



(10) 授权公告号 CN 109641864 B

(45) 授权公告日 2023.04.04

(21) 申请号 201780050757.3

(22) 申请日 2017.06.20

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109641864 A

(43) 申请公布日 2019.04.16

(30) 优先权数据

1610724.5 2016.06.20 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2017/051809 2017.06.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/221002 EN 2017.12.28

(73) 专利权人 邓迪大学

地址 英国邓迪

(72) 发明人 芭芭拉·福特 尼尔·诺克罗斯

驰慕德·詹森

比阿特丽斯·布拉干纳

伊恩·吉伯特 劳拉·克莱格霍恩

苏珊·戴维斯

克里斯多夫·沃波尔

(74) 专利代理机构 广州新诺专利商标事务所有

限公司 44100

专利代理师 李德魁

(51) Int.Cl.

C07D 311/24 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/453 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

(56) 对比文件

DE 970224 C, 1958.08.28

CN 1035827 A, 1989.09.27

WO 2006094601 A1, 2006.09.14

WO 2006094601 A1, 2006.09.14

DE 964055 C, 1957.05.16

ELLIS G P等. Benzopyrones. 7.

synthesis anticallergic activity of some 2-(5-tetrazolyl) chromones.《Journal of medicinal chemistry》.1978,第21卷(第11期), 1120-1126.

Deborah N. Davidson等. Chromone Studies. Part 4. "Structural Analysis of Chromone-derived 2-Amino-3-(2-hydroxy benzoyl) acrylamides.《J.CHEM.SOC.PERKIN TRANS》.1991,(第8期), 1181. (续)

审查员 周元

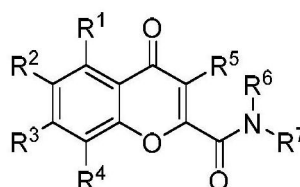
权利要求书8页 说明书113页

(54) 发明名称

抗感染药剂

(57) 摘要

本发明涉及一种新类型的通式(I)色烯-2-甲酰胺化合物抑制剂,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>以及X如上文所限定,涉及该化合物在医学中的应用,尤其是作为抗感染剂的应用,涉及含有该化合物的组合物,涉及它们的制备过程、以及用于这些过程的中间物。



I

[接上页]

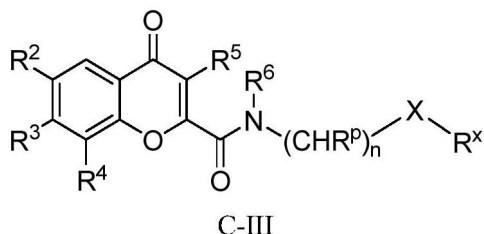
**(56) 对比文件**

Deborah N. Davidson. Chromone Studies. Part 5." Kinetics and Mechanism of the Reaction of 4-Ox0-4H-chromene-2-carboxamides with Dimethylamine.《J.CHEM.

SOC.PERKIN TRANS》.1991,(第10期),1509.

Cesar Raposo等. Malonic Acid Receptors With Decarboxylative Activity.《MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH》.2016,第22卷(第11期), 2547-2556.

## 1. 一种式C-III的化合物



其中n是1或2；

其中X是键；

其中Rx是环己基、环戊基、环丁基、四氢吡喃基或苯并恶唑基基团，其中所述Rx基团中的每一个可选择地被一个或多个独立地选自：OH、CH<sub>3</sub>或F的基团所取代；

其中Rp是H或CH<sub>3</sub>，且当Rp是H时，n是1或2，当Rp是CH<sub>3</sub>时，n是1；

其中R<sup>2</sup>是H、OH、F、Cl、Br、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>或-CN；

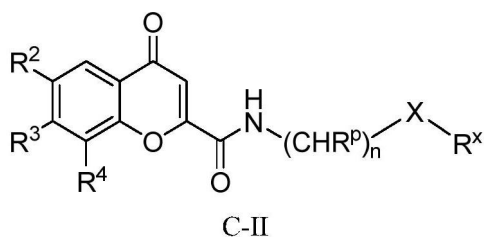
其中R<sup>3</sup>是H、OH、F、Cl或-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；

其中R<sup>4</sup>是H、F、Br、OH、-OCH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或1氢-四唑基-5-基基团；附带条件是当R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H时，Rp不是H且Rx不是环己基；

其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地选自H或CH<sub>3</sub>；

或其兽医学或药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体。

## 2. 根据权利要求1所述的式C-II的化合物



其特征在于，式C-II的化合物为R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>都是H的式C-III的化合物；

其中n是1；X是键；Rp是H；

其中R<sup>2</sup>是H、OH、F、Cl、Br、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>或-CN；

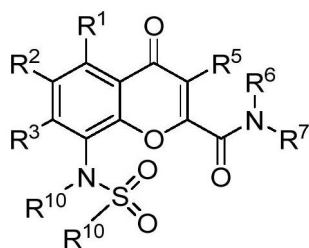
其中R<sup>3</sup>是H、F或Cl；

其中R<sup>4</sup>是H、F、OH、-CH<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或1氢-四唑-5-基基团；

其中Rx是碳连接的环己基或四氢吡喃基基团，其可选择地被一个或多个独立地选自OH或F的基团所取代；

或其兽医学或药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体。

## 3. 根据权利要求1所述的式S-I的化合物



S-I

其特征在于,式S-I的化合物为 $R^4$ 是 $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 基团的式C-III的化合物;其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 如权利要求1限定,且其中 $R^7$ 代表 $-\text{X}-\text{R}^x$ 基团,

其中X由 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 基团表示,其中n是1或2;其中 $\text{R}^x$ 如权利要求1限定;

或其兽医学或药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物,其特征在于,所述化合物是7-氟-8-羟基-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;或其兽医学或药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物,其特征在于,所述化合物是N-(环己基甲基)-7-氟-8-羟基-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;或其兽医学或药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物,其特征在于,所述化合物是8-氟-6-羟基-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;或其兽医学或药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物,其特征在于,所述化合物是6-羟基-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;或其兽医学或药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体。

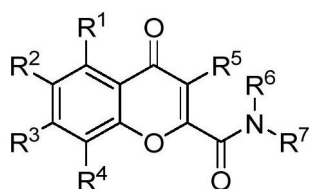
8. 根据上述任一权利要求所述的化合物,对于Pf 3D7的 $\text{pEC}_{50}$ 为5或更高。

9. 根据上述任一权利要求所述的化合物,对于Pf KRS1的 $\text{pIC}_{50}$ 为6或更高。

10. 根据上述任一权利要求的化合物,对于小型隐孢子虫的 $\text{pEC}_{50}$ 为5或更高。

11. 一种药物组合物,包括根据权利要求1-10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释液或辅料,可选择地,其中所述药物组合物包括一种或多种额外的治疗剂。

12. 式(I)的化合物



I

其中, $R^1$ 是H或OH;

其中, $R^2$ 是H、OH、CN、卤素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基基团、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷氧基基团、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 基团、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 基团、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ 甲基环己基基团,

其中所述 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基( $R^2$ )或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷氧基( $R^2$ )基团可选择地被一个或多个独立

地选自:OH、卤素、或CN的取代基所取代;

其中, $R^3$ 是H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团,其中所述 $-(C_1-C_3)$ 烷基( $R^3$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素或CN的取代基取代;

其中, $R^4$ 是H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、 $-O-(C_1-C_3)$ 烷氧基基团、 $-C(O)R^{10}$ 基团、 $-NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 基团、 $-N(R^{10})SO_2R^{10}$ 基团、或包含1个至3个O或N的杂原子的碳连接杂环基团,

其中所述 $-(C_1-C_3)$ 烷基( $R^4$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素或CN的取代基所取代,

其中所述或 $-O-(C_1-C_3)$ 烷氧基( $R^4$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自:

$NR^{11}R^{12}$ ,或碳连接的六元杂环基团的取代基取代,所述碳连接的六元杂环基团可选择地被一个或多个卤素、甲基、乙基或OH基团独立地取代;

其中, $R^5$ 和 $R^6$ 是彼此独立地H、或 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团;

其中, $R^7$ 代表 $-X-R^x$ 基团,

其中X是键或 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、或表示为 $-(CH_2)_n-$ 基团,其中n是0、1、2或3,或 $[(CH_2)_m-CH(CH_3)]_p-$ 基团,

其中m和p彼此独立为是0或1,

其中 $R^x$ 是:

(i) 碳连接的饱和或不饱和4、5、6或7元环烷基环,其中所述环烷基( $R^x$ )环可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素、或 $-(CH_2)_q-Y$ 的取代基所取代,

其中q是0、1或2,其中Y是H、 $NR^{13}R^{14}$ 、或 $CO_2R^{15}$ ;

