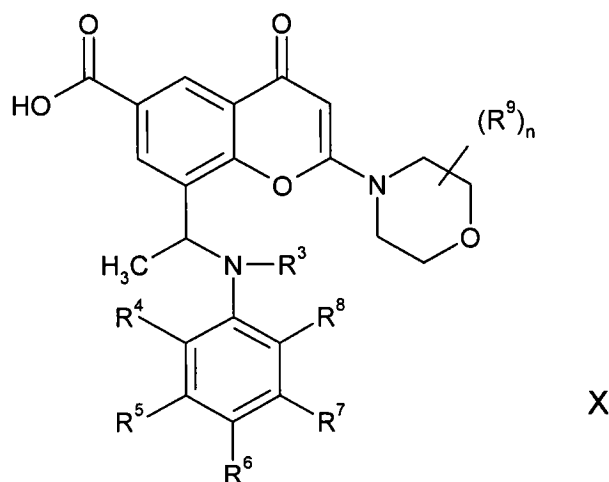
[0466]



[0467] 其中, DCM 是二氯甲烷, LiHMDS 是双 (三甲基硅基) 氨基锂, EtOH 是乙醇, DIPEA 是二异丙基乙胺, THF 是四氢呋喃, Tf_2O 是三氟甲烷磺酸酐且 TBTU 是 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐。

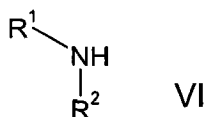
[0468] (b) 在合适的偶联剂的存在下,式 X 的化合物与式 VI 的胺 (方便地在合适的碱的存在下) 的交叉偶联反应,方便地在如上文中定义的合适的催化剂的存在下,之后除去存在的任意保护基。

[0469]



[0470] 式 X 中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,

[0471]



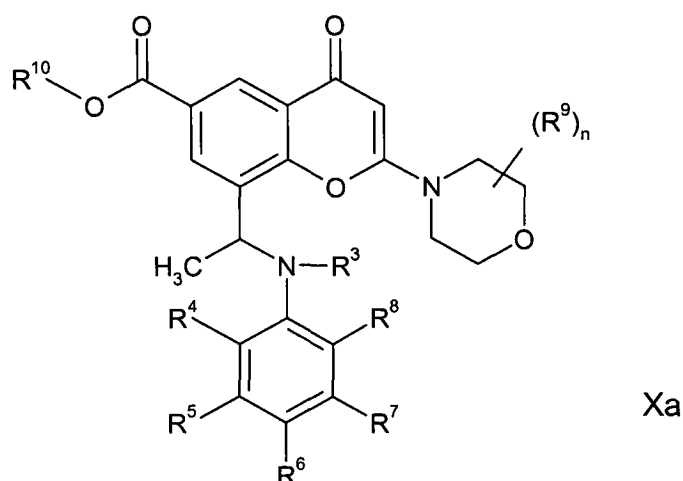
[0472] 式 VI 中, R^1 和 R^2 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护任何官能团以外,所述偶联剂例如 TSTU(2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐)或 TBTU(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐)。

[0473] 方便地在合适的碱的存在下实施该反应。合适的碱是例如有机胺碱,例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、可力丁(collidine)、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、二异丙基乙胺,或例如碱或碱土金属碳酸盐或氢氧化物,例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾。

[0474] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0475] 例如,可通过式 Xa 的化合物的皂化反应来制备式 X 的化合物:

[0476]

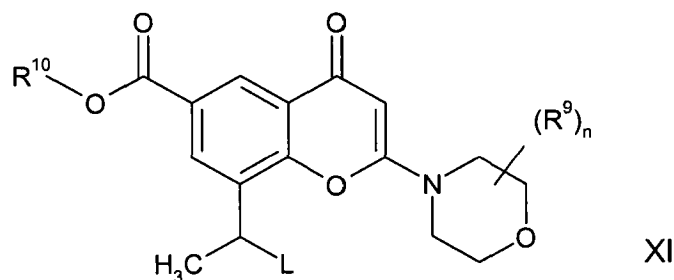


[0477] 其中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义, 且 R^{10} 是 (1-6C) 烷基、方便地甲基或乙基。

[0478] 可例如通过在合适的溶剂例如乙醇和水的混合物或水可互溶的溶剂 (例如四氢呋喃或二氧六环) 中、在例如 0°C 至 100°C 、优选地 20°C - 40°C 范围内的温度下用碱或碱土金属氢氧化物 (例如氢氧化锂、氢氧化钾或氢氧化钠) 处理式 Xa 的化合物来进行皂化反应。

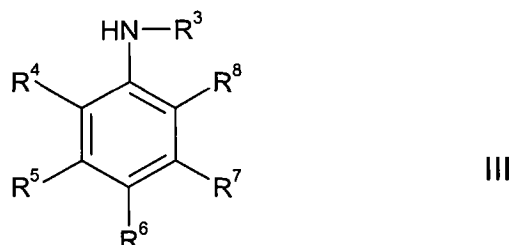
[0479] 例如可通过式 XI 的化合物与式 III 的胺衍生物的反应 (方便地在如上文中定义的合适的催化剂的存在下)、之后除去存在的任何保护基来制备式 Xa 的化合物,

[0480]



[0481] 在式 XI 中, n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义, R^{10} 是 (1-6C) 烷基、方便地甲基或乙基, 且 L 是可取代的基团,

[0482]



[0483] 在式 III 中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有上文中定义的任何一种含义。

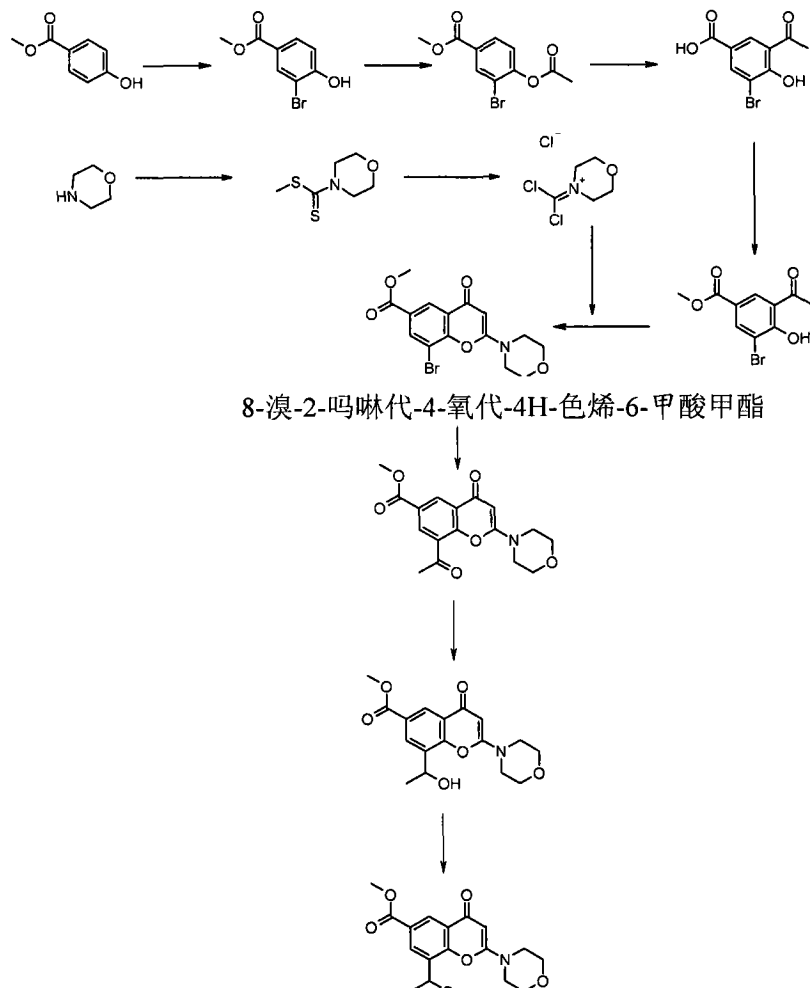
[0484] 合适的可取代的基团 L 是例如卤素基团例如氯、溴、碘、三氟甲烷磺酰基或甲磺酰基。方便地, 可取代的基团 L 是溴。

[0485] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行, 所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、卤化的溶

剂（例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳）。

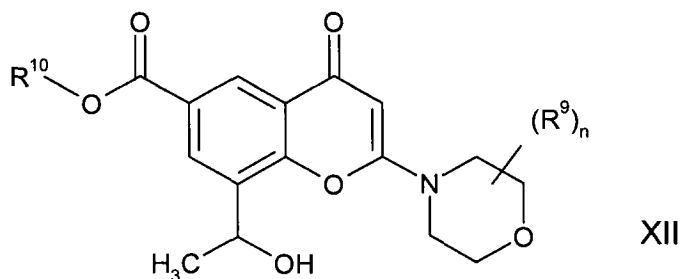
[0486] 式 XI 的化合物可通过类似于本文中实施例 2.00 中所述的那些的程序来获得，其中，给出了制备原料 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸的方法。具体地，式 XI 的化合物可通过根据以下方案的程序来获得：

[0487]



[0488] 例如，可通过式 XII 的化合物与试剂例如卤化剂（例如溴化剂例如三溴化磷）的反应来制备式 XI 的化合物：

[0489]



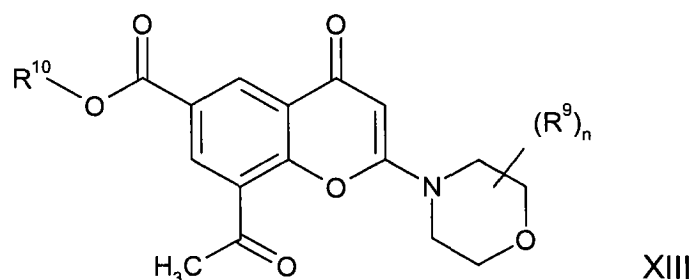
[0490] 在式 XII 中，n 和 R^9 具有任何一种含义且 R^{10} 是 (1-6C) 烷基、方便地甲基或乙基。

[0491] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行，所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂（例如 DMC、

氯仿或四氯化碳)。

[0492] 例如,可通过式 XIII 的化合物与还原剂例如氢化物(例如氢硼化物衍生的试剂例如硼氢化钠)的反应来制备式 XII 的化合物:

[0493]



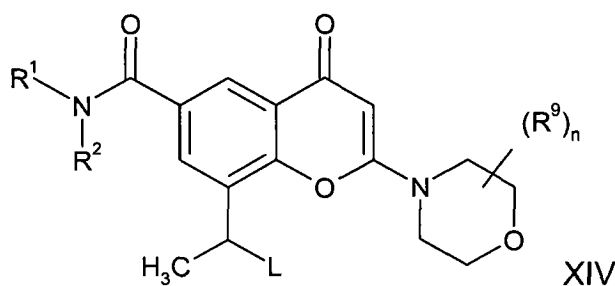
[0494] 在式 XIII 中, n 和 R^9 具有任何一种含义且 R^{10} 是 (1-6C) 烷基、方便地甲基或乙基。

[0495] 反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 50°C 、优选地 0°C 至 20°C 范围内的温度下进行,所述合适的溶剂或稀释剂例如醇类(甲醇、乙醇)或含醇类的溶剂的混合物。

[0496] 可使用方法变形形式 (a) 中报道的条件通过式 VIIIa 的化合物与合适的锡烷例如三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡在 Stille 类条件下的偶联来获得式 XIII 的化合物。或者,可通过式 VIIIa 的化合物与合适的烯例如 (1-乙氧基) 丁烷在 Heck 类条件下(参见方法变形形式 (a) 中报道的条件)的偶联来获得式 XIII 的化合物。

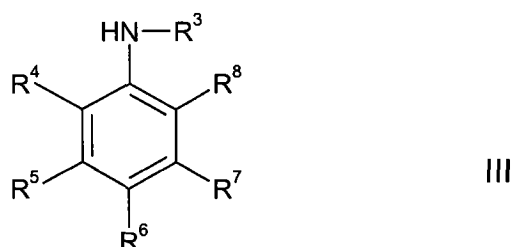
[0497] (c) 式 XIV 的化合物与式 III 的胺衍生物的反应,方便地在如上文中(以上方法变形形式 (b) 中)定义的合适的催化剂的存在下,之后除去存在的任何保护基。

[0498]



[0499] 式 XIV 中, R^1 、 R^2 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,且 L 是可取代的基团,

[0500]



[0501] 在式 III 中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有上文中定义的任何一种含义。

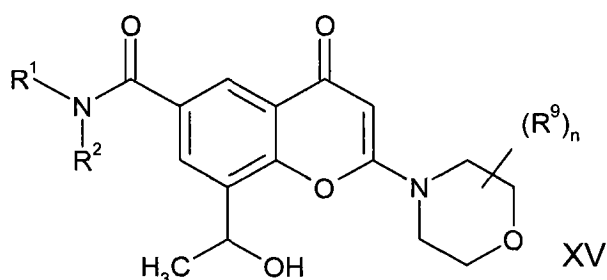
[0502] 合适的可取代的基团 L 是例如卤素基团例如氯、溴、碘、甲磺酰基或三氟甲烷磺酰基。

[0503] 方便地,可取代的基团 L 是溴。

[0504] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 50°C 范围内的温度下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。方便地,合适的惰性溶剂是 N,N-二甲基甲酰胺。

[0505] 例如可通过式 XV 的化合物与试剂例如卤化剂(例如溴化剂例如三溴化磷)的反应,方便地在如上文中定义的合适的催化剂的存在下,来制备式 XIV 的化合物,

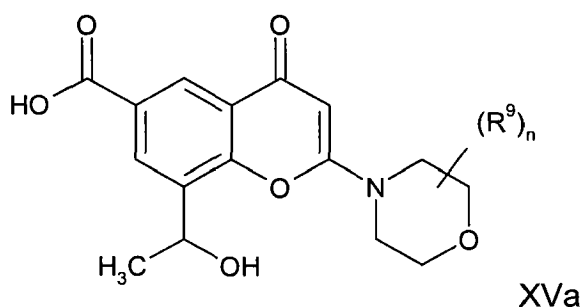
[0506]



[0507] 在式 XV 中, R^1 、 R^2 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义。反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

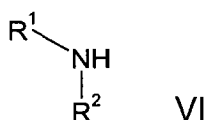
[0508] 例如,在合适的偶联剂的存在下,可通过式 XVa 的化合物与式 VI 的胺(方便地在合适的碱的存在下)的交叉偶联反应(方便地在如上文中(在以上方法变形形式(b)中)定义的合适的催化剂的存在下),之后除去存在的任意保护基来制备式 XV 的化合物,

[0509]



[0510] 式 XVa 中, n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,

[0511]



[0512] 式 VI 中, R^1 和 R^2 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护任何官能团以外,所述偶联剂例如 TSTU(2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐)或 TBTU(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐)。

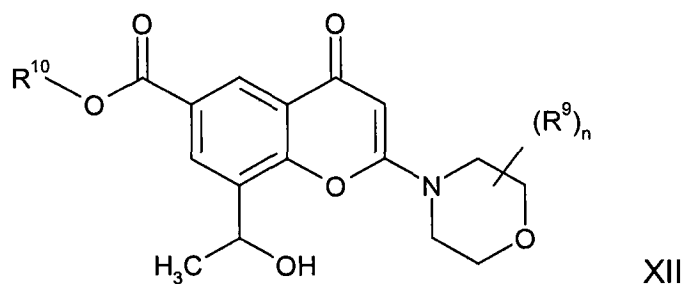
[0513] 方便地在合适的碱的存在下实施该反应。合适的碱是例如有机胺碱,例如吡啶、2,

6-二甲基吡啶、可力丁(collidine)、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、二异丙基乙胺,或例如碱或碱土金属碳酸盐或氢氧化物,例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾。

[0514] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0515] 例如,可通过式 XII 的化合物的皂化反应来制备式 XVa 的化合物:

[0516]



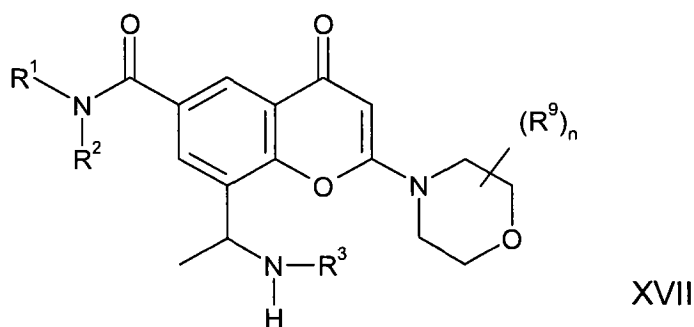
[0517] 式 XII 中, n 和 R^9 具有任何一种含义,且 R^{10} 是 (1-6C) 烷基、方便地甲基或乙基。

[0518] 可例如通过在合适的溶剂例如甲醇或乙醇和水的混合物或水可互溶的溶剂(例如四氢呋喃或二氧六环)中、在例如 0°C 至 100°C 、优选地 20°C - 40°C 范围内的温度下用碱或碱土金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钾或氢氧化钠)处理式 XII 的化合物来进行皂化反应。

[0519] 或者,例如通过式 II 的化合物的还原反应来制备式 XV 的化合物,其中,采用合适的还原剂例如金属氢硼化物例如硼氢化钠。该反应方便地在合适的溶剂或稀释剂(例如醇(例如甲醇或乙醇)或含有醇的溶剂的混合物)的存在下、普遍地在弱酸例如乙酸的存在下进行。该反应方便地在例如 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行。

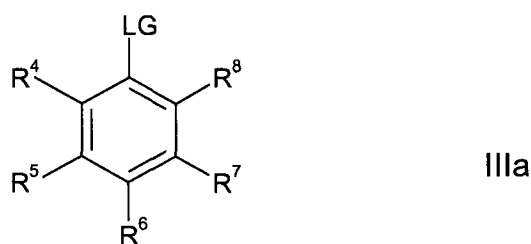
[0520] (d) 式 XVII 的化合物与式 IIIa 的化合物的反应:

[0521]



[0522] 式 XVII 中, R^1 、 R^2 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了保护存在的任何官能团,

[0523]

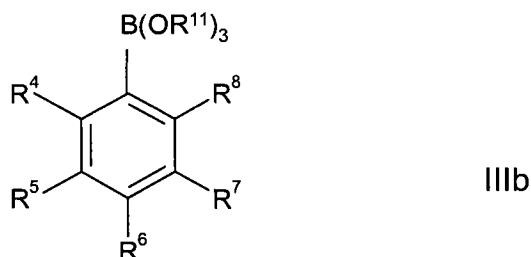


[0524] 式 IIIa 中, R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有上文中定义任何一种含义, 且 LG 是合适的离去基团例如卤素基团例如氯、溴、碘 (方便地溴或碘), 之后除去存在的任何保护基。

[0525] 合适的此类反应在 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 第二版, 由 Armin Meijere 和 Francois Diederich 编辑, Wiley-VCH, 2004, 第 1 卷, 第 699 页中被描述成钯类偶联 Buchwald 反应。

[0526] 或者, 可通过 Chan-Lam 偶联类反应来制备式 I 的化合物, 其中, 式 XVII 的化合物与式 IIIb 的化合物反应:

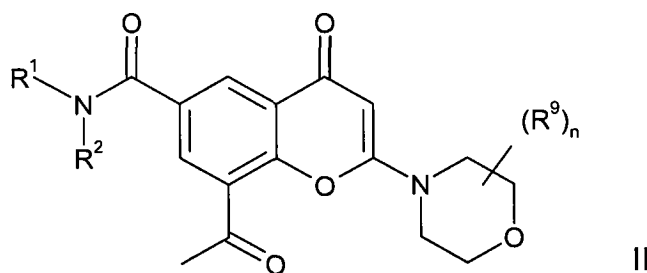
[0527]



[0528] 其中, R^{11} 是 (1-3C) 烷基或 H。方便地通过铜源例如乙酸铜 (II) 在 DCM 中催化此类反应, 并且通过在环境温度下暴露于大气氧来进行此类反应 (Tetrahedron Letters, 1998, 2933)。

[0529] 式 XVII 的化合物可以例如通过式 II 的化合物与式 R_3NH_2 的胺或等同物在还原剂的存在下的还原氨基化反应、之后除去存在的任何保护基来制备:

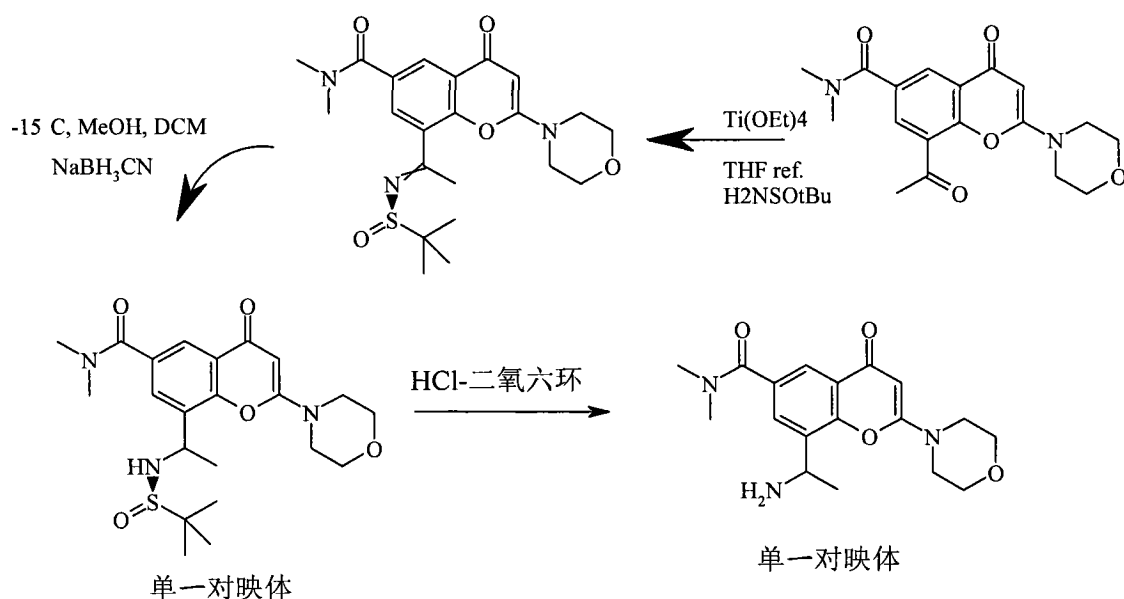
[0530]



[0531] 在式 II 中, R^1 、 R^2 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义, 除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外, 在 R_3NH_2 中, R^3 具有上文中定义的任何一种含义。

[0532] 其中, 式 I 的化合物是单一光学活性对映体 (手性中心是与基团甲基和 -N- 苯基 (R^4) (R^5) (R^6) (R^7) (R^8) 连接的碳原子), 可利用与以下方案中概括的那些类似的程序来制备式 XVII 的化合物 (关于该具体例子的更多细节, 参见本文的实施例 8.00):

[0533]



[0534] 其中, $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 是四乙氧基钛 (IV), $(R)\text{-H}_2\text{NSOtBu}$ 是 $(R)\text{-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺}$, DCM 是二氯甲烷, MeOH 是甲醇且 THF 是四氢呋喃。

[0535] 例如, 可通过式 II 的化合物与 R_3NH_2 的手性等同物例如手性亚磺酰胺 (例如 $(R)\text{-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺}$) 的反应以产生对应的亚胺来制备式 XVII 的单一光学活性对映体。该反应方便地在路易斯酸例如四乙氧基钛 (IV) 的存在下进行。反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行, 所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂 (例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0536] 然后, 使用还原剂例如氢硼化物 (例如氰基硼氢化钠) 实施对应的亚胺的还原, 之后除去存在的任意保护基。方便地在弱酸的存在下实施该反应。合适的弱酸是例如乙酸。反应方便地在醇 (例如甲醇或乙醇) 或醇和合适的惰性溶剂或稀释剂的混合物的存在下和在例如 -50°C 至 20°C 范围内的温度、优选地约 -15°C 下进行, 所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂 (例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0537] 应该理解, 上述方法变形形式中的方法步骤的其它排列也是可以的。例如, 可使用与方法变形形式 (a) 至 (d) 中所述的那些类似的程序来制备式 I 的化合物, 但是, 其中程序中的最后的步骤是引入吗啉 $-(\text{R}^9)_n$ 基团。

[0538] 应该理解, 如果需要, 可将通过上文中所述的任意方法获得的任意的式 I 的化合物转化为另一种式 I 的化合物。例如, 可通过与烷基化剂的烷基化反应将其中 R^3 是 H 的式 I 的化合物转化为其中 R^3 是 (1-3C) 烷基的式 I 的化合物。例如, 当 R^3 是甲基时, 可使用合适的烷基化剂例如硫酸二甲酯或碘代甲烷。可在强碱例如双 (三甲基硅基) 氨基钠的存在下、任选地在合适的冠醚 (例如 1,4,7,10,13-五氧杂环十五烷, 也称为 15-冠-5 钠) 的存在下、在低温下 (-78°C 至 0°C)、于惰性溶剂例如 THF 中进行该反应。

[0539] 当需要式 I 的色烯酮衍生物的药学上可接受的盐 (例如酸加成盐) 时, 可通过例如所述色烯酮衍生物与合适的酸的反应来获得。

[0540] 当需要式 I 的色烯酮衍生物的药学上可接受的前药时, 可使用常规程序来获得。

例如,可通过例如含有羧基的式 I 的化合物与药学上可接受的醇的反应或通过含有羟基的式 I 的化合物与药学上可接受的羧酸的反应来获得式 I 的色烯酮衍生物的体内可裂解的酯。例如,可通过例如含有羧基的式 I 的化合物与药学上可接受的胺的反应或通过含有氨基的式 I 的化合物与药学上可接受的羧酸的反应来获得式 I 的色烯酮衍生物的体内可裂解的酰胺。

[0541] 有机合成领域的技术人员还将理解,本发明的化合物中的某些环取代基可通过标准的芳族取代反应来引入或通过在上述方法之前或之后立即进行常规的官能基改性来产生,这包括在本发明的方法方面中。此类反应和改性包括例如通过芳族取代反应来引入取代基、取代基的还原、取代基的烷基化、取代基的酰化、取代基的酰胺化和取代基的氧化。此类程序的试剂和反应条件是化学领域中众所周知的。芳族取代反应的具体例子包括使用浓硝酸引入硝基;使用例如酰卤和路易斯酸(例如三氯化铝)在福瑞德-克莱福特(Friedel Crafts)条件下引入酰基;使用卤代烷和路易斯酸(例如三氯化铝)在福瑞德-克莱福特条件下引入烷基;和引入卤素。改性的具体例子包括通过例如使用镍催化剂的催化氢化或在盐酸的存在下伴随加热用铁处理来将硝基还原成氨基;将硫代烷基氧化成烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

[0542] 还将理解,在上文中所述的一些反应中,可能需要或希望保护化合物中的任何敏感的基团。需要或希望保护的情况和合适的保护的方法是本领域的技术人员已知的。可根据标准实践使用常规的保护基(例如参见 T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991)。因此,如果反应物包括例如氨基、羧基或羟基的基团,可能希望在本文所述的一些反应中保护该基团。

[0543] 氨基或烷基氨基的合适的保护基是例如酰基(例如烷基酰基例如乙酰基)、烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基)、芳基甲氧羰基(例如苄氧羰基)或芳酰基(例如苯甲酰基)。以上保护基的脱保护条件必须随保护基的选择而改变。因此,例如,可通过用合适的碱(例如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂或氢氧化钠)的水解来除去酰基(例如烷基酰基或烷氧羰基或芳酰基)。或者,可例如通过用合适的酸(例如盐酸、硫酸、磷酸或三氟乙酸)处理来除去酰基(例如叔丁氧羰基),例如可通过经催化剂(例如钯碳)氢化或通过用路易斯酸(例如三(三氟乙酸)硼)处理来除去芳基甲氧羰基基团(例如苄氧羰基基团)。伯氨基基团的合适的供选保护基是例如邻苯二甲酰基,其可通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺)或用肼处理来除去。

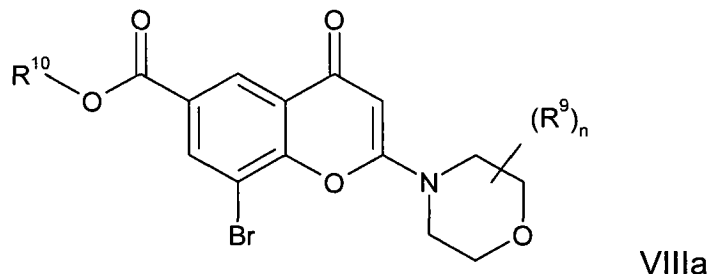
[0544] 羟基的合适的保护基是例如酰基(例如烷基酰基(例如乙酰基)、芳酰基(例如苯甲酰基))或芳基甲基(例如苄基)。以上保护基的脱保护条件必须随保护基的选择而改变。因此,例如,可例如通过用合适的碱(例如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂或氢氧化钠)的水解来除去酰基(例如烷基酰基或芳酰基)。或者,可例如通过经催化剂(例如钯碳)氢化除去芳基甲基例如苄基。

[0545] 羧基的合适的保护基是例如酯化基团,例如甲基或乙基,其可例如通过用碱(例如氢氧化钠)水解来除去,或叔丁基,其可例如通过用酸(例如有机酸例如三氟乙酸)处理来除去,或例如苄基,其可例如通过经催化剂(例如钯碳)氢化来除去。

[0546] 可在合成中的任何方便的阶段、使用化学领域中众所周知的常规技术来除去保护基。

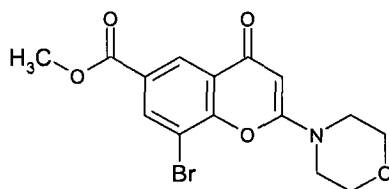
[0547] 本文中定义的某些中间体（例如，式 II、IV、V、VII、VIIIa、VIIIb、X、Xa、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVa、XVI、XVII 的化合物）是新的并且它们作为本发明的另一个特征来提供。例如，式 VIIIa 的化合物（其中， n 、 R^9 和 R^{10} 具有上文中定义的任何一种含义）可用作制备特定的本发明的化合物中的中间体：

[0548]



[0549] 而且，以下化合物可用作制备特定的本发明的化合物中的中间体：

[0550]



[0551] 8-溴-2-吗啉-4-基-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯

[0552] 生物学分析

[0553] 以下分析可用于测定本发明的化合物作为 PI3 激酶抑制剂、作为 MAD-MB-468 细胞中的 phospho AKT(ser473) 的体外抑制剂、作为瑞士无胸腺 nu/nu 小鼠中 phospho AKT(ser473) 的体内抑制剂和作为用人前列腺癌细胞系 PC3 移植的瑞士无胸腺 nu/nu 小鼠中的肿瘤生长的体内抑制剂的作用。

[0554] (a) 体外酶抑制分析

[0555] 使用人重组酶在以激酶 Gl α 为基础的酶活性分析中评估 PI3K β 、PI3K α 、PI3K γ 和 PI3K δ 的抑制。该分析测量在与酶、PIP2 和 ATP 加化合物一起保温后 ATP 的减少。通过加入激酶 Gl α 试剂来确定在该反应结束时的 ATP，其中，Ultra Gl α TM 荧光素酶 (Promega) 使用 ATP 作为底物以催化荧光素的单氧合作用和光的产生。在用激酶-Gl α 试剂测定的荧光和完成的激酶反应中剩下的 ATP 的量之间存在直接关系，且荧光与激酶活性逆向相关。测试了十二种不同的化合物浓度并且绘制了来自 PI3K β 、PI3K α 、PI3K γ 和 PI3K δ 的抑制的原始数据对抑制剂浓度的关系图。

[0556] 方法细节：

[0557] 加入在 100% DMSO 中的化合物以便通过声波分配分析平板。

[0558] 将 PI3K β 加入 Tris 缓冲液 (50mM Tris pH7.4, 0.05% CHAPS, 2.1mM DTT 和 10mM MgCl₂) 中并在加入含有 PIP2 和 ATP 的底物溶液之前使其与化合物预保温 20 分钟。通过加入激酶 Gl α 检测溶液在 80 分钟后结束酶反应。使平板在室温下放置 30 分钟，然后在 Pherastar Instrument (荧光 ATP384 程序) 上读数，于最大孔上调定增益。该分析中 DMSO、ATP 和 PIP2 的最终浓度分别是 1%、8 μ M 和 80 μ M。

[0559] 数据分析

[0560] 使用非线性回归程序包（将原始数据拟合到抑制剂浓度）的拟合对数曲线计算 IC_{50} 值。 IC_{50} 值是抑制 50% 酶活性的试验化合物的浓度。

[0561] (b) 检测 MAD-MB-468 细胞中的 phospho AKT(ser473) 的操作规程

[0562] 通过自动细胞培养机器人 (Selec T) 将 MDA-MB-468 细胞（人乳腺癌 ATCC HTB 132）接种至 Greiner 384 孔黑色平底板中。也可以人工维持细胞并使用多点分液仪 (multidrop) 或 Wellmate 将其接种至平板中。以 1500 细胞 / 孔的量将细胞接种在含有 10% FCS 和 1% 谷氨酰胺的 40 μ l DMEN 中。使细胞平板在 37℃ 保温箱中保温 18 小时。

[0563] 使用回声波分配器将化合物施加到细胞上，回声波分配器分配 n1 量的化合物或 DMSO。在一个板上施加 12 个浓度点范围（从 30 μ M 最高剂量起）的化合物，施加 28 种化合物。每个板有 17 个仅 DMSO 的正对照孔和被施加一定浓度的参考化合物（它们将敲除 (knockout) pAKT 信号）的 16 个负对照孔。

[0564] 使平板在 37℃ 保温 2 小时，通过在通风厨中使用 Wellmate 加入 10 μ l 3.7% 甲醛溶液来固定细胞。

[0565] 为实现固定而停留 30 分钟后，除去固定液和介质并在通风厨中使用 Tecan PW384 板用 Proclin PBS/A 洗涤平板。使用 Wellmate 加入含有 0.5% Tween20 和 1% marvel 的 40 μ l PBS 来阻断和透化 (permeabilise) 孔，并在室温下保温 60 分钟。

[0566] 使用 Tecan PW384 平板洗涤器除去透化和阻断缓冲液，然后使用 Wellmate 加入 20 μ l 第一抗体溶液。第一抗体溶液是兔抗 -phospho AKT Ser 473 (细胞信号技术 (Cell signalling technologies) 目录号 #3787) 在含有 1% marvel (干燥的奶粉) 的 PBS/T 中的 1 : 500 稀释液，将该第一抗体溶液在 4℃ 保温过夜。