(ii) 包含一个或多个选自O、N或S的杂原子的C或N连接的4、5、或6元饱和或不饱和杂环,其中所述杂环( $R^x$ )可选择地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代: $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、 $-O(C_1-C_3)$ 烷氧基基团、 $-(C_3-C_5)$ 环烷基环、 $-C(O)R^{10}$ 基团、 $-SO_2R^{16}$ 基团;且其中所述可选择地取代后的杂环( $R^x$ )可选择地链接至可选择地包含1个或2个氧原子的5元或6元饱和和环或不饱和和环;

(iii) 芳基或杂芳基基团,其中所述芳基或杂芳基基团可选择地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代:卤素; $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 基团; $-(CH_2)_q-Y$ 基团,其中q是0、1或2,其中Y是H、 $NR^{13}R^{14}$ 或 $CO_2R^{15}$ ;  $-C(O)R^{10}$ 基团、或 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 基团;且其中所述可选择地被取代芳基或杂芳基( $R^x$ )基团可选择地链接至包含1个或2个氧原子或氮原子的5元或6元饱和杂环或不饱和杂环;

(iv)  $-(C_1-C_4)$ 烷基基团,其可选择地被一个或多个独立地选自卤素的取代基所取代;

(v)  $-SO_2R^{16}$ 基团;

其中, $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{17}$ 以及 $R^{18}$ 彼此独立地选自:H或 $-(C_1-C_3)$ 烷基;

其中, $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 彼此独立地选自H、 $CO_2R^{19}$ 和 $COR^{19}$ ,或可选择地, $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $-NR^{13}R^{14}$ 基团的N一起限定饱和或不饱和的4、5、6或7元杂环,其可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素、或直链或支链 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基的取代基所取代;

其中, $R^{19}$ 选自直链或支链 $C_1$ ~ $C_6$ 烷基;

其中, $R^{15}$ 选自H以及直链或支链 $C_1$ ~ $C_6$ 烷基;

其中, $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地选自:H或 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团,或其中N、 $R^{11}$ 和/或 $R^{12}$ 基团与 $-NR^{11}R^{12}$

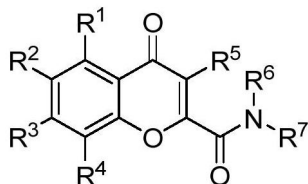
胺基基团的-N原子一起形成N连接的4、5或6元饱和或不饱和杂环基团；

其中， $R^{16}$ 是H、 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、或 $NH_2$ ；附加条件是：当 $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$ 时， $R^7$ 不是 $-(CH_2)$ -环己基；

或其兽医学或药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体，

或根据权利要求11所述的药物组合物在制备治疗或预防一种或多种传染病的药物的应用。

### 13. 式(I)的化合物



I

其中， $R^1$ 是H或OH；

其中， $R^2$ 是H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、 $-O-(C_1-C_3)$ 烷氧基基团、 $-C(O)(C_1-C_3)$ 基团、 $-C(O)NR^8R^9$ 基团、 $-C(NH)NH$ 甲基环己基基团，

其中所述 $-(C_1-C_3)$ 烷基( $R^2$ )或 $-O-(C_1-C_3)$ 烷氧基( $R^2$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自：OH、卤素、或CN的取代基所取代；

其中， $R^3$ 是H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团，其中所述 $-(C_1-C_3)$ 烷基( $R^3$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自：OH、卤素或CN的取代基取代；

其中， $R^4$ 是H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、 $-O-(C_1-C_3)$ 烷氧基基团、 $-C(O)R^{10}$ 基团、 $-NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 基团、 $-N(R^{10})SO_2R^{10}$ 基团、或包含1个至3个O或N的杂原子的碳连接杂环基团，

其中所述 $-(C_1-C_3)$ 烷基( $R^4$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自：OH、卤素或CN的取代基所取代，

其中所述或 $-O-(C_1-C_3)$ 烷氧基( $R^4$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自：

$NR^{11}R^{12}$ ，或碳连接的六元杂环基团的取代基取代，所述碳连接的六元杂环基团可选择地被一个或多个卤素、甲基、乙基或OH基团独立地取代；

其中， $R^5$ 和 $R^6$ 是彼此独立地H、或 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团；

其中， $R^7$ 代表 $-X-R^x$ 基团，

其中X是键或 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、或表示为 $-(CH_2)_n-$ 基团，其中n是0、1、2或3，或 $[(CH_2)_m-CH(CH_3)]_p-$ 基团，

其中m和p彼此独立地为0或1，

其中 $R^x$ 是：

(i) 碳连接的饱和或不饱和4、5、6或7元环烷基环，其中所述环烷基( $R^x$ )环可选择地被一个或多个独立地选自：OH、卤素、或 $-(CH_2)_q-Y$ 的取代基所取代，

其中q是0、1或2，其中Y是H、 $NR^{13}R^{14}$ 、或 $CO_2R^{15}$ ；

(ii) 包含一个或多个选自O、N或S的杂原子的C或N连接的4、5、或6元饱和或不饱和杂环，其中所述杂环( $R^x$ )可选择地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代： $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、 $-O(C_1-C_3)$ 烷氧基基团、 $-(C_3-C_5)$ 环烷基环、 $-C(O)R^{10}$ 基团、 $-SO_2R^{16}$ 基团；且其中所述

可选择地取代后的杂环(R<sup>x</sup>)可选择地链接至可选择地包含1个或2个氧原子的5元或6元饱和环或不饱和环;

(iii) 芳基或杂芳基基团,其中所述芳基或杂芳基基团可选择地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代:卤素;-SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>基团;-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Y基团,其中q是0、1或2,其中Y是H、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>或CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>; -C(O)R<sup>10</sup>基团、或-C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>基团;且其中所述可选择地被取代芳基或杂芳基(R<sup>x</sup>)基团可选择地链接至包含1个或2个氧原子或氮原子的5元或6元饱和杂环或不饱和杂环;

(iv) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基基团,其可选择地被一个或多个独立地选自卤素的取代基所取代;

(v) -SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>基团;

其中,R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>17</sup>以及R<sup>18</sup>彼此独立地选自:H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

其中,R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>彼此独立地选自H、CO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>和COR<sup>19</sup>,或可选择地,R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>基团的N一起限定饱和或不饱和的4、5、6或7元杂环,其可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素、或直链或支链C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基的取代基所取代;

其中,R<sup>19</sup>选自直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基;

其中,R<sup>15</sup>选自H以及直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基;

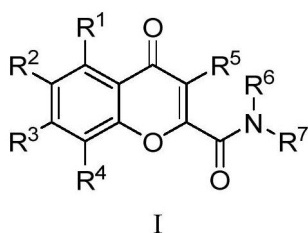
其中,R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>独立地选自:H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团,或其中N、R<sup>11</sup>和/或R<sup>12</sup>基团与-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>胺基基团的-N原子一起形成N连接的4、5或6元饱和或不饱和杂环基团;

其中,R<sup>16</sup>是H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团、或NH<sub>2</sub>;附加条件是:当R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H时,R<sup>7</sup>不是-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-环己基;

或其兽医学或药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体,

或根据权利要求11所述的药物组合物在制备治疗或预防一种或多种传染病的药物的应用,其特征在于,所述传染病独立地选自:疟疾、隐孢子虫病、肺结核、非洲昏睡病、非洲动物锥虫病、查加斯病、血吸虫病和/或利什曼病。

14. 式(I)的化合物



其中,R<sup>1</sup>是H或OH;

其中,R<sup>2</sup>是H、OH、CN、卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基基团、-C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)基团、C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>基团、-C(NH)NH甲基环己基基团,

其中所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(R<sup>2</sup>)或-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基(R<sup>2</sup>)基团可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素、或CN的取代基所取代;

其中,R<sup>3</sup>是H、OH、CN、卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团,其中所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(R<sup>3</sup>)基团可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素或CN的取代基取代;

其中,R<sup>4</sup>是H、OH、CN、卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基基团、-C(O)R<sup>10</sup>基团、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>基团、-N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>基团、或包含1个至3个O或N的杂原子的碳连接杂环基团,

其中所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(R<sup>4</sup>)基团可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素或CN的取代基所取代,

其中所述或-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基(R<sup>4</sup>)基团可选择地被一个或多个独立地选自:

NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,或碳连接的六元杂环基团的取代基取代,所述碳连接的六元杂环基团可选择地被一个或多个卤素、甲基、乙基或OH基团独立地取代;

其中,R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>是彼此独立地H、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团;

其中,R<sup>7</sup>代表-X-R<sup>x</sup>基团,

其中X是键或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团、或表示为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基团,其中n是0、1、2或3,或-[CH<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>p</sub>-基团,

其中m和p彼此独立地为0或1,

其中R<sup>x</sup>是:

(i) 碳连接的饱和或不饱和4、5、6或7元环烷基环,其中所述环烷基(R<sup>x</sup>)环可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素、或-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Y的取代基所取代,

其中q是0、1或2,其中Y是H、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、或CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

(ii) 包含一个或多个选自O、N或S的杂原子的C或N连接的4、5、或6元饱和或不饱和杂环,其中所述杂环(R<sup>x</sup>)可选择地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代:-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基基团、-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)环烷基环、-C(O)R<sup>10</sup>基团、-SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>基团;且其中所述可选择地取代后的杂环(R<sup>x</sup>)

可选择地链接至可选择地包含1个或2个氧原子的5元或6元饱和环或不饱和环;

(iii) 芳基或杂芳基基团,其中所述芳基或杂芳基基团可选择地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代:卤素;-SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>基团;-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Y基团,其中q是0、1或2,其中Y是H、NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>或CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;-C(O)R<sup>10</sup>基团、或-C(O)

NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>基团;且其中所述可选择地被取代芳基或杂芳基(R<sup>x</sup>)基团可选择地链接至包含1个或2个氧原子或氮原子的5元或6元饱和杂环或不饱和杂环;

(iv) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基基团,其可选择地被一个或多个独立地选自卤素的取代基所取代;

(v) -SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>基团;

其中,R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>17</sup>以及R<sup>18</sup>彼此独立地选自:H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

其中,R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>彼此独立地选自H、CO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>和COR<sup>19</sup>,或可选择地,R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>基团的N一起限定饱和或不饱和的4、5、6或7元杂环,其可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素、或直链或支链C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基的取代基所取代;

其中,R<sup>19</sup>选自直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基;

其中,R<sup>15</sup>选自H以及直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基;

其中,R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>独立地选自:H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团,或其中N、R<sup>11</sup>和/或R<sup>12</sup>基团与-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>胺基基团的-N原子一起形成N连接的4、5或6元饱和或不饱和杂环基团;

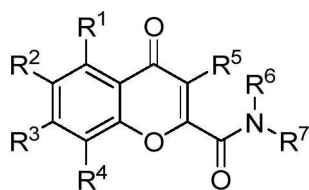
其中,R<sup>16</sup>是H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团、或NH<sub>2</sub>;附加条件是:当R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H时,R<sup>7</sup>不是-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-环己基;

或其兽医学或药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体,

或根据权利要求11所述的药物组合物在制备治疗或预防一种或多种细菌感染的药物的应用。



## 15. 式 (I) 的化合物



I

其中,  $R^1$  是 H 或 OH;

其中,  $R^2$  是 H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$  烷基基团、 $-O-(C_1-C_3)$  烷氧基基团、 $-C(O)(C_1-C_3)$  基团、 $-C(O)NR^8R^9$  基团、 $-C(NH)NH$  甲基环己基基团,

其中所述  $-(C_1-C_3)$  烷基 ( $R^2$ ) 或  $-O-(C_1-C_3)$  烷氧基 ( $R^2$ ) 基团可选择地被一个或多个独立地选自: OH、卤素、或 CN 的取代基所取代;

其中,  $R^3$  是 H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$  烷基基团, 其中所述  $-(C_1-C_3)$  烷基 ( $R^3$ ) 基团可选择地被一个或多个独立地选自: OH、卤素或 CN 的取代基取代;

其中,  $R^4$  是 H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$  烷基基团、 $-O-(C_1-C_3)$  烷氧基基团、 $-C(O)R^{10}$  基团、 $-NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$  基团、 $-N(R^{10})SO_2R^{10}$  基团、或包含 1 个至 3 个 O 或 N 的杂原子的碳连接杂环基团,

其中所述  $-(C_1-C_3)$  烷基 ( $R^4$ ) 基团可选择地被一个或多个独立地选自: OH、卤素或 CN 的取代基所取代,

其中所述或  $-O-(C_1-C_3)$  烷氧基 ( $R^4$ ) 基团可选择地被一个或多个独立地选自:

$NR^{11}R^{12}$ , 或碳连接的六元杂环基团的取代基取代, 所述碳连接的六元杂环基团可选择地被一个或多个卤素、甲基、乙基或 OH 基团独立地取代;

其中,  $R^5$  和  $R^6$  是彼此独立地 H、或  $-(C_1-C_3)$  烷基基团;

其中,  $R^7$  代表  $-X-R^x$  基团,

其中 X 是键或  $-(C_1-C_3)$  烷基基团、或表示为  $-(CH_2)_n-$  基团, 其中 n 是 0、1、2 或 3, 或  $[(CH_2)_m-CH(CH_3)]_p-$  基团,

其中 m 和 p 彼此独立为 0 或 1,

其中  $R^x$  是:

(i) 碳连接的饱和或不饱和 4、5、6 或 7 元环烷基环, 其中所述环烷基 ( $R^x$ ) 环可选择地被一个或多个独立地选自: OH、卤素、或  $-(CH_2)_q-Y$  的取代基所取代,

其中 q 是 0、1 或 2, 其中 Y 是 H、 $NR^{13}R^{14}$ 、或  $CO_2R^{15}$ ;

(ii) 包含一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子的 C 或 N 连接的 4、5、或 6 元饱和或不饱和杂环, 其中所述杂环 ( $R^x$ ) 可选择地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代:  $-(C_1-C_3)$  烷基基团、 $-O(C_1-C_3)$  烷氧基基团、 $-(C_3-C_5)$  环烷基环、 $-C(O)R^{10}$  基团、 $-SO_2R^{16}$  基团; 且其中所述可选择地取代后的杂环 ( $R^x$ ) 可选择地链接至可选择地包含 1 个或 2 个氧原子的 5 元或 6 元饱和环或不饱和环;

(iii) 芳基或杂芳基基团, 其中所述芳基或杂芳基基团可选择地被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代: 卤素;  $-SO_2NR^{17}R^{18}$  基团;  $-(CH_2)_q-Y$  基团, 其中 q 是 0、1 或 2, 其中 Y 是 H、 $NR^{13}R^{14}$  或  $CO_2R^{15}$ ;  $-C(O)R^{10}$  基团、或  $-C(O)NR^{17}R^{18}$  基团; 且其中所述可选择地被取代芳基或杂芳基 ( $R^x$ ) 基团可选择地链接至包含 1 个或 2 个氧原子或氮原子的 5 元或 6 元饱和杂环或不

饱和杂环；

(iv) - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基基团,其可选择地被一个或多个独立地选自卤素的取代基所取代；

(v) -SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>基团；

其中,R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>17</sup>以及R<sup>18</sup>彼此独立地选自:H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基；

其中,R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>彼此独立地选自H、CO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>和COR<sup>19</sup>,或可选择地,R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>基团的N一起限定饱和或不饱和的4、5、6或7元杂环,其可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素、或直链或支链C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基的取代基所取代；

其中,R<sup>19</sup>选自直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基；

其中,R<sup>15</sup>选自H以及直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基；

其中,R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>独立地选自:H或-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基基团,或其中N、R<sup>11</sup>和/或R<sup>12</sup>基团与-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>胺基基团的-N原子一起形成N连接的4、5或6元饱和或不饱和杂环基团；

其中,R<sup>16</sup>是H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基基团、或NH<sub>2</sub>；附加条件是:当R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H时,R<sup>7</sup>不是-(CH<sub>2</sub>) -环己基；

或其兽医学或药学上可接受的盐、光学异构体、几何异构体、或互变异构的异构体，

或根据权利要求11所述的药物组合物在制备治疗或预防一种或多种革兰氏阳性和/或革兰氏阴性细菌感染的药物的应用,其特征在於,所述细菌感染独立地选自:源于肺炎链球菌中的一种或多种、和/或肠球菌,或ESKAPE群组:屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍氏不动杆菌、铜绿假单孢菌和/或肠杆菌中的一种或多种的细菌感染。

16.根据权利要求15所述的应用,所述化合物是6-羟基-N-[(1-羟基环己基) 甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

## 抗感染药剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种新类型的抗感染药剂、该药剂在医学中的用途、含有该药剂的组合物、该药剂的制备过程和用于这些过程的中间物。特别地,本发明提供色酮-2-甲酰胺化合物,用于治疗或预防传染病,该传染病包括:疟疾、隐孢子虫病、肺结核(TB)、血吸虫病、非洲昏睡病(HAT和/或AAT)、查加斯病和/或利什曼病;且用于治疗或预防细菌感染,该细菌感染包括:由肺炎双球菌和/或肠球菌引起的细菌感染;或由抗生素失效(ESKAPE)的细菌种群(屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和/或肠杆菌种)引起的细胞感染。

### 背景技术

[0002] 超过3.5亿人处于传染病的风险中,例如疟疾、隐孢子虫病、肺结核(TB)、血吸虫病、非洲昏睡病、查加斯病和/或利什曼病。由于支持这些情况的微生物对用于疾病预防和疾病治疗的药物的耐药性提高,治疗这些传染病的现有疗法越来越不起作用。在这些疾病的部分临床表现中也缺乏有效的治疗方法。