[0567] 使用 Tecan PW384 平板洗涤器用磷酸缓冲盐水 + 0.05% (v/v) Polysorbate 20 和 Proclin300 (Supelco) 洗涤平板三次。然后使用 Wellmate 向每个孔中加入 20 μ l 第二抗体溶液并在室温下保温 1 小时。第二抗体溶液是 Alexa Fluor 488 抗 -兔 (Molecular Probes 目录号 A1 1008) 稀释于磷酸缓冲盐水 + 含有 1% marvel 的 0.05% (v/v) Polysorbate20 中的 1 : 1000 稀释液。如上洗涤平板三次，然后向每个孔中加入 20 μ l PBS 并用黑色平板密封物密封平板。

[0568] 尽快在 Acumen 读数器上对平板读数。使用该体系可产生 IC_{50} 值并通过对照孔确定平板的质量。每次都操作参考化合物以监控分析性能。

[0569] (c) 检测瑞士无胸腺 nu/nu 小鼠中 phospho AKT(ser473) 的操作规程

[0570] 可用人前列腺腺癌细胞系 PC3 (ATCC CRL1435) 皮下移植瑞士无胸腺 nu/nu 小鼠以便确定 PI3 激酶抑制剂的抗肿瘤活性。第 0 天，在动物左侧皮下注射于 50% Matrigel™ (BD Biosciences #354234) 中的 1×10^6 细胞。当肿瘤达到 ~ 400-600mm³ 的体积并且处理开始时，将动物随机分成所需大小的组（典型地每处理组 5 只）。结束时获取肿瘤并在液氮中冷冻并保存在 -80℃ 直到分析。

[0571] 于 Fastprep 管中向各肿瘤添加 1ml 裂解缓冲液加磷酸酶抑制剂 Sigma #P2850、Sigma #P5726 (1 : 100 稀释的) 和蛋白酶抑制剂 Sigma #P8340 (1 : 200 稀释的)。在 Fastprep 机器上使肿瘤均化 1 分钟，然后在冰上放置 10 分钟。在冷却的离心机中以 13,000rpm 将样品离心 10 分钟。然后将变清澈的裂解物放入新的试管中，5 μ l 用于进行蛋白质测定分析。所有的肿瘤样品都稀释成相同的浓度以便在 4-15% NuPAGE Bis-Tris 凝

胶 (Invitrogen) 上每一泳道操作 15 μ g (90 分钟、于 140 伏)。随意排列样品以便使最大程度减小凝胶影响。在印迹到硝酸纤维素膜上之后,进行阻断 1 小时,然后与抗体 (与全部 AKT (CST#9272) 或与 phospho AKT-ser 473 (CST #9271)) 的 1 : 500 稀释液一起保温过夜。在于室温下与抗-兔第二连接 HRP 的抗体 (CST#7074) 的 1 : 2,000 稀释液保温 1 小时之前,在 PBST 中三次洗涤印迹。阻断和抗体保温缓冲液是具有 0.05% Polysorbate 的 PBS 中的 5% 干燥奶粉。在 PBS/T 中三次洗涤印迹,然后使用 Pierce West Dura ECL 试剂盒和 ChemiGenius 显示印迹。量化带并对每一样品获得磷酸对总信号的比率。对照取平均值并针对平均的对照值归一各处理样品。

[0572] (d) 检测移植人前列腺癌细胞系 PC3 的瑞士无胸腺 nu/nu 小鼠中肿瘤生长抑制的操作规程

[0573] 可用人前列腺癌细胞系 PC3 (ATCC CRL1435) 皮下移植瑞士无胸腺 nu/nu 小鼠以便确定 PI3 激酶抑制剂的抗肿瘤活性。第 0 天,在动物左侧皮下注射于 50% Matrigel (BDM) 中的 1×10^6 细胞。当肿瘤达到 $\sim 200\text{--}300\text{mm}^3$ 的体积并且处理开始时,将动物随机分成 10-15 只的组。通过口服、静脉内或腹膜内路线在合适的载体中以确定的剂量对动物施加化合物 (和任选的 cyp 抑制剂例如 1-氨基苯并三唑) 2-4 周。通常每周用卡尺测量肿瘤两次并使用椭圆公式 ($\pi/6 \times \text{宽度} \times \text{宽度} \times \text{长度}$) 计算肿瘤的体积。

[0574] 虽然如预期的,式 I 的化合物的药理学性质随着结构变化而变化,但是,总的来说,在一个或多个以上的试验 (a) 和 (b) 中可证明在以下浓度或剂量下式 I 的化合物具有的活性:-

[0575] 试验 (a) :- 对 PI3K β 的 IC_{50} ,在例如 1nM-25 μ M 的范围内;

[0576] 试验 (b) :-MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC_{50} ,在例如 1nM-25 μ M 的范围内;

[0577] 方便地,在一个或多个以上试验 (a) 和 (b) 中特定的本发明的化合物在以下浓度或剂量下具有活性:-

[0578] 试验 (a) :- 对 PI3K β 的 IC_{50} ,在例如 1nM-10 μ M 的范围内;

[0579] 试验 (b) :-MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC_{50} ,在例如 1nM-20 μ M 的范围内;

[0580] 方便地,在一个或多个以上试验 (a)、(b)、(c) 和 (d) 中特定的本发明的化合物在以下浓度或剂量下具有活性:-

[0581] 试验 (a) :- 对 PI3K β 的 IC_{50} ,在例如 1nM-10 μ M 的范围内;

[0582] 试验 (b) :-MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC_{50} ,在例如 1nM-20 μ M 的范围内;

[0583] 试验 (c) :- 对体内 phospho AKT (ser473) 的抑制大于 50%,在例如 1-200mg/kg/天的范围内;

[0584] 试验 (d) :- 异种移植活性,在例如 1-200mg/kg/天的范围内。

[0585] 例如,如实施例 1.00 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的 IC_{50} 是约 2nM;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC_{50} 是约 9nM。

[0586] 例如,如实施例 2.05 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的

IC₅₀ 是约 5nM ;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC₅₀ 是约 17nM。

[0587] 例如,如实施例 3.03 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的 IC₅₀ 是约 9nM ;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC₅₀ 是约 35(37)nM。括号中给出的值是由比用于计算第一个值 (为给定的实施例化合物所引用的值) 更多数量的平行测定计算出的平均 IC₅₀ 值。

[0588] 例如,如实施例 3.04 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的 IC₅₀ 是约 11nM ;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC₅₀ 是约 12nM。

[0589] 例如,如实施例 3.06 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的 IC₅₀ 是约 6nM ;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC₅₀ 是约 9nM。

[0590] 例如,如实施例 3.06a 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的 IC₅₀ 是约 3.7 μ M ;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC₅₀ 是约 13.5 μ M。

[0591] 例如,如实施例 3.06b 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的 IC₅₀ 是约 2nM ;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC₅₀ 是约 5(3)nM。括号中给出的值是由比用于计算第一个值 (为给定的实施例化合物所引用的值) 更多数量的平行测定计算出的平均 IC₅₀ 值。

[0592] 例如,如实施例 3.07 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的 IC₅₀ 是约 29nM ;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC₅₀ 是约 0.58 μ M。

[0593] 例如,如实施例 3.11 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的 IC₅₀ 是约 4nM ;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC₅₀ 是约 27nM。

[0594] 例如,如实施例 4.02 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的 IC₅₀ 是约 4nM ;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC₅₀ 是约 1(2)nM。括号中给出的值是由比用于计算第一个值 (为给定的实施例化合物所引用的值) 更多数量的平行测定计算出的平均 IC₅₀ 值。

[0595] 例如,如实施例 3.13a 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的 IC₅₀ 是约 4.5 μ M ;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC₅₀ 是约 4.3 μ M。

[0596] 例如,如实施例 5.0a 公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中具有活性,对 PI3K β 的 IC₅₀ 是约 5nM ;在试验 (b) 中具有活性,在 MAD-MB-468 细胞中对细胞 phospho AKT (ser473) 的 IC₅₀ 是约 15nM。

[0597] 例如,在实施例中公开的色烯酮化合物在试验 (a) 中于表 A 中所示的水平时具有活性。

[0598] 表 A

[0599]

实施例号	PI3K β 抑制, IC ₅₀ (μ M)
1.00	0.002
1.01	0.001
1.02	0.002
2.00	0.009
2.01	0.007
2.02	0.007
2.03	0.006
2.04	0.004
2.05	0.005
2.06	0.006
2.07	0.005
2.08	0.007
3.00	0.007
3.01	0.006
3.02	0.011
3.03	0.009
3.03a	0.649

[0600]

实施例号	PI3K β 抑制, IC ₅₀ (μ M)
3.03b	0.003
3.04	0.011
3.04a	2.249
3.04b	0.003
3.05	0.006
3.06	0.006
3.06a	3.695
3.06b	0.002
3.07	0.029
3.08	0.011
3.09	0.004
3.10	0.004
3.11	0.004
3.12	0.007 (0.005)*
3.13	0.006
3.13a	4.537
3.13b	0.004
3.14	0.004
3.15	0.01
3.16	0.005
3.17	0.006
3.18	0.01
3.19	0.005
3.20	0.005
3.21	0.114
3.22	0.004
3.23	0.013
3.24	0.006
3.25	0.212
3.26	0.004
3.27	0.009
3.28	0.004
3.29	0.005
3.30	0.004
3.31	0.006

[0601]

实施例号	PI3K β 抑制, IC ₅₀ (μ M)
3.32	0.008
3.33	0.005
3.34	0.004
3.35	0.031
3.36	0.024
3.37	0.012
3.38	0.017
3.39	0.021
3.40	0.043
3.41	0.014
4.01	0.004
4.02	0.004
4.03	0.004
4.04	0.004
4.05	0.008
4.06	0.004
4.07	0.004
4.08	0.005
4.09	0.003
4.10	0.005
4.11	0.002
4.12	0.004
4.13	0.009
4.14	0.004
4.15	0.004
4.16	0.009
4.17	0.005
4.18	0.004
4.19	0.023
4.20	0.005
4.21	0.004
4.22	0.004
4.23	0.003
4.24	0.004
4.25	0.005

[0602]

实施例号	PI3K β 抑制, IC ₅₀ (μ M)
4.26	0.004
5.0a	0.005
5.0b	1.236
5.01	0.008
5.02	0.007
5.03	0.007
6.0	0.005
7.0	0.011
7.0a	3.381
7.0b	0.005
7.01a	0.008
7.01b	4.315
7.02	0.004
8.0	0.003
8.01	0.005
8.02	0.002
9.0	0.005
9.01	0.004
9.01a	17.900
9.01b	0.003
9.02	0.011
9.02a	22.671
9.02b	0.007
9.03	0.064
10.01	0.012
10.02	0.011
10.03	0.009
11.00	0.021

[0603] * 这是由比用于计算第一个值（为给定的实施例化合物所引用的值）更多数量的平行测定计算出的平均 IC₅₀ 值。

[0604] 根据本发明的另一个方面，提供药物组合物，其包含与药学上可接受的稀释剂或载体结合的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0605] 本发明的组合物可以是适合口服（例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散散剂或颗粒剂、糖浆剂或酞剂）、适合局部使用（例如作为乳膏、软膏、凝胶、或水性或油性溶液剂或混悬剂）、吸入给药（例如作为细碎的散剂或液态气溶胶）、吹入给药（例如作为细碎的散剂）或胃肠外给药（例如作为用于静脉内、皮下、腹膜内或肌肉内给药的无菌的水性或油性溶液剂）或作为用于直肠给药的栓剂的形式。

[0606] 可使用本领域中众所周知的常规药物赋形剂、通过常规程序来获得本发明的组合物。因此,预定用于口服的组合物可含有例如一种或多种着色剂、甜化剂、调味剂和 / 或保存剂。

[0607] 与一种或多种赋形剂混合以产生单一剂型的活性成分的量必须根据被治疗的主体和给药的具体途径而变化。例如,预定用于给人口服给药的制剂将通常含有与适当的和方便量的赋形剂混合的例如 1mg 至 1g 活性药剂(更适合地 1 至 250mg、例如 1 至 100mg), 赋形剂的量可在总的组合物的约 5 至约 98 重量%范围内变化。

[0608] 用于治疗或预防性目的的式 I 的化合物的剂量大小当然将根据病状的性质和严重性、动物或病人的年龄和性别以及给药途径而变化(根据众所周知的医学原理)。

[0609] 在将式 I 的化合物用于治疗或预防性目的中,其通常将以这样的方式给药,使得接受例如 1mg/kg 至 100mg/kg 体重的每日剂量,(如果需要)分剂量给予。通常,当采用胃肠外途径时,将给药较低的剂量。因此,例如,对于静脉内给药,通常将使用例如 1mg/kg 至 25mg/kg 体重范围内的剂量。类似地,例如,对于吸入给药,将使用例如 1mg/kg 至 25mg/kg 体重范围内的剂量。然而,优选口服,特别是片剂形式。典型地,单位剂型将含有约 10mg 至 0.5g 本发明的化合物。

[0610] 如上所述,已知 PI 3- 激酶通过介导癌细胞和其它细胞的增殖、介导生血管事件和介导癌细胞的运动性、迁移和侵袭力的作用中的一种或多种而有助于肿瘤生成。我们已发现,本发明的色烯酮衍生物具有有效的抗肿瘤活性,认为该活性是通过抑制一种或多种涉及信号转导步骤的 I 类 PI 3- 激酶(例如 Ia 类 PI 3- 激酶和 / 或 Ib 类 PI 3- 激酶)来获得,所述信号转导步骤导致肿瘤细胞的增殖和存活以及转移性肿瘤细胞的侵袭力和迁移能力。

[0611] 因此,本发明的衍生物作为抗肿瘤药是有价值的,特别地作为哺乳动物癌细胞的增殖、存活、运动性、传播和侵袭力的选择性抑制剂,导致肿瘤生长和存活的抑制和转移性肿瘤生长的抑制。特别地,本发明的色烯酮衍生物作为抗增殖和抗侵袭药在实体瘤疾病的防范和 / 或治疗中是有价值的。特别地,本发明的化合物预期可用于预防或治疗对一种或多种涉及信号转导步骤的 PI 3- 激酶(例如 Ia 类 PI 3- 激酶和 / 或 Ib 类 PI 3- 激酶)的抑制敏感的那些肿瘤,所述信号转导步骤导致肿瘤细胞的增殖和存活以及转移性肿瘤细胞的迁移能力和侵袭力。而且,本发明的化合物预期可用于预防或治疗单独或部分通过 PI 3- 激酶(例如 Ia 类 PI 3- 激酶和 / 或 Ib 类 PI 3- 激酶)的抑制来介导的那些肿瘤,即,化合物可用于在需要此类治疗的温血动物内产生 PI 3- 激酶抑制作用。

[0612] 如上文中所述,PI 3- 激酶的抑制剂应该对以下疾病的治疗具有治疗价值:例如乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌;胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肠胃组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌;和白血病[包括急性淋巴细胞性白血病(ALL)和慢性粒细胞性白血病(CML)]、多骨髓瘤和淋巴瘤。

[0613] 根据本发明的另一个方面,提供用作温血动物例如人的药物的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0614] 根据本发明的另一个方面,提供用于在温血动物例如人的体内产生抗增殖作用的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0615] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供在防范和 / 或治疗实体瘤疾病中在温血动物例如人内用作抗侵袭性药的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0616] 根据本发明的另一个方面,提供如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐用于在温血动物例如人的体内产生抗增殖作用的用途。

[0617] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐用于生产用于在温血动物例如人的体内产生抗增殖作用的药物的用途。

[0618] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于在防范和 / 或治疗实体瘤疾病中在温血动物例如人内用作抗侵袭性药的药物中的用途。

[0619] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供在需要此类治疗的温血动物例如人的体内产生抗增殖作用的方法,所述方法包括向所述动物给药有效量的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0620] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供通过防范和 / 或治疗实体瘤疾病在需要此类治疗的温血动物例如人的体内产生抗侵袭作用的方法,所述方法包括向所述动物给药有效量的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0621] 根据本发明的另一个方面,提供用于预防或治疗温血动物例如人内癌症的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0622] 根据本发明的另一个方面,提供如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于预防或治疗温血动物例如人癌症的药物中的用途。

[0623] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供预防或治疗需要此类治疗的温血动物例如人内癌症的方法,所述方法包括向所述动物给药有效量的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0624] 根据本发明的另一个方面,提供如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于预防或治疗温血动物例如人内实体瘤疾病的药物中的用途。

[0625] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供预防或治疗需要此类治疗的温血动物例如人内实体瘤疾病的方法,所述方法包括向所述动物给药有效量的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0626] 根据本发明的另一个方面,提供用于预防或治疗对涉及信号转导步骤的 PI 3- 激酶 (例如 Ia 类酶和 / 或 Ib 类 PI 3- 激酶) 的抑制敏感的那些肿瘤的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,所述信号转导步骤导致肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭力和迁移能力。

[0627] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于预防或治疗对涉及信号转导步骤的 PI 3- 激酶 (例如 Ia 类酶和 / 或 Ib 类 PI 3- 激酶) 的抑制敏感的那些肿瘤的药物中的用途,所述信号转导步骤导致肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭力和迁移能力。

[0628] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供用于预防或治疗对涉及信号转导步骤的 PI 3- 激酶 (例如 Ia 类酶和 / 或 Ib 类 PI 3- 激酶) 的抑制敏感的那些肿瘤的方法,所述信

号转导步骤导致肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭力和迁移能力,所述方法包括向所述动物给药有效量的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0629] 根据本发明的另一个方面,提供用于提供 PI 3- 激酶抑制作用(例如 Ia 类 PI 3- 激酶或 Ib 类 PI 3- 激酶抑制作用)的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0630] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于提供 PI 3- 激酶抑制作用(例如 Ia 类 PI 3- 激酶或 Ib 类 PI 3- 激酶抑制作用)的药物中的用途。

[0631] 根据本发明的另一个方面,还提供用于提供 PI 3- 激酶抑制作用(例如 Ia 类 PI 3- 激酶或 Ib 类 PI 3- 激酶抑制作用)的方法,所述方法包括给药有效量的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0632] 如上文中所述,本发明的某些化合物抗 Ia 类 PI 3- 激酶的效力比抗 Ib 类 PI 3- 激酶或抗 EGF 受体酪氨酸激酶、VEGF 受体酪氨酸激酶或 Src 非受体酪氨酸激酶的效力高很多。此类化合物具有足够的抗 Ia 类 PI 3- 激酶的效力,使得可以以足以抑制 Ia 类 PI 3- 激酶、同时显示极小的抗 Ib 类 PI 3- 激酶或抗 EGF 受体酪氨酸激酶、VEGF 受体酪氨酸激酶或 Src 非受体酪氨酸激酶的活性的量使用这些化合物。此类化合物可用于选择性抑制 Ia 类 PI 3- 激酶并可用于有效地治疗例如 Ia 类 PI 3- 激酶驱动的肿瘤。

[0633] 根据本发明的该方面,提供用于提供选择性的 Ia 类 PI 3- 激酶抑制作用的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0634] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于提供选择性的 Ia 类 PI 3- 激酶抑制作用的药物中的用途。

[0635] 根据本发明的另一个方面,还提供用于提供选择性的 Ia 类 PI 3- 激酶抑制作用的方法,所述方法包括给药有效量的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0636] “选择性的 Ia 类 PI 3- 激酶抑制作用”表示式 I 的色烯酮衍生物抗 Ia 类 PI 3- 激酶的效力高于抗其它激酶的效力。特别地,本发明的一些化合物抗 Ia 类 PI 3- 激酶的效力高于抗其它激酶例如受体或非受体酪氨酸激酶或丝氨酸 / 苏氨酸激酶的效力。例如,本发明的选择性的 Ia 类 PI 3- 激酶抑制剂抗 Ia 类 PI 3- 激酶的效力比抗其它激酶的效力高至少 5 倍、方便地至少 10 倍、更方便地至少 100 倍。

[0637] 根据本发明的另一个特征,提供用于治疗乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0638] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供用于治疗胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肠胃组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈颈癌和外阴癌和治疗白血病(包括 ALL 和 CML)、多骨髓瘤和淋巴瘤的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0639] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌的药物中的用途。

[0640] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肠胃组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌和治疗白血病(包括 ALL 和 CML)、多骨髓瘤和淋巴瘤的药物中的用途。

[0641] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供用于治疗需要此类治疗的温血动物例如人内的乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌的方法,所述方法包括给药有效量的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0642] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供用于治疗需要此类治疗的温血动物例如人内的胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肠胃组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌和治疗白血病(包括 ALL 和 CML)、多骨髓瘤和淋巴瘤的方法,所述方法包括给药有效量的如上文中定义的式 I 的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0643] 如上文中所述,可部分通过一种或多种在给药式 I 的化合物之后在人体或动物体内形成的代谢物来发挥式 I 的化合物的体内作用。

[0644] 本发明的特定的化合物抗 PI 3- 激酶 β 的效力高于抗其它 I 类 PI 3- 激酶同工型例如 α 、 γ 和 δ 的效力。

[0645] 因此,本发明还提考虑抑制病人磷酸肌醇 3- 激酶 β 的方法,该方法包括向病人给药一定量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其有效地抑制病人的磷酸肌醇 3- 激酶 β 。

[0646] 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐是 PI 3- 激酶的抑制剂,对各种其它病状也具有潜在的治疗用途。例如,PI 3- 激酶在促进血管树 (vascular tree) 的平滑肌(即血管平滑肌细胞)增生 (Thyberg, 1998, European Journal of Cell Biology 76(1):33-42) 和肺的平滑肌(即气管平滑肌细胞)增生 (Krymskaya, V. P., BioDrugs, 2007. 21(2):85-95) 中起重要作用。血管平滑肌细胞的过度增生在动脉粥样硬化斑的形成和侵入性血管程序之后的新内膜 (neointima) 增生的发展中起重要作用, Schwartz 等人, 1984, Progress in Cardiovascular Disease 26:355-372; Clowes 等人, 1978, Laboratory Investigations 39:141-150。而且,气管平滑肌细胞的过度增生导致在哮喘和慢性支气管炎的背景下发展 COPD(慢性阻塞性肺病)。PI 3- 激酶活性的抑制剂因此可用于预防血管再狭窄、粥样硬化和 COPD。

[0647] PI 3- 激酶还在调节肿瘤细胞中和这些细胞经历细胞程序死亡生长的倾向中起重要作用 (Sellers 等人, 1999, The Journal of Clinical Investigation 104:1655-1661)。此外,通过脂质磷酸酶 PTEN 进行的 PI 3- 激酶脂质产物 PI(3,4,5)P3 和 PI(3,4)P2 的非受控的调节在许多人内恶性肿瘤的进程中起重要作用 (Leivers 等人, 1999, Current Opinion in Cell Biology 11:219-225)。磷酸肌醇 3- 激酶 β (PI3K β) 同工型的具体作用已在这些类型的癌症中有描述 (Jia S 等人, 2008, Nature 454(7205):vv6-9; Wee 等人, 2008, PNAS 105(35):13057-62)。因此,式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐(是 PI 3- 激酶的抑制剂)可用于治疗人内的肿瘤 (neoplasm)。

[0648] PI 3- 激酶在白血球功能 (Fuller 等人, 1999, The Journal of Immunology

162(11):6337-6340;Eder 等人,1998, The Journal of Biological Chemistry 273(43):28025-31) 和淋巴细胞功能 (Vicente-Manzanares 等人,1999, The Journal of Immunology 163(7):4001-4012) 中也起重要作用。例如,白血球附着于发炎的内皮涉及通过 PI 3- 激酶依赖性信号过程激活内源白血球整联蛋白。而且,嗜中性白细胞的氧化性爆发集落 (Nishioka 等人,1998, FEBS Letters 441(1):63-66 和 Condliffe, A.M., 等人, Blood, 2005. 106(4):1432-40) 和细胞骨架重组 (Kirsch 等人,1999, Proceedings National Academy of Sciences USA 96(11):6211-6216) 似乎涉及 PI 3- 激酶信号传导。嗜中性白细胞迁移和定向运动也依赖于 PI 3- 激酶活性 (Camps, M. 等人, Nat Med, 2005. 11(9):p. 936-43 和 Sadhu, C 等人, J Immunol, 2003. 170(5):2647-54)。因此, PI 3- 激酶的抑制剂可用于减少白血球在发炎位点的附着和激活并因此可用于治疗急性和 / 或慢性炎症病症。PI 3- 激酶还在淋巴细胞增生和激活中起重要作用, Fruman 等人, 1999, Science 283(5400):393-397。考虑到淋巴细胞在自身免疫疾病中的重要作用, 可使用 PI 3- 激酶活性抑制剂治疗此类病症。

[0649] 上文中定义的抗癌治疗可用作单独的疗法或者可包括除了本发明的化合物以外的常规的外科手术或放射疗法或化学疗法。此类化学疗法可包括一种或多种以下种类的抗肿瘤药:-

[0650] (i) 其它抗增殖的 / 抗肿瘤药物和它们的组合, 如医学肿瘤学中使用的, 例如烷基化剂 (例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲); 抗代谢物 (例如吉西他滨和抗叶酸剂例如氟嘧啶 (如 5- 氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、氨甲喋呤、阿糖胞苷和羟基脲); 抗肿瘤抗生素 (例如蒽环类抗生素如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 -C、放线菌素 D 和光辉霉素); 抗有丝分裂药 (例如长春花属生物碱 (如长春新碱、长春花碱、长春地辛和长春瑞滨) 和紫杉烷 (如紫杉酚和泰索帝) 和 polo 激酶抑制剂); 和拓扑异构酶抑制剂 (例如表鬼臼毒素 (如依托泊苷和替尼泊苷)、安吡啶、托泊替康和喜树碱)

[0651] (ii) 细胞生长抑制药例如抗雌激素 (例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和呋啉昔芬)、抗雄激素 (例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂 (例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素 (例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂 (例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑和依西美坦) 和 5 α - 还原酶的抑制剂例如非那雄胺。

[0652] (iii) 抗侵袭药【例如 c-Src 激酶家族抑制剂 (如 4-(6- 氯 -2,3- 亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙氧基]-5- 四氢吡喃 -4- 基氧基喹唑啉 (AZD0530; 国际专利申请 WO 01/94341)、N-(2- 氯 -6- 甲基苯基)-2-{6-[4-(2- 羟基乙基) 哌嗪 -1- 基]-2- 甲基嘧啶 -4- 基氨基} 噻唑 -5- 甲酰胺 (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) 和伯舒替尼 (bosutinib) (SKI-606)) 和金属蛋白酶抑制剂 (如马马司他、尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能的抑制剂或类肝素酶的抗体)】;

[0653] (iv) 生长因子功能的抑制剂: 例如此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体 (例如抗 -erbB2 抗体曲妥单抗 [HerceptinTM]、抗 -EGFR 抗体帕尼单抗 (panitumumab)、抗 -ERBB1 抗体西妥昔单抗 [Erbix, C225] 和由 Stern 等人, Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, 第 11-29 页公开的任意生长因子或生

长因子受体单抗)；此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂，例如表皮生长因子家族的抑制剂（例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂例如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺（吉非替尼 (gefitinib), ZD 1839）、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺（埃罗替尼 (erlotinib), OSI-774）和 6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺 (CI 1033)、erbB2 酪氨酸激酶抑制剂（例如拉帕替尼 (lapatinib)）；肝细胞生长因子家族的抑制剂；胰岛素生长因子家族的抑制剂；源自血小板的生长因子家族的抑制剂例如伊马替尼 (imatinib) 和/或尼罗替尼 (nilotinib) (AMN107)；丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂（例如 Ras/Raf 信号抑制剂例如法尼基转移酶抑制剂，例如索拉非尼 (sorafenib) (BAY 43-9006)、替吡法尼 (tipifarnib) (R1 15777) 和洛那法尼 (lonafarnib) (SCH66336))、通过 MEK 和/或 AKT 激酶的细胞信号的抑制剂、c-kit 抑制剂、abl 激酶抑制剂、PI 3 激酶抑制剂、Plt3 激酶抑制剂、CSF-1R 激酶抑制剂、IGF 受体（胰岛素类生长因子）激酶抑制剂；极光激酶抑制剂（例如 AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528 和 AX39459）和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂例如 CDK2 和/或 CDK4 抑制剂；

[0654] (v) 抗血管药例如抑制血管内皮生长因子的作用的那些【例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 (Avastin™) 和例如 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂（例如凡德他尼 (vandetanib) (ZD6474)、瓦他拉尼 (vatalanib) (PTK787)、舒尼替尼 (sunitinib) (SU11248)、阿西替尼 (axitinib) (AG-013736)、帕唑帕尼 (pazopanib) (GW 786034) 和 4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉 (AZD2171; WO 00/47212 中的实施例 240)、化合物例如国际专利申请 W097/22596、W0 97/30035、W0 97/32856 和 W0 98/13354 中公开的那些、和通过其它机制起作用的化合物（例如利诺胺、整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂和血管抑素 (angiostatin)）】；

[0655] (vi) 血管破坏药例如 Combretastatin A4 和国际专利申请 W0 99/02166、W0 00/40529、W0 00/41669、W0 01/92224、W0 02/04434 和 W0 02/08213 中公开的化合物；

[0656] (vii) 内皮素受体拮抗剂，例如赛博特坦 (zibotentan) (ZD4054) 或阿曲生坦；

[0657] (viii) 反义疗法，例如针对以上所列目标的那些，例如 ISIS 2503（一种抗-ras 反义）；

[0658] (ix) 基因治疗方法，包括例如代替异常的基因例如异常的 p53 或异常的 BRCA1 或 BRCA2 的方法、GDEPT（基因定向的酶前药疗法）法例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些、和增加病人对化疗或放射疗法耐受性的方法例如多药物抗性基因疗法；和

[0659] (x) 免疫疗法，包括例如增加病人肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内法（例如转染细胞因子例如白介素 2、白介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子）、降低 T-细胞无反应性的方法、使用转染的免疫细胞例如细胞因子转染的树状细胞的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗个体基因型抗体的方法。

[0660] 根据本发明的该方面，提供适用于治疗癌症的组合，所述组合包含如上文中定义的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐和任意一种以上 (i)-(ix) 下所列的抗肿瘤药。

[0661] 因此，在本发明的另一个方面，提供与选自上文中 (i)-(ix) 下所列的一种的抗肿瘤药组合的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0662] 在本发明的另一个方面,提供适用于治疗癌症的组合,所述组合包含如上文定义的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐和任意一种以上 (i) 下所列的抗肿瘤药。

[0663] 在本发明的另一个方面,提供适用于治疗癌症的组合,所述组合包含如上文定义的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐和紫杉烷例如紫杉酚或泰索帝(方便地泰索帝)。

[0664] 本文中,使用术语“组合”时,应该理解这是指同时、独立地或连续地给药。在本发明的一个方面,“组合”指同时给药。在本发明的另一个方面,“组合”指独立地给药。在本发明的另一个方面,“组合”指连续地给药。在连续地或单独地给药时,给药第二组分的延迟不应降低组合的有利作用。

[0665] 根据本发明的另一个方面,提供药物组合物,其包含与选自上文中 (i)-(ix) 下所列的一种的抗肿瘤药组合的并与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0666] 根据本发明的另一个方面,提供用于治疗癌症的药物组合物,其包含与选自上文中 (i)-(ix) 下所列的一种的抗肿瘤药组合的并与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0667] 根据本发明的另一个特征,提供与选自上文中 (i)-(ix) 下所列的一种的抗肿瘤药组合的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于温血动物例如人内的癌症的药物中的用途。

[0668] 因此,在本发明的附加的特征中,提供治疗需要此类治疗的温血动物例如人内的癌症的方法,所述方法包括向所述动物给药有效量的与选自上文中 (i)-(ix) 下所列的一种的抗肿瘤药组合的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0669] 根据在本发明的另一个方面,提供包含与选自上文中 (i)-(ix) 下所列的一种的抗肿瘤药组合的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒。

[0670] 根据本发明的另一个方面,提供试剂盒,其包含:

[0671] a) 第一单位剂型的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐;

[0672] b) 第二单位剂型的选自上文中 (i)-(ix) 下所列的一种的抗肿瘤药;和

[0673] c) 用于容纳所述第一和第二剂型的容器装置。

[0674] 虽然式 I 的化合物主要作为用于温血动物(包括人)的治疗剂是有价值的,但是,它们还可用于(无论何时需要它们)抑制包括 PI 3- 激酶 β 的 I 类 PI 3- 激酶(特别地 Ia 类 PI 3- 激酶和/或 Ib 类 PI 3- 激酶、更特别地 Ia 类 PI 3- 激酶)的作用。因此,它们可用作用于开发新型生物试验和研究新型药理学试剂的药理学标准。

[0675] 现在以下的实施例说明本发明,其中,普遍地:

[0676] (i) 除非另外指出,在环境温度(即 17-25°C 范围中)下和惰性气体(例如氮气)气氛下实施操作;

[0677] (ii) 通过旋转蒸发或利用 Genevac 设备在真空中实施蒸发并且在通过过滤除去残留固体后实施后处理程序;

[0678] (iii) 在使用得自 Merck, Darmstad, Germany 的预先包装的 Merck 正相 Si60 氧化硅柱体(粒度测定:15-40 或 40-63 μ m)的自动 Armen Glider Flash:Spot II Ultimate(Armen Instrument, S aint-Ave, France)上进行急骤层析纯化;

[0679] (iv) 在 Waters 仪器(600/2700 或 2525)上进行制备型层析,所述仪器上安装了

ZMD 或 ZQ ESCi 质谱仪和 Waters X-Terra 或 Waters X-Bridge 或 Waters SunFire 反相柱 (C-18, 5 微米氧化硅, 直径 19mm、长度 100mm、流速 40mL/ 分钟), 所述层析使用极性逐渐降低的水 (含 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的混合物作为洗脱剂;

[0680] (v) 得率 (当出现时) 不一定是可获得的最大值;

[0681] (vi) 普遍地, 通过核磁共振 (NMR) 光谱学确定式 I 的终产物的结构; 在 δ 刻度上测定 NMR 化学位移值【使用 Bruker Avance 500 (500MHz) 仪器测定质子磁共振波谱】; 除非另外指出, 测量在环境温度下进行; 使用以下缩写: s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; dd, 双峰的双峰; ddd, 双峰的双峰的双峰; dt, 三重峰的双峰; bs, 宽信号;

[0682] (vii) 普遍地, 也通过在液相色谱分析之后质谱分析 (LCMS) 表征式 I 的终产物; 使用 Waters Alliance HT (2790 & 2795) 进行 LCMS, Waters Alliance HT (2790 & 2795) 上安装了 ZQ ESCi 或 ZMD ESCi 质谱仪和 XBridge 5 微米 C-18 柱 (2.1×50mm), 流速 2.4mL/ 分钟, 使用 95% A+5% C 至 95% B+5% C 的溶剂体系经历 4 分钟的时间, 其中 A = 水、B = 甲醇、C = 1 : 1 甲醇 : 水 (含 0.2% 碳酸铵);

[0683] (viii) 中间体通常不充分地表征, 且通过薄层层析、质谱、HPLC 和 / 或 NMR 分析评估纯度;

[0684] (ix) 通过将结晶材料的样品安装于 Bruker 单晶硅 (SSC) 圆片固定架上并在显微镜载片的帮助下将样品铺展成薄层来测定 X- 射线粉末衍射光谱 (使用 Bruker D4 Analytical Instrument)。以每分钟 30 转数旋转样品 (以提高计数统计) 并用在 40kV 和 40mA 条件下操作的铜长 - 细聚焦管产生的波长为 1.54198 埃的 X- 射线照射。使对准的 X- 射线源通过自动可变分散缝 (设定在 V20) 且引导反射的辐射通过 5.89mm 防散射缝隙和 9.55mm 检测器缝。在 2° 至 40° 2θ ($\theta - \theta$ 模式) 范围内, 每 0.00570° 2θ 增量 (持续扫描模式) 使样品曝露 0.03 秒。运行时间是 3 分钟 36 秒。仪器安装了位置敏感检测器 (Lynxeye)。通过用 Diffrac+ 软件操作的 Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation 进行采集控制和数据。X- 射线粉末衍射领域的技术人员将认识到, 峰的相对强度会受到例如尺寸大于 30 微米的粒子和非统一的纵横比 (aspect ratio) (其可影响样品的分析) 的影响。技术人员还将认识到, 反射的位置会受到样品在衍射计中所在位置处的精确高度和衍射计的零点校准的影响。样品的表面平面性也会具有小的影响。因此, 所示衍射图数据不应当作绝对的值;

[0685] (x) 使用 TA Instruments Q1000 DSC 仪器进行差示扫描量热法。典型地, 以恒定的每分钟 10°C 的加热速率、在 25 至 300°C 的温度范围内加热容纳在安装盖子的标准铝盘中的小于 5mg 的物质。以 50mL/ 分钟的流速使用氮气吹扫气; 和

[0686] (xi) 使用以下缩写:

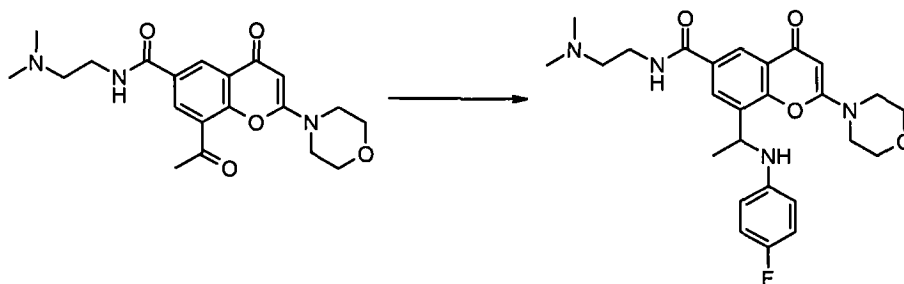
[0687]

aq.	水性的
CDCl ₃	氘氯仿
CHCl ₃	氯仿
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	N-乙基-N-异丙基丙-2-胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DSC	差示扫描量热法
DTAD	(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯
EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
Ether	乙醚
%ee	%对映体过量
[0688]	
HOPO	2-羟基-吡啶 N-氧化物
IPA	异丙醇
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MTBE	甲基叔丁基醚
NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
sat.	饱和的
sol.	溶液
THF	四氢呋喃
TEA	三乙胺
TBTU	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲 鎓四氟硼酸盐
TSTU	2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓 四氟硼酸盐。

[0689] 实施例 1.00

[0690] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

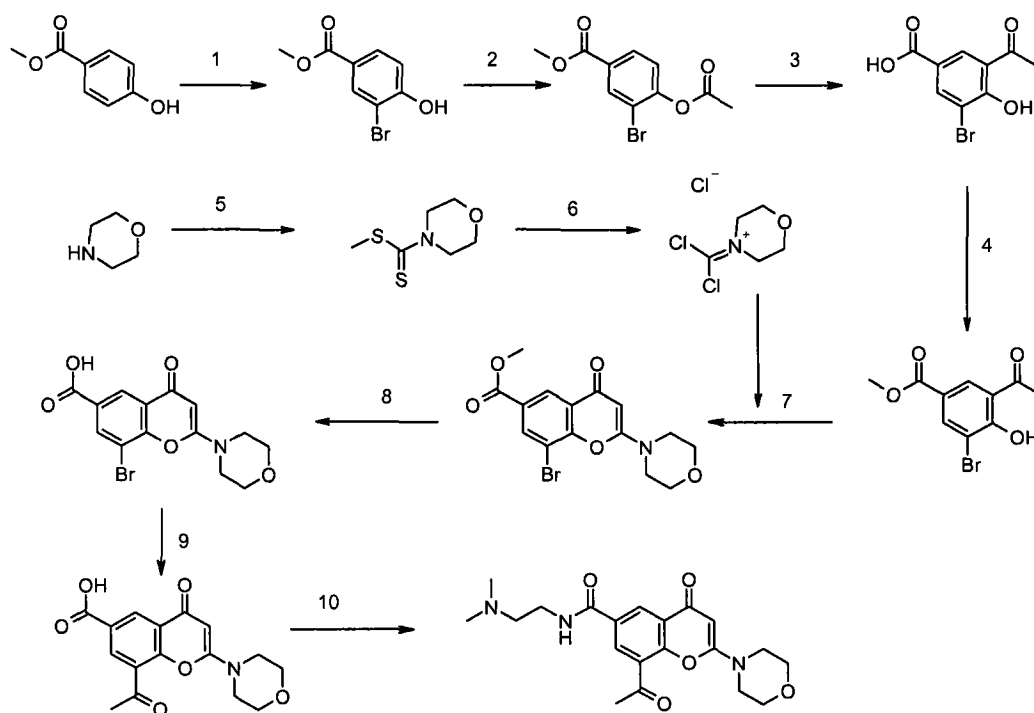
[0691]



[0692] 在氮气下于 10℃ 下将氯化钛 (IV) (0.129mL, 0.13mmol) 加入 8-乙酰基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (100mg, 0.26mmol)、4-氟苯胺 (0.042mL, 0.44mmol) 和三乙胺 (0.108mL, 0.77mmol) 在 DCM (2mL) 中的搅拌悬浮液中。在 23℃ 下将所得溶液搅拌 2 天。加入饱和的碳酸钠溶液并用 DCM 提取。有机相用水和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩以提供粗制亚胺。用 DCM 和 MeOH 稀释亚胺并加入乙酸 (0.030mL, 0.52mmol) 和氰基硼氢化钠 (32.4mg, 0.52mmol)。所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。加入碳酸钠溶液并用 DCM 提取。有机相用水和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩至干。通过急骤层析纯化粗产品, 所述层析在硅胶上进行、用含 5% 甲醇的 DCM 洗脱, 随后用含 5% 甲醇氨 (methanolic ammonia) (7N) 的 DCM 洗脱。将溶剂蒸发至干, 且在制备型 HPLC 上进行第二次纯化, 使用 Waters X-Terra 反相柱 (C-18, 5 微米氧化硅, 直径为 19mm, 长度为 100mm, 流速为 40mL/分钟) 和极性逐渐减小的水 (含有 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的混合物作为洗脱剂。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供白色固体, 在 MTBE 中将该白色固体磨碎, 然后在真空下干燥以提供 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (73.0mg, 58.6%)。质谱: $M+H^+$ 483。核磁共振光谱: (CDCl₃) 1.60 (d, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.50 (t, 2H), 3.45-3.58 (m, 6H), 3.79-3.89 (m, 4H), 4.02 (bs, 1H), 4.88-4.98 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.40 (dd, 2H), 6.81 (dd, 2H), 6.91 (bs, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.34 (d, 1H)。

[0693] 按照如下制备用作原料的 8-乙酰基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺:-

[0694]



[0695] 步骤 1

[0696] 在氮气和 0℃ 下向 4-羟基苯甲酸甲酯 (180g, 1183mmol) 在 DCM (3L) 中的搅拌悬浮液中滴加溴 (64mL, 1242mmol), 且使反应混合物在室温下搅拌 36 小时。然后, 在保持温度为约 15℃ 的同时加入硫代硫酸钠溶液 (500mL, 10% 的溶液), 随后加入 MeOH (250mL)。用水、然后用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩至干, 以提供白色固体状的 3-溴-4-羟基苯甲酸甲酯 (290g)。质谱: $[M-H]^-$ 229。

[0697] 步骤 2

[0698] 向 3-溴-4-羟基苯甲酸甲酯 (270g, 1168mmol) 在 DCM (1.5L) 中的搅拌悬浮液中加入吡啶 (150mL)。然后在室温和氮气下滴加乙酰氯 (87mL, 1227mmol)。使该混合物在室温下搅拌 2 小时。然后加入水 (1L), 随后加入 HCl 2N 直到 pH 为 1。随后, 用水和盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥、过滤并蒸发至干, 以提供白色粉末状的 4-乙酰氧基-3-溴苯甲酸甲酯 (300g, 94%)。核磁共振光谱: (DMSO-d₆) 2.34 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H)。

[0699] 步骤 3

[0700] 向 4-乙酰氧基-3-溴苯甲酸甲酯 (150g, 549.3mmol) 中加入三氯化铝 (220g, 1647.9mmol) 并在没有溶剂的情况下于 140℃ 下将该混合物加热 3h。冷却至室温后, 立即粉碎该固体并在搅拌下小心地将其加入水 (1.5L) 中。然后加入 HCl (250mL, 12N) 并使搅拌维持 30 分钟。通过过滤收集所得固体, 用水 (2×2L) 洗涤固体并干燥过夜以提供黄色粉末状的 3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸 (120g, 84%)。质谱: $[M-H]^-$ 258。

[0701] 步骤 4

[0702] 在氮气下向 3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸 (240g, 926mmol) 在 MeOH (2L) 中的搅拌悬浮液中滴加二氯化硫 (68mL, 926.5mmol), 在 80℃ 将混合物加热 3h。将反应混合物冷却至室温、浓缩、用 DCM 稀释。有机层用盐水洗涤、经硫酸镁干燥、过滤并浓缩以提供粗制化合物, 在氧化硅上、用 70% DCM (于石油醚中) 洗脱来纯化该粗制化合物。将溶剂蒸发至干以

提供白色粉末状的 3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯 (108g, 42.7%) : 质谱 : $[M-H]^-$ 229.

[0703] 步骤 5

[0704] 在氮气下向吗啉 (201mL, 2295mmol) 在水 (2L) 中的搅拌溶液中加入二硫化碳 (0.138L, 2295.67mmol)。然后, 滴加氢氧化钠 (96g, 2410mmol 于 1L 水中的溶液)。所得混合物在室温下搅拌 1h, 然后用冰浴冷却至 5℃ 并滴加硫酸二甲酯 (217mL, 2295mmol)。混合物在室温下搅拌 1h, 通过过滤收集所得固体, 用水 (2×1L) 洗涤该固体并在真空下于 50℃ 经五氧化二磷干燥以得到吗啉-4-二硫代甲酸甲酯 (360g, 88%)。核磁共振光谱 : (CDCl₃) : 2.68 (s, 3H), 3.71-3.84 (m, 4H), 4.02 (bs, 2H), 4.30 (bs, 2H)。

[0705] 步骤 6

[0706] 在 2h 时间内鼓泡氯气 (455g, 6417mmol) 通过吗啉-4-二硫代甲酸甲酯 (170g, 959mmol) 在 DCM (1.5L) 中的溶液, 同时保持温度为约 10-15℃。完成氯气添加后, 维持另外的 1.5 小时的搅拌, 同时发生沉淀。然后, 使氮气通过混合物达 30 分钟。在氮气下通过过滤收集固体, 用 DCM 洗涤并在冰箱中保存于氮气下。由此得到白色吸湿性固体状的 4-(二氯亚甲基)吗啉-4-鎓氯化物 (180g, 92%)。

[0707] 步骤 7

[0708] 在氮气下向 3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯 (106g, 388mmol) 在甲苯 (1L) 中的搅拌溶液中滴加 (二乙基氧鎓)三氟硼酸盐 (0.201L, 1630mmol)。在室温下搅拌所得溶液过夜, 然后加入 4-(二氯亚甲基)吗啉-4-鎓氯化物 (143g, 698mmol) 并将混合物在 90℃ 加热 12h。冷却至室温后, 立即加入二乙醚 (1.5L) 并通过过滤收集固体。然后, 将该固体悬浮于 MeOH (1L) 中, 并在 50℃ 将混合物加热 2h。

[0709] 冷却至室温后, 通过过滤收集固体, 然后溶解在 DCM (1L) 中并用水和饱和的碳酸氢钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥、过滤并蒸发至干以提供灰白色固体状的 8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (68.0g, 47.6%)。质谱 : $M+H^+$ 368。该中间体也可通过替代的路线 (见下文) 来制备。

[0710] 步骤 8

[0711] 向 8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.6g, 4.35mmol) 溶解在 MeOH (30mL) 中的搅拌悬浮液中加入氢氧化钠 (4.35mL, 8.69mmol)。在 23℃ 下将所得悬浮液搅拌 16h。用水稀释混合物并用 HCl 2N 将 pH 调节至 3。通过过滤收集沉淀物、用水洗涤并经五氧化二磷干燥过夜以提供米色固体状的 8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (1.30g, 84%)。质谱 : $M+H^+$ 356。

[0712] 步骤 9

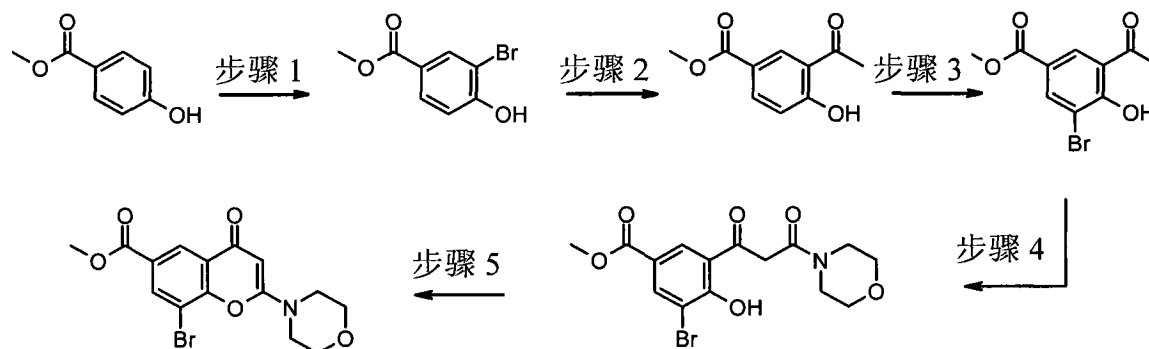
[0713] 向 8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (215mg, 0.61mmol) 和三丁基 (1-乙氧基乙烯基)锡 (0.226mL, 0.67mmol) 在 1,4-二氧六环 (5mL) 中的搅拌混合物中加入双 (三苯基膦)合二氯化钯 (II) (12.78mg, 0.02mmol) 并用氮气净化该混合物。在 100℃ 下将所得混合物搅拌 3h。加入 HCl 2N (0.5mL) 并在 50℃ 将反应混合物搅拌 25 分钟, 然后让其冷却至室温并在真空下浓缩。用二乙醚和戊烷稀释产物以提供固体, 通过过滤收集该固体并用乙醚 / 戊烷洗涤以提供米色固体状的 8-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (200mg, 104%)。质谱 : $M+H^+$ 318。

[0714] 步骤 10

[0715] 在室温下向 8-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (470mg, 1.48mmol) 在 DCM(10mL) 中的悬浮液中加入 DIPEA(0.284mL, 1.63mmol) 和 TSTU(491mg, 1.63mmol)。将混合物搅拌 15 分钟, 加入 N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.171mL, 1.56mmol) 并使维持搅拌另外的 1 小时。使混合物吸附到硅胶上, 在硅胶上用含 5% 至 10% 甲醇的 DCM、随后用含 10% 甲醇氨 (7N) 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化该混合物。将溶剂蒸发至干以提供米色固体状的 8-乙酰基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (352mg, 61.3%)。质谱: $M+H^+$ 388。

[0716] 制备 8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯的替代的路线:

[0717]



[0718] 步骤 1

[0719] 在 0℃ 和 N_2 下向 4-羟基苯甲酸甲酯 (500g, 3286mmol) 在 DCM(4L) 中的搅拌悬浮液中滴加溴 (Dibromine) (0.185L, 3614.92mmol)。在 RT 下于 N_2 下 (需要分离 HBr) 将混合物搅拌 24h。然后, 在保持温度为约 15℃ 的同时加入亚硫酸氢钠 (62.5g, 329mmol) 在 2L 水中的溶液, 随后加入 500mL MeOH。用水和盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩至干, 以提供白色固体状的 3-溴-4-羟基苯甲酸甲酯 (710g, 94%)。核磁共振光谱 ($CDCl_3$): 3.89(s, 3H), 5.95(s, 1H), 7.05(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.19(d, 1H)。

[0720] 步骤 2

[0721] 在氮气下向 3-溴-4-羟基苯甲酸甲酯 (350g, 1514.87mmol) 在乙醇 (3L) 中的脱气溶液中加入三乙胺 (0.528L, 3787.17mmol)、1-(乙烯氧基)丁烷 (0.588L, 4544.60mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (33.1g, 60.6mmol) 和二乙酰氧基钯 (8.50g, 37.9mmol)。在 70℃ 加热混合物过夜。使反应冷却、过滤并浓缩滤出液。用 DCM(2L) 溶解所得固体并在搅拌下加入 HCl 4N(1.14L, 4544mmol)。使搅拌维持 2h, 分离有机相, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩以提供固体, 将该固体在二乙醚 (5L) 中搅拌 2h。滤除固体并将滤液浓缩至干以提供米色粉末状的 3-乙酰基-4-羟基苯甲酸甲酯 (240g, 82%)。质谱: $[M-H]^-$ 193。

[0722] 步骤 3

[0723] 在 0℃ 向 3-乙酰基-4-羟基苯甲酸甲酯 (240g, 1236mmol) 在 DCM(2L) 中的搅拌溶液中加入吡啶 (0.400L, 4944mmol), 随后滴加溴 (0.070L, 1360mmol)。在 RT 下将反应混合物搅拌 2h, 然后冷却至 5℃ 并滴加 HCl 4N(0.927L, 3708mmol)。分离有机相, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩以提供棕色固体, 将该棕色固体在乙醚/石油醚 (1:1, 1L) 中搅拌 1h。通过过滤收集固体并将其干燥以提供米色粉末状的 3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯 (270g, 80%)。

[0724] 步骤 4

[0725] 在 -65°C 和氮气下向双(三甲基硅基)氨基锂 (1.41L, 1406mmol) 的溶液中滴加 3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯 (120g, 439mmol) 在 THF (1.2L) 中的溶液。使溶液升温至 0°C 并在此温度下保持 1h。使溶液冷却至 -65°C 并加入吗啉-4-碳酰氯 (0.055L, 483mmol)。在 RT 下将混合物搅拌 2h, 然后冷却至 -30°C , 加入 DCM (1.5L) 和水 (1L), 随后通过滴加加入 HCl 6N (500mL)、随后 HCl 2N (300mL) 直到 pH 为 7, 用 DCM (3 $\times$) 提取该水溶液。合并的提取物经硫酸镁干燥并蒸发。粗制产物在 MTBE 中研磨以获得米色固体状的 3-溴-4-羟基-5-(3-吗啉代-3-氧代丙酰基)苯甲酸甲酯 (153g, 90%)。质谱: $\text{M}+\text{H}^{+}$ 388。

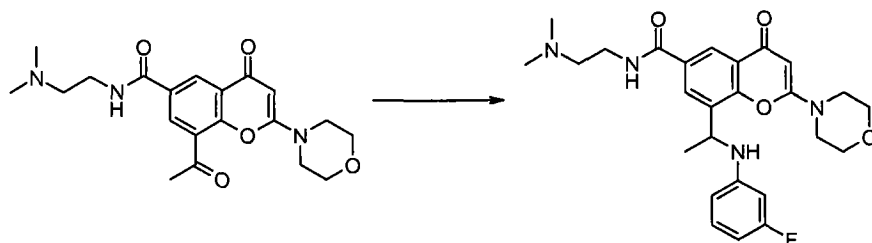
[0726] 步骤 5

[0727] 在 RT 和氮气下向 3-溴-4-羟基-5-(3-吗啉代-3-氧代丙酰基)苯甲酸甲酯 (433g, 1122mmol, 来自数批的合并的物料) 溶解在 1,2-二氯乙烷 (1L) 中的搅拌溶液中加入三氟甲烷磺酸酐 (0.755L, 4487mmol) (放热的)。将所得溶液在 50°C 搅拌过夜。部分蒸发混合物, 在 0°C 用 MeOH (1.6L) 稀释残留物 (放热的) 并在 RT 下搅拌 1h。再次蒸发溶剂, 将残留物稀释于 DCM 中, 用饱和的碳酸钠水溶液终止反应并用 DCM 提取。合并的有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩以提供粗制产物。在 MTBE (2 $\times$)、醋酸乙酯 (1 $\times$) 和 MTBE (1 $\times$) 下研磨该粗制物。将固体干燥以提供米色固体状的 8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (208g, 50%)。质谱: $\text{M}+\text{H}^{+}$ 370。

[0728] 实施例 1.01

[0729] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(3-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0730]

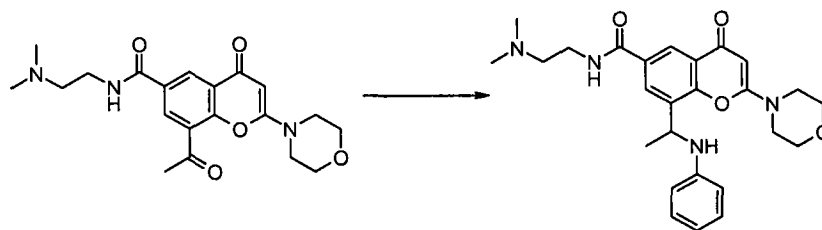


[0731] 使用类似于实施例 1.00 中所述的程序制备 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(3-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (28.0mg, 18.7%)。质谱: $\text{M}+\text{H}^{+}$ 483。核磁共振光谱: (CDCl_3) 1.62(d, 3H), 2.27(s, 6H), 2.52(t, 2H), 3.44-3.58(m, 6H), 3.78-3.89(m, 4H), 4.55(bs, 1H), 4.92-5.02(m, 1H), 5.56(s, 1H), 6.14(ddd, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.36(ddd, 1H), 6.95(bs, 1H), 7.03(dd, 1H), 8.28(d, 1H), 8.35(d, 1H)。

[0732] 实施例 1.02

[0733] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺

[0734]

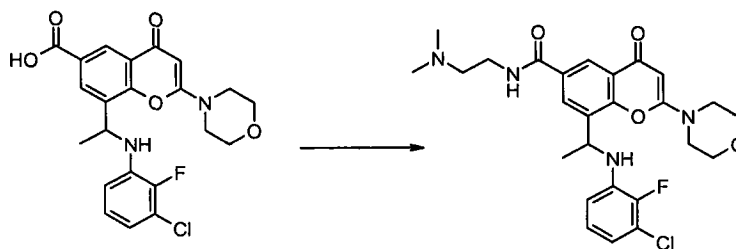


[0735] 使用类似于实施例 1.00 中所述的程序制备 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺 (36.0mg, 25%)。质谱: $M+H^+$ 465。核磁共振光谱: ($CDCl_3$) 1.62(d, 3H), 2.25(s, 6H), 2.49(t, 2H), 3.44-3.57(m, 6H), 3.75-3.86(m, 4H), 4.09(d, 1H), 4.95-5.05(m, 1H), 5.56(s, 1H), 6.58(d, 2H), 6.68(t, 1H), 6.90(bs, 1H), 7.11(dd, 2H), 8.30(d, 1H), 8.34(d, 1H)。

[0736] 实施例 2.00

[0737] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0738]



[0739] 在室温下将 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐 (73.3mg, 0.23mmol) 加入 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (85mg, 0.19mmol)、4-甲基吗啉 (0.052mL, 0.48mmol) 和 N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.025mL, 0.23mmol) 溶解在 NMP (1.2mL) 中的搅拌溶液中。将所得溶液搅拌 2h。使用 Waters SunFire 反相柱 (C-18, 5 微米氧化硅, 直径为 19mm, 长度为 100mm, 流速为 40mL/分钟) 和极性逐渐减小的水 (含有 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的混合物作为洗脱剂, 通过制备型 HPLC 纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发、用二乙醚研磨并干燥以提供白色固体状的 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (59.2mg, 60.2%)。质谱: $M+H^+$ 517。核磁共振光谱: ($DMSO-d_6$) 1.57(d, 3H), 2.15(s, 6H), 2.37(t, 2H), 3.26-3.34(m, 部分被 H_2O 遮盖, 2H), 3.50-3.62(m, 4H), 3.70-3.79(m, 4H), 5.03-5.12(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.34(dd, 1H), 6.49(d, 1H), 6.64(ddd, 1H), 6.82(d, 1H), 8.10(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.61(t, 1H)。

[0740] 按照如下制备用作原料的 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸:-

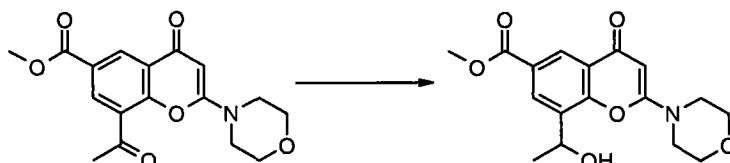
[0741]



[0742] 向 8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (40g, 108mmol, 如实施例

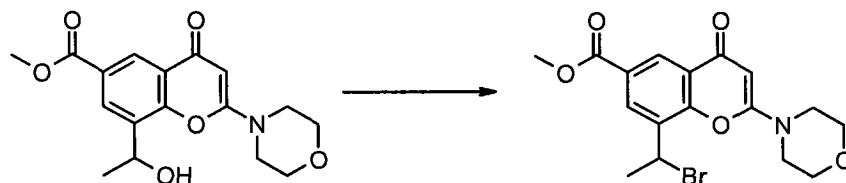
1.00 中所述) 在二氧六环 (300mL) 中的搅拌悬浮液中加入三丁基 (1- 乙氧基乙烯基) 锡 (38.5mL, 114mmol) 和双 (三苯基膦) 合二氯化钯 (II) (3.05g, 4.35mmol)。用氮气吹扫该混合物并在 90℃ 加热混合物过夜。加入更多的三丁基 (1- 乙氧基乙烯基) 锡 (20mL) 和双 (三苯基膦) 合二氯化钯 (II) (1.5g), 将反应混合物加热另外的 3h。将混合物冷却至室温, 加入 HCl 2N (81mL, 163mmol) 并在 45℃ 将深色的悬浮液加热 30 分钟。在真空下蒸发二氧六环, 将残留物溶解在 DCM 中, 加入饱和的碳酸氢钠溶液直到 pH 为 4。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩以提供粗制化合物, 在二乙醚中研磨该粗制化合物、过滤并干燥以提供灰白色固体状的 8- 乙酰基 -2- 吗啉代 -4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酸甲酯 (25.0g, 69.5%)。质谱 :M+H⁺332。

[0743]



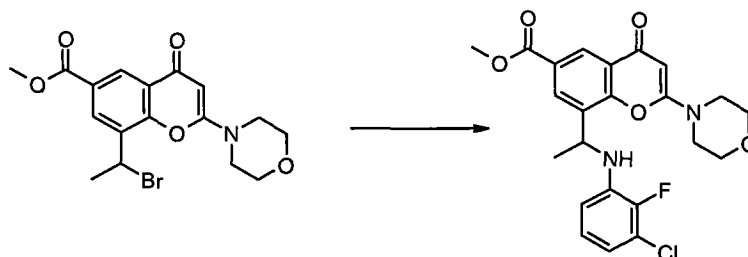
[0744] 在 -10℃ 下向 8- 乙酰基 -2- 吗啉代 -4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酸甲酯 (650mg, 1.96mmol) 在甲醇 (20mL) 和 DCM (10mL) 中的溶液中加入硼氢化钠 (82mg, 2.16mmol)。在 -10℃ 搅拌 15 分钟后, 用水 (25mL) 终止反应混合物的反应。除去挥发物且用 DCM 提取水层两次。合并的有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩。用二乙醚研磨残留物并通过过滤收集固体以提供棕色固体状的 8-(1- 羟基乙基) -2- 吗啉代 -4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酸甲酯 (500mg, 76%), 其用于下一步时不再进一步纯化。质谱 :M+H⁺334。

[0745]



[0746] 在冰浴中于氮气下向 8-(1- 羟基乙基) -2- 吗啉代 -4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酸甲酯 (500mg, 1.50mmol) 在 DCM (10mL) 中的搅拌悬浮液中加入三溴化磷 (1.65mL, 1.65mmol)。将所得溶液在室温下搅拌 24h。反应不完全, 加入另外的三溴化磷 (0.300mL, 0.30mmol) 并将反应混合物搅拌另外的 12h。蒸发溶剂, 将残留物悬浮在水和冰中, 小心加入碳酸钠溶液直到 pH 为 6。通过过滤收集沉淀物, 用水、然后用二乙醚洗涤并干燥以提供暗米色固体状的 8-(1- 溴乙基) -2- 吗啉代 -4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酸甲酯 (470mg, 79%)。质谱 :M+H⁺398。

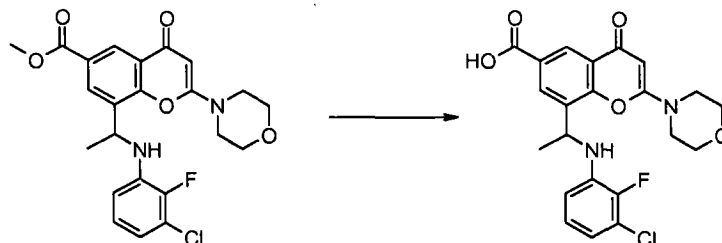
[0747]



[0748] 在室温下将 3- 氯 -2- 氟苯胺 (0.239mL, 2.17mmol) 加入 8-(1- 溴乙基) -2- 吗啉代 -4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酸甲酯 (215mg, 0.54mmol) 溶解在 DCM (3mL) 中的搅拌悬

浮液中。将所得悬浮液搅拌 16h, 然后使温度提高至 50℃, 维持 16。在硅胶上用含 5% 甲醇的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干以提供白色固体状的 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (206mg, 82%)。质谱: $M+H^+$ 461。

[0749]

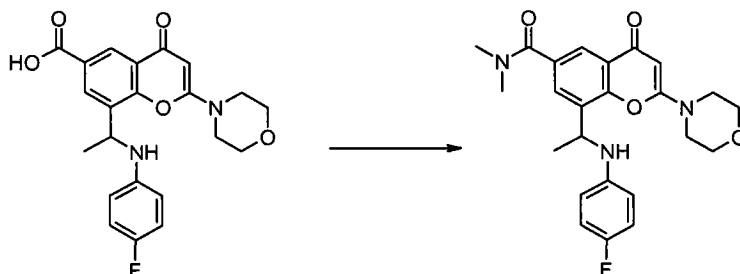


[0750] 向 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (200mg, 0.43mmol) 溶解在 MeOH (2mL) 中的搅拌溶液中加入氢氧化钠 (0.217mL, 0.43mmol)。将所得溶液在室温下搅拌 16h。加入 THF 并在 50℃ 下将所得溶液搅拌 8h。用 HCl 2N 将 pH 调节至 3, 在真空下除去溶剂并用 H₂O 稀释残留物。通过过滤收集固体、用水洗涤并干燥以提供白色固体状的 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (171mg, 88%)。质谱: $M+H^+$ 447。

[0751] 实施例 2.01

[0752] 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0753]



[0754] 使用类似于实施例 2.00 中所述的程序使 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (82mg, 0.20mmol) 与二甲胺 (0.119mL, 0.24mmol) 反应, 以提供白色固体状的 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (53mg, 60.7%)。质谱: $M+H^+$ 440。

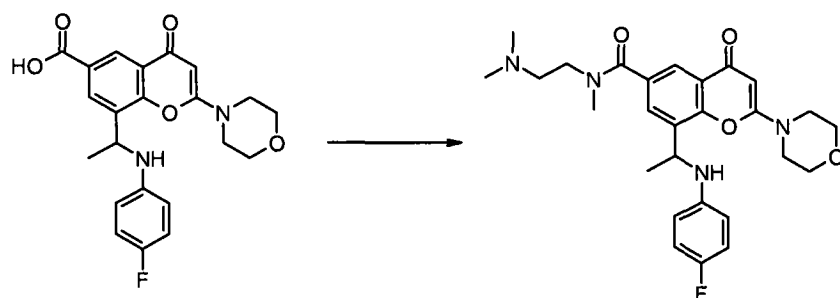
[0755] 核磁共振光谱: (DMSO-d₆) 1.50 (d, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.50-3.65 (m, 4H), 3.70-3.81 (m, 4H), 4.92-5.02 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.46 (dd, 2H), 6.84 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.77 (d, 1H)。

[0756] 使用类似于实施例 2.00 中所述的程序制备用作原料的 8-(1-(4-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸。质谱: $M+H^+$ 413。

[0757] 实施例 2.02

[0758] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0759]