[0003] 疟疾

[0004] 疟疾是灾难性的疾病,在2015年就有超过2.14亿例临床案例。2015年,估计有438,000人由于疟疾而死亡(世界卫生组织,2015年疟疾报告),大部分是在撒哈拉以南的非洲5岁以下的儿童。疟疾是由于红细胞受到原生寄生虫感染而引起的。已知引起人类感染的五种原生疟原虫:恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫和诺氏疟原虫。恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫或三日疟原虫的原虫注入到血流中是由单一来源,即雌按蚊的叮咬而实现。因此,需要能有效对抗恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫和诺氏疟原虫感染的药剂。

[0005] 疟疾最威胁生命的形式是血细胞受到恶性疟原虫的寄生虫感染,能造成肾衰竭或肝衰竭、昏迷以及死亡。估计每一分钟有一个儿童死于恶性疟原虫的疟疾感染,因此对有效治疗的需求非常高。需要药剂,其能有效对抗恶性疟原虫感染,有效对抗恶性疟原虫和间日疟原虫感染,有效对抗恶性疟原虫、间日疟原虫、三日疟原虫卵形疟原虫和诺氏疟原虫感染。

[0006] 疟原虫种类需要人类和蚊子这两个宿主来完成其生命周期。对于人类,感染开始于接种已感染蚊子的唾液中的子孢子。一旦在体内子孢子迁移到肝,并在那里感染肝细胞,那时它们经由红细胞外细胞内阶段化进入裂殖子阶段,然后它们感染红细胞,在血液无性阶段开始周期性重复。通过红细胞中大量裂殖子分化进入有性阶段来完成生命周期,在有性阶段,配子体被蚊子吸入,,在那里配子体在中肠中通过一系列阶段发育,产生子孢子,子孢子迁移至唾液腺。

[0007] 寄生虫对最广泛用于预防和治疗药物——氯喹以及更新的可替代的治疗物——如青蒿琥酯的抗药性增强,由于该寄生虫的传播,许多国家已经经历了由恶性疟原虫引起的疟疾案例的再度出现。参见Wellems等人,皮肤病学研究杂志2001;184、Noedl等

人,新英格兰医学期刊2008;359:2619-2620、Tun等人,柳叶刀传染病学2015;15:415-21和Takala-Harrison等人,皮肤病学研究杂志2015,211:670-9。研发具有新作用方式的抗疟疾治疗是非常重要的,特别是考虑到即使在更新的基于青蒿素的联合治疗中寄生虫抗药性也快速传播。

[0008] 因此,需要具有新作用方式的、新型且有效的抗疟疾药剂。特别地,需要新型抗疟疾药剂,该新型抗疟疾药剂能有效对抗抗药性的寄生虫;有效对抗抗药性的恶性疟原虫的感染,比如例如抗氯喹的恶性疟原虫的感染;对肝阶段有效;对休眠子形式有效;并且/或能够用于单次给药治疗;并且/或能够用于预防性治疗。

[0009] 隐孢子虫病

[0010] 隐孢子虫病是由寄生虫隐孢子虫种类所引起的腹泻病。目前,有27种已知的隐孢子虫种类,包括传染人类的20种,微小隐孢子虫或人隐孢子虫是造成人类感染的主要原因,《寄生虫国际杂志》(Int.J.For Parasitology)2015,45,367-373。1976年,隐孢子虫病被首次被确定为人类感染的原因,《胃肠病学》,1976,70,592-598。较新的研究调查了超过22,000个5岁以下的儿童的腹泻原因和结果,认为隐孢子为次于轮状病毒的腹泻和发病的第二常见病因,《柳叶刀》,2013,382,9888,209-222。隐孢子虫病是伺机性感染,对免疫系统未充分发育的个体例如五岁以下儿童和协同感染HIV的免疫功能不全的个体,具有较高的感染和致死的风险。儿童早期营养不良也与持续性腹泻和隐孢子虫病感染相关,《柳叶刀传染病学》,2015,15,85-94。硝唑尼特是仅有的用于治疗隐孢子虫病的FDA许可的药物。已确定硝唑尼特的药效是次优,且并非是对仅感染隐孢子虫的全部患者的有效治疗,《传染性杂志》,2001,184,103-06和《临床胃肠病学和肝脏病学》,2006,4,320-24。临床试验中也显示出硝唑尼特对联合感染了隐孢子虫-HIV,且没有接受HIV抗逆转录病毒疗法的联合治疗的患者无效,《皇家热带医学与卫生学会》,1998,92,663-66和《英国医学委员会传染病学》,2009,9,195。因此,需要对隐孢子虫有效的新的抗感染药剂,特别需要是适用于治疗或预防下列主体的药剂:仅感染隐孢子虫的主体、感染隐孢子虫且免疫功能不全的主体,例如联合感染隐孢子虫-HIV的主体。

[0011] 利什曼病

[0012] 利什曼病是由若干种利什曼虫种引起的,该若干种利什曼虫种通过已感染的雌性白蛉亚科昆虫叮咬的传播给宿主(人类和动物)。

[0013] 人类利什曼病有三种主要的形式:内脏利什曼病(病症最严重的形式)、皮肤利什曼病(最常见的)以及粘膜皮肤利什曼病(严重毁容的)。大部分利什曼病能够从动物传染人类,且储存宿主包括多种哺乳动物。狗是婴儿利什曼虫(*L.infantum*)的重要储存者,婴儿利什曼虫是一种引起内脏利什曼病的利什曼虫。动物也会患内脏、皮肤以及粘膜皮肤形式的利什曼病。

[0014] 2012年,大约有130万利什曼病的新病例被报道,且每年有20000至30000人死亡(Alvar等人,《公共科学图书馆期刊》,2012,7(5):e35671)。目前,由于缺乏疗效、安全性低和当前可用药物的耐药性,利什曼病的有效治疗备受限制,Seifert K,《医药化学公开期刊》(Open Med.Chem.J.),2011,5:31-39。

[0015] 正因如此,在某些地理区域就存在对新型口服药物、和用于治疗以及可能消除利什曼病的联合治疗的实际迫切医疗需求,特别是用于这样治疗的多种新型口服药剂的研发

的医疗需求。尤其是,需要对利什曼虫病有效的新型抗感染药剂,特别是适用于能治疗或预防以下疾病的药剂:杜氏利什曼原虫、婴儿利什曼原虫和/或恰氏利什曼原虫,这些都是引发内脏利什曼虫病的原因;与其他形式疾病相关,特别是与皮肤利什曼病的起因相关的墨西哥利什曼原虫、亚马逊利什曼原虫、委内瑞拉利什曼原虫、热带利什曼原虫、大型利什曼原虫、埃塞俄比亚利什曼原虫、维纳尼亚利什曼原虫巴西亚种、维纳尼亚利什曼原虫圭亚那亚种、维纳尼亚利什曼原虫巴拿马亚种和维纳尼亚利什曼原虫秘鲁亚种;以及还能引起粘膜皮肤利什曼病的维纳尼亚利什曼原虫巴西亚种、维纳尼亚利什曼原虫圭亚那亚种、维纳尼亚利什曼原虫巴拿马亚种。

[0016] 查加斯病

[0017] 查加斯病是由于原生寄生虫克鲁斯氏锥虫。传播到人类和其他哺乳动物的主要途径是通过感染有吸血的锥猎蝽亚科虫的粪便。然而,查加斯病还可从母亲传播到未出生的小孩,以及通过已感染血液的血液输送进行传播。

[0018] 查加斯病是遍及中美和南美的地方性流行病,在那预计700至800万人受到感染。来自疾病流行国家的人群迁移增加了查加斯病的地区分布,美国、加拿大和欧洲许多地区的查加斯病例的数量增长。由于受锥虫慢性感染所引起的查加斯诱发心脏病,每年大约有13000人死亡。

[0019] 至今,仅有苜硝唑和硝呋莫司两种药物被证明对查加斯病具有疗效。两种药物在感染后(急性期)即刻给药时治疗疾病是最有效的。然而,它们的药效在疾病晚期给药时会降低,且它们的副作用会降低患者的用药依从性。因此,迫切需要用于查加斯病的新型、更安全且更有效的治疗,特别是需要对克鲁斯氏锥虫感染有效的新型的抗感染药剂锥虫。

[0020] 非洲人类锥虫病(HAT)

[0021] 非洲人类锥虫病(HAT)或非洲昏睡病是由布氏锥虫原生寄生虫引起的。HAT通过感染的采采蝇又称为舌蝇、孑孓蝇或tik-tik蝇传播,在母亲怀孕期间传播至小孩,以及通过血液制品进行传播。

[0022] 疾病的两种形式的存在取决于寄生虫亚种:布氏冈比亚锥虫(*T.b.gambiense*)和布氏罗得西亚锥虫(*T.b.rhodesiense*)。流行于西非和中非的布氏冈比亚锥虫几乎占已报道的昏睡病案例的95%,并引起慢性感染。出现在非洲东部和南部的布氏锥虫罗得西亚锥虫占已报道案例的约5%。