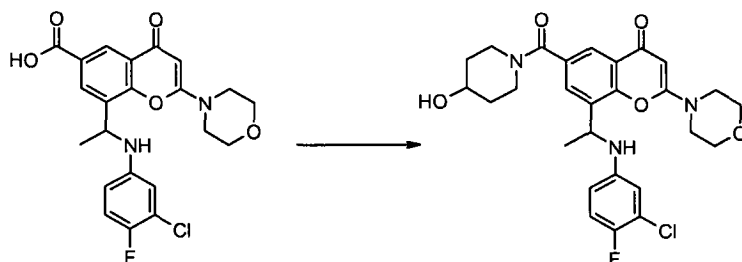


[0760] 使用类似于实施例 2.00 中所述的程序使 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (80mg, 0.19mmol) 与 N1, N1, N2-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0.030mL, 0.23mmol) 反应, 以提供白色固体状的 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (15.0mg, 15.6%)。质谱: $M+H^+$ 497。核磁共振光谱: (DMSO d_6) 1.49 (d, 3H), 1.74 (bs, 3H), 2.01 (bs, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.66 (bs, 1.5H), 2.89 (bs, 2H), 3.05 (bs, 1.5H), 3.47 (bs, 1H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.93-5.01 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.29 (bs, 1H), 6.46 (dd, 2H), 6.84 (dd, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.73 (d, 1H)。

[0761] 实施例 2.03

[0762] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮

[0763]



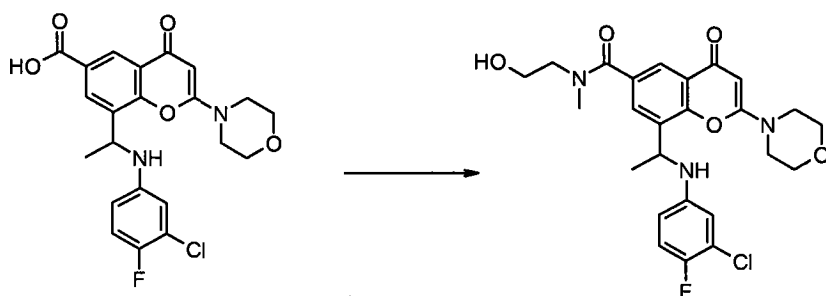
[0764] 使用类似于实施例 2.00 中所述的程序使 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (125mg, 0.28mmol) 与哌啶-4-醇 (34.0mg, 0.34mmol) 反应, 以提供白色固体状的 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮 (110mg, 74.2%)。质谱: $M+H^+$ 530。核磁共振光谱: 在 323° K 下的 (DMSO d_6): 1.24 (bs, 2H), 1.51 (d, 3H), 2.99 (bs, 2H), 3.30 (bs, 2H), 3.37 (bs, 2H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 4H), 4.62 (d, 1H), 4.92-5.02 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.36-6.46 (m, 2H), 6.59 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.76 (d, 1H)。

[0765] 使用类似于实施例 2.00 中所述的程序制备用作原料的 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸。质谱: $M+H^+$ 447。

[0766] 实施例 2.04

[0767] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0768]



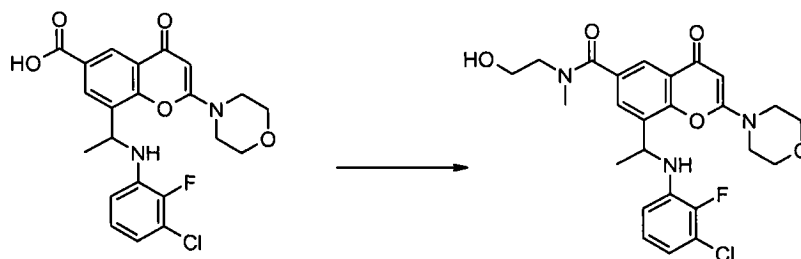
[0769] 使用类似于实施例 2.00 中所述的程序使 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (78mg, 0.17mmol) 与 2-(甲基氨基)乙醇 (0.017mL, 0.21mmol) 反应, 以提供白色固体状的 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (60.0mg, 68.2%)。质谱: $M+H^+$ 504。核磁共振光谱: 在 323° K 下的 (DMSO_d₆): 1.51 (d, 3H), 2.82 (bs, 1.5H), 2.90 (bs, 1.5H), 3.42 (bs, 4H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 4H), 4.60 (bs, 1H), 4.92-5.01 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.42 (ddd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

[0770] 使用类似于实施例 2.0 中所述的程序制备用作原料的 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸。质谱: $M+H^+$ 447。

[0771] 实施例 2.05

[0772] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0773]



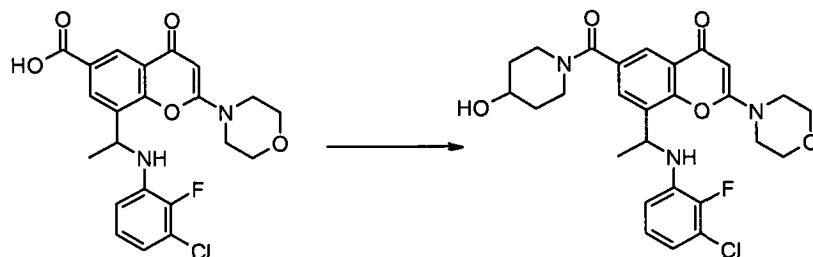
[0774] 使用类似于实施例 2.00 中所述的程序使 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (130mg, 0.29mmol) 与 2-(甲基氨基)乙醇 (0.028mL, 0.35mmol) 反应, 以提供白色固体状的 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (65.0mg, 44.3%)。质谱: $M+H^+$ 504。核磁共振光谱: (DMSO_d₆) 1.57 (d, 3H), 2.76 (s, 1.5H), 2.94 (s, 1.5H), 3.07 (bs, 1H), 3.27 (bs, 1H), 3.45 (bs, 1H), 3.51-3.64 (m, 5H), 3.70-3.78 (m, 4H), 4.69 (bs, 0.5H), 4.78 (ns, 0.5H), 5.08 (bs, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.33-6.47 (bs, 2H), 6.65 (ddd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.60 (bs, 0.5H), 7.61 (bs, 0.5H), 7.79 (bs, 0.5H), 7.81 (bs, 0.5H)。

[0775] 使用类似于实施例 2.00 中所述的程序制备用作原料的 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸。质谱: $M+H^+$ 447。

[0776] 实施例 2.06

[0777] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮

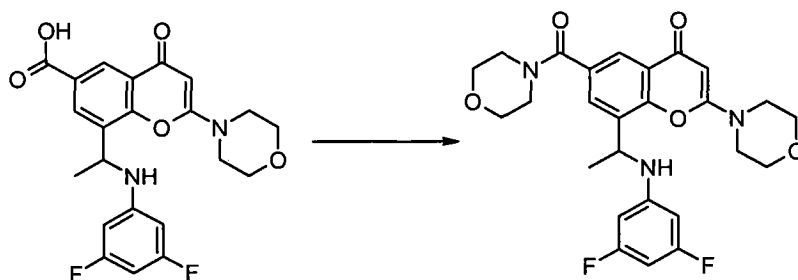
[0778]



[0779] 使用类似于实施例 2.00 中所述的程序使 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (130mg, 0.29mmol) 与哌啶-4-醇 (35.3mg, 0.35mmol) 反应, 以提供白色固体状的 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮 (101mg, 65.5%)。质谱: $M+H^+$ 530。核磁共振光谱: 在 323° K 下的 ($DMSO-d_6$): 1.24 (bs, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.63 (bs, 2H), 2.99 (bs, 2H), 3.19 (bs, 部分被 H_2O 遮盖, 2H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 4H), 4.62 (d, 1H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.64 (ddd, 1H), 6.82 (ddd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.77 (d, 1H)。

[0780] 实施例 2.07

[0781] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮
[0782]



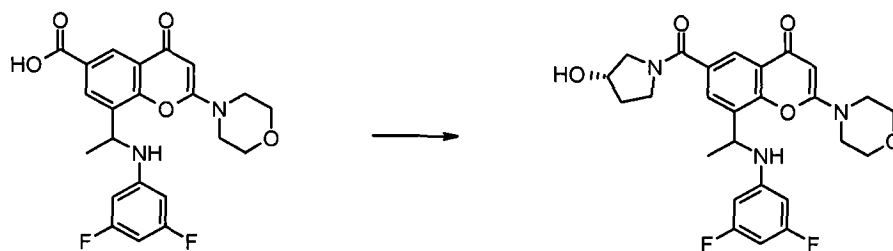
[0783] 将 25°C 的 TSTU (84mg, 0.28mmol) 加入 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (100mg, 0.14mmol) 和 DIPEA (0.049mL, 0.28mmol) 溶解在 DCM (1mL) 中的体系中。在 25°C 下将所得溶液搅拌 2h。然后加入吗啉 (0.037mL, 0.42mmol), 在 25°C 将所得溶液搅拌 30 分钟, 然后浓缩。粗制物用 1mL DMA 稀释并通过制备型 HPLC 纯化, 所述纯化使用 Waters X-Bridge 反相柱 (C-18, 5 微米氧化硅, 直径为 19mm, 长度为 100mm, 流速为 40mL/分钟) 和极性逐渐减小的水 (含有 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的混合物作为洗脱剂。将含有所需化合物的级分蒸发至干、在二乙醚中研磨并通过过滤收集, 以提供黄色固体状的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮 (63.0mg, 90%)。质谱: $M+H^+$ 500。核磁共振光谱: ($DMSO-d_6$) 1.53 (d, 3H), 3.11 (bs, 2H), 3.37-3.71 (m, 10H), 3.71-3.80 (m, 4H), 4.98-5.07 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.25 (ddd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.82 (d, 1H)。

[0784] 使用类似于实施例 2.00 中所述的程序制备用作原料的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸。

[0785] 实施例 2.08

[0786] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮 (对映体 2)

[0787]



对映体 2

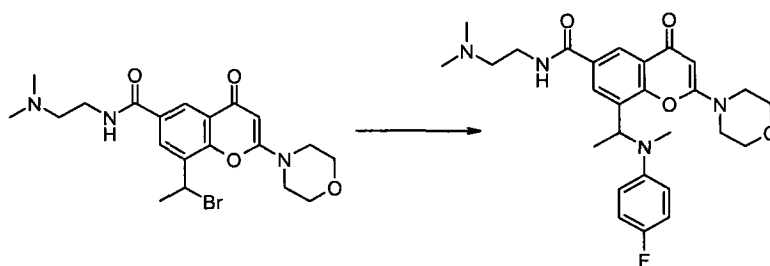
对映体 2

[0788] 将 EDCI (102mg, 0.53mmol) 一次加入于螺旋帽小瓶中的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (200mg, 0.35mmol, 对映体 2) ($[\alpha]_{20}^D -102^\circ$, 在实施例 7.0a 中作为原料描述)、(S)-吡咯烷-3-醇 (0.043mL, 0.53mmol) 和 HOPO (47.1mg, 0.42mmol) 溶解在 DCM (2mL) 中的体系中。在 RT 下将所得溶液搅拌 5 分钟, 随后在 50℃ 搅拌 30 分钟。加入更多的 EDCI (~ 50 mg) 以使反应完全。用 10% 柠檬酸水溶液、水、盐水洗涤该溶液并经硫酸镁干燥该溶液。蒸发溶剂, 粗制产物在硅胶 (40g) 上用含 0-10% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析来纯化。将溶剂蒸发至干以提供灰白色泡沫状的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮 (95%)。质谱: $M+H^+$ 500。核磁共振光谱: ($CDCl_3$): 1.60 (d, 3H), 1.89-2.11 (m, 1H), 2.54 (bs, 0.5H), 2.81 (bs, 0.5H), 3.29-3.43 (m, 2H), 3.51 (bs, 4H), 3.64-3.78 (m, 2H), 3.79-3.91 (m, 5H), 4.42 (bs, 0.5H), 4.54 (bs, 0.5H), 4.59 (bs, 0.5H), 4.70 (bs, 0.5H), 4.87-4.95 (m, 1H), 5.54 (bs, 1H), 5.89-6.01 (m, 2H), 6.09 (dd, 1H), 7.85 (s, 0.5H), 7.87 (s, 0.5H), 8.18 (bs, 0.5H), 8.25 (bs, 0.5H)。

[0789] 实施例 3.00

[0790] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0791]

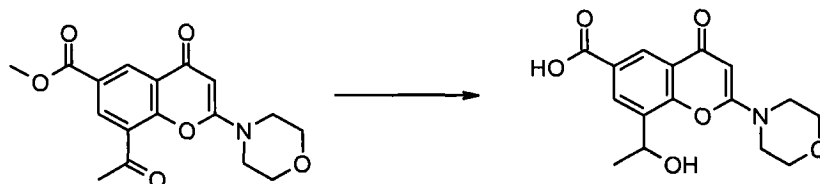


[0792] 在室温下将 8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (85mg, 0.16mmol) 和 4-氟-N-甲基苯胺 (0.077mL, 0.64mmol) 在 NMP (1mL) 中的溶液搅拌 4h, 然后在 45℃ 下搅拌 1h。使反应混合物冷却至室温并通过制备型 HPLC 纯化, 所述纯化使用 Waters X-Bridge 反相柱 (C-18, 5 微米氧化硅, 直径为 19mm, 长度为 100mm, 流速为 40mL/分钟) 和极性逐渐减小的水 (含有 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的混合物作为洗脱剂。将含有所需化合物的级分蒸发至干。残留物在二乙醚中研磨、通过过滤收集并干燥以提供白色固体状的 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (42.0mg, 53.1%)。质

谱: $M+H^+$ 497。核磁共振光谱: ($CDCl_3$) 1.66 (d, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.33 (bs, 2H), 2.60 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.09–3.24 (m, 4H), 3.44–3.57 (m, 4H), 3.57–3.66 (m, 2H), 5.36 (q, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.75 (dd, 2H), 6.77 (dd, 2H), 7.14 (bs, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)。

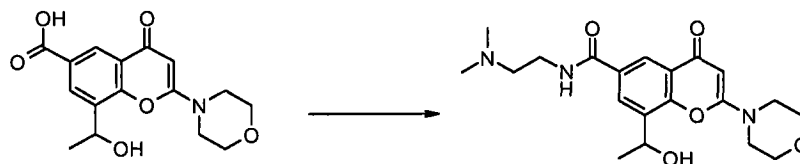
[0793] 按照如下制备用作原料的 8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐:-

[0794]



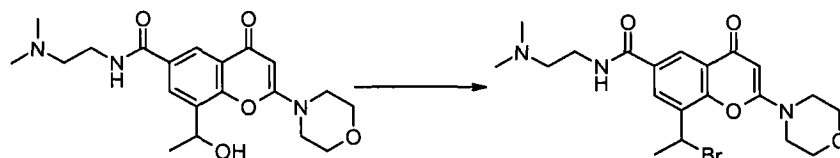
[0795] 在 $-15^{\circ}C$ 下向 8-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (193mg, 0.41mmol, 如实施例 2.00 中所述) 在甲醇 (2mL) 中的悬浮液中加入硼氢化钠 (15.4mg, 0.41mmol)。在 $-15^{\circ}C$ 下将所得悬浮液搅拌 20 分钟。用 2N NaOH 水溶液 (0.408mL, 0.82mmol) 终止反应混合物的反应并耗时 1h 使其升温至室温。加入更多的 NaOH (0.408mL, 0.82mmol) 并使搅拌维持另外的 15 分钟。加入 HCl (0.917mL, 1.83mmol) 以便将 pH 调节至 2–3。用约 1mL 的水稀释所得沉淀物, 通过过滤收集该沉淀物、用醋酸乙酯和二乙醚洗涤并干燥至恒重, 以提供橙色固体状的 8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (122mg, 94%), 该物料使用时不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 320。

[0796]



[0797] 在氮气下将 $25^{\circ}C$ 的 TSTU (104mg, 0.34mmol) 按份加入 8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (110mg, 0.34mmol) 和 DIPEA (0.066mL, 0.38mmol) 悬浮在 DCM (1mL) 中的体系中。在 $25^{\circ}C$ 下将所得混合物搅拌 1.5h。然后加入 N1, N1-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.038mL, 0.34mmol) 并在 $25^{\circ}C$ 将混合物搅拌 30 分钟。将混合物倾倒至硅胶柱上并用含 5% 甲醇氨 (7N) 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化混合物。将溶剂蒸发至干, 残留物在二乙醚中研磨、通过过滤收集并干燥以便提供米白色固体状的 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (80mg, 0.205mmol, 59.6%)。质谱: $M+H^+$ 390。

[0798]



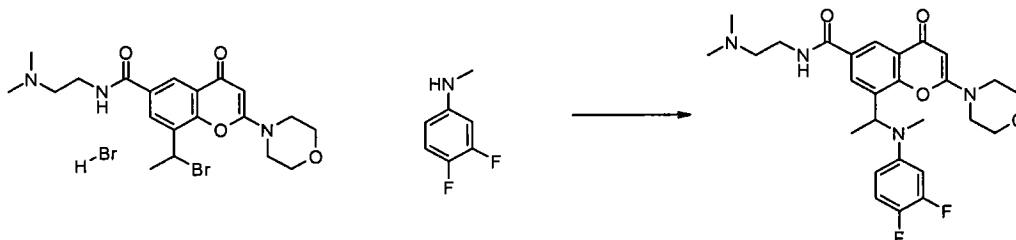
[0799] 将 1M 三溴化磷在 DCM (0.154mL, 0.15mmol) 中的溶液滴加至 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (60mg, 0.15mmol) 悬浮在 DCM (1mL) 中的体系中。在 $25^{\circ}C$ 将悬浮液搅拌 4 天。通过过滤收集所得沉淀物、用二乙醚洗涤并干燥以提供白色固体状的 8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉

代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (98mg, > 100%), 该物料使用时不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 454。

[0800] 实施例 3.01

[0801] 8-(1-((3,4-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0802]

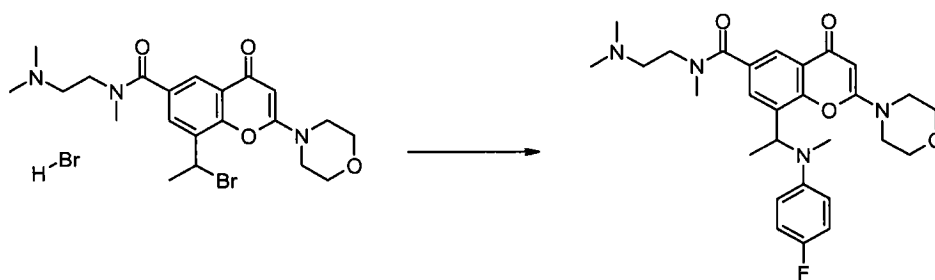


[0803] 使用类似于实施例 3.00 中所述的程序使 3,4-二氟-N-甲基苯胺 (161mg, 1.13mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (150mg, 0.28mmol) 反应, 以给出 8-(1-((3,4-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (66.0mg, 45.6%)。质谱: $M+H^+$ 515。核磁共振光谱: (DMSO-d₆) 1.56 (d, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.41 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 部分被 H₂O 遮盖, 4H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 5.53 (q, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.87 (ddd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.74 (t, 1H)。

[0804] 实施例 3.02

[0805] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0806]



[0807] 使用类似于实施例 3.00 中所述的程序使 4-氟-N-甲基苯胺 (82mg, 0.66mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (90mg, 0.16mmol) 反应, 以给出白色固体状的 N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (39.0mg, 46.4%)。质谱: $M+H^+$ 511。核磁共振光谱: 在 323° K 下的 (DMSO-d₆): 1.55 (d, 3H), 2.04 (bs, 6H), 2.40 (bs, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.22-3.36 (m, 4H), 3.37 (bs, 2H), 3.44-3.58 (m, 4H), 5.45 (q, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.82 (dd, 2H), 7.01 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.83 (d, 1H)。

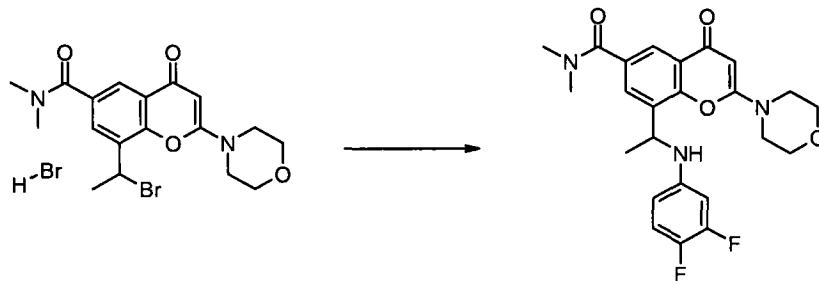
[0808] 使用类似于实施例 3.00 中关于原料所述的程序制备作为原料的 8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴

酸盐,除了使用 N1, N1, N2- 三甲基乙烷 -1, 2- 二胺代替 N1, N1- 二甲基乙烷 -1, 2- 二胺。

[0809] 实施例 3. 03

[0810] 8-(1-(3, 4- 二氟苯基氨基) 乙基)-N, N- 二甲基 -2- 吗啉代 -4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酰胺

[0811]



[0812] 使用类似于实施例 3. 00 中所述的程序使 3, 4- 二氟苯胺 (0. 105mL, 1. 06mmol) 与 8-(1- 溴乙基)-N, N- 二甲基 -2- 吗啉代 -4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酰胺氢溴酸盐 (130mg, 0. 27mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3, 4- 二氟苯基氨基) 乙基)-N, N- 二甲基 -2- 吗啉代 -4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酰胺 (35. 0mg, 28. 8%)。质谱: $M+H^+$ 458。核磁共振光谱: (DMSO- d_6) 1. 50 (d, 3H), 2. 70 (s, 3H), 2. 94 (s, 3H), 3. 50-3. 63 (m, 4H), 3. 71-3. 79 (m, 4H), 4. 92-5. 01 (m, 1H), 5. 60 (s, 1H), 6. 25 (d, 1H), 6. 46 (ddd, 1H), 6. 54 (d, 1H), 7. 05 (dd, 1H), 7. 54 (d, 1H), 7. 78 (d, 1H)。

[0813] 使用以下条件、通过手性制备型 HPLC 拆分较大一批的以上外消旋化合物:

[0814]

柱子	CelluCoat 250 × 50 10 μ m
洗脱液	庚烷/EtOH/TEA 50/50/0.1
炉温	环境
流量	118 mL/min
波长	300 nm
样品浓度	50 mg/ml 庚烷/EtOH 1/1
进样量	600 mg

[0815]

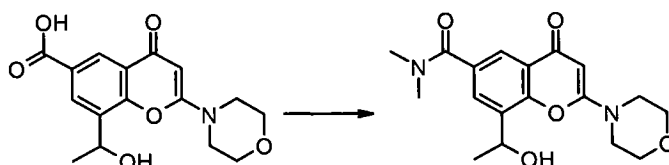
[0816] 使用以上条件分离 2. 19g 外消旋化合物以给出:

[0817] 第一洗脱对映体 1100mg (实施例 3. 03a) $[\alpha]_{20}^D$: +119° (99. 1% ee), 于 MeCN 中

[0818] 第二洗脱对映体 1, 090mg (实施例 3. 03b) $[\alpha]_{20}^D$: -120° (99. 3% ee), 于 MeCN 中

[0819] 按照如下制备用作原料的 8-(1- 溴乙基)-N, N- 二甲基 -2- 吗啉代 -4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酰胺氢溴酸盐:

[0820]



[0821] 在 25℃ 和氮气下将 TSTU(108mg, 0.36mmol) 按份加入 8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(115mg, 0.36mmol, 如实施例 3.00 中所述)和 DIPEA(0.069mL, 0.40mmol) 悬浮在 DCM(1mL) 中的体系中。在 25℃ 下将所得混合物搅拌 1.5h。然后加入二甲胺(0.180mL, 0.36mmol) 并使搅拌维持附加的 30 分钟。将混合物倾倒至硅胶柱上并用含 5% 甲醇氨(7N) 的二氯甲烷洗脱以通过急骤层析纯化混合物。蒸发溶剂至干。残留物在二乙醚中研磨、通过过滤收集并干燥以便提供灰白色固体状的 8-(1-羟基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(123mg, 0.355mmol, 99%)。质谱: $M+H^+$ 347。

[0822]

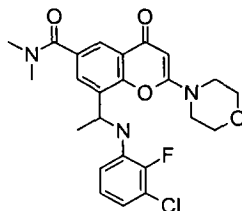


[0823] 将 25℃ 的 1M 三溴化磷在 CH_2Cl_2 (0.346mL, 0.35mmol) 中的溶液滴加至 8-(1-羟基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(120mg, 0.35mmol) 悬浮在 DCM(1mL) 中的体系中。在 25℃ 将所得悬浮液搅拌 4 天。在乙醚中研磨所得胶状物以给出沉淀物, 通过过滤收集该沉淀物、用乙醚洗涤并干燥至恒重, 以提供白色固体状的 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(140mg, 82%), 该物料使用时不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 409。

[0824] 实施例 3.04

[0825] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0826]



[0827] 使用类似于实施例 3.00 中所述的程序使 3-氯-2-氟苯胺(0.179mL, 1.63mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(200mg, 0.41mmol, 如实施例 3.03 中所述) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(121mg, 62.6%)。质谱: $M+H^+$ 474。核磁共振光谱: ($DMSO-d_6$) 1.58(d, 3H), 2.70(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.50-3.64(m, 4H), 3.70-3.80(m, 4H), 5.05-5.15(m, 1H), 5.60(m, 1H), 6.37(dd, 1H), 6.44(d, 1H), 6.65(ddd, 1H), 6.83(dd, 1H), 7.60(d, 1H), 7.78(d, 1H)。

[0828] 使用以下条件、通过手性制备型 HPLC 拆分较大一批以上外消旋化合物:

[0829]

柱子 Chiralpak IC 21 × 250mm, 5 μ m
 洗脱液 DCM/异丙醇 1:1
 炉温 环境

[0830]

流量 20 mL/min
 波长 220 nm
 样品浓度 50 mg/mL 于 DCM/MeOH 1:1 中
 进样量 100 mg

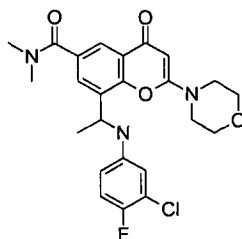
[0831] 使用以上条件分离 1.8g 外消旋化合物以给出：

[0832] 第一洗脱对映体 741mg (实施例 3.04a) $[\alpha]_{20}^D$: +159° (> 98% ee), 于 MeCN 中[0833] 第二洗脱对映体 622mg (实施例 3.04b) $[\alpha]_{20}^D$ -159° (> 98% ee), 于 MeCN 中

[0834] 实施例 3.05

[0835] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0836]

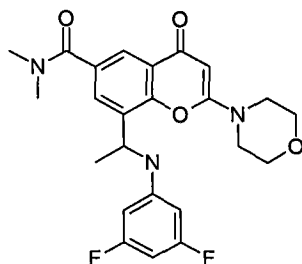


[0837] 使 3-氯-4-氟苯胺 (238mg, 1.63mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (200mg, 0.41mmol, 如实施例 3.03 中所述) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (122mg, 63.1%)。质谱: $M+H^+$ 474。核磁共振光谱: (DMSO- d_6) 1.51 (d, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.69-3.81 (m, 4H), 4.94-5.05 (m, 1H), 5.60 (m, 6.47 (ddd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

[0838] 实施例 3.06

[0839] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0840]



[0841] 在氮气下向 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (3.63g, 7.41mmol, 如实施例 3.03 中所述) 在 DMF (35mL) 中的悬浮液中加

入 3,5-二氟苯胺 (3.82g, 29.62mmol)。在 50℃ 下将所得黄色溶液搅拌 5h。将反应混合物浓缩至干,然后在硅胶上用含 1-7% 甲醇的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化反应混合物。将溶剂蒸发至干以提供淡黄色固体状的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (2.32g, 68.5%)。质谱: $M+H^+$ 458。核磁共振光谱: (DMSO- d_6) 1.52(d, 3H), 2.74(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.50-3.64(m, 4H), 3.70-3.79(m, 4H), 4.97-5.05(m, 1H), 5.60(m, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.22(tt, 1H), 6.96(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.81(d, 1H)。

[0842] 使用以下条件、通过手性制备型 HPLC 拆分该外消旋化合物:

[0843]

仪器	Gilson Prep (200mL 泵头(head))
柱子	Merck 50mm 20 μ m Chiralpak IC
洗脱液	MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.2
炉温	环境
流量	60mL/min
波长	254nm
样品浓度	12mg/mL 于 MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.5 中
进样量	30mL
运行时间	50min

[0844] 第一洗脱对映体 (保留时间 (r. t.): 10.8min) 0.820g (实施例 3.06a) $[\alpha]_{20}^D = +121.8^\circ$, 于 EtOH 中

[0845] 第二洗脱对映体 (保留时间: 15.4min) 0.923g (实施例 3.06b) $[\alpha]_{20}^D = -122.6^\circ$, 于 EtOH 中

[0846] 保留时间 (r. t.) 来自分析型 HPLC 柱手性分离 (1mL/min, 20 μ m Chiralpak AD MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.5)。

[0847] 在乙醇中使第二流出对映体 (实施例 3.06b) 结晶, 之后在环境条件下干燥以得到 A 型物质。通过 XRPD (见图 A) 确定该形式为晶体并且具有以下 X-射线粉末衍射特征峰:

[0848]

角 2θ (2θ)	强度%
7.9	100.0
16.7	9.2
20.3	8.0
19.3	7.7
13.2	7.3

7.2	6.8
19.5	6.4
17.9	5.8
23.0	5.8
5.0	5.5

[0849] 也进行了A型的DSC分析(图B),其显示在125.8℃处开始和在129.2℃处出峰的初始事件和随后的于223.8℃处开始并在226.7℃处出峰的熔化前的放热事件。

[0850] 通过在乙腈、醋酸乙酯或甲醇中将A型物质制浆来产生B型物质。伴随各给定的溶剂将约20mg原始物质置于带磁性转子的小瓶中,加入约2ml的溶剂,然后用盖子密封小瓶并将其放于磁性搅拌器板上搅拌。3天后从板上取下样品,除去盖子并将浆料在环境条件下干燥,随后用XRPD和DSC进行分析。通过XRPD(见图C)确定该形式(B型)为晶体并且看起来不同于A型。该形式具有以下X-射线粉末衍射特征峰:

[0851]

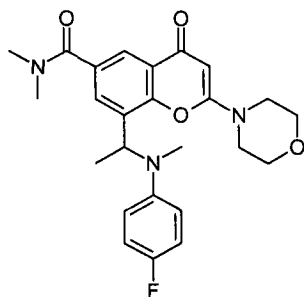
角 2 θ (2 θ)	强度%
20.7	100
13.8	54.7
21.5	50.8
19.6	36.6
12.8	35.7
15.4	24.9
10.7	20.5
8.5	19.7
22.4	18.9

[0852] DSC分析(图D)显示B型物质的熔点225.8℃(开始)。

[0853] 实施例3.07

[0854] 8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0855]

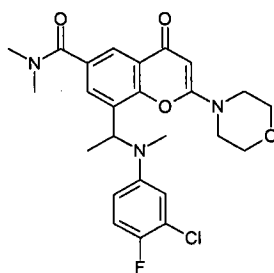


[0856] 使用类似于实施例 3.00 中所述的程序使 4-氟-N-甲基苯胺 (204mg, 1.63mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (200mg, 0.41mmol, 如实施例 3.03 中所述) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (96mg, 51.9%)。质谱: $M+H^+$ 454。核磁共振光谱: (DMSO- d_6) 1.55(d, 3H), 2.65(s, 3H), 2.89(s, 3H), 3.00(s, 3H), 3.20-3.27(m, 2H), 3.27-3.33(m, 部分被 H₂O 遮盖, 2H), 3.42-3.48(ms, 2H), 3.48-3.56(m, 2H), 5.48(q, 1H), 5.54(s, 1H), 6.83(dd, 2H), 7.04(dd, 1H), 7.65(d, 2H), 7.86(d, 1H)。

[0857] 实施例 3.08

[0858] 8-(1-((3-氯-4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0859]



[0860] 使用类似于实施例 3.00 中所述的程序使 3-氯-4-氟-N-甲基苯胺 (260mg, 1.63mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (200mg, 0.41mmol, 如实施例 3.03 中所述) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-((3-氯-4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (107mg, 53.7%)。质谱: $M+H^+$ 488。核磁共振光谱: (DMSO- d_6) 1.55(d, 3H), 2.63(s, 3H), 2.91(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.20-3.29(m, 2H), 3.30-3.37(m, 部分被 H₂O 遮盖, 2H), 3.42-3.49(ms, 2H), 3.49-3.57(m, 2H), 5.54(s, 1H), 5.55(q, 1H), 6.79(dd, 1H), 6.98(dd, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.68(d, 1H), 7.87(d, 1H)。

[0861] 实施例 3.09-3.13

[0862] 为了制备实施例 3.09 至 3.13 的化合物 (显示于表 I 中), 将适当的苯胺 (1.20mmol) 和 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (0.123g, 0.3mmol) 悬浮于 NMP (1.0mL) 中并密封在试管内。用氩气吹扫反应物并于 75°C 加热 15h 的时间期间。使用 Waters X-Bridge 反相柱 (C-18, 5 微米氧化硅, 直径为 19mm, 长度为 100mm, 流速为 40mL/分钟) 和极性逐渐减小的水 (含有 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的混合物作为洗脱剂, 通过制备型 HPLC 纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发至干。

[0863] 表 I

[0864]

实 施 例	结 构	试剂名称	产 物	产物质 量 (g)	得率 (%)	MH +
-------------	-----	------	-----	-----------------	-----------	---------

[0865]

3.09		3-氯苯胺	8-(1-(3-氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	0.068	49.7	456
3.10		2,3-二氟苯胺	8-(1-(2,3-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	0.059	43.0	458
3.11		3,4,5-三氟苯胺	N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(3,4,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺	0.074	51.9	476
3.12		3-氟苯胺	8-(1-(3-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	0.094	71.3	440
3.13		3,4,5-三氟苯胺	N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺	0.049	74	476

[0866] 注意 以下给出这些产物的进一步的表征数据。

[0867] 实施例 3.09：

[0868] 核磁共振光谱： (CDCl_3) 1.62(d, 3H), 2.85(s, 3H), 3.06(s, 3H), 3.42-3.55(m, 4H), 3.76-3.77(m, 4H), 4.14(d, 1H), 4.90-5.00(m, 1H), 5.54(s, 1H), 6.34(dd, 1H), 6.45(dd,

1H), 6.64 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

[0869] 实施例 3.10:

[0870] 核磁共振光谱:(CDCl₃) 1.67 (d, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.44-3.57 (m, 4H), 3.79-3.88 (m, 4H), 4.38 (bs, 1H), 4.94-5.02 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.08 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

[0871] 实施例 3.11:

[0872] 核磁共振光谱:(CDCl₃) 1.56 (d, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.45-3.59 (m, 4H), 3.78-3.92 (m, 4H), 4.39 (d, 1H), 4.77-4.88 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.01 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

[0873] 实施例 3.12:

[0874] 核磁共振光谱:(CDCl₃) 1.60 (d, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.76-3.87 (m, 4H), 4.22 (d, 1H), 4.89-4.99 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.13 (ddd, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.36 (ddd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.11 (d, 1H)。

[0875] 实施例 3.13:

[0876] 核磁共振光谱:(CDCl₃): 1.67 (d, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 4H), 3.81-3.90 (m, 4H), 4.53 (bs, 1H), 4.88-4.96 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.80-5.88 (m, 1H), 6.17-6.27 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.13 (d, 1H)。

[0877] 制备更大的一批该化合物并按以下条件分离对映体:

[0878]

仪器	Kronlab
柱子	Amicon 100mm Chiralpak IC 20 μ m
洗脱液	DCM/EtOH/HOAc/TEA 50/50/0.2/0.1
炉温	环境
流量	350ml/min
波长	254nm
样品浓度	4.0g/100mL 于 DCM/MeOH 50/50 中
进样量	50mL
运行时间	20min

[0879] 使用以上条件以两次进样层析分离 4.2g 实施例 3.13 的化合物。将各对映体溶解在 MeOH 中并加在 SCX 柱上。用 MeOH 冲洗柱子,然后用含 7M 氨水的 MeOH 洗脱产物。蒸发溶剂,得到的玻璃,用 MTBE (75mL) 制浆 48h 直到它全部转变成白色粉末状固体。通过过滤收集该粉末状固体、用 MTBE 洗涤并于 50°C 在真空下干燥。

[0880] 第一洗脱对映体:分离出 2.0g, $[\alpha]_{20}^D$: +50°, 于 DCM 中(对映体 1), 实施例

3.13a。

[0881] 第二洗脱对映体：分离出 1.9g, $[\alpha]_{20}^D$: -50°, 于 DCM 中（对映体 2），实施例 3.13b。

[0882] 在 DCM 中使第二洗脱对映体（实施例 3.13b）结晶，之后在环境条件下干燥以得到 A 型物质。通过 XRPD（见图 E）确定该形式为晶体并且具有以下 X-射线粉末衍射特征峰：

[0883]

角 2θ (2θ)	强度%
20.0	100.0
18.0	80.2
14.0	62.0
19.4	51.8
23.2	29.7
23.8	29.4
10.8	28.4
19.1	28.2
11.2	24.4
27.8	21.8

[0884] 还进行 A 型的 DSC 分析（图 F），其显示该物质具有 156.0°C（开始）的熔点。

[0885] 通过在水 / 甲醇混合物中将 A 型物质制浆来产生 B 型物质。将约 20mg 原始物质置于带磁性转子的小瓶中，加入约 100mL 的甲醇和 2mL 的水，然后用盖子密封小瓶并将其放于磁性搅拌器板上搅拌。3 天后从板上取下样品，除去盖子并使浆料在环境条件下干燥，随后用 XRPD 和 DSC 进行分析。通过 XRPD（见图 G）确定该形式（B 型）为晶体并且看起来不同于 A 型。该形式具有以下 X-射线粉末衍射特征峰：

[0886]

角 2θ (2θ)	强度%
6.2	100.0
7.0	20.4
10.3	10.0
22.4	8.3

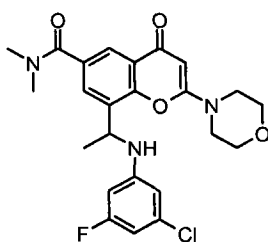
15.9	7.7
20.4	7.5
27.2	6.9
12.4	6.6
18.7	6.3
12.8	6.3

[0887] 该物质在 98.6°C (开始) 处开始去溶剂化 (见图 H), 热解重量分析显示该物质具有与 1 : 1 的甲醇溶剂合物一致的质量损失 (图 I)。

[0888] 实施例 3.14

[0889] 8-(1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0890]

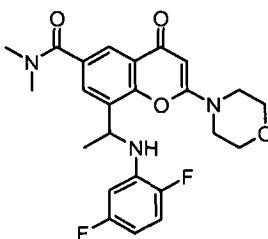


[0891] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氯-5-氟苯胺 (0.074mL, 0.73mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (0.09g, 0.18mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (0.065g, 75%)。质谱: $M+H^+$ 474。核磁共振光谱 ($CDCl_3$): 1.61 (d, 3H), 2.90 (bs, 3H), 3.09 (bs, 3H), 3.46-3.55 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 4H), 4.35 (d, 1H), 4.88-4.96 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.03 (ddd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.39 (ddd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

[0892] 实施例 3.15

[0893] 8-(1-(2,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0894]



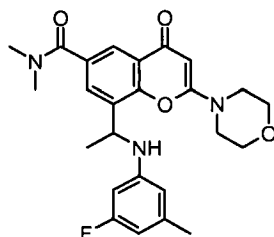
[0895] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 2,5-二氟苯胺 (0.074mL, 0.73mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (0.09g,

0.18mmol) 反应,以给出白色固体状的 8-(1-(2,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(0.055g,66%)。质谱: $M+H^+$ 458。核磁共振光谱:(DMSO-d₆):1.57(d,3H),2.72(bs,3H),2.94(bs,3H),3.51-3.64(m,4H),3.71-3.78(m,4H),5.02-5.11(m,1H),5.61(s,1H),6.19-1.33(m,2H),6.43(d,1H),7.01-7.09(m,1H),7.60(d,1H),7.79(d,1H)。

[0896] 实施例 3.16

[0897] 8-(1-(3-氟-5-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0898]



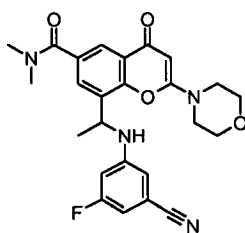
[0899] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氟-5-甲基苯胺(0.091mL,0.82mmol)与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(0.1g,0.20mmol)反应,以给出白色固体状的 8-(1-(3-氟-5-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(0.053g,57%)。质谱: $M+H^+$ 454。

[0900] 核磁共振光谱(CDCl₃):1.60(d,3H),2.20(s,3H),2.87(bs,3H),3.07(bs,3H),3.45-3.54(m,4H),3.79-3.85(m,4H),4.11(d,1H),4.90-4.97(m,1H),5.55(s,1H),5.92(ddd,1H),6.12(s,1H),6.20(d,1H),7.73(d,1H),8.12(d,1H)。

[0901] 实施例 3.17

[0902] 8-(1-(3-氰基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0903]



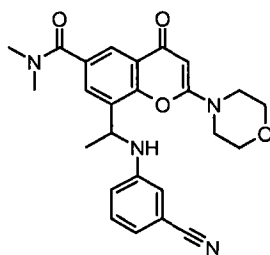
[0904] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氨基-5-氟苄腈(0.111g,0.82mmol)与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(0.1g,0.20mmol)反应,以给出白色固体状的 8-(1-(3-氰基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(0.052g,55%)。质谱: $M+H^+$ 465。核磁共振光谱:(CDCl₃):1.62(d,3H),2.92(bs,3H),3.08(bs,3H),3.45-3.58(m,4H),3.82-3.91(m,4H),4.61(d,1H),4.88-4.97(m,1H),5.57(s,1H),6.36(ddd,1H),6.49(dd,1H),6.65(ddd,1H),7.70(d,1H),8.14(d,1H)。

[0905] 实施例 3.18

[0906] 8-(1-(3-氰基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲

酰胺

[0907]



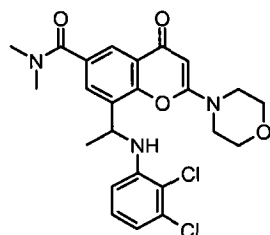
[0908] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氨基-5-氟苄腈 (96mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (0.1g, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3-氰基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (44mg, 48%)。质谱: $M+H^+$ 447。

[0909] 核磁共振光谱 ($CDCl_3$): 1.63 (d, 3H), 2.88 (bs, 3H), 3.07 (bs, 3H), 3.45-3.58 (m, 4H), 3.81-3.88 (m, 4H), 4.35 (d, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.13 (d, 1H)。

[0910] 实施例 3.19

[0911] 8-(1-(2,3-二氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0912]



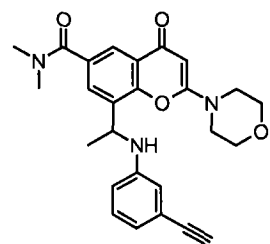
[0913] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 2,3-二氯苯胺 (0.097mL, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (0.1g, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(2,3-二氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (51mg, 51%)。质谱: $M+H^+$ 490。

[0914] 核磁共振光谱 ($CDCl_3$): 1.69 (d, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 4H), 3.79-3.88 (m, 4H), 4.86 (d, 1H), 4.93-5.02 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

[0915] 实施例 3.20

[0916] 8-(1-(3-乙炔基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0917]



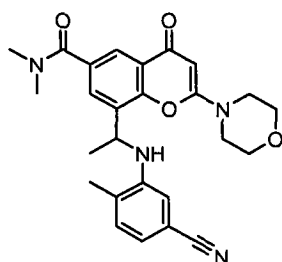
[0918] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-乙炔基苯胺 (0.083mL, 0.73mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (0.09g, 0.18mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3-乙炔基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (52mg, 64%)。质谱: $M+H^+$ 446。

[0919] 核磁共振光谱 ($DMSO-d_6$): 1.52(d, 3H), 2.68(bs, 3H), 2.93(bs, 3H), 3.50-3.64(m, 4H), 3.69-3.79(m, 4H), 3.99(s, 1H), 4.98-5.06(m, 1H), 5.60(s, 1H), 6.46-6.54(m, 2H), 6.57-6.63(m, 2H), 7.00(dd, 1H), 7.56(d, 1H), 7.78(d, 1H)。

[0920] 实施例 3.21

[0921] 8-(1-(5-氰基-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0922]

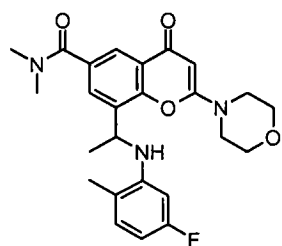


[0923] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氨基-4-甲基苄腈 (108mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(5-氰基-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (50mg, 53%)。质谱: $M+H^+$ 461。核磁共振光谱: ($DMSO-d_6$): 1.62(d, 3H), 2.30(s, 3H), 2.69(bs, 3H), 2.93(bs, 3H), 3.51-3.64(m, 4H), 3.70-3.80(m, 4H), 5.00-5.08(m, 1H), 5.56(d, 1H), 5.61(s, 1H), 5.96(dd, 1H), 6.24(ddd, 1H), 6.96(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.79(d, 1H)。

[0924] 实施例 3.22

[0925] 8-(1-(5-氟-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0926]



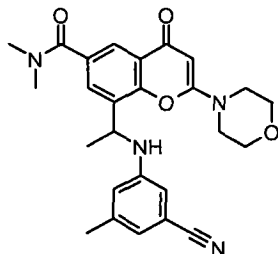
[0927] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 5-氟-2-甲基苯胺 (102mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(5-氟-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (56mg, 61%)。质谱: $M+H^+$ 454。核磁共振光谱: ($DMSO-d_6$): 1.60(d, 3H), 2.20(s, 3H), 2.69(bs, 3H), 2.93(bs, 3H), 3.53-3.65(m, 4H), 3.72-3.80(m, 4H), 5.08-5.18(m, 1H), 5.62(s, 1H), 5.73(d, 1H), 6.52(d, 1H), 6.92(dd, 1H),

7.18 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

[0928] 实施例 3.23

[0929] 8-(1-(3-氰基-5-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0930]



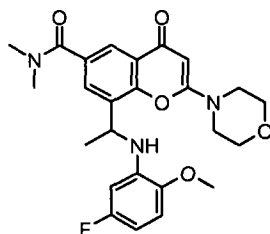
[0931] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氨基-5-甲基苄腈 (108mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3-氰基-5-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (45mg, 48%)。质谱: $M+H^+$ 461。

[0932] 核磁共振光谱 ($DMSO-d_6$): 1.53 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.71 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.69-3.80 (m, 4H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

[0933] 实施例 3.24

[0934] 8-(1-(5-氟-2-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0935]

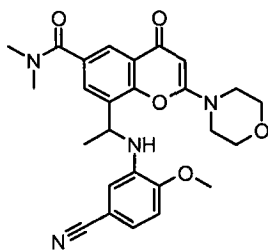


[0936] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 5-氟-2-甲氧基苯胺 (115mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(5-氟-2-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (54mg, 56%)。质谱: $M+H^+$ 470。核磁共振光谱: ($DMSO-d_6$): 1.58 (d, 3H), 2.71 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

[0937] 实施例 3.25

[0938] 8-(1-(5-氰基-2-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0939]

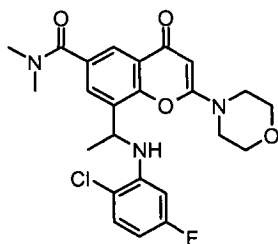


[0940] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氨基-4-甲氧基苕腈 (121mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(5-氰基-2-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (50mg, 51%)。质谱: $M+H^+$ 477。核磁共振光谱: (DMSO- d_6): 1.60 (d, 3H), 2.72 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.65 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

[0941] 实施例 3.26

[0942] 8-(1-(2-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0943]

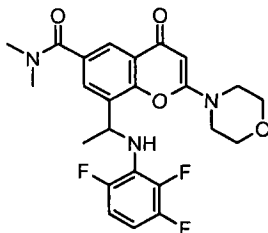


[0944] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 2-氯-5-氟苯胺 (119mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(2-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (45mg, 47%)。质谱: $M+H^+$ 474。核磁共振光谱: (DMSO- d_6): 1.62 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.65 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 4H), 5.06-5.16 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.40 (ddd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

[0945] 实施例 3.27

[0946] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,6-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺

[0947]



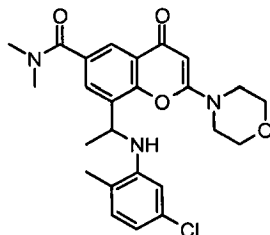
[0948] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 2,3,6-三氟苯胺 (0.086mL, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg,

0.20mmol) 反应,以给出白色固体状的 N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,6-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺 (42mg,43%)。质谱: $M+H^+$ 476。核磁共振光谱: (DMSO-d₆): 1.56 (d, 3H), 2.75 (bs, 3H), 2.97 (bs, 3H), 3.50-3.59 (m, 4H), 3.69-3.80 (m, 4H), 5.38-5.47 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.76 (d, 1H)。

[0949] 实施例 3.28

[0950] 8-(1-(5-氯-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0951]

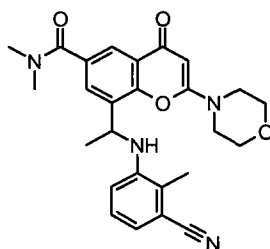


[0952] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 5-氯-2-甲基苯胺 (0.098mL, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应,以给出白色固体状的 8-(1-(5-氯-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (56mg,58%)。质谱: $M+H^+$ 470。核磁共振光谱 (DMSO-d₆): 1.61 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.71 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.52-3.65 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H), 5.03-5.11 (m, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

[0953] 实施例 3.29

[0954] 8-(1-(3-氰基-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0955]



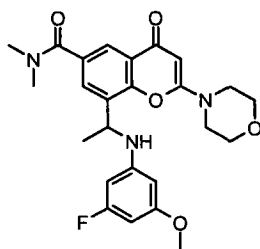
[0956] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氨基-2-甲基苄腈 (108mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应,以给出白色固体状的 8-(1-(3-氰基-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (52mg,55%)。质谱: $M+H^+$ 461。核磁共振光谱: (DMSO-d₆): 1.61 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.65 (bs, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 5.05-5.14 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

[0957] 实施例 3.30

[0958] 8-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色

烯-6-甲酰胺

[0959]

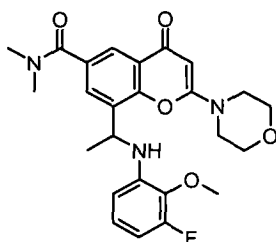


[0960] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氟-5-甲氧基苯胺 (115mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-5-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (60mg, 63%)。质谱: $M+H^+$ 470。核磁共振光谱 ($DMSO-d_6$): 1.50 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.68-3.79 (m, 4H), 4.94-5.03 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.87 (dd, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.93 (ddd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

[0961] 实施例 3.31

[0962] 8-(1-(3-氟-2-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0963]

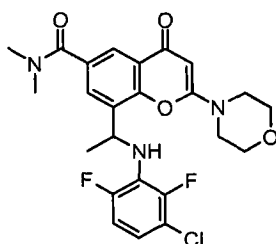


[0964] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氟-2-甲氧基苯胺 (115mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (57mg, 60%)。质谱: $M+H^+$ 470。核磁共振光谱 ($DMSO-d_6$): 1.59 (d, 3H), 2.70 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 5.02-5.11 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.72 (ddd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

[0965] 实施例 3.32

[0966] 8-(1-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0967]

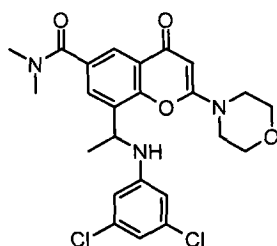


[0968] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氯-2,6-二氟苯胺 (133mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (47mg, 47%)。质谱: $M+H^+$ 492。核磁共振光谱: (DMSO- d_6): 1.56 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.97 (bs, 3H), 3.50-3.58 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H), 5.37-5.46 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 6.94 (ddd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.76 (d, 1H)。

[0969] 实施例 3.33

[0970] 8-(1-(3,5-二氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0971]

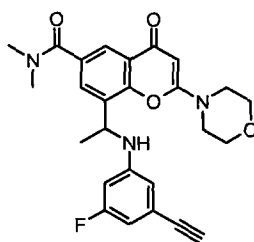


[0972] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3,5-二氯苯胺 (132mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3,5-二氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (75mg, 75%)。质谱: $M+H^+$ 490。核磁共振光谱: (DMSO- d_6): 1.52 (d, 3H), 2.75 (bs, 3H), 2.95 (bs, 3H), 3.51-3.63 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 4H), 5.01-5.09 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.81 (d, 1H)。

[0973] 实施例 3.34

[0974] 8-(1-(3-乙炔基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0975]

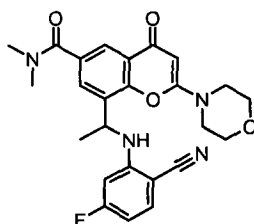


[0976] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-乙炔基-5-氟苯胺 (165mg, 1.22mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3-乙炔基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (80mg, 56%)。质谱: $M+H^+$ 464。核磁共振光谱: (DMSO- d_6): 1.52 (d, 3H), 2.72 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.69-3.78 (m, 4H), 4.12 (s, 1H), 4.98-5.07 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

[0977] 实施例 3.35

[0978] 8-(1-(2-氰基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0979]

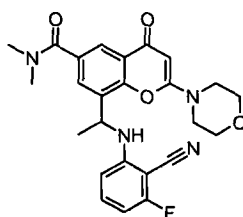


[0980] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 2-氨基-4-氟苄腈 (111mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(2-氰基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (40mg, 42%)。质谱: $M+H^+$ 465。核磁共振光谱: (DMSO- d_6): 1.62 (d, 3H), 2.76 (bs, 3H), 2.96 (bs, 3H), 3.49-3.64 (m, 4H), 3.67-3.79 (m, 4H), 5.12-5.22 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.52 (ddd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (d, 1H)。

[0981] 实施例 3.36

[0982] 8-(1-(2-氰基-3-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0983]



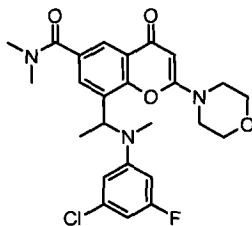
[0984] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 2-氨基-6-氟苄腈 (111mg, 0.82mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (100mg, 0.20mmol) 反应。

[0985] 在硅胶上用含 0 至 10% 甲醇的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。蒸发溶剂至干。所得油从醋酸乙酯中结晶以给出白色固体状的 8-(1-(2-氰基-3-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (45.0mg, 64.3%)。质谱: $M+H^+$ 465。核磁共振光谱: (DMSO- d_6): 1.61 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.95 (bs, 3H), 3.49-3.62 (m, 4H), 3.69-3.77 (m, 4H), 5.17-5.26 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.81 (d, 1H)。

[0986] 实施例 3.37

[0987] 8-(1-((3-氯-5-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0988]

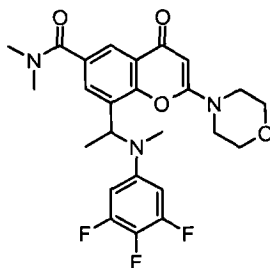


[0989] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3-氯-5-氟-N-甲基苯胺 (195mg, 1.22mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (150mg, 0.31mmol) 反应, 以给出白色固体状的 8-(1-(3-氯-5-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (38mg, 25%)。质谱: $M+H^+$ 488。核磁共振光谱 ($DMSO-d_6$): 1.55 (d, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.01 (bs, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.33-3.37 (m 部分被 H_2O 遮盖, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.61 (q, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H)。

[0990] 实施例 3.38

[0991] N,N-二甲基-8-(1-(甲基(3,4,5-三氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0992]

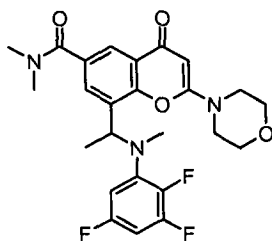


[0993] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 3,4,5-三氟-N-甲基苯胺 (197mg, 1.22mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (150mg, 0.31mmol) 反应, 以给出白色固体状的 N,N-二甲基-8-(1-(甲基(3,4,5-三氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (54.0mg, 36.1%)。质谱: $M+H^+$ 490。核磁共振光谱 ($DMSO-d_6$): 1.54 (d, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.91 (bs, 3H), 3.00 (bs, 3H), 3.24-3.31 (m, 部分被 H_2O 遮盖, 2H), 3.33-3.42 (m, 部分被 H_2O 遮盖, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 5.55 (q, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.89 (d, 1H)。

[0994] 实施例 3.39

[0995] N,N-二甲基-8-(1-(甲基(2,3,5-三氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0996]



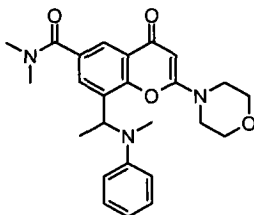
[0997] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 2,3,5-三氟-N-甲基苯胺 (197mg, 1.22mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (150mg, 0.31mmol) 反应,以给出白色固体状的N,N-二甲基-8-(1-(甲基(2,3,5-三氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (12mg, 8%)。质谱: $M+H^+$ 490。

[0998] 核磁共振光谱 ($DMSO-d_6$): 1.63 (d, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.02 (bs, 3H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.22-3.37 (m, 部分被 H_2O 遮盖, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.68-6.75 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (d, 1H)。

[0999] 实施例 3.40

[1000] N,N-二甲基-8-(1-(甲基(苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1001]

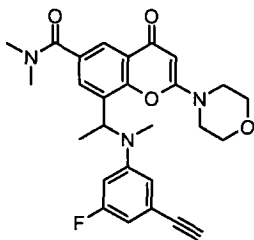


[1002] 使用类似于实施例 3.03 中所述的程序使 N-甲基苯胺 (153mg, 1.43mmol) 与 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (175mg, 0.36mmol) 反应,以给出白色固体状的N,N-二甲基-8-(1-(甲基(苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (57mg, 37%)。质谱: $M+H^+$ 436。核磁共振光谱 ($DMSO-d_6$): 1.57 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.90 (bs, 3H), 3.00 (bs, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 部分被 H_2O 遮盖, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.55 (q, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.87 (d, 1H)。

[1003] 实施例 3.41

[1004] 8-(1-((3-乙炔基-5-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1005]

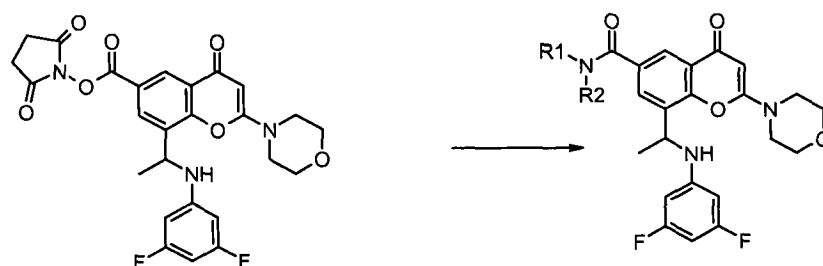


[1006] 在 50°C 将 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

胺 (185mg, 0.37mmol)、N, N-二乙基苯胺 (174 μ l, 1.10mmol) 和 3-乙炔基-5-氟-N-甲基苯胺 (60mg, 0.40mmol) 在 DMF (1043 μ l) 中的体系搅拌 2 天。使用类似于实施例 3.03 中所述的程序进行纯化以便给出白色固体状的 8-(1-((3-乙炔基-5-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N, N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (60mg, 34%)。质谱: $M+H^+$ 478。核磁共振光谱 ($DMSO-d_6$): 1.55 (d, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.01 (bs, 3H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 部分被 H₂O 遮盖, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 5.54 (q, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (d, 1H)。

[1007] 实施例 4.0-4.26

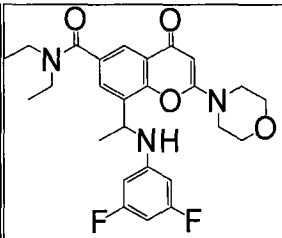
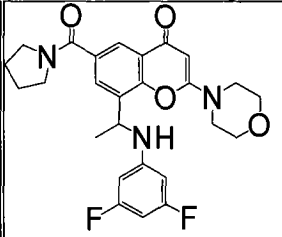
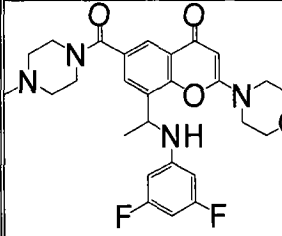
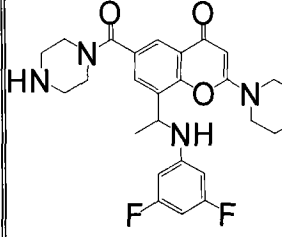
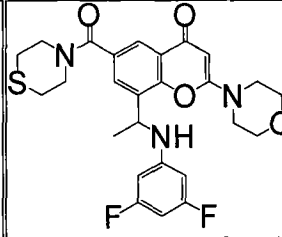
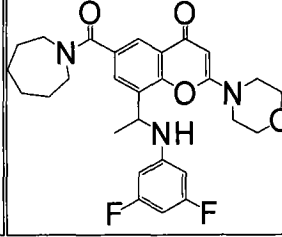
[1008]



[1009] 将 0.17mmol 以上制备的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的溶液引入 26 个试管中, 每一个试管含有用于各实施例化合物的适当的胺 (0.51mmol) (如表 II 中以“试剂名称”命名的栏中显示的)。所得溶液在 35°C 下搅拌 2h、浓缩至干并用 DMF (1.5mL) 稀释。使用 Waters X-Bridge 反相柱 (C-18, 5 微米氧化硅, 直径为 19mm, 长度为 100mm, 流速为 40mL/分钟) 和极性逐渐减小的水 (含有 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的混合物作为洗脱剂, 通过制备型 HPLC 纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供所需的产物。

[1010] 表 II

[1011]

实施例	结构	试剂名称	产物	产物质量 (mg)	得率 %	MH+
4.01		二乙胺	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二乙基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	46	56.2	486
4.02		吡咯烷	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮	54	65.1	484
4.03		1-甲基哌嗪	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮	60	68.3	513
4.04		哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (2步)	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(哌嗪-1-羰基)-4H-色烯-4-酮	39	46.0	499
4.05		硫代吗啉	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(硫代吗啉-4-羰基)-4H-色烯-4-酮	52	58.6	516
4.06		氮杂环庚烷	6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮	56	64.1	512

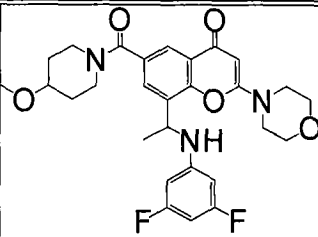
[1012]

4.07		2-(甲基氨基)乙醇	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	52	62.5	488
4.08		氮杂环丁烷	6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮	48	59.8	470
4.09		哌啶-4-醇	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮	55	63.3	514
4.10		哌啶	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(哌啶-1-羰基)-4H-色烯-4-酮	51	60.3	498
4.11		N-甲基乙胺	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-乙基-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	51	63.9	472
4.12		氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮	50	60.9	486
4.13		3-氟氮杂环丁烷盐酸盐	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮	49	58.9	488

[1013]

4.14		2-氨基乙醇	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-N-(2-羟 基乙基)-2-吗啉代-4- 氧代-4H-色烯-6-甲 酰胺	49	61.0	474
4.15		2-甲氧基乙胺	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-N-(2-甲 氧基乙基)-2-吗啉代 -4-氧代-4H-色烯-6- 甲酰胺	53	63.5	488
4.16		丙-1-胺	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-2-吗啉 代-4-氧代-N-丙基 -4H-色烯-6-甲酰胺	44	54	472
4.17		乙胺盐酸盐	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-N-乙基 -2-吗啉代-4-氧代 -4H-色烯-6-甲酰胺	33	42	458
4.18		2-氟乙胺盐酸盐	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-N-(2-氟 乙基)-2-吗啉代-4-氧 代-4H-色烯-6-甲酰 胺	43	53.3	476
4.19		3-甲氧基-丙-1- 胺	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-N-(3-甲 氧基丙基)-2-吗啉代 -4-氧代-4H-色烯-6- 甲酰胺	40	46.5	502

[1014]

4.26		4-甲氧基哌啶	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-6-(4-甲 基哌啶-1-羰基)-2-吗 啉代-4H-色烯-4-酮	58	64.9	528
------	---	---------	--	----	------	-----

[1016] 注意；以下给出这些产物的进一步的表征数据。

[1017] 实施例 4.01：核磁共振光谱：在 353 ° K 下的 (DMSO_d₆) :1.01 (t, 6H), 1.56 (d, 3H), 3.25 (bs, 4H), 3.52-3.65 (m, 4H), 3.73-3.81 (m, 4H), 4.98-5.06 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.11-6.22 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

[1018] 实施例 4.02：核磁共振光谱：在 323 ° K 下的 (DMSO_d₆) :1.52 (d, 3H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H), 3.07-3.23 (m, 2H), 3.37-3.49 (m, 部分被 H₂O 遮盖, 2H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.69-3.81 (m, 4H), 4.98-5.08 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.16 (dd, 2H), 6.24 (ddd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.93 (d, 1H)。

[1019] 实施例 4.03：核磁共振光谱：(DMSO_d₆) 1.52 (d, 3H), 1.93 (bs, 1H), 2.08 (bs, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.41 (bs, 2H), 3.05 (bs, 2H), 3.50-3.64 (m, 5H), 3.68 (bs, 1H), 3.72-3.80 (ms, 4H), 4.98-5.06 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.25 (ddd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

[1020] 实施例 4.04：核磁共振光谱：(DMSO_d₆) 1.52 (d, 3H), 2.43 (bs, 2H), 2.69 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2H), 3.46 (bs, 部分被 H₂O 遮盖, 2H), 3.50-3.65 (m, 5H), 3.70-3.79 (m, 4H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.24 (ddd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

[1021] 按照如下除去羧酸叔丁酯保护基：用 10% 柠檬酸溶液 (pH ~ 4) 和水洗涤原始溶液，经硫酸镁干燥并浓缩。加入 HCl (4N 于二氧六环中；1066 μl, 4.27 mmol)，将混合物在室温下搅拌 30 分钟。在真空下除去挥发性物质，将残留物溶解至含 10% 甲醇氨的 DCM (5mL) 中。通过过滤除去不溶物，浓缩滤液，如上所述通过制备型 HPLC 纯化粗制产物。

[1022] 实施例 4.05：核磁共振光谱：(DMSO_d₆) 1.52 (d, 3H), 2.32 (bs, 2H), 2.66 (bs, 2H), 3.45 (bs, 部分被 H₂O 遮盖, 1H), 3.50-3.64 (m, 5H), 3.68 (bs, 1H), 3.70-3.81 (m, 4H), 3.96 (bs, 1H), 4.96-5.06 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.25 (ddd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

[1023] 实施例 4.06：核磁共振光谱：(DMSO_d₆) 1.11-1.22 (m, 1H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.32-1.43 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.62-1.73 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 部分被 H₂O 遮盖, 1H), 3.51-3.70 (m, 5H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.73 (d, 1H)。

[1024] 实施例 4.07：核磁共振光谱：在 323 ° K 下的 (DMSO_d₆) :1.54 (d, 3H), 2.90 (bs, 3H), 3.20 (bs, 部分被 H₂O 遮盖, 2H), 3.47 (bs, 2H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.61 (bs, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.20 (ddd, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.84 (d, 1H)。

[1025] 实施例 4.08：核磁共振光谱：(DMSO_d₆) 1.51 (d, 3H), 2.17-2.28 (m, 2H),

3.49-3.64(m, 4H), 3.70-3.79(m, 4H), 3.97-4.09(m, 2H), 4.09-4.20(m, 2H), 4.97-5.06(m, 1H), 5.62(s, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.23(ddd, 1H), 7.04(d, 1H), 7.79(d, 1H), 8.03(d, 1H)。

[1026] 实施例 4.09:核磁共振光谱:在 323 ° K 下的 (DMSO_d₆):1.27(bs, 2H), 1.54(d, 3H), 1.64(bs, 2H), 3.04(bs, 2H), 3.49(bs, 1H), 3.52-3.62(m, 4H), 3.63(bs, 1H), 3.66-3.74(bs, 1H), 3.72-3.80(m, 4H), 4.66(d, 1H), 4.97-5.05(m, 1H), 5.58(s, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.20(ddd, 1H), 6.86(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.80(d, 1H)。

[1027] 实施例 4.10:核磁共振光谱:在 323 ° K 下的 (DMSO_d₆):1.39(bs, 4H), 1.54(d, 3H), 1.54-4.64(m, 2H), 3.31(bs, 部分被 H₂O 遮盖, 4H), 3.49-3.66(m, 4H), 3.68-3.84(m, 4H), 4.96-5.07(m, 1H), 5.58(s, 1H), 6.14(dd, 2H), 6.20(ddd, 1H), 6.86(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.79(d, 1H)。

[1028] 实施例 4.11:核磁共振光谱:在 323 ° K 下的 (DMSO_d₆):0.96(bs, 3H), 1.54(d, 3H), 2.85(bs, 3H), 3.23(bs, 部分被 H₂O 遮盖, 2H), 3.51-3.65(m, 4H), 3.75-3.82(m, 4H), 4.97-5.06(m, 1H), 5.58(s, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.20(ddd, 1H), 6.86(d, 1H), 7.54(s, 1H), 7.79(d, 1H)。

[1029] 实施例 4.12:核磁共振光谱:在 323 ° K 下的 (DMSO_d₆):1.53(d, 3H), 3.51-3.64(m, 4H), 3.71-3.80(m, 4H), 3.84(bs, 2H), 4.19-4.32(m, 2H), 4.43-4.52(m, 1H), 4.97-5.06(m, 1H), 5.59(s, 1H), 5.63(d, 1H), 6.16(dd, 2H), 6.20(ddd, 1H), 6.92(d, 1H), 7.80(s, 1H), 8.05(d, 1H)。

[1030] 实施例 4.13:核磁共振光谱:在 323 ° K 下的 (DMSO_d₆):1.53(d, 3H), 3.52-3.66(m, 4H), 3.71-3.82(m, 4H), 4.04-4.24(m, 2H), 4.29-4.51(m, 2H), 4.98-5.09(m, 1H), 5.39(ddd, 1H), 5.59(s, 1H), 6.17(dd, 2H), 6.20(ddd, 1H), 6.91(d, 1H), 7.81(s, 1H), 8.06(d, 1H)。

[1031] 实施例 4.14:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.53(d, 3H), 3.27-3.33(m, 2H), 3.47-3.52(m, 2H), 3.52-3.63(m, 4H), 3.70-3.79(m, 4H), 4.73(t, 1H), 4.96-5.04(m, 1H), 5.62(s, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.22(ddd, 1H), 7.03(d, 1H), 8.08(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.69(t, 1H)。

[1032] 实施例 4.15:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.52(d, 3H), 3.26(s, 3H), 3.35-3.42(m, 部分被 H₂O 遮盖, 2H), 3.42-3.48(m, 2H), 3.50-3.64(m, 4H), 3.70-3.79(m, 4H), 4.96-5.05(m, 1H), 5.62(s, 1H), 6.14(dd, 2H), 6.22(ddd, 1H), 7.03(d, 1H), 8.07(s, 1H), 8.37(d, 1H), 8.78(t, 1H)。

[1033] 实施例 4.16:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)0.88(t, 3H), 1.47-1.58(m, 2H), 1.52(d, 3H), 3.13-3.24(m, 2H), 3.50-3.64(m, 4H), 3.70-3.79(m, 4H), 4.96-5.05(m, 1H), 5.62(s, 1H), 6.14(dd, 2H), 6.22(ddd, 1H), 7.03(d, 1H), 8.07(s, 1H), 8.36(d, 1H), 8.73(t, 1H)。

[1034] 实施例 4.17:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.11(t, 3H), 1.51(d, 3H), 3.21-3.30(m, 2H), 3.50-3.64(m, 4H), 3.69-3.80(m, 4H), 4.96-5.04(m, 1H), 5.62(s, 1H), 6.14(dd, 2H), 6.22(ddd, 1H), 7.03(d, 1H), 8.07(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.74(t, 1H)。

[1035] 实施例 4.18:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.52(d, 3H), 3.48-3.64(m, 6H), 3.70-3.78(m, 4H), 4.53(dt, 2H), 4.96-5.04(m, 1H), 5.62(s, 1H), 6.14(dd, 2H), 6.22(ddd, 1H), 7.03(d, 1H), 8.09(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.96(t, 1H)。

[1036] 实施例 4.19: 核磁共振光谱:(DMSO_d₆) 1.52(d, 3H), 1.70-1.79(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.24-3.30(m, 2H), 3.36-3.42(m, 部分被 H₂O 遮盖, 2H), 3.50-3.63(m, 4H), 3.71-3.78(m, 4H), 4.96-5.04(m, 1H), 5.62(s, 1H), 6.14(dd, 2H), 6.22(ddd, 1H), 7.03(d, 1H), 8.06(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.73(t, 1H)。

[1037] 实施例 4.20: 核磁共振光谱:(DMSO_d₆) 1.54(d, 3H), 1.56-1.98(m, 4H), 2.75-3.47(m, 2H), 3.48-3.65(m, 6H), 3.68-3.82(m, 4H), 4.11(bs, 1H), 4.76-4.86(m, 1H), 4.95-5.07(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.23(ddd, 1H), 6.93-7.02(m, 1H) 7.64(s, 0.5H), 7.68(s, 0.5H), 7.95(s, 1H)。

[1038] 实施例 4.21: 核磁共振光谱:(DMSO_d₆) 1.54(d, 3H), 1.56-1.98(m, 4H), 2.75-3.47(m, 2H), 3.48-3.65(m, 6H), 3.68-3.82(m, 4H), 4.11(bs, 1H), 4.76-4.86(m, 1H), 4.95-5.07(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.23(ddd, 1H), 6.93-7.02(m, 1H) 7.64(s, 0.5H), 7.68(s, 0.5H), 7.95(s, 1H)。

[1039] 实施例 4.22: 核磁共振光谱:(DMSO_d₆) 1.51(d, 3H), 1.75(d, 3H), 3.51-3.62(m, 4H), 3.71-3.78(m, 4H), 4.96-5.04(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.14(dd, 2H), 6.22(ddd, 1H), 7.03(d, 1H), 8.07(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.67(q, 1H)。

[1040] 实施例 4.23: 核磁共振光谱:(DMSO_d₆) 0.18-0.27(m, 2H), 0.39-0.48(m, 2H), 0.98-1.08(m, 1H), 1.51(d, 3H), 3.08-3.16(m, 2H), 3.51-3.64(m, 4H), 3.71-3.80(m, 4H), 4.97-5.06(m, 1H), 5.63(s, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.23(ddd, 1H), 7.05(d, 1H), 8.09(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.86(t, 1H)。

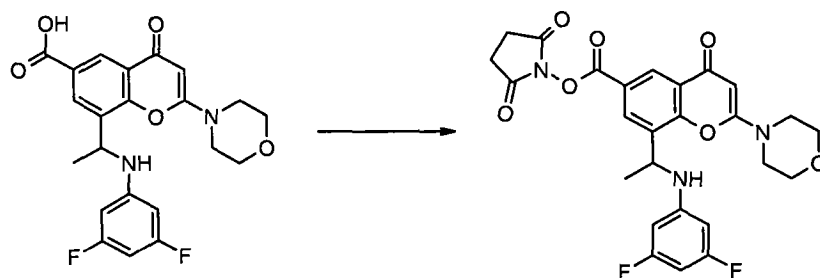
[1041] 实施例 4.24: 核磁共振光谱: 在 323° K 下的 (DMSO_d₆) : 1.52(d, 3H), 2.89(s, 3H), 3.02-3.50(m, 部分被 H₂O 遮盖, 7H), 3.50-3.68(m, 4H), 3.71-3.80(m, 4H), 5.01(bs, 1H), 5.63(s, 1H), 6.14(dd, 2H), 6.23(ddd, 1H), 6.98(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.78(d, 1H)。

[1042] 实施例 4.25: 核磁共振光谱: 在 323° K 下的 (DMSO_d₆) : 1.43(bs, 2H), 1.55(d, 3H), 1.87(bs, 1H), 3.27-3.89(m, 15H), 4.97-5.06(m, 1H), 5.59(s, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.21(ddd, 1H), 6.87(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.80(d, 1H)。

[1043] 实施例 4.26: 核磁共振光谱: 在 323° K 下的 (DMSO_d₆) : 1.34(bs, 2H), 1.51(d, 3H), 1.72(bs, 2H), 3.08(bs, 2H), 3.25(s, 3H), 3.36-3.44(m, 1H), (m, 4H), 3.67(bs, 2H), 3.69-3.82(m, 4H), 4.97-5.07(m, 1H), 5.58(s, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.21(ddd, 1H), 6.86(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.80(d, 1H)。

[1044] 按照如下制备用作制备实施例 4.01-4.26 的化合物的原料的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯:-

[1045]



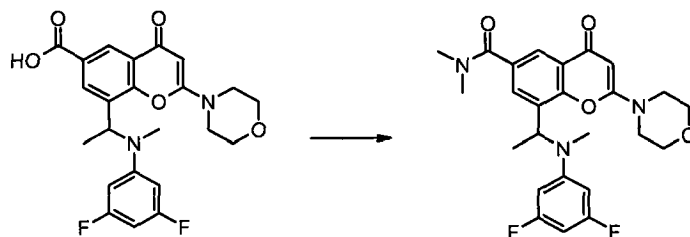
[1046] 在室温下将 TSTU(2.098g, 6.97mmol) 加入 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙

基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(使用类似于实施例 2.00 中关于合成 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸所述的程序来制备;2.5g,3.49mmol)和 DIPEA(1.214mL,6.97mmol)在 DCM(25mL)中的体系中。将所得溶液搅拌 2h。该中间体的溶液原样用于下一步骤。

[1047] 实施例 5.0

[1048] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1049]



[1050] 在 RT 下将 2-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(2.134g,7.09mmol)一次加入 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(2.1g,4.73mmol)和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.646mL,9.45mmol)在 DCM(20mL)中的搅拌溶液中并于 RT 下搅拌 90 分钟。然后加入二甲胺(4.73mL,9.45mmol),在 RT 下将反应混合物搅拌 30 分钟。加入水和 DCM,有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩。在硅胶上用 DCM/MeCN(1 : 1)、随后用含 0 至 10% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干以提供泡沫,使该泡沫从醋酸乙酯(10mL)中结晶。加入乙醚(10mL)以完成结晶,通过过滤收集白色固体并将其干燥以给出 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(1.65g,74%)。质谱: $M+H^+$ 472。核磁共振光谱(DMSO- d_6): 1.55(d,3H), 2.63(s,3H), 2.92(bs,3H), 3.01(bs,3H), 3.21-3.29(m,2H), 3.31-3.39(m,部分被 H₂O 遮盖,2H), 3.41-3.49(m,2H), 3.49-3.57(m,2H), 5.55(s,1H), 5.58(q,1H), 6.40(t,1H), 6.53(d,2H), 7.70(d,1H), 7.89(d,1H)。

[1051] 使用以下条件、通过手性制备型 HPLC 拆分该外消旋化合物:

[1052]

柱子	Chiralpak IA ;21×250mm, 5 μ
洗脱液	CO ₂ /MeOH 75 : 25
炉温	40°C
流量	60mL/min
波长	220nm
样品浓度	50mg/mL 于 MeOH 中
进样量	50mg

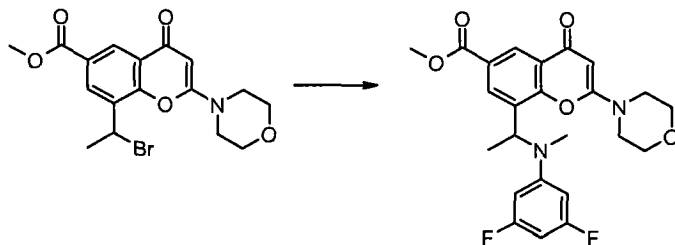
[1053] 使用以上条件分离 1.5g 外消旋体以给出：

[1054] 第一洗脱对映体 0.7g (ee > 98%) (实施例 5.0a) $[\alpha]_{20}^D$: +5°, 于 MeCN 中

[1055] 第二洗脱对映体 0.7g (ee > 98%) (实施例 5.0b) $[\alpha]_{20}^D$: -5°, 于 MeCN 中

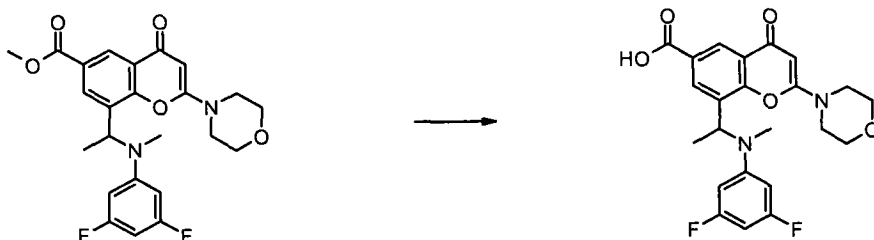
[1056] 按照如下制备用作原料的 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸:-

[1057]



[1058] 将碘化钾 (1.521g, 9.16mmol) 加入 8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (3.3g, 8.33mmol, 如实施例 2.00 中所述) 和 3,5-二氟-N-甲基苯胺 (3.58g, 24.99mmol) 在 CHCl_3 (16mL) 和 MeOH (4mL) 中的悬浮液中。在 RT 下搅拌混合物度过周末。将反应混合物浓缩至干, 用二乙醚研磨所得深色的油以给出固体 (通过过滤收集该固体)。将该固体悬浮在水中并用 2N NaOH 将 pH 调节至 6-7。过滤该粗制产物并用乙醚洗涤, 干燥, 在硅胶上用含 0 至 10% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干以提供白色固体状的 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (3.1g, 81%)。质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 459。

[1059]



[1060] 将 2N NaOH (6.54mL, 13.1mmol) 滴加至 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (3g, 6.54mmol) 在 THF (30mL)/MeOH (30mL) 中的搅拌悬浮液中。在 RT 下将所得溶液搅拌过夜。用水稀释反应混合物, 用 2M HCl 水溶液将 pH 调节至 3。除去溶剂, 通过过滤收集白色沉淀、用水洗涤并干燥, 然后用醋酸乙酯和乙醚洗涤以提供 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (2.5g, 86%), 其使用时不再进一步纯化。质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 445。

[1061] 还可以使用以下替代的方法来制备实施例 5.0a 的化合物：

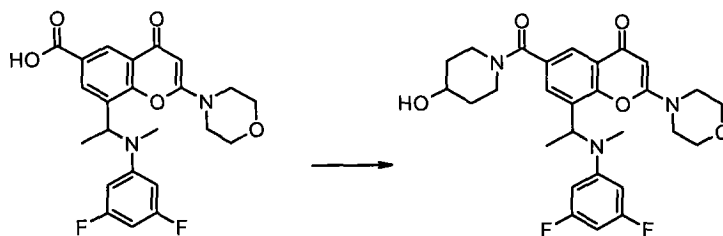
[1062] 在 -60°C 和氩气下将双(三甲基硅基)氨基锂 (1N, 在 THF 中) (26.2mL, 26.23mmol) 加入 8-(1-((3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (6g, 13.12mmol, 如实施例 3.06b 中所述的制备; $[\alpha]_{20}^D = -122.6^\circ$ 于 EtOH 中) 溶解在无水 THF (60mL) 中的搅拌溶液中。通过 15 分钟的时间段使浅红色的溶液升温至 -10°C, 然后冷却至 -60°C, 之后加入硫酸二甲酯 (2.482mL, 26.23mmol)。使所得浅黄色的溶液升温至 0°C 并搅拌 15 分钟。将反应混合物再冷却至 -10°C, 之后加入饱和的 NH_4Cl 水溶液 (30mL), 随后用 DCM 提取。在硅胶上用含 0 至 15% EtOH 的 DCM/醋酸乙酯 (1/1)、随后用含 15% EtOH

的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化该粗制产物 (7g)。将溶剂蒸发至干以提供灰白色泡沫状的所述化合物 (4.2g, 8.91mmol, 67.9%)。

[1063] 实施例 5.01

[1064] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮

[1065]

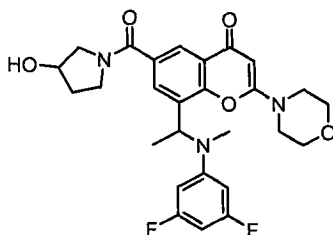


[1066] 将 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐 (113mg, 0.35mmol) 加入 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (130mg, 0.29mmol)、4-甲基吗啉 (0.080mL, 0.73mmol) 和哌啶-4-醇 (36mg, 0.35mmol) 溶解在 NMP (1.2mL) 中的搅拌溶液中。在 23℃ 下将所得溶液搅拌 2h。使用 Waters SunFire 系统通过制备型 HPLC 纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发、用乙醚研磨并干燥以提供白色固体状的 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮 (90mg, 58%)。质谱: $M+H^+$ 528。核磁共振光谱 (在 323° K 下的 $DMSO-d_6$): 1.38 (bs, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.75 (bs, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.65 (bs, 4H), 3.71-3.79 (m, 1H), 4.66 (d, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.54 (q, 1H), 6.36 (t, 1H), 6.50 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.87 (d, 1H)。

[1067] 实施例 5.02

[1068] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮

[1069]



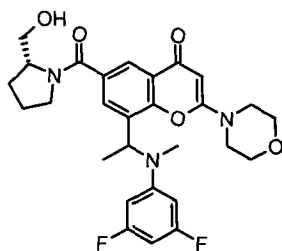
[1070] 使用类似于实施例 5.01 中所述的程序制备该化合物。使用吡咯烷-3-醇 (0.028mL, 0.35mmol) 代替哌啶-4-醇以给出白色固体状的 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮 (80mg, 53%)。质谱: $M+H^+$ 514。核磁共振光谱 (在 323° K 下的 $DMSO-d_6$): 1.57 (d, 3H), 1.82 (bs, 1H), 1.96 (bs, 1H), 2.63 (s, 1.5H), 2.65 (s, 1.5H), 3.22-3.62 (m, 12H), 4.25 (bs, 0.5H), 4.33 (bs, 0.5H), 4.86 (bs, 0.5H), 4.92 (bs, 0.5H), 5.51 (s, 1H), 5.56 (q, 1H), 6.36 (t, 1H), 6.51 (d, 2H), 7.76 (d, 0.5H), 7.78 (bs, 0.5H), 8.02 (bs, 1H)。

[1071] 实施例 5.03

[1072] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-((R)-2-(羟基甲基)吡咯

烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮

[1073]

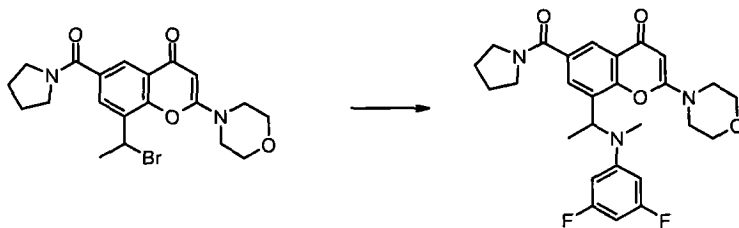


[1074] 使用类似于实施例 5.01 中所述的程序制备该化合物。使用 (R)-吡咯烷-2-基甲醇 (0.035mL, 0.35mmol) 代替哌啶-4-醇以给出白色固体状的 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-(吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮 (81mg, 53%)。质谱: $M+H^+$ 528。核磁共振光谱 (在 323° K 下的 $DMSO-d_6$): 1.57 (d, 3H), 1.72 (bs, 1H), 1.83-2.01 (m, 3H), 2.61 (s, 1.5H), 2.65 (s, 1.5H), 3.22-3.68 (m, 12H), 4.17 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 5.53-5.60 (m, 1H), 6.36 (t, 1H), 6.47-6.55 (m, 2H), 6.74 (s, 0.5H), 6.78 (s, 0.5H), 8.01 (bs, 1H)。

[1075] 实施例 6.0

[1076] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮

[1077]



[1078] 在 20°C 下将 3,5-二氟-N-甲基苯胺 (222mg, 1.55mmol)、8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮氢溴酸盐 (200mg, 0.39mmol) 和碘化钾 (64.3mg, 0.39mmol) 在 $CHCl_3$ (0.8mL) 和 MeOH (0.2mL) 中的体系搅拌 25h。将反应混合物浓缩至干, 用 DCM (30mL) 稀释, 用水、盐水洗涤并经硫酸镁干燥并浓缩以提供粗制产物。在硅胶上用含 2 至 4% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析进行纯化。将溶剂蒸发至干以提供泡沫, 将泡沫溶解在乙腈-水中并在真空下浓缩以给出白色固体状的 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮 (115mg, 60%)。质谱: $M+H^+$ 498。核磁共振光谱 ($DMSO-d_6$): 1.56 (d, 3H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.35-3.56 (m, 10H), 5.55 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.40 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.01 (d, 1H)。

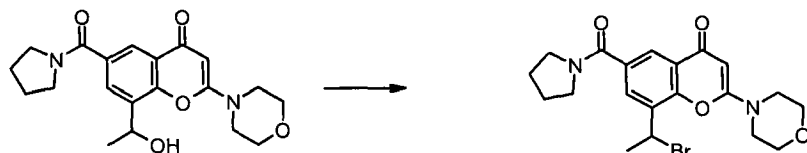
[1079] 按照如下制备用作原料的 8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮氢溴酸盐:-

[1080]



[1081] 在氮气下将 25℃的 2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐 (3.34g, 11.09mmol) 分几部分加入 8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (1.77g, 5.54mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (2.028mL, 11.64mmol) 悬浮在 DCM(15mL) 中的体系中。在 25℃下将所得混合物搅拌 5h。然后将吡咯烷 (1.388mL, 16.63mmol) 加入混合物中, 在 25℃将所得混合物搅拌过夜。将混合物倾倒至硅胶柱上并用含 2-7% 甲醇氨 (7N) 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化混合物。将溶剂蒸发至干, 残留物在醋酸乙酯 (10mL) 中研磨、通过过滤收集并干燥以便提供米色固体状的 8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮 (1.66g, 80%)。质谱: $M+H^+$ 373。

[1082]

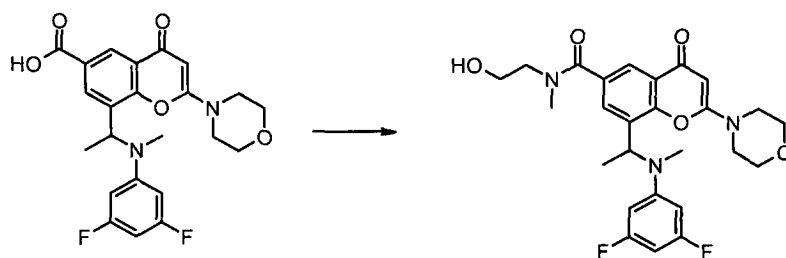


[1083] 在氮气下将 10℃的三溴化磷 (0.491mL, 5.22mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (4mL) 中的溶液滴加入 8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮 (1.62g, 4.35mmol) 悬浮在 1,2-二氯乙烷 (18mL) 中的体系中。在 50℃下将所得悬浮液搅拌 1h。在搅拌下使反应混合物冷却至 RT 并用二乙醚 (18mL) 稀释。通过过滤收集沉淀物、用二乙醚洗涤并干燥至恒重以提供白色固体状的 8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮 (2.45g, 100%) 氢溴酸盐, 其使用时不再进一步纯化。核磁共振光谱 ($DMSO-d_6$): 1.79-1.93 (m, 4H), 2.11 (d, 3H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 2H), 3.57-3.70 (m, 4H), 3.73-3.80 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 5.92 (q, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H)。

[1084] 实施例 7.0

[1085] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1086]



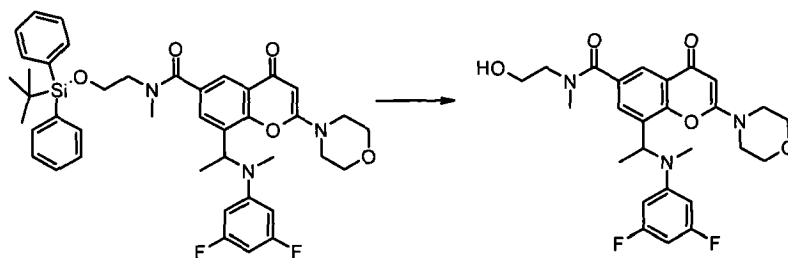
[1087] 将 TBTU (108mg, 0.34mmol) 一次加入 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (125mg, 0.28mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.103mL, 0.59mmol) 和 2-(甲基氨基)乙醇 (0.027mL, 0.34mmol) 在 DMF (1mL) 中的搅拌溶液中。在 RT 下将所得溶液搅拌 2h。过滤反应混合物, 使用反相柱 (C-18, 5 微米氧化硅, 直径为 19mm, 长度为 100mm, 流速为 40mL/分钟) 和极性逐渐减小的水 (含有 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的混合物作为洗脱剂, 通过制备型 HPLC 纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供灰白色固体状的 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (90mg, 64%)。质谱: $M+H^+$ 502。核磁共振光谱 (在 323° K 下的 $DMSO-d_6$): 1.58 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.23-3.40 (m,

5H), 3.4–3.71 (m, 7H), 4.74 (bs, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.57 (q, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 7.74 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H)。

[1088] 实施例 7.0a:

[1089] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(对映体 1)

[1090]



对映体 1

对映体 1

[1091] 在 RT 和氮气下将四丁基氟化铵 (0.568mL, 0.57mmol) 加入 N-(2-(叔丁基二苯基硅氧基)乙基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺对映体 1 (210mg, 0.28mmol) 溶解在 THF (2mL) 中的搅拌溶液中, 所得溶液搅拌 16h。将混合物蒸发至干, 用 DCM 稀释并用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩。在硅胶上用含 5 至 10% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干, 在乙醚/戊烷中研磨胶状物, 通过过滤收集固体并干燥, 以给出白色固体状的 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺对映体 (79mg, 56%)。质谱: $M+H^+$ 502。[α]₂₀^D -9° 于 MeCN 中。

[1092] 按照如下制备用作原料的 N-(2-(叔丁基二苯基硅氧基)乙基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺对映体 1:-

[1093]



[1094] 向 2-(甲基氨基)乙醇 (2.14mL, 26.6mmol) 在 DCM (60mL) 中的溶液中加入三乙胺 (4.1mL, 29.3mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (1.63g, 13.3mmol) 和叔丁基氯二苯基硅烷 (7.6mL, 29.3mmol)。在 40°C 搅拌反应物过夜。冷却至 RT 后, 用水 (20mL) 和乙醚 (100mL) 终止反应。有机相用水和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩, 以提供粗制产物, 其在硅胶上用含 0 至 10% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干以提供无色油状的 2-(叔丁基二苯基硅氧基)-N-甲基乙胺 (4.4g, 53%)。核磁共振光谱 (DMSO-d₆): 0.99 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 7.40–7.49 (m, 6H), 7.60–7.65 (m, 4H)。

[1095] 如实施例 2.00 中所述制备 8-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸, 使用以下条件、通过手性制备型 HPLC 分离两种对映体:

[1096]

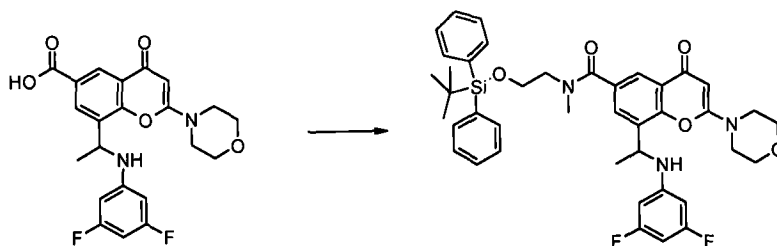
仪器	Kronlab
柱子	100mm Chiralpak IC 20 μ m
洗脱液	DCM/IPA/HOAc/TEA 50/50/0.2/0.1
炉温	环境
流量	350ml/min
波长	254nm, 280nm
样品浓度	4.5g/100mL 于 DCM/IPA 50/50 中
进样量	100mL
运行时间	40min

[1097] 使用以上条件分离 48.1g 外消旋化合物以给出：

[1098] 第一洗脱对映体 24g (浓度 76%), $[\alpha]_{20}^D$: +115°, 于 MeCN 中 (对映体 1)

[1099] 第二洗脱对映体 24.1g (浓度 81%), $[\alpha]_{20}^D$: -102°, 于 MeCN 中 (对映体 2)

[1100]

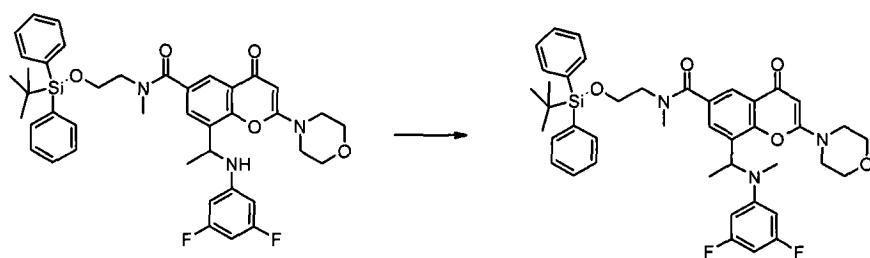


对映体 1

对映体 1

[1101] 在氩气下将 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (135mg, 0.71mmol) 一次加入 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (200mg, 0.35mmol, 对映体 1; $[\alpha]_{20}^D$: +115°)、2-(叔丁基二苯基硅氧基)-N-甲基乙胺 (221mg, 0.71mmol) 和 2-羟基-吡啶-N-氧化物 (78mg, 0.71mmol) 溶解在 DCM (2mL) 中的体系中。在 RT 下将所得溶液搅拌过夜。将溶液蒸发至干, 加入水并用 DCM 提取产物。有机相用盐水洗涤并经硫酸镁干燥, 将溶剂蒸发以提供白色固体状的 N-(2-(叔丁基二苯基硅氧基)乙基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (94%)。质谱: $M+H^+$ 726。

[1102]



对映体 1

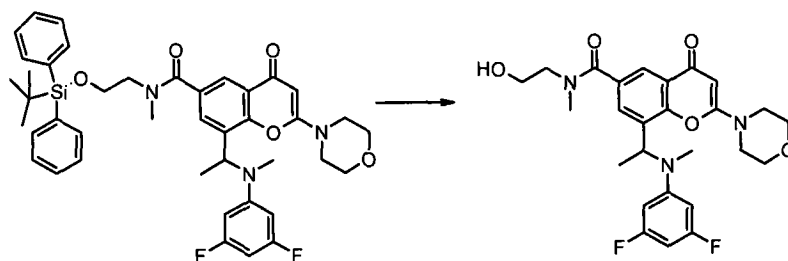
对映体 1

[1103] 将双(三甲基硅基)氨基锂 (0.539mL, 0.54mmol) 加入 N-(2-(叔丁基二苯基硅氧基)乙基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (230mg, 0.32mmol) 溶解在无水 THF (3mL) 中的搅拌溶液中。在 -20℃ 和氮气下将溶液搅拌 10 分钟的时间。向混合物中加入硫酸二甲酯 (0.051mL, 0.54mmol), 在氮气下耗时 1h30 使所得悬浮液升温至 RT。加入饱和的 NH_4Cl 水溶液并用 DCM 提取反应混合物。合并的有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩。用 DCM 稀释粗制产物, 在硅胶上用含 4% 乙醇的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化该粗制产物。将溶剂蒸发至干以提供白色固体状的 N-(2-(叔丁基二苯基硅氧基)乙基)-8-(1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺对映体 1 (210mg, 90%)。质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 740、

[1104] 实施例 7.0b

[1105] 8-(1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (对映体 2)

[1106]



对映体 2

对映体 2

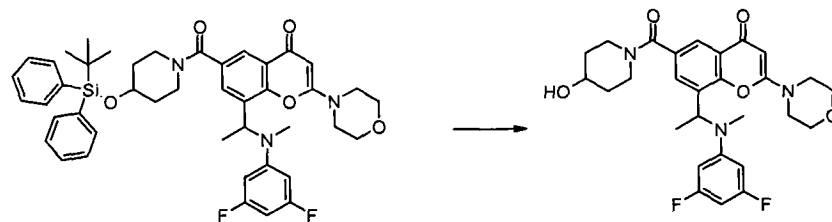
[1107] 使用类似于针对实施例 7.0a 所述的程序来制备该化合物, 所不同的是代替地使用 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 ($[\alpha]_{20}^{\text{D}}: -102^\circ$) 的对映体 2。由此, 从 N-(2-(叔丁基二苯基硅氧基)乙基)-8-(1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺对映体 2 (1.8g, 2.43mmol) 得到白色固体状的 8-(1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺对映体 2 (0.985g, 80%) ($[\alpha]_{20}^{\text{D}}: +10^\circ$, 于 MeCN 中)。质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 502。核磁共振光谱 (DMSO-d_6): 1.54 (bs, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.96 (s, 1.5H), 3.01 (s, 1.5H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.41-3.58 (m, 7H), 3.65 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.40 (d, 2H), 6.54 (t, 1H), 7.70 (bs, 0.5H), 7.77 (bs, 0.5H), 7.90 (bs, 0.5H), 7.93 (bs, 0.5H)。

[1108] 实施例 7.01a:

[1109] 8-(1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗

啉代-4H-色烯-4-酮(对映体2)

[1110]



对映体 2

对映体 2

[1111] 在 RT 和氮气下将四丁基氟化铵 (1N 于 THF 中) (7.83mL, 7.83mmol) 滴加入 6-(4-(叔丁基二苯基硅氧基)哌啶-1-羰基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮 (3g, 3.92mmol, 实施例 7.0a 中的对映体 2, $[\alpha]_{20}^D$: -102°) 溶解在 THF (20mL) 中的搅拌溶液中并搅拌 2h。将混合物蒸发至干、用 DCM 稀释、用水洗涤。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩。在硅胶 (80g) 上用含 3 至 7% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干以给出泡沫, 在乙醚 (2-5mL) 中研磨该泡沫。通过过滤收集所得白色固体并干燥以给出白色固体状的 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮对映体 2 (1.7g, 82%)。质谱: $M+H^+$ 528。 $[\alpha]_{20}^D$: $+7^\circ$, 于 MeCN 中。

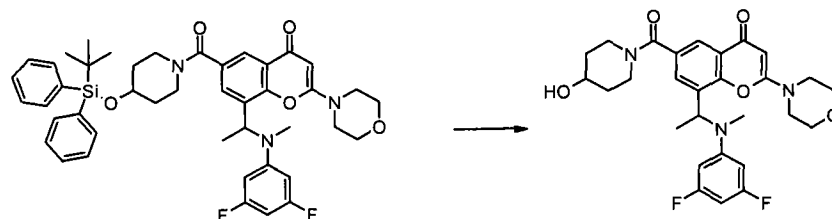
[1112] 实施例 5.01 中描述了外消旋的 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮的制备。