[0023] HAT具有两个明显不同的阶段。阶段1呈现有非特异性病症,包括发热、皮疹和疲劳。阶段1未接受治疗将发展成阶段2疾病或神经期,在那个阶段寄生虫侵入中枢神经系统,引起严重的神经症状,并最终致死。

[0024] 目前,有五种药物用于治疗非洲昏睡病。在疾病的阶段1,对于布氏锥虫冈比亚锥虫,采用静脉或肌肉注射戊烷脒进行治疗,对于布氏罗得西亚锥虫,采用静脉注射苏拉明进行治疗。在疾病的阶段2,静脉注射美拉肿醇,或静脉注射美拉肿醇并结合口服硝呋莫司,或仅静脉注射依洛尼塞,或静脉注射依洛尼塞并结合硝呋莫司进行治疗。全部四种药物,无论单独使用或联合治疗使用都具有严重的副作用。如此,迫切需要对HAT的新型、更安全且更有效的治疗。特别是需要新型的、更安全且更有效的抗感染药剂,其能有效对抗布氏冈比亚锥虫(*T.b.gambiense*)和布氏罗得西亚锥虫(*T.b.rhodesiense*)的感染。

[0025] 动物锥虫病

[0026] 动物锥虫病也被称为动物非洲锥虫病 (AAT), 其是一种非人类脊椎动物疾病。非洲人类锥虫病 (HAT) 是众所周知的昏睡病。动物锥虫病是由锥虫属的多种寄生虫种和亚种引起的, 对动物致病的锥虫包括刚果锥虫属、活泼锥虫、布氏锥虫、猴锥虫、戈弗雷伊锥虫 (*Trypanosoma godfreyi*)、休斯锥虫以及伊氏锥虫。据说可能还有未知的锥虫种或亚种, 对动物致病, 并还引起动物锥虫病。HAT 由布氏冈比亚锥虫和布氏罗得西亚锥虫所引起。

[0027] 锥虫在锥虫科中是原生寄生虫, 且大部分锥虫通过感染锥虫的动物血液由舌蝇传播。如此, 受感染的动物可作为疾病宿主, 其可能会在受舌蝇影响的地区中进一步传播疾病。在非洲, 动物锥虫病最常见于受舌蝇影响的地区, 且通过已感染的舌蝇或其他已感染的蝇类的叮咬而传播。许多不同的动物可能受到动物锥虫的感染, 这些动物包括家畜、例如牛、山羊、猪、绵羊以及骆驼。还发现野生动物, 包括大象和豹, 患有锥虫病。不同寄生虫影响不同范围的有机体。

[0028] 无论锥虫和舌蝇载体存在于何处, 动物都首先处于这个疾病的风险中, 在非洲, 这种“舌蝇带”处于北纬15°到南纬29°之间, 从撒哈拉沙漠的南边到津巴布韦、安拉哥和莫桑比克。

[0029] 尽管AAT在非洲的“舌蝇带”区域最常见, 但是目前存在锥虫能够跨越这个地区传播的证据, 因此疾病传播的可能性超出非洲, 该疾病传播具有对家养动物和野生动物相关的风险。超出舌蝇带传播疾病的风险特别与活泼锥虫 (*T. vivax*) 相关, 其似乎不需要舌蝇传播。如斯皮克勒在<http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets.php>中的报道“非洲动物锥虫病”, 还在南美、中美和加勒比海发现有活泼锥虫, 其具有通过这些地区中的机械载体传播到动物的相关的潜在风险。

[0030] 因此, 需要提供用于动物锥虫病的治疗, 其尤其对活泼锥虫和/或刚果锥虫形式的疾病有效。

[0031] 血吸虫病

[0032] 血吸虫病是由血吸虫属 (主要为埃及血吸虫、曼氏血吸虫或日本血吸虫) 的寄生性吸血蠕虫引起的非常容易被忽视的传染病。WHO估计示出在2015年至少有2.18亿人需要血吸虫病的预防治疗 (WHO, <http://who.int/schistosomiasis/en/>)。WHO估计每年全球由于血吸虫病引起的死亡人数为约200,000。因为该疾病引起残疾, 所以血吸虫病对经济和健康的影响是相当大的。在儿童中, 血吸虫病能够引起贫血、晕眩以及认知能力下降。血吸虫病还可能使疟疾、肺炎、HIV和肝炎的影响恶化, 见《柳叶刀》, 2014, ;383:2253-64。

[0033] 没有可用的疫苗, 因此血吸虫病的控制是基于对处于危险的人群的大规模治疗。吡喹酮 (PZQ) 是仅有的被推荐用于吸血虫病的药物, 控制战略由这种单一的化学疗法药剂促进。如果对PZQ的抗药性出现, 血吸虫病的持续控制将处于严重的风险中。

[0034] 尽管PZQ能有效对抗成年吸血蠕虫, 但PZQ对未成熟的吸血虫幼虫具有较差的活性, 《柳叶刀》, 2914;383:2253-64。在长期再次感染的地区中, 需要间隔3-6周重复治疗, 以杀死抗药的亚成体蠕虫, 并改善药物治疗。可实验上诱导对PZQ的抗药性, 《皇家热带医学与卫生学会》, 2002:96, 465-69。由于大规模单一疗法而出现的对PZQ抗药性所带来的威胁是关注的重点。这些因素产生了未满足的医疗需求。

[0035] 肺结核 (TB)

[0036] 肺结核 (TB) 是由结核分枝杆菌引起的细菌感染, 当携带活性TB传染病的主体经由

咳嗽或打喷嚏从肺部排出含有TB细菌的液滴时,肺结核容易在人与人之间传播。TB是由于致病因子的第二大死因。已经报道2013年有900万人患TB,这导致150万人死亡(WHO2014)。目前可用的用于TB治疗的第一线治疗方法是陈旧且不适当的,其通常包括6个月的鸡尾酒疗法的治疗,该鸡尾酒疗法最多有4种不同的药物,每一种药物已经发现超过50年。目前的治疗养生法的限制导致高的拖延率,传播性增强、耐药性,并导致最终死亡。2013年,估计500,000人患耐多药TB(MDR-TB)。MDR-TB疾病的耐药性形式对异烟肼和利福平是不敏感的,异烟肼和利福平是用于TB治疗的两大药物疗法中的活性物质。此外,Günther,G.《临床医学》(伦敦),2014 6月;14(3):279-85,2014报道了目前感染有源于广泛抗药性菌(XDR-TB)的TB的人数增加,该人群对一线疗法和二线疗法的两种成分都抗药。承认由于这些抗药的细菌菌株出现,迫切需要用于有效处理TB的新药,Koul,A.等人,《自然》,469,483-490(2011),和Wong,E.B.等人《微生物学进展》,2013 9月;21(9):493-501),<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.23764389>。因此,需要新型药物,其能减少目前的治疗时长;能有效对抗TB、MDR和/或XDR-TB;能有效的用作单一的药物疗法;能有效的与一个或多个现有药物疗法结合使用。

#### [0037] 细菌感染

[0038] 众所周知对抗生素的抗药性增加是目前全世界重要的问题,WHO,《抗菌素耐药性:全球监测报告》,2014。人类疾病涉及的微生物包括革兰氏阴性细菌、淋病奈瑟氏菌、克雷白氏杆菌属、不动杆菌属、绿脓假单胞菌、大肠杆菌和耶尔森鼠疫杆菌、革兰氏阳性细菌、链球菌、葡萄球菌、棒状杆菌、李斯特菌属(球杆菌)、杆状菌以及梭菌。

[0039] 革兰氏阴性细菌引起的感染包括肺炎、血流感染、伤口或手术部位感染以及医疗保健环境中的脑膜炎。革兰氏阴性细菌耐多种药物,且对大多数可用的抗生素的抗药性增加。革兰氏阳性细菌引起的感染包括炭疽、白血病以及脑膜炎。

[0040] 对公共卫生造成主要威胁的细菌实施例是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐青霉素肺炎链球菌以及耐万古霉素肠球菌。此外,源于号称为ESKAPE的细菌种类的细菌感染也带来威胁,该ESKAPE细菌种类为屎肠球菌,其还包括金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌以及肠杆菌类。因此,对新型抗生素有迫切的、未满足的医疗需要,特别是对于新型抗感染药剂,该新型抗感染药剂用于有效治疗源于下列细菌的细菌感染:一种或多种肺炎链球菌;和/或肠球菌;一种或多种ESKAPE细菌种类,其为屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌以及肠杆菌。特别地,大肠杆菌为细菌感染的主要原因。因此,特别需要这样的新型抗生素以靶向病原体的重要细胞,对细菌靶向物有选择性,使得细菌更难通过突变形成抗药性。

#### [0041] 赖氨酰tRNA合成酶(LysRS或KRS1)

[0042] 蛋白质合成是包括许多种酶的复杂多步骤过程。氨酰t-RNA合成酶(aaRS)催化氨基酸粘附至它们的同源转移RNA,该同源转移RNA在蛋白质翻译中起关键作用。目前在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的局部治疗的临床应用中,已经采用aaRS抑制剂莫匹罗星成功地利用aaRS的抑制作用对抗细菌感染。莫匹罗星是异亮氨酰tRNA合成酶的抑制剂(IIeRS)。

[0043] 目前,枝孢菌素被认为是赖氨酰tRNA合成酶(LysRS)的抑制剂。如斯科特等人,《抗生素杂志》,1971 24,747-755所报道,枝孢菌素为真菌的次级代谢产物。枝孢菌素为疟原虫

的血液阶段和肝阶段的毫微摩尔级的抑制剂。它已经示出了当与人类细胞对比时,对于恶性疟原虫的选择性。枝孢菌素已经显示出抑制恶性疟原虫的赖氨酰 tRNA 合成酶 (PfLysRS),  $IC_{50}=61\text{nM}$  的选择性为人类赖氨酰 tRNA 合成酶 (HsLysRS) 的选择性的 100 倍以上, Hoepfner 等人,《宿主与微生物》, 2012, 11 (6) : 654-63。枝孢菌素抑制曼氏血吸虫 (Sm) lysyl-tRNA 合成酶 (SmLysRS,  $IC_{50}=97\text{nM}$ ) 的选择性为 HsLysRS 的选择性的 60 倍以上, Sharma 等人,《皇家热带医学与卫生学会》10 (11) : e0005084。

[0044] 然而,枝孢菌素具有较差的生物可用性,生物可用性是任何活性治疗剂的关键要求,不仅是潜在的抗疟疾药剂。

[0045] 目前,拉维尚卡尔等人在《公共科学图书馆期刊》, 2016, 11 (1) : e0147188 已经声明了分枝杆菌 LysRS 在体内的重要性。

[0046] 本发明提供一类新型的抗感染药剂,该抗感染药剂为色酮-2-甲酰胺化合物和恶性疟原虫 3D7 抑制剂,具有治疗传染病,特别是疟疾、隐孢子虫病、肺结核 (TB)、血吸虫病、非洲昏睡病 (HAT)、非洲动物锥虫病 (AAT)、查加斯病以及利什曼病的潜力。

[0047] 根据本发明的这类新型色酮-2-甲酰胺化学物具有用于治疗以下感染的潜力:恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫和诺氏疟原虫感染。特别地,根据本发明的这类新型抗感染药剂具有用于治疗以下感染的潜力:恶性疟原虫感染,恶性疟原虫和间日疟原虫感染,恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫和诺氏疟原虫感染,耐药性恶性疟原虫感染,例如耐氯喹的恶性疟原虫感染,其能有效对抗肝阶段裂殖体形式,有效对抗间日疟原虫的肝阶段休眠形式,能有效对抗休眠体形式,和/或能够用于单一剂量治疗,以及/或能够用于预防性治疗的治疗。

[0048] 根据本发明的该新类型色酮-2-甲酰胺化合物具有治疗隐孢子虫感染的潜力。特别地,根据本发明的该类新型抗感染药剂具有用于治疗以下的潜力:仅感染隐孢子虫的主体;感染隐孢子虫的免疫功能不全的主体,例如联合感染隐孢子虫-HIV 主体。

[0049] 根据本发明的该类新型色酮-2-甲酰胺化合物具有用于有效对抗利什曼虫感染的新类型抗感染药剂治疗的潜力。特别地,根据本发明的该新类型抗感染药剂具有用于治疗以下的潜力:婴儿利什曼原虫感染;感染有均为内脏利什曼虫病病因的杜氏利什曼原虫、婴儿利什曼原虫和/或恰氏利什曼原虫的主体;感染有与疾病的其他形式相关并特别与皮肤利什曼病的起因相关的墨西哥利什曼原虫、亚马逊利什曼原虫、委内瑞拉利什曼原虫、热带利什曼原虫、大型利什曼原虫、埃塞俄比亚利什曼原虫、维纳尼亚利什曼原虫巴西亚种、维纳尼亚利什曼原虫圭亚那亚种、维纳尼亚利什曼原虫巴拿马亚种和维纳尼亚利什曼原虫秘鲁亚种的受体;以及还能引起粘膜皮肤利什曼病的维纳尼亚利什曼原虫巴西亚种、维纳尼亚利什曼原虫圭亚那亚种、维纳尼亚利什曼原虫巴拿马亚种的受体。

[0050] 根据本发明的新类型色酮-2-甲酰胺化合物具有治疗查加斯病的潜力。特别地,根据本发明的该新类型的抗感染药剂类具有治疗克氏锥虫感染的潜力。

[0051] 根据本发明的新类型色酮-2-甲酰胺化合物具有治疗吸血虫病的潜力。特别地,根据本发明的该新类型的抗感染药剂类具有治疗埃及血吸虫、曼氏血吸虫以及日本血吸虫感染的潜力。

[0052] 根据本发明的新类型色酮-2-甲酰胺化合物具有治疗非洲昏睡病 (HAT) 的潜力。特别地,根据本发明的该新类型的抗感染药剂类具有治疗布氏冈比亚锥虫 (*T.b.gambiense*)



和布氏罗得西亚锥虫 (*T.b.rhodesiense*) 的感染的潜力。

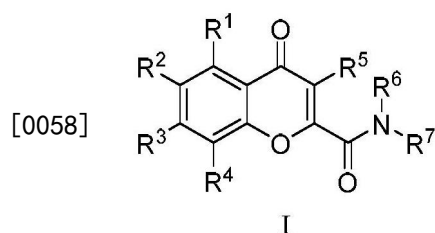
[0053] 根据本发明的新类型色酮-2-甲酰胺化合物具有治疗肺结核 (TB) 的潜力。特别地, 根据本发明的该新类型的抗感染药剂类经由: 降低所需的治疗时间; 提供结核分枝杆菌感染的有效治疗; 提供 TB、MDR 和/或 XDR-TB 的有效治疗; 有效用作单一药物治疗; 有效用于与一种或多种现有药物治疗结合, 具有治疗 TB 的潜力。

[0054] 本发明提供一种新类型的抗感染药剂类, 其为色酮-2-甲酰胺化合物, 具有作为新型抗生素的潜力, 用于治疗或预防革兰氏阴性和/或革兰氏阳性细菌感染, 且特别用于有效治疗源于以下的细菌感染: 一种或多种肺炎链球菌; 和/或肠球菌; ESKAPE 细菌种类中的一种或多种, 屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌和/或肠杆菌。

[0055] 根据本发明的式 (I) 化合物的理想性质包括: 对抗 Pf-KRS1 的效力; 对抗恶性疟原虫 3D7 的效力; 对抗 Mtb 的效力; 对抗微小隐孢子虫的效力; 对抗杜氏利什曼原虫的效力; 恶性疟原虫 3D7; 恶性疟原虫 3D7; 恶性疟原虫 3D7; 血吸虫属蠕虫, 例如埃及学吸虫、曼氏血吸虫、日本血吸虫; 在 MRC-5 或 HepG2 细胞中低毒性; 具有理想的恶性疟原虫 (Pf) 3D7 效力并在 MRC-5 或 HepG2 细胞中低毒性; 理想的恶性疟原虫和间日疟原虫 (Pv) 对抗临床分离活性; 理想的传播阻断活性; 配子体抑制潜力; 对抗肝阶段休眠形式的活性; 良好的生物制药学性质, 例如物理稳定性; 良好的溶解度; 合适的代谢稳定性; 理想的 ADME 性质 (吸收、分散、代谢、排泄)。

[0056] 发明目的

[0057] 根据第一个方面, 本发明提供式 (I) 的化合物:



[0059] 其中  $R^1$  是 H 或 OH;

[0060] 其中  $R^2$  是 H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$  烷基基团、 $-O-(C_1-C_3)$  烷氧基基团、 $-C(O)(C_1-C_3)$  基团、 $C(O)NR^8R^9$  基团、以及  $-C(NH)NH$  甲基环己基,

[0061] 其中所述  $-(C_1-C_3)$  烷基 ( $R^2$ ) 或  $-O-(C_1-C_3)$  烷氧基 ( $R^2$ ) 可选择地被一个或多个独立地选自: OH、卤素、或 CN 的取代基所取代;

[0062] 其中  $R^3$  是 H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$  烷基, 其中所述  $-(C_1-C_3)$  烷基 ( $R^3$ ) 基团可选择地被一个或多个独立地选自: OH、卤素或 CN 的取代基所取代;