[1113] 使用类似于实施例 7.0a 中关于原料的合成所述的程序来制备用作原料的 6-(4-(叔丁基二苯基硅氧基)哌啶-1-羰基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮对映体 2。质谱: $M+H^+$ 766。

[1114] 实施例 7.01b

[1115] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(对映体 1)

[1116]



对映体 1

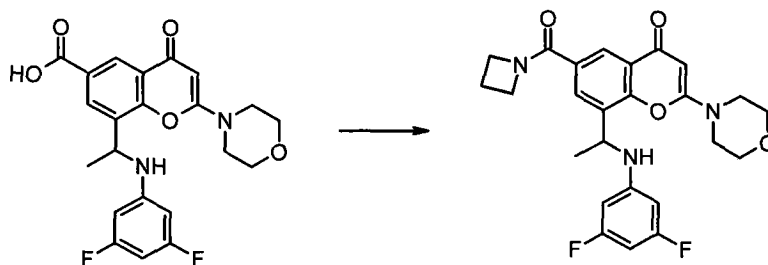
对映体 1

[1117] 使用类似于实施例 7.01a 中所述的程序来制备该化合物, 所不同的是手性酸原料是来自实施例 7.0a 的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸对映体 ($[\alpha]_{20}^D$: $+115^\circ$)。由此得到: 白色固体状的 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮对映体 1 (45mg, 69%)。 $[\alpha]_{20}^D$: -3° , 于 MeCN 中。质谱: $M+H^+$ 528。

[1118] 实施例 7.02

[1119] 6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(对映体2)

[1120]

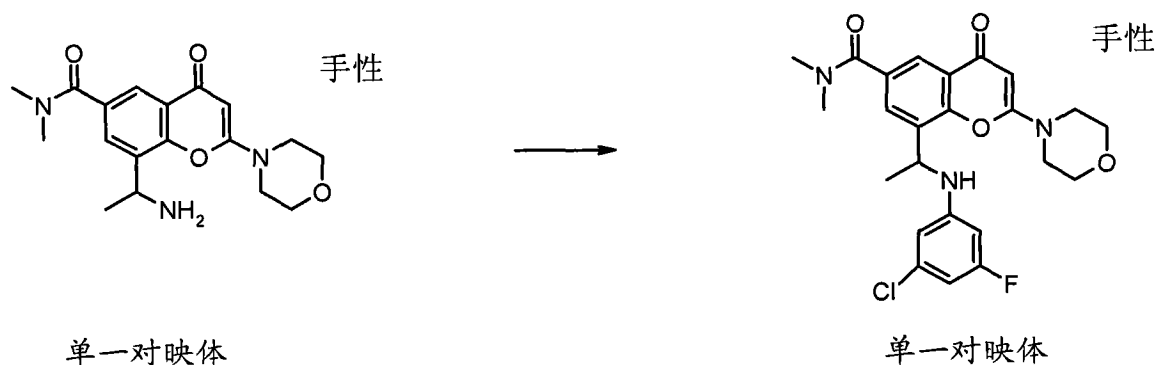


[1121] 在RT和氮气下将2-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(409mg, 1.36mmol)分几部分加入8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸的对映体2($[\alpha]_{20}^D$: -102°, 对映体2, 见实施例7.0a)(450mg, 1.05mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.310mL, 1.78mmol)在DCM(5mL)中的悬浮液中。在RT下将所得混合物搅拌4h。然后向混合物中加入氮杂环丁烷(0.211mL, 3.14mmol), 维持搅拌过夜。用DMF稀释混合物并浓缩以除去DCM。在Waters X-Bridge系统上通过制备型HPLC纯化反应混合物。将各级分蒸发至干以提供白色固体状的6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(300mg, 61%)。质谱: $M+H^+$ 470。 $[\alpha]_{20}^D$: -113°, 于MeCN中。核磁共振光谱(DMSO- d_6): 1.50(d, 3H), 2.18-2.28(m, 2H), 3.50-3.63(m, 4H), 3.69-3.78(m, 4H), 3.98-4.07(m, 2H), 4.09-4.19(m, 2H), 4.97-5.05(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.15(d, 2H), 6.21(t, 1H), 7.03(d, 1H), 7.79(d, 1H), 8.02(d, 1H)。

[1122] 实施例8.0

[1123] 8-(1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(单种对映体)

[1124]

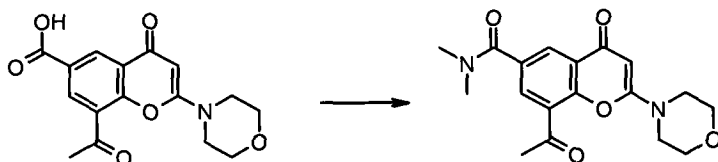


[1125] 向8-(1-氨基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(350mg, 1.01mmol, 单一对映体, $[\alpha]_{20}^D$: +35° 于乙腈中)、碳酸铯(1288mg, 3.95mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(147mg, 0.25mmol)和1-溴-3-氯-5-氟苯(467mg, 2.23mmol)在脱气的1,4-二氧六环(2mL)中的混合物中,加入三(二亚苄基丙酮)合二钯(70mg, 0.08mmol)。在密封的容器中于95°C将该悬浮液加热16h。通过dicalite(一种过滤器预涂层)薄垫料过滤反应混合物并在减压下浓缩。在硅胶上用含0至8%异丙醇的DCM洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干,用二乙醚-DCM(9:1)研

磨产物、通过过滤收集并干燥,以提供透明黄色固体状的 8-(1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (320mg, 67%)。质谱: $M+H^+$ 474。 $[\alpha]_{20}^D$: -138° 。核磁共振光谱 (DMSO- d_6): 1.52 (d, 3H), 2.75 (bs, 3H), 2.95 (bs, 3H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 4.98-5.07 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.43 (ddd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

[1126] 按照如下制备用作原料的 8-(1-氨基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (单一对映体, $[\alpha]_{20}^D$: $+35^\circ$ 于乙腈中):

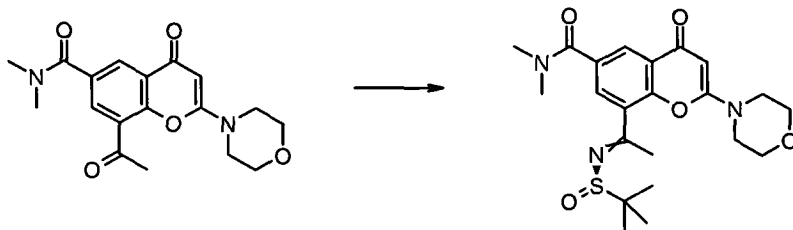
[1127]



[1128] 将 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (9.4mL, 53.9mmol) 加入 8-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (5.7g, 18mmol) 在 DCM (100mL) 中的体系中。5 分钟后, 加入二甲胺盐酸盐 (2.9g, 35.9mmol) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐 (6.92g, 21.6mmol)。用 DCM 稀释混合物、用 NaHCO_3 洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩, 以提供粗制产物, 其在硅胶上用含 0 至 5% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干以提供黄色固体状的 8-乙酰基-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (2.75g, 46%)。

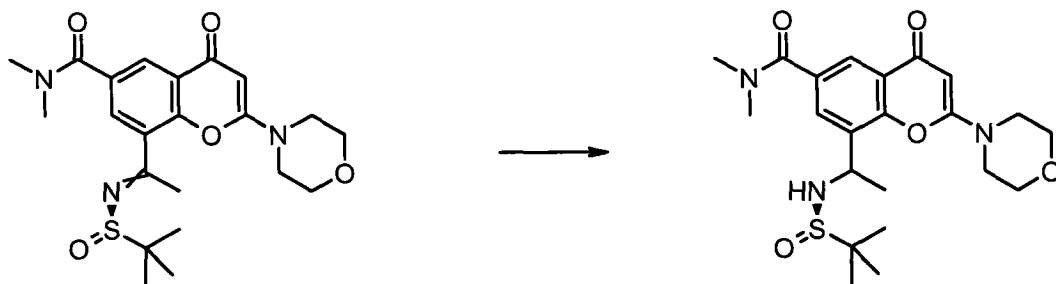
[1129] 质谱: $M+H^+$ 345。

[1130]



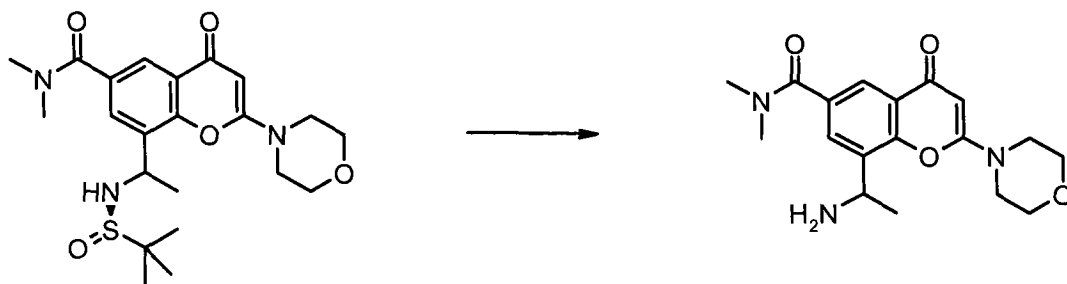
[1131] 在氮气下将四乙氧基钛 (12.5g, 46.5mmol) 加入 8-乙酰基-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (4g, 11.6mmol) 和 (R)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺 (2.48g, 20.4mmol) 在 THF (100mL) 中的搅拌溶液中。在回流下将所得混合物搅拌 24h。使反应混合物冷却至 RT, 用盐水 (100mL) 终止反应并用醋酸乙酯稀释。通过经过硅藻土的过滤除去沉淀物并用醋酸乙酯洗涤沉淀物。分离各相并用醋酸乙酯提取水相。合并有机相, 用水 (两次) 和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩至干以提供 2g 所需的产物。通过 DCM 提取从水相中回收更多的产物 (2.8g)。将这 2 批合并以给出黄色泡沫状的 8-(1-(叔丁基亚磺酰氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (4.5g, 87%), 其在下一步中使用不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 448。

[1132]



[1133] 将 8-(1-(叔丁基亚磺酰氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺稀释于 DCM (35mL) 和 MeOH (35mL) 中, 在 -15°C 下加入乙酸 (4.6mL, 80.4mmol) 和氰基硼氢化钠 (1.9g, 30.2mmol)。在 -15°C 下将所得混合物搅拌 5h, 随后使其升温至 0°C 。在 0°C 加入 Na_2CO_3 的饱和水溶液直到 pH 约为 8-9 并用 DCM ($\times 2$) 提取。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。在硅胶 (SiO_2 柱子、15-40 μm 、150g Merck) 上用含 5 至 15% EtOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。含有不纯产物的级分浓缩并使用相同的系统再纯化。合并含有纯的 8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的级分并将溶剂蒸发至干以提供 2.48g (5.52mmol, 54.9%) 白色泡沫。合并含有非对映异构体的混合物的级分、浓缩并在 Waters X-Bridge 系统上通过制备型 HPLC 纯化。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供另一批白色泡沫状的 8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (0.25g, 0.556mmol, 5.53%)。合并这两批 (2.48g) 和 (0.25g) 以给出 8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (2.73g, 60%, 非对映异构体过量 $> 95\%$)。质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 450。

[1134]



单一对映体

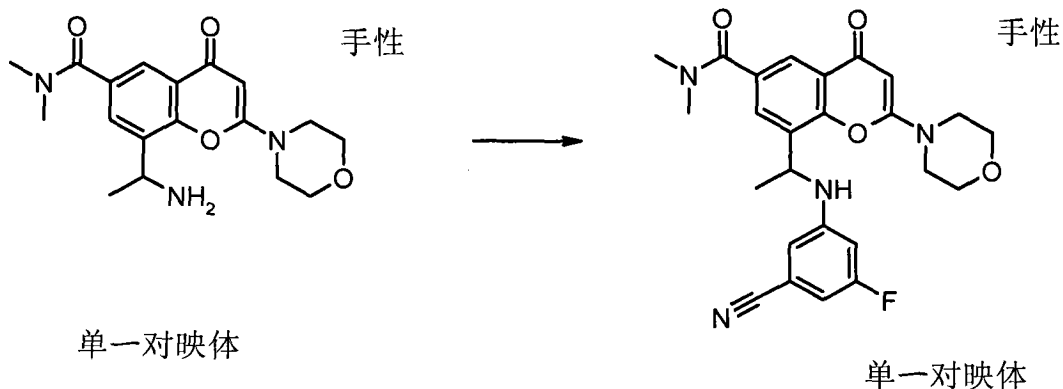
单一对映体

[1135] 将在二氧六环中的氯化氢 4M (15mL, 60.1mmol) 加入 8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (2.7g, 6.0mmol) 溶解在二氧六环 (40mL) 中的体系中。所得白色悬浮液在 RT 下搅拌 1h, 通过过滤收集固体、用二乙醚洗涤并干燥。将其溶解在 5% 甲醇氨 (7N) 在 DCM (200mL) 中的溶液中并搅拌 5 分钟。通过过滤除去沉淀物 (NH_4Cl), 将滤液浓缩至干以便提供灰白色固体状的 8-(1-氨基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (单一对映体, 1.85g, 89%)。质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 346。 $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$: $+35^{\circ}$, 于乙腈中。

[1136] 实施例 8.01

[1137] 8-(1-(3-氰基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (单一对映体)

[1138]



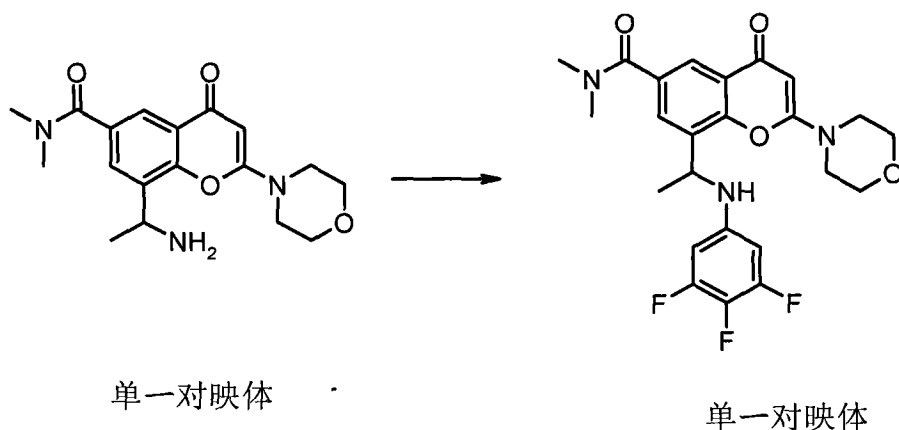
[1139] 使用类似于实施例 8.00 中所述的程序使 8-(1-氨基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (300mg, 0.87mmol, $[\alpha]_{20}^D$: +35°, 于乙腈中) 与 3-溴-5-氟苯腈 (382mg, 1.91mmol) 反应。在硅胶上用含 0 至 5% MeOH 的 DCM 洗脱来进行急骤层析, 随后在 Waters X-Bridge 系统上进行制备型 HPLC 以实施纯化。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供透明白色固体状的 8-(1-(3-氰基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (330mg, 82%)。质谱: $M+H^+$ 465。

[1140] $[\alpha]_{20}^D$: -128°, 于 MeCN 中。核磁共振光谱 ($CDCl_3$): 1.51 (d, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.44-3.60 (m, 4H), 3.78-3.93 (m, 4H), 4.85-4.94 (m, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.38 (ddd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

[1141] 实施例 8.02

[1142] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(3,4,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺 (单一对映体)

[1143]



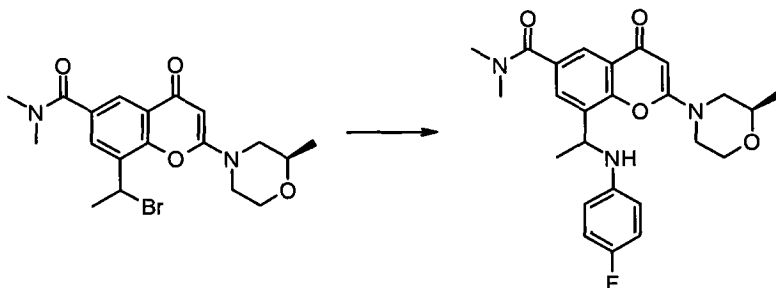
[1144] 在烧瓶中称 8-(1-氨基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (232mg, 0.67mmol, $[\alpha]_{20}^D$: +35°, 于乙腈中)、3,4,5-三氟苯基硼酸 (236mg, 1.34mmol)、二乙酰氧基铜水合物 (148mg, 0.74mmol) 和分子筛 $4\text{\AA}$ (1g)。加入二氯乙烷 (4mL), 随后加入吡啶 (0.109mL, 1.34mmol), 在 RT 和氧气气氛下将所得混合物搅拌 2 天。用 DCM 稀释混合物, 通过硅藻土 (celite) 垫料过滤, 滤液用 0.5N NaOH 水溶液洗涤, 用 DCM 提取水相。合并的有机相经硫酸镁干燥并浓缩。在硅胶上用含 0 至 10% MeOH 的醋酸乙酯/DCM (1 : 1) 洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干以提供白色泡沫状的 N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(3,4,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺单一对映体 (100mg, 31%)。质谱: $M+H^+$ 476。 $[\alpha]_{20}^D$: -108°, 于 MeCN 中。核磁共振光

谱 (CDCl₃) : 1.56 (d, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 4H), 3.82-3.90 (m, 4H), 4.35 (d, 1H), 4.79-4.88 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.03 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

[1145] 实施例 9.0

[1146] 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1147]



[1148] 在 RT 下将 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (150mg, 0.30mmol) 和 4-氟苯胺 (0.113mL, 1.19mmol) 在 DMA (1mL) 中的体系搅拌 4h。过滤反应混合物, 使用反相柱 (C-18, 5 微米氧化硅, 直径为 19mm, 长度为 100mm, 流速为 40mL/分钟) 和极性逐渐减小的水 (含有 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的混合物作为洗脱剂, 通过制备型 HPLC 纯化反应混合物。在硅胶上用含 0 至 10% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析进行进一步纯化。将溶剂蒸发至干以提供油状物, 其用戊烷研磨以给出白色固体状的 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (80mg, 59%)。核磁共振光谱 (DMSO-d₆) : 1.16 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 2.66 (bs, 3H), 2.81 (ddd, 1H), 2.93 (bs, 3H), 3.14 (ddd, 1H), 3.57-3.70 (m, 2H), 3.87-4.03 (m, 3H), 4.93-5.01 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.24-6.29 (m, 1H), 6.43-6.50 (m, 2H), 6.85 (t, 2H), 7.55 (d, 0.5H), 7.56 (d, 0.5H), 7.77 (d, 1H)。

[1149] 按照如下制备用作原料的 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐:-

[1150]



[1151] 耗时 15 分钟的时间, 在 -50℃ 和氮气下向 3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯 (75g, 258mmol) 在 THF (350mL) 中的悬浮液中加入双(三甲基硅基)氨基钠 (1M 于 THF 中) (904mL, 903.58mmol)。使该深色溶液升温至 -5-0℃ 并搅拌 1h。在 -20℃ 下向该溶液中一次加入二硫化碳 (24.8mL, 413mmol)。使混合物升温至 RT 并搅拌 24h。

[1152] 将反应混合物冷却至 -50℃, 用 15% H₂SO₄ 水溶液 (750mL) 慢慢使反应终止 (需要捕集形成的 H₂S)。用醋酸乙酯 3 次提取反应物。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。残留物用 DCM (500mL) 研磨、通过过滤收集、用乙醚洗涤并在真空下干燥, 以给出黄色固体状的 8-溴-4-羟基-2-硫代-2H-色烯-6-甲酸甲酯 (33.5g, 41%)。蒸发滤液, 用醋酸乙酯 (300mL) 研磨所得深色胶状物质以给出固体, 该固体通过过滤收集、用乙醚洗涤并

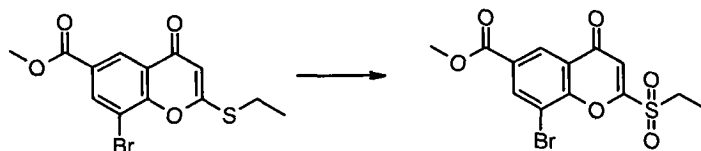
在真空下干燥以给出第二批橙色固体状的 8-溴-4-羟基-2-硫代-2H-色烯-6-甲酸甲酯 (17.5g, 22%)。质谱: $[M-H]^-$ 314, 针对这两批。

[1153]



[1154] 在氩气下向 8-溴-4-羟基-2-硫代-2H-色烯-6-甲酸甲酯 (2.3g, 7.30mmol) 和碳酸钾 (1.21g, 8.76mmol) 在丙酮 (100mL) 中的搅拌悬浮液中加入碘乙烷 (2.04mL, 25.54mmol)。在 60℃ 下将所得混合物搅拌 2h。在真空中浓缩混合物, 将残留物分配在水和 DCM 中。将水层提取到 DCM 中, 合并有机层提取物, 用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并蒸发。在硅胶上用含 0 至 10% 醋酸乙酯的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干以提供橙色固体状的 8-溴-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.8g, 72%)。质谱: $M+H^+$ 343。

[1155]



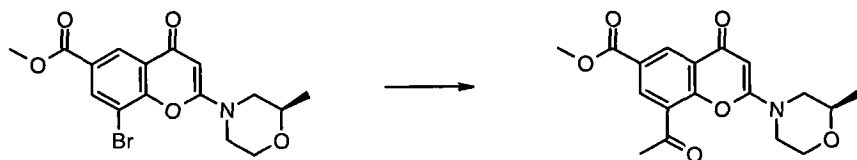
[1156] 向 8-溴-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.8g, 5.24mmol) 在 DCM (40mL) 中的搅拌溶液中滴加 3-氯苯并过酸 (3-chlorobenzoperoxy acid) (2.59g, 10.49mmol), 同时用冷水浴使温度保持在约 20℃, 然后在 RT 将其搅拌 2h。将溶液冷却至 -15℃, 滤除固体并用冷的 DCM 清洗固体。然后, 滤液用硫代硫酸钠五水合物 (0.651g, 2.62mmol) 在 30mL H₂O 中的溶液洗涤, 并用 NaHCO₃ 溶液两次洗涤。有机相经硫酸镁干燥并蒸发以提供红色粉末状的 8-溴-2-(乙基磺酰基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.85g, 94%), 其大约由 70 : 30 砒 / 亚砒混合物组成并原样用于下一步。

[1157]



[1158] 在 10℃ 和氩气下, 将 (R)-2-甲基吗啉盐酸盐 (0.436g, 3.17mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (1.184mL, 6.80mmol) 在 DCM (5mL) 中的混合物滴加至 8-溴-2-(乙基磺酰基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (0.85g, 2.27mmol) 在 DCM (10mL) 中的搅拌溶液中。在 RT 下将所得溶液搅拌 3h。用 1M HCl 终止反应混合物的反应, 分离各相, 有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩, 以提供粗制产物, 其在硅胶上用含 0 至 10% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干以便在用乙醚研磨后提供淡黄色泡沫状的 8-溴-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (0.760g, 88%)。质谱: $M+H^+$ 382。在进入下一步之前以类似规模重复该反应。

[1159]



[1160] 将 8-溴-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.45g, 3.79mmol)、双(三苯基膦)合二氯化钯(II) (0.107g, 0.15mmol) 和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡 (1.346mL, 3.98mmol) 在 1,4-二氧六环 (20mL) 中的体系脱气、用氩气吹扫并加热至 90℃, 保持 4h。冷却至 RT 后, 加入 HCl 2N (1.9mL, 3.79mmol) 并将混合物搅拌 1h。浓缩反应混合物、悬浮于水中、用 NaHCO₃ 中和并用 DCM 提取。合并的有机相用水和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩。用正庚烷研磨粗制产物, 过滤, 用乙醚再研磨、过滤并干燥以给出灰色固体状的 8-乙酰基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.15g, 88%)。质谱: M+H⁺346。

[1161]



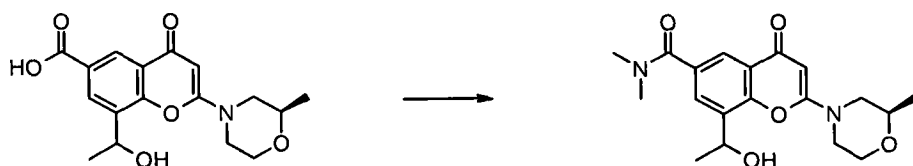
[1162] 在 -10℃ 下向 8-乙酰基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.15g, 3.33mmol) 在 MeOH (20mL)/DCM (10mL) 中的溶液中加入硼氢化钠 (0.139g, 3.66mmol)。15 分钟后用水 (50mL) 终止反应混合物的反应。除去挥发物且用 DCM 两次提取水层。合并的有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩。用 MTBE/DCM (9/1) 研磨残留物并通过过滤收集固体以给出灰色固体状的 8-(1-羟基乙基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.0g, 86%), 其用于下一步时不再进一步纯化。质谱: M+H⁺348。

[1163]



[1164] 将 NaOH (3.56mL, 7.11mmol) 加入至 8-(1-羟基乙基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (988mg, 2.84mmol) 在 MeOH (10mL)/水 (10mL) 中的搅拌悬浮液中。所得混合物在 RT 下搅拌 1h, 然后用 2N HCl 水溶液 (7.68mL, 7.68mmol) 酸化至 pH2-3。通过过滤收集所得沉淀物、用二乙醚洗涤并干燥以提供灰色固体状的 8-(1-羟基乙基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (900mg, > 95%), 该物料使用时不再进一步纯化。质谱: M+H⁺334。

[1165]



[1166] 在 10℃ 和氮气下将 2-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐 (2.38g, 3.96mmol) 分几部分加入 8-(1-羟基乙基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧

代-4H-色烯-6-甲酸 (0.88g, 2.64mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (1.380mL, 7.92mmol) 悬浮在 DCM(15mL) 中的体系中。在 RT 下将所得混合物搅拌 2h。然后在 10℃ 加入二甲胺 (3.96mL, 7.92mmol), 在 RT 将所得混合物搅拌过夜。将混合物倾倒至硅胶柱上并用含 0-10% 甲醇氨 (7N) 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化混合物。将溶剂蒸发至干以提供泡沫, 使该泡沫从醋酸乙酯中结晶, 通过过滤收集该固体并在真空炉中干燥至恒重, 以提供白色固体状的 8-(1-羟基乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (0.800g, 84%)。质谱: $M+H^+$ 361。

[1167]

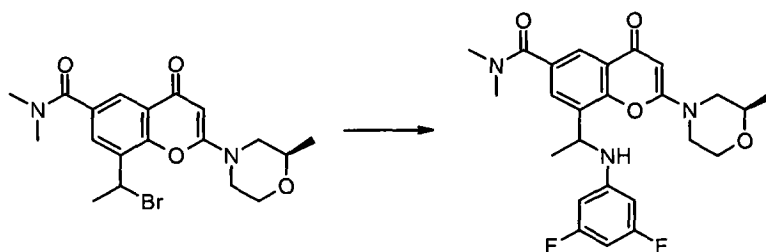


[1168] 在氮气下将 10℃ 的三溴化磷 (0.215mL, 2.29mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (1mL) 中的溶液滴加入 8-(1-羟基乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (750mg, 2.08mmol) 悬浮在 1,2-二氯乙烷 (9mL) 中的体系中。在 50℃ 下将所得悬浮液搅拌 1h。在搅拌下使反应混合物冷却至 RT 并用二乙醚 (40mL) 稀释。通过过滤收集沉淀物、用二乙醚洗涤并干燥至恒重, 以提供白色固体状的 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (1.3g, 124%), 该物料使用时不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 424。

[1169] 实施例 9.01

[1170] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1171]



[1172] 如实施例 9.0 中所述的, 使 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐 (1g, 1.98mmol) 和 3,5-二氟苯胺 (1.024g, 7.93mmol) 在 DMA(5mL) 中反应, 以给出 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (0.550g, 57%)。质谱: $M+H^+$ 472。核磁共振光谱 (DMSO- d_6): 1.16(d, 3H), 1.52(d, 3H), 2.74(bs, 3H), 2.75-2.84(m, 1H), 2.95(bs, 3H), 3.08-3.16(m, 1H), 3.56-3.68(m, 2H), 3.86-4.04(m, 3H), 4.97-5.08(m, 1H), 5.62(s, 1H), 6.12-6.19(m, 2H), 6.22(t, 1H), 6.93(d, 0.5H), 6.94(d, 0.5H), 6.54(d, 0.5H), 6.55(d, 0.5H), 7.81(s, 1H)。

[1173] 使用以下条件通过手性制备型 HPLC 纯化以上非对映异构体的混合物 (495mg):

[1174]

柱子	CelluCoat 250×50 10 μ m
----	-----------------------------

洗脱液	正庚烷 /IPA/TEA 50/50/0.1
炉温	环境
流量	120mL/min
波长	270nm
样品浓度	50mg/ml EtOH/DCM 1 : 1
进样量	495mg

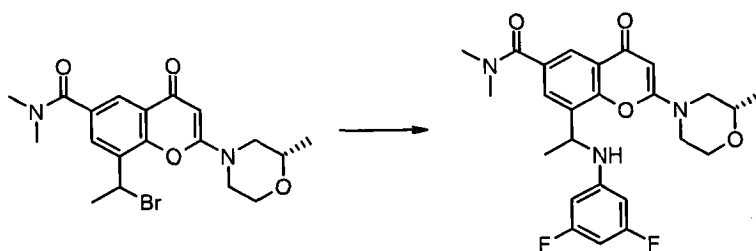
[1175] 第一洗脱非对映异构体 234mg (实施例 9.01a) $[\alpha]_{20}^D +136^\circ$, 于 MeCN 中

[1176] 第二洗脱非对映异构体 240mg (实施例 9.01bb) $[\alpha]_{20}^D : -99^\circ$, 于 MeCN 中

[1177] 实施例 9.02

[1178] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1179]



[1180] 在 50 °C 下将 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (670mg, 1.42mmol) 和 3,5-二氟苯胺 (736mg, 5.70mmol) 在 DMA (4mL) 中的溶液搅拌 4h, 然后在 RT 下过周末。用醋酸乙酯稀释反应混合物, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和水和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩, 以提供粗制产物, 其在硅胶上用含 0 至 10% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干, 所得泡沫用二乙醚研磨以提供白色固体, 其通过过滤收集并在真空下干燥以给出 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (400mg, 60%)。质谱: $M+H^+$ 472。核磁共振光谱: (CDCl₃): 1.25 (d, 3H), 1.61 (d, 部分被 H₂O 遮盖, 3H), 2.83 (ddd, 1H), 2.90 (bs, 3H), 3.08 (bs, 3H), 3.18 (dddd, 1H), 3.63-3.82 (m, 4H), 4.02 (ddd, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.97 (d, 2H), 6.13 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

[1181] 使用以下条件通过手性制备型 HPLC 纯化以上非对映异构体的混合物 (370mg):

[1182]

柱子	Chiralpak IC 20×250mm, 10 μ m
洗脱液	DCM/IPA 6 : 4
炉温	环境

流量	20mL/min
波长	280nm
样品浓度	110mg/mL 于 DCM/MeOH 6 : 4 中
进样量	55mg

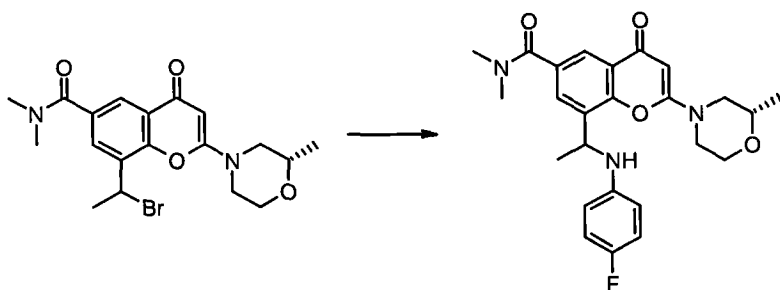
[1183] 第一洗脱非对映异构体 122mg (实施例 9.02a) $[\alpha]_{20}^D$: +111°, 于 MeCN 中

[1184] 第二洗脱非对映异构体 105mg (实施例 9.01bb) $[\alpha]_{20}^D$: -163°, 于 MeCN 中

[1185] 实施例 9.03

[1186] 8-(1-(4- 氟苯基氨基) 乙基)-N, N- 二甲基 -2-((S)-2- 甲基吗啉代)-4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酰胺

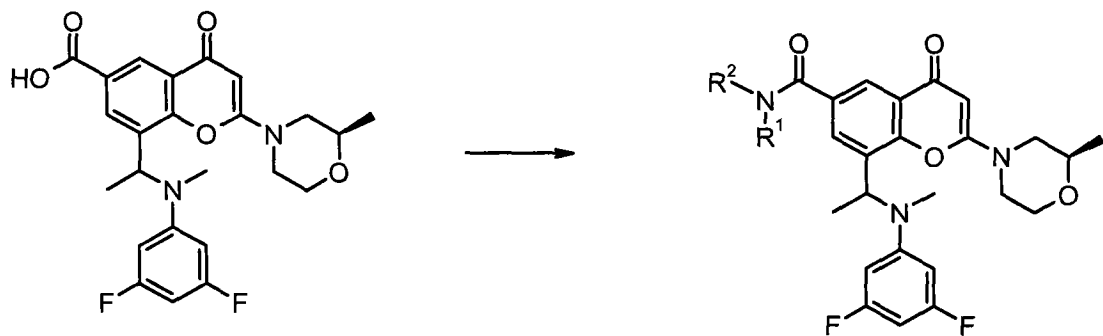
[1187]



[1188] 在 50 °C 下将 8-(1- 溴乙基)-N, N- 二甲基 -2-((S)-2- 甲基吗啉代)-4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酰胺 (110mg, 0.20mmol) 和 4- 氟苯胺在 DMA (1mL) 中的体系搅拌 5h。在 Waters X-Bridge 系统上通过制备型 HPLC 纯化反应混合物。浓缩含有所需化合物的级分。在二乙醚和石油醚中研磨所得胶状物质, 通过过滤收集所得固体并干燥以便提供白色固体状的 8-(1-(4- 氟苯基氨基) 乙基)-N, N- 二甲基 -2-((S)-2- 甲基吗啉代)-4- 氧代 -4H- 色烯 -6- 甲酰胺 (45mg, 51%)。质谱 : $M+H^+$ 545。核磁共振光谱 : (CDCl₃) : 1.25 (d, 1.5H), 1.26 (d, 1.5H), 1.61 (d, 3H), 2.77-2.88 (m, 1H), 2.83 (bs, 3H), 3.06 (bs, 3H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.97 (bs, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.91 (q, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.37-6.43 (m, 2H), 6.82 (t, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.11 (d, 1H)。