[0063] 其中  $R^4$  是 H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$  烷基基团、 $-O-(C_1-C_3)$  烷氧基基团、 $-C(O)R^{10}$  基团、 $-NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$  基团、 $-N(R^{10})SO_2R^{10}$  基团、或包含 1 个至 3 个 O 或 N 杂原子的碳连接的杂环基团,

[0064] 其中所述  $-(C_1-C_3)$  烷基 ( $R^4$ ) 基团可选择地被一个或多个独立地选自: OH、卤素或 CN 的取代基所取代,

[0065] 其中所述  $-O-(C_1-C_3)$  烷基 ( $R^4$ ) 基团可选择地被一个或多个基团所取代, 该基团独立地选自:  $NR^{11}R^{12}$ ; 或碳连接的六元杂环基团, 该六元杂环基团可选择地被一个或多个独

立地选自：卤素、甲基、乙基或OH基团所取代；

[0066] 其中 $R^5$ 和 $R^6$ 分别独立地为H、或 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团；

[0067] 其中 $R^7$ 代表 $-X-R^x$ 基团，

[0068] 其中X是键或 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团，且由

[0069]  $-(CH_2)_n$ -基团表示，其中n是0、1、2或3，或 $-(CH_2)_m-CH(CH_3)_p$ -基团，其中m和p分别独立地是0或1，

[0070] 其中 $R^x$ 是：

[0071] (i) 碳连接的饱和或不饱和4、5、6或7元环烷基环，其中所述环烷基( $R^x$ )环可选择地被一个或多个独立地选自：OH、卤素、或 $-(CH_2)_q-Y$ 的取代基所取代，其中q是0、1或2，其中Y是H、 $NR^{13}R^{14}$ 、或 $CO_2R^{15}$ ；

[0072] (ii) 包含选自O、N或S的一个或多个杂原子的C或N连接的4、5、或6元饱和或不饱和的杂环，其中所述杂环( $R^x$ )可选择地被一个或多个独立地选自： $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、 $-O(C_1-C_3)$ 烷氧基基团、 $-(C_3-C_5)$ 环烷基环、 $-C(O)R^{10}$ 基团、 $-SO_2R^{16}$ 基团；其中所述可选择地被取代的杂环( $R^x$ )可选择地链接至任意包含1个或2个氧原子的5元或6元饱和或不饱和环；

[0073] (iii) 芳基或杂芳基基团，其中所述芳基或杂芳基基团可选择地被一个或多个独立地选自：卤素、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 基团、 $-(CH_2)_q-Y$ 基团的取代基所取代，其中q是0、1或2，其中Y是H、 $NR^{13}R^{14}$ 或 $CO_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 基团、或 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 基团；其中所述可选择地被取代的芳基或杂芳基( $R^x$ )基团可选择地链接至包含1个或2个氧原子或氮原子的5元或6元的饱和或不饱和和杂环；

[0074] (iv)  $-(C_1-C_4)$ 烷基基团，其可选择地被一个或多个独立地选自卤素的取代基所取代；

[0075] (v)  $-SO_2R^{16}$ 基团；

[0076] 其中 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{17}$ 以及 $R^{18}$ 各自独立地选自：H或 $-(C_1-C_3)$ 烷基；

[0077] 其中 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地选自：H或 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团，或其中N、 $R^{11}$ 和/或 $R^{12}$ 基团与 $NR^{11}R^{12}$ 胺基的N原子一起形成N连接的4、5或6元饱和或不饱和杂环基团；

[0078] 其中 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 彼此独立地选自H、 $CO_2R^{19}$ 和 $COR^{19}$ ，或可选择地， $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $NR^{13}R^{14}$ 基团的N一起限定饱和或不饱和的4、5、6或7元杂环，其可选择地被一个或多个独立地选自：OH、卤素、或直链或支链 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基的取代基所取代；

[0079] 其中 $R^{19}$ 选自直链或支链 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基；

[0080] 其中 $R^{15}$ 选自H以及直链或支链 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基；

[0081] 其中 $R^{16}$ 是H、 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、或 $NH_2$ ；附加条件是：当 $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$ 时， $R^7$ 不是 $-(CH_2)_6$ -环己基；

[0082] 或其兽医学或药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。

[0083] 本发明还额外提供式I的优选化合物，特别是如下文所定义的式C-I、C-II、C-III、A-I、A-II、S-I、S-II以及S-III的化合物。

## 发明内容

[0084] 为了避免疑义，本文所提供的全部限定同样适用于如上文详述的式(I)、C-I、C-II、C-III、A-I、A-II、S-I、S-II以及S-III。这样，提及式(I)的化合物包括式的化合物。

[0085] 本文使用的科学术语和技术术语具有的定义是他们在本领域中公知的,除非本文另有特别限定。

[0086] 为了避免疑义,使用术语色酮来描述本发明的化合物,替代术语4-氧代-色酮同样可使用,因为两个术语都涉及这些化学物的相同中心支架。

[0087] 其中,两个或多个基团被描述为“每个独立地”选自原子列表或群组列表,这意味着该基团可能是相同的或不同的。因此,每个基团的特性是独立于一个或多个其他的基团的特性。

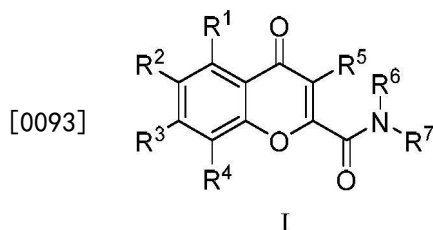
[0088] 上述限定中,除非另有说明,具有两个或更多的碳原子的烷基基团可以是非饱和或饱和的,且优选为饱和的;具有三个或更多的碳原子的烷基基团可以是直链或支链。例如, $C_3$ 烷基取代基可以以正丙基(n-丙基)或异丙基(i-丙基)的形式。为了避免疑义,其中色酮框架或成环的 $R^7$ 基团或成杂环的 $R^7$ 基团可选择地由烷基基团取代,所述烷基的取代基团可能不会被另一个(未取代的)烷基基团进一步取代。

[0089] 本文使用的术语“可选择地被取代”表明特定的基团或多个基团可具有一个或更多的非氢取代基。可能存在的此类取代基的总数等于特定基团的未取代形成上存在的H原子的数量。

[0090] 本文使用的术语“药学上可接受的”包括涉及它们的化合物、材料、组合物和/或剂量形式,它们都在合理的医学判断的范围内,且适用于与人体组织或动物组织接触,而没有过多的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。这个术语包括用于人和兽为目的的可接受性。

[0091] 化合物

[0092] 本发明提供式(I)的化合物:



[0094] 其中, $R^1$ 是H或OH;

[0095] 其中 $R^2$ 是H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、 $-O-(C_1-C_3)$ 烷氧基基团、 $-C(O)(C_1-C_3)$ 基团、 $C(O)NR^8R^9$ 基团、以及 $C(NH)NH$ 甲基环己基基团,

[0096] 其中所述 $-(C_1-C_3)$ 烷基( $R^2$ )或 $-O-(C_1-C_3)$ 烷氧基( $R^2$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素、或CN的取代基所取代;

[0097] 其中 $R^3$ 是H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷基,其中所述 $-(C_1-C_3)$ 烷基( $R^3$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素或CN的取代基所取代;

[0098] 其中 $R^4$ 是H、OH、CN、卤素、 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、 $-O-(C_1-C_3)$ 烷氧基基团、 $-C(O)R^{10}$ 基团、 $-NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 基团、 $-N(R^{10})SO_2R^{10}$ 基团、或包含1个至3个O或N的杂原子的碳连接的杂环基团;

[0099] 其中所述 $-(C_1-C_3)$ 烷基( $R^4$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素或CN的取代基所取代,

[0100] 其中所述或 $-O-(C_1-C_3)$ 烷基( $R^4$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自: $NR^{11}R^{12}$ ;

或碳连接的六元杂环基团的取代基所取代,该碳连接的六元杂环基团可选择地独立地被一个或多个卤素、甲基、乙基或OH基团所取代;

[0101] 其中 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地为H、或 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团;

[0102] 其中 $R^7$ 代表 $-X-R^x$ 基团,

[0103] 其中X是键或 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、且由 $-(CH_2)_n$ -基团表示,其中n是0、1、2或3,或 $[(CH_2)_m-CH(CH_3)]_p$ -基团,其中m和p各自独立地是0或1,

[0104] 其中 $R^x$ 是:

[0105] (i) 碳连接的饱和或不饱和4、5、6或7元环烷基环,其中所述环烷基( $R^x$ )环可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素、或 $-(CH_2)_q$ -Y的取代基所取代,其中q是0、1或2,其中Y是H、 $NR^{13}R^{14}$ 、或 $CO_2R^{15}$ ;