[1189] 实施例 10.0

[1190]



[1191] 为了制备实施例 10.01 至 10.03 的化合物 (显示于表 III 中), 向所需胺试剂 (-, 0.30mmol)、8-(1-((3,5- 二氟苯基) (甲基) 氨基) 乙基)-2-((R)-2- 甲基吗啉代)-4- 氧

代-4H-色烯-6-甲酸 (125mg, 0.27mmol) 和 4-甲基吗啉 (0.066mL, 0.60mmol) 在 DMF (1mL) 中的搅拌溶液中一次加入 TBTU (96mg, 0.30mmol)。在 RT 下将所得溶液搅拌过夜。过滤反应混合物并在 Waters X-Bridge 系统上通过制备型 HPLC 纯化。将含有所需化合物的级分蒸发至干。

[1192] 表 III

[1193]

实施例	胺试剂	结构	产物	产物质量	得率	MH ⁺
10.01	二甲胺		8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	83 mg	63%	486

[1194]

10.02	2-(甲基氨基)乙醇		8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	79 mg	56%	516
10.03	哌啶-4-醇		8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4H-色烯-4-酮	85 mg	58%	542

[1195] 注意 以下给出这些产物的进一步的表征数据。

[1196] 实施例 10.01 : 在 323° K 下的 DMSO_d₆ : 1.01 (d, 1.5H), 1.02 (d, 1.5H), 1.57 (d, 3H), 2.63 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.65-2.71 (m, 0.5H), 2.74-2.83 (m, 0.5H), 2.98 (bs, 6H), 3.31-3.55 (m, 2H), 3.61-3.81 (m, 4H), 5.56 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.57 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)。

[1197] 实施例 10.02 : 在 323° K 下的 DMSO_d₆ : 1.01 (d, 1.5H), 1.02 (d, 1.5H), 1.56 (d, 3H), 2.46-2.51 (m, 0.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.64 (s, 1.5H), 2.64-2.71 (m, 0.5H), 2.74-2.82 (m, 0.5H), 2.94-3.00 (m, 0.5H), 3.00 (bs, 3H), 3.27-3.90 (m, 9H), 4.74 (t, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.55 (d, 2H), 7.74 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H)。

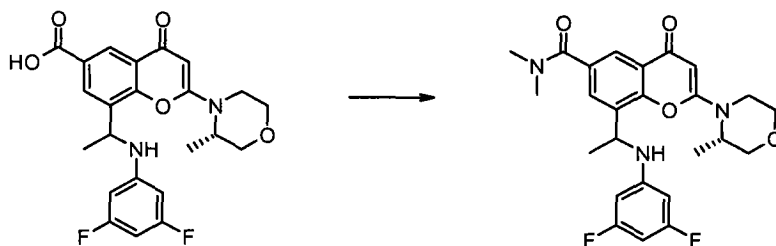
[1198] 实施例 10.03 : 在 323° K 下的 DMSO_d₆ : 1.02 (d, 1.5H), 1.05 (d, 1.5H), 1.39 (bs,

2H), 1.58 (d, 3H), 1.79 (bs, 2H), 2.48-2.55 (m, 部分被 DMSO_{d6} 遮盖, 0.5H), 2.64 (s, 1.5H), 2.66-2.71 (m, 0.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.76-2.84 (m, 0.5H), 2.95-3.03 (m, 0.5H), 3.21 (bs, 部分被 H₂O 遮盖, 2H), 3.31-3.56 (m, 2H), 3.63-3.81 (m, 4H), 3.84 (bs, 2H), 4.69 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 7.64 (bs, 1H), 7.89 (s, 1H)。

[1199] 实施例 11

[1200] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

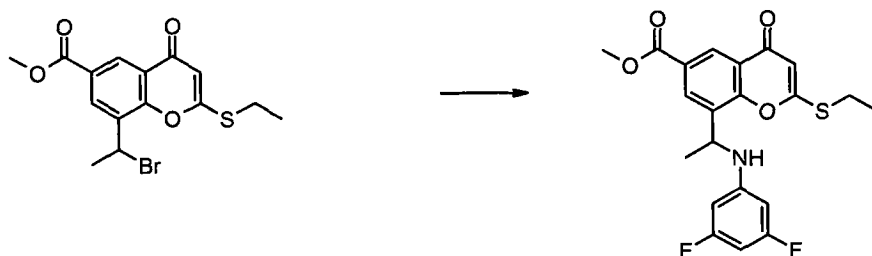
[1201]



[1202] 将 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐 (55.6mg, 0.17mmol) 一次加入 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (70mg, 0.16mmol)、二甲胺 (0.095mL, 0.19mmol) 和 4-甲基吗啉 (0.038mL, 0.35mmol) 在 DMF (1mL) 中的搅拌溶液中。在 RT 下将所得溶液搅拌 1h。使用反相柱 (C-18, 5 微米氧化硅, 直径为 19mm, 长度为 100mm, 流速为 40mL/分钟) 和极性逐渐减小的水 (含有 0.2% 碳酸铵) 和乙腈的混合物作为洗脱剂, 通过制备型 HPLC 纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供残留物, 该残留物用 Et₂O 研磨、过滤并干燥, 以给出淡橙色固体状的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺 (45mg, 61%)。质谱: M+H⁺ 471。核磁共振光谱: (CDCl₃): 1.37 (d, 1.5H), 1.41 (d, 1.5H), 1.59 (d, 1.5H), 1.60 (d, 1.5H), 2.89 (s, 1.5H), 2.91 (s, 1.5H), 3.08 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.52-3.69 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.85-4.96 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.97 (d, 2H), 6.11 (t, 1H), 7.71 (d, 0.5H), 7.73 (d, 0.5H), 8.13 (d, 1H)。

[1203] 按照如下制备用作原料的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸:-

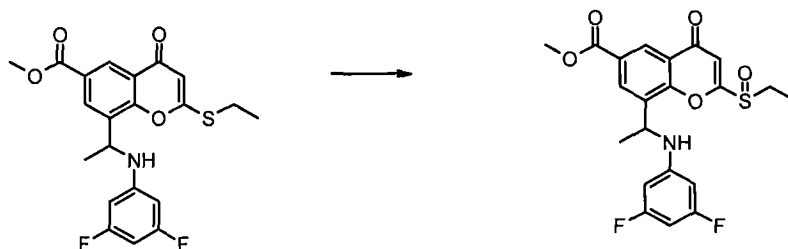
[1204]



[1205] 在 50℃ 将 8-溴-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (850mg, 2.29mmol, 如实施例 9 中所述的制备) 和 3,5-二氟苯胺 (621mg, 4.81mmol) 在 DMA (10mL) 中的体系搅拌过夜。用水/醋酸乙酯稀释反应混合物。有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并浓缩。在硅胶上用含 0 至 25% 醋酸乙酯的二氯甲烷洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至

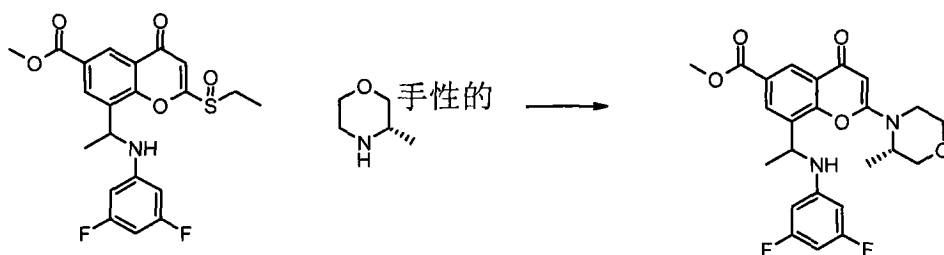
干以提供灰白色固体状的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (550mg, 57%)。质谱: $M+H^+$ 420。

[1206]



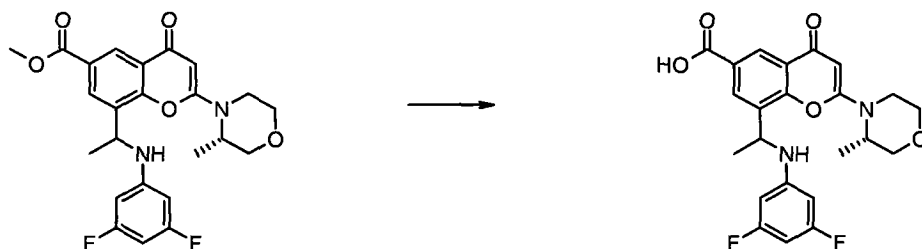
[1207] 在用水 / 冰浴冷却下, 向 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (475mg, 1.13mmol) 在 DCM (10mL) 中的搅拌悬浮液中一次加入 3-氯苯并过酸 (326mg, 1.13mmol)。在 RT 下将所得混合物搅拌 1h。将悬浮液冷却至 -15°C 并过滤, 固体用冷的 DCM (5mL) 洗涤。然后, 用饱和的硫代硫酸钠五水合物水溶液 (10mL) 以及饱和的 NaHCO_3 溶液和水的混合物 (1 : 1, 15mL) 洗涤滤液。滗析出有机层、经 MgSO_4 干燥并蒸发, 以提供微红色泡沫状的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(乙基亚磺酰)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (500mg, 100%)。质谱: $M+H^+$ 436。

[1208]



[1209] 在 RT 下将 (S)-3-甲基吗啉 (87mg, 0.86mmol) 加入 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(乙基亚磺酰)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (250mg, 0.57mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.150mL, 0.86mmol) 在乙腈 (3mL) 中的搅拌溶液中。在 75°C 下将所得棕色混合物搅拌 7h。浓缩反应混合物、用 DCM 稀释、用 1M 盐酸和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩, 以提供粗制产物, 其在硅胶上用含 0 至 5% MeOH 的 DCM 洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干以提供黄色泡沫状的 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (90mg, 34%)。质谱: $[M-H]^-$ 457。

[1210]



[1211] 将 2N NaOH (0.206mL, 0.41mmol) 加入 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (90mg, 0.20mmol) 在 MeOH (1mL) / THF (1mL) 中的搅拌悬浮液中并用冰-水浴冷却。在 RT 下将所得悬浮液搅拌 2h。反应未完全, 因此将温度升高至 35°C 并搅拌附加的 1 小时。用冰浴冷却反应混合

物,用 1M 盐酸将 pH 调节至 2-3 并蒸发挥发性物质。通过过滤收集所得沉淀、干燥并用二乙醚研磨,通过过滤收集固体并在真空下再次干燥以给出 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸 (75mg,86%)。质谱: $M+H^+$ 445。

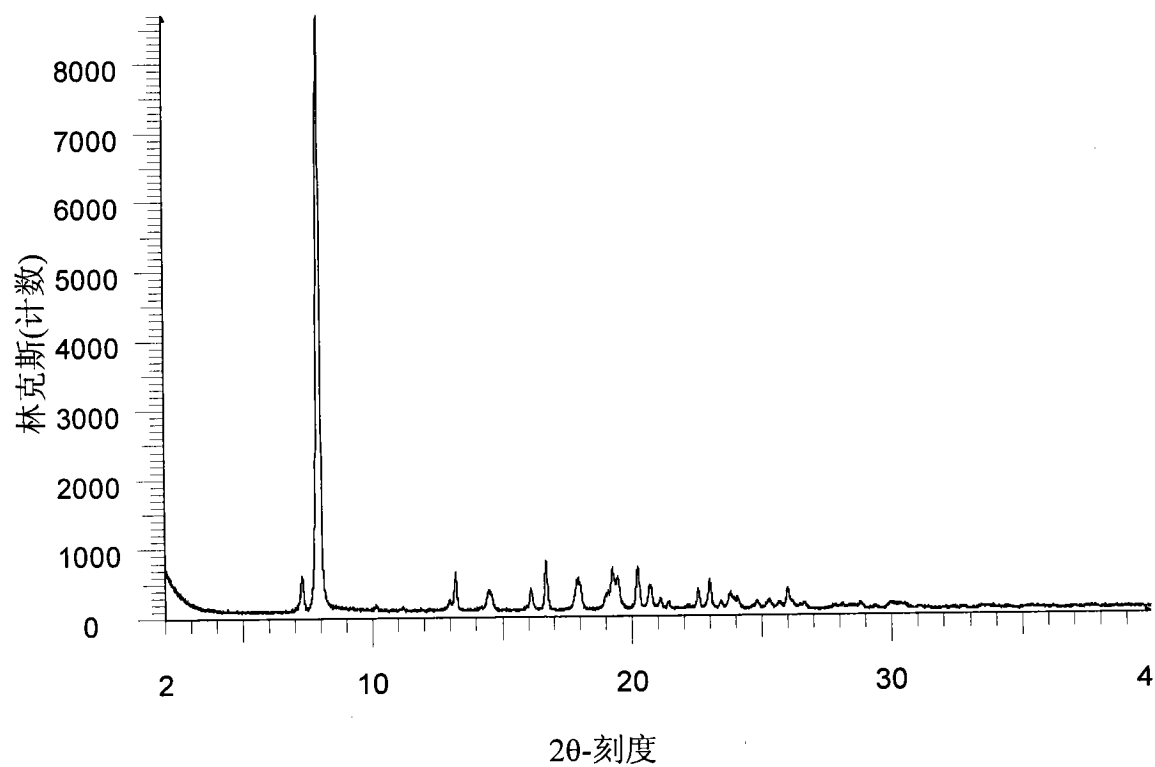


图 A :实施例 3.06b 的 A 型的 X- 射线粉末衍射图

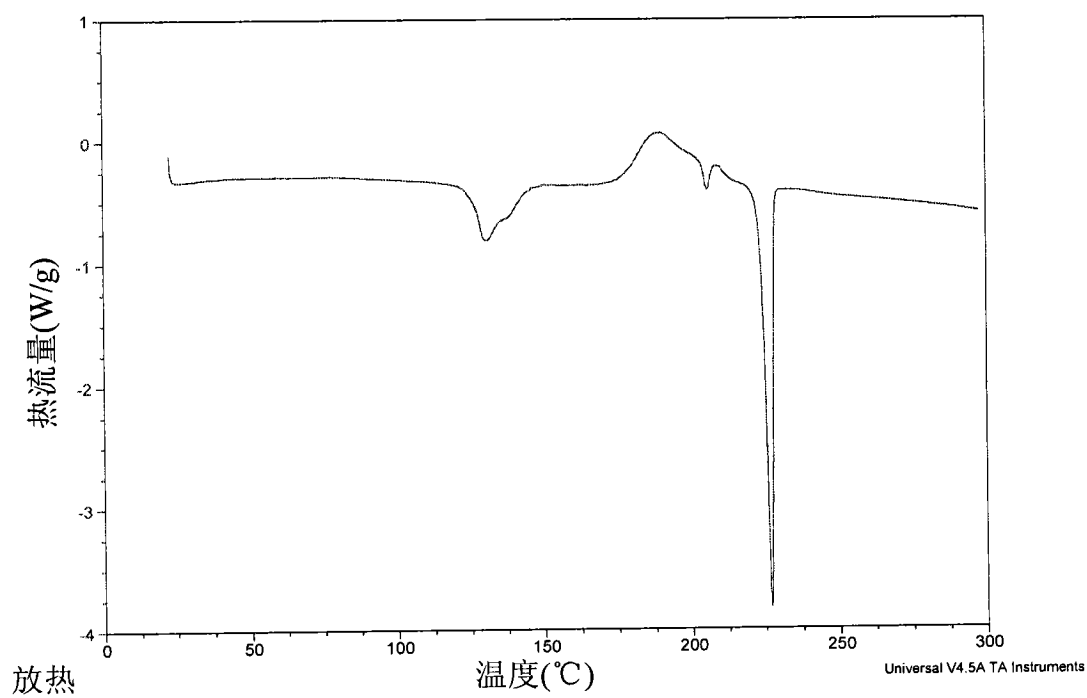


图 B :实施例 3.06b 的 A 型的 DSC 温谱图

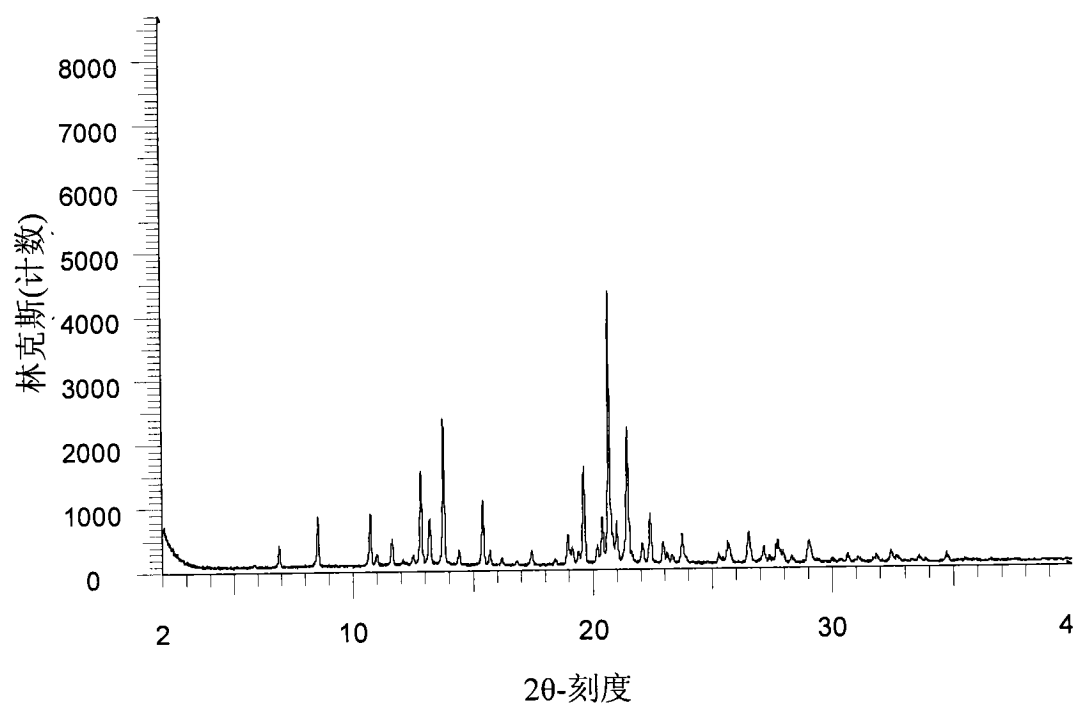


图 C :实施例 3.06b 的 B 型的 X- 射线粉末衍射图

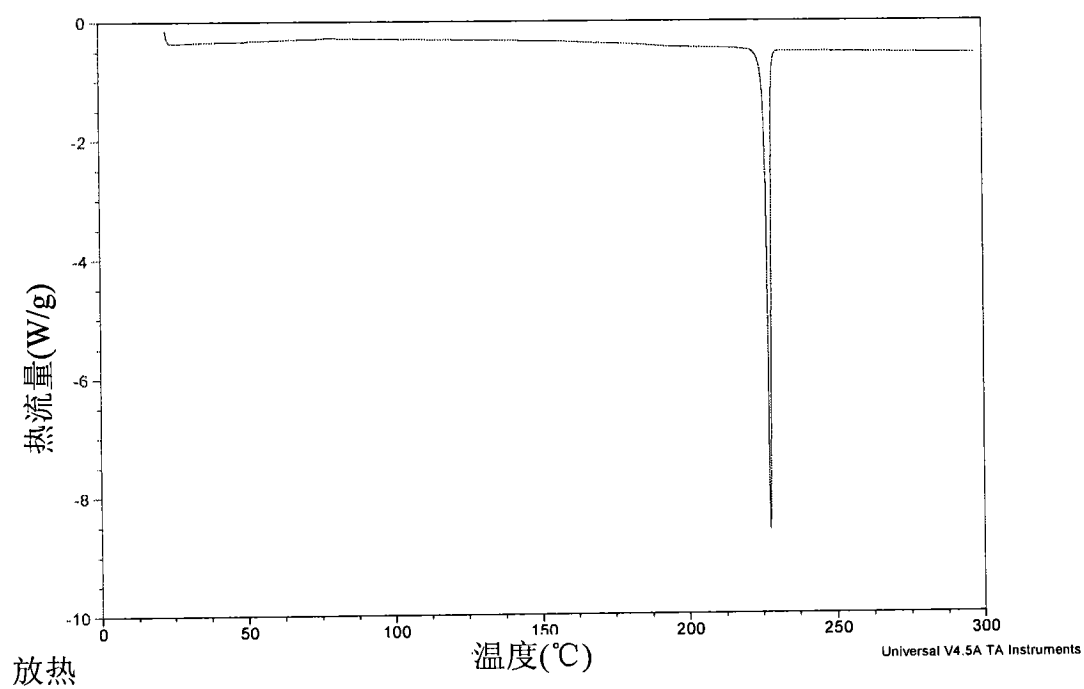


图 D :实施例 3.06b 的 B 型的 DSC 温谱图

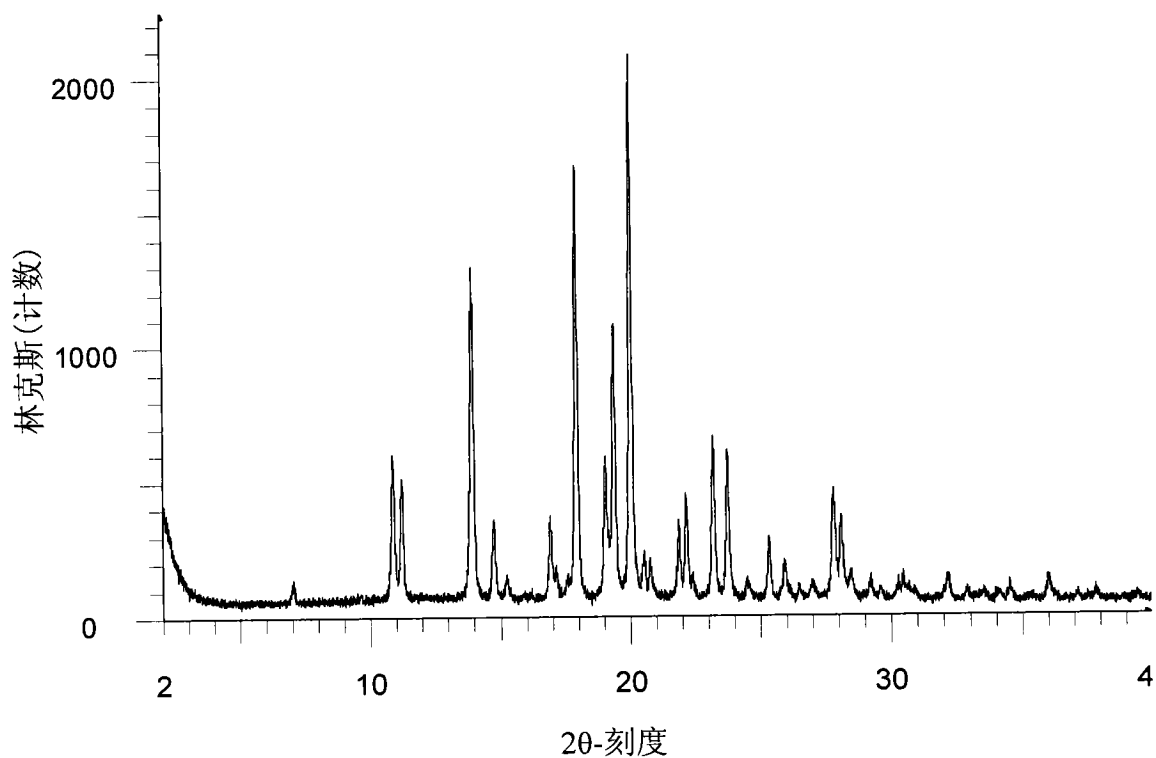


图 E :实施例 3. 13b 的 A 型的 X- 射线粉末衍射图

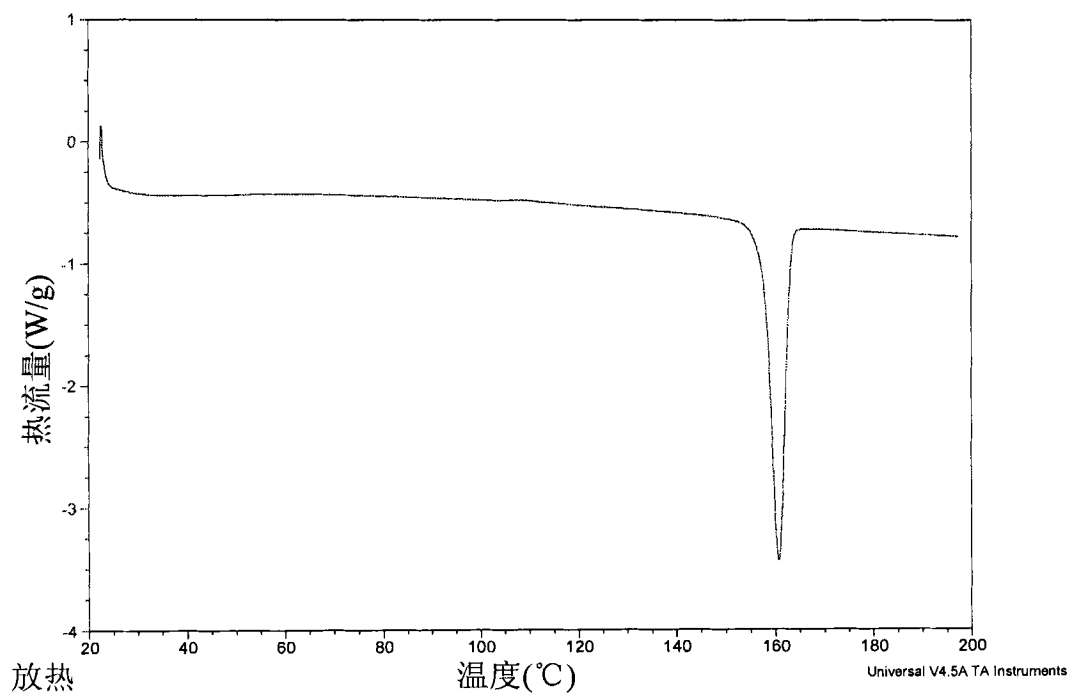


图 F :实施例 3. 13b 的 A 型的 DSC 温谱图

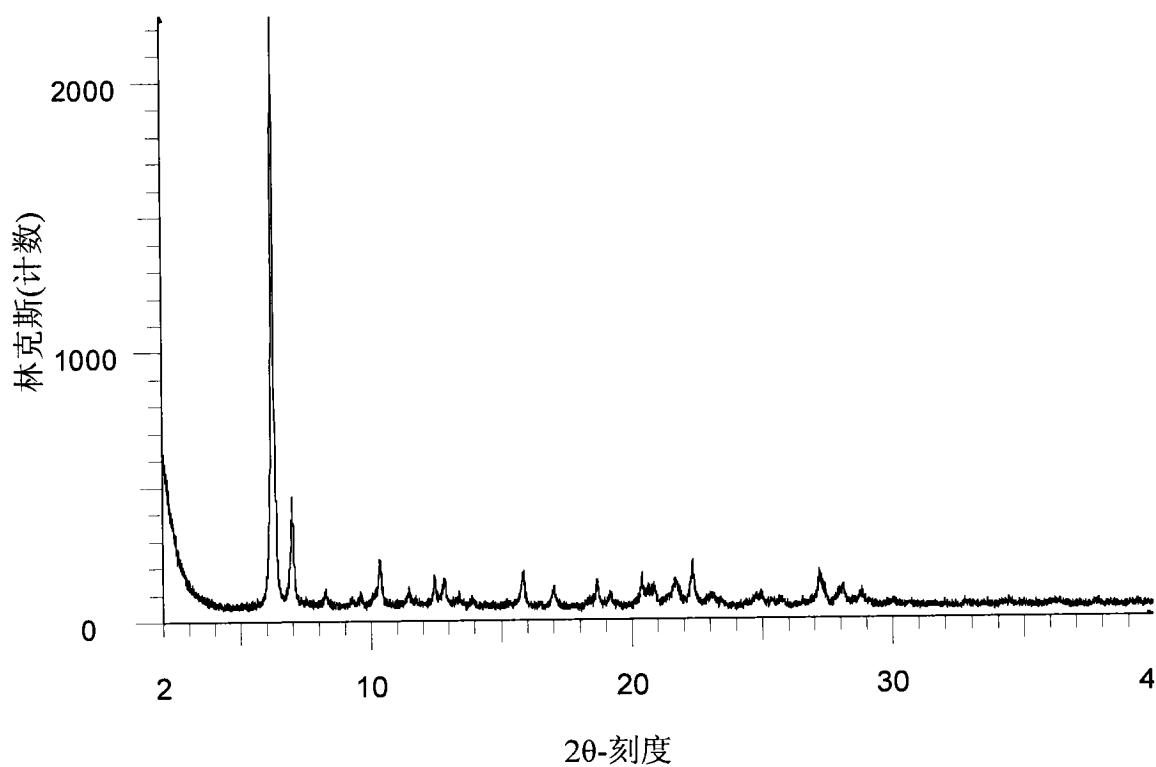


图 G :实施例 3. 13b 的 B 型的 X- 射线粉末衍射图

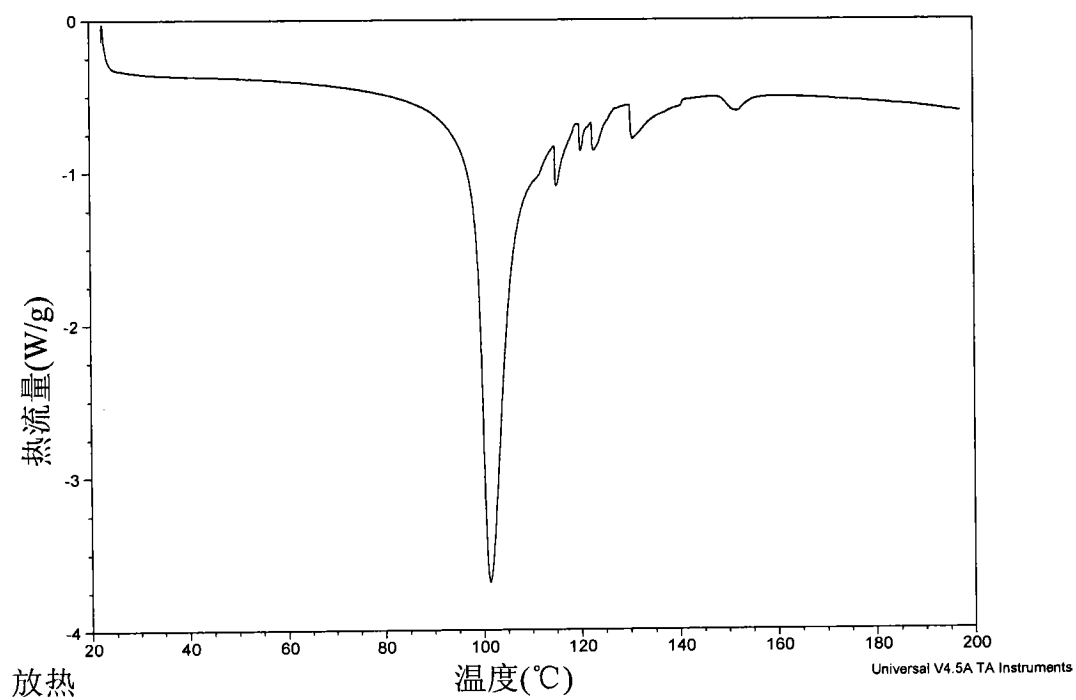


图 H :实施例 3. 13b 的 B 型的 DSC 温谱图

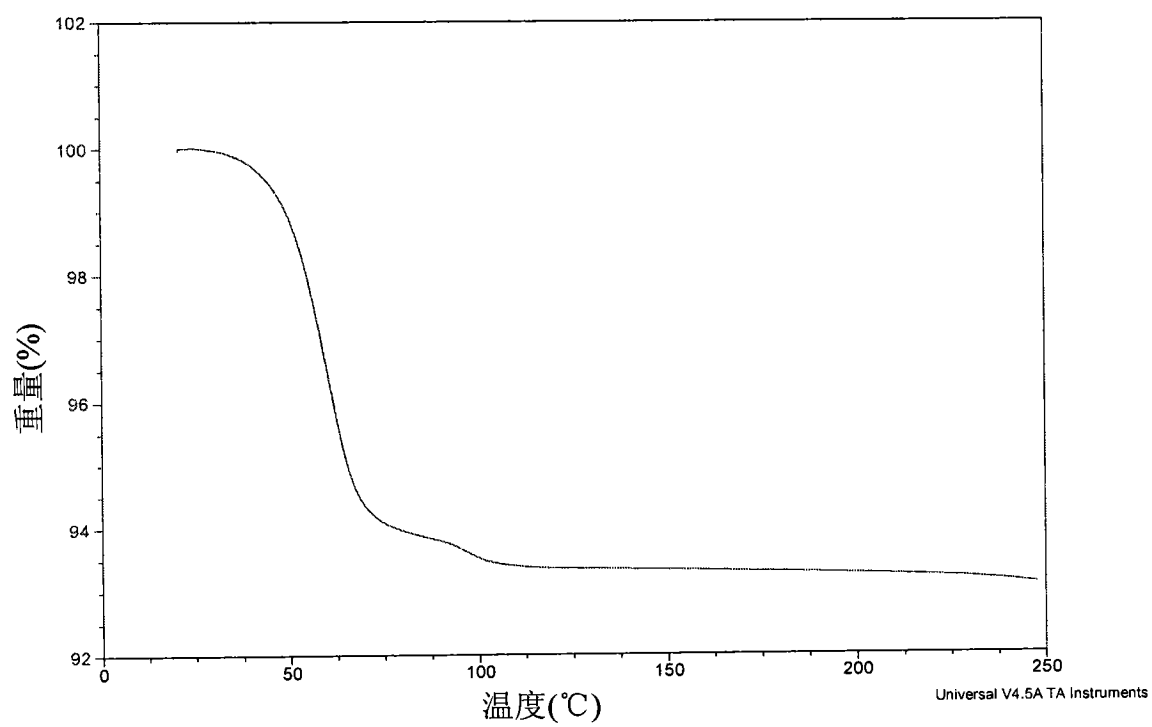


图 I :实施例 3.13b 的 B 型的 TGA 温谱图