[0106] (ii) 包含一个或多个选自O、N或S的杂原子的C或N连接的4、5、或6元饱和或不饱和的杂环,其中所述杂环( $R^x$ )可选择地被一个或多个取代基所取代,该取代基独立地选自: $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、 $-O(C_1-C_3)$ 烷氧基基团、 $-(C_3-C_5)$ 环烷基环、 $-C(O)R^{10}$ 基团、 $-SO_2R^{16}$ 基团;其中所述可选择地被取代的杂环( $R^x$ )环可选择地链接至可选择地包含1个或2个氧原子的5元或6元的饱和或不饱和的环;

[0107] (iii) 芳基或杂芳基基团,其中所述芳基或杂芳基基团可选择地被一个或多个独立地选自:卤素、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 基团、 $-(CH_2)_q$ -Y基团的取代基所取代,其中q是0、1或2,其中Y是H、 $NR^{13}R^{14}$ 或 $CO_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 基团、或 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 基团;其中所述可选择地被取代的芳基或杂芳基( $R^x$ )基团可选择地链接至包含1个或2个氧原子或氮原子的5元或6元的饱和或不饱和杂环;

[0108] (iv)  $-(C_1-C_4)$ 烷基基团,其可选择地被一个或多个独立地选自卤素的取代基所取代;

[0109] (v)  $-SO_2R^{16}$ 基团;

[0110] 其中 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{17}$ 以及 $R^{18}$ 各自独立地选自:H或 $-(C_1-C_3)$ 烷基;

[0111] 其中 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地选自:H或 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团,或其中N、 $R^{11}$ 和/或 $R^{12}$ 基团与 $NR^{11}R^{12}$ 胺基的N原子一起形成N连接的4、5或6元饱和或不饱和杂环基团;

[0112] 其中 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 彼此独立地选自H、 $CO_2R^{19}$ 和 $COR^{19}$ ,或可选择地, $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $NR^{13}R^{14}$ 基团的N一起限定饱和或不饱和的4、5、6或7元杂环,其可选择地被一个或多个独立地选自:OH、卤素、或直链或支链 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基的取代基所取代;

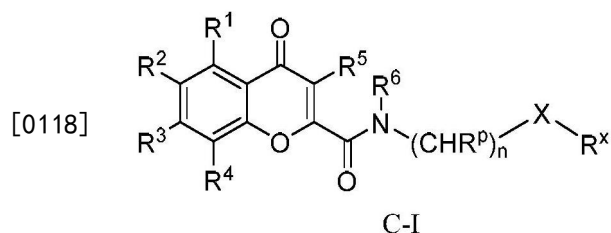
[0113] 其中 $R^{19}$ 选自直链或支链 $C_1$ ~ $C_6$ 烷基;

[0114] 其中 $R^{15}$ 选自H以及直链或支链 $C_1$ ~ $C_6$ 烷基;

[0115] 其中 $R^{16}$ 是H、 $-(C_1-C_3)$ 烷基基团、或 $NH_2$ ;附加条件是:当 $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$ 时, $R^7$ 不是 $-(CH_2)$ -环己基;

[0116] 或其兽医学或药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。

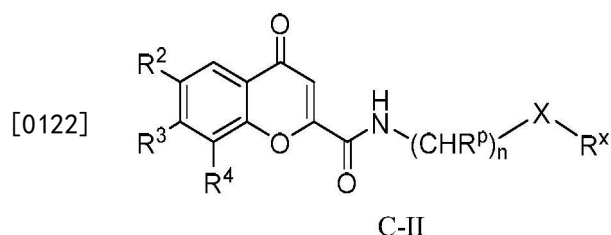
[0117] 本文中额外提供式C-I的化合物:



[0119] 其中,式C-I的化合物是式I的化合物;

[0120] 其中n是0、1、2或3;其中X是键、O连接或S连接;其中R<sup>1</sup>至R<sup>6</sup>和R<sup>x</sup>根据上文式(I)限定;其中当R<sup>p</sup>是CH<sub>3</sub>时,n是0或1;或其兽医学或药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。当R<sup>1</sup>至R<sup>6</sup>全部是H时,-(CHR<sup>p</sup>)<sub>n</sub>-X-R<sup>x</sup>不是-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-环己基。

[0121] 本文另外还提供有式C-II的化合物:



[0123] 其中式C-II的化合物是式I的化合物,其中R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>全部是H;

[0124] 其中n是1;X是键;R<sup>p</sup>是H;

[0125] 其中R<sup>2</sup>是H、OH、F、Cl、Br、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>或CN;

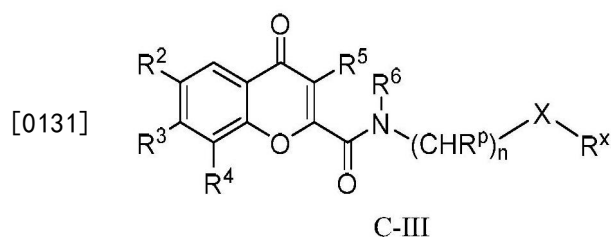
[0126] 其中R<sup>3</sup>是H、F或Cl;

[0127] 其中R<sup>4</sup>是H、F、OH、-CH<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或1氢-四唑-5-基基团;

[0128] 其中R<sup>x</sup>是碳连接的6元饱和环己烷基团,其可任意地被一个或多个独立地选自:OH或F的取代基所取代;

[0129] 或其兽医学或药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。当R<sup>2</sup>至R<sup>4</sup>全部是H时,-(CHR<sup>p</sup>)<sub>n</sub>-X-R<sup>x</sup>不是-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-环己基。

[0130] 本文另外还提供有式C-III的化合物:



[0132] 其中式C-III的化合物是式I的化合物,其中R<sup>1</sup>是H;

[0133] 其中n是1或2;

[0134] 其中X是键;

[0135] 其中R<sup>x</sup>是环己基、环戊基、环丁基、四氢吡喃基或苯并恶唑基基团,其中每个所述R<sup>x</sup>基团可选择地被一个或多个独立地选自:OH、CH<sub>3</sub>或F的基团所取代;

[0136] 其中R<sup>p</sup>是H或CH<sub>3</sub>,且当R<sup>p</sup>是H时,n是1或2,当R<sup>p</sup>是CH<sub>3</sub>时,n是1;

[0137] 其中R<sup>1</sup>(未示出)是H;

[0138] 其中R<sup>2</sup>是H、OH、F、Cl、Br、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>或-CN;

[0139] 其中 $R^3$ 是H、OH、F、Cl或 $-O(CH_2)_2NH_2$ ;

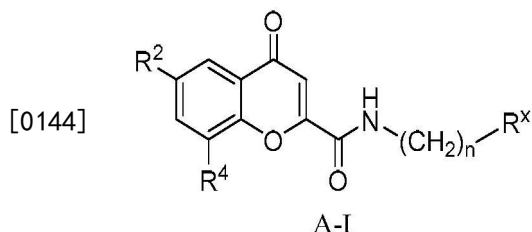
[0140] 其中 $R^4$ 是H、F、Br、OH、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 或1氢-四唑基-5-基基团;

[0141] 其中 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地选自H或 $CH_3$ ;

[0142] 或其兽医学或药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。

当 $R^2$ 至 $R^6$ 全部是H时,  $-(CHR^n)_n-X-R^x$ 不是 $-(CH_2)_n$ -环己基。

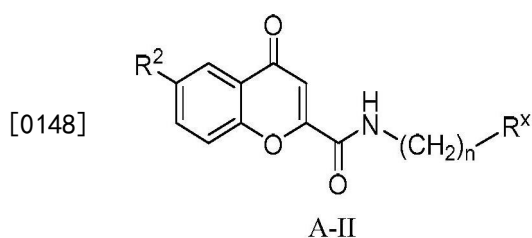
[0143] 本文另外还提供有式A-I的化合物:



[0145] 其中式A-I的化合物是式I的化合物, 其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 全部是H;

[0146] 其中n、 $R^2$ 和 $R^4$ 根据上文式I所限定, 且 $R^x$ 根据上文限定式(I)所限定, 或为其兽医学或药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。当 $R^2$ 和 $R^4$ 全部是H且n是1时,  $R^x$ 不是环己基。

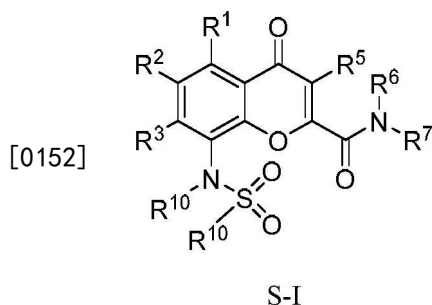
[0147] 本文另外还提供有式A-II的化合物:



[0149] 其中式A-II的化合物是式I的化合物, 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 全部是H;

[0150] 其中n、 $R^2$ 和 $R^4$ 根据上文式I所限定, 且 $R^x$ 根据上文式(I)所限定, 或为其兽医学或药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。当 $R^2$ 是H且n是1时,  $R^x$ 不是环己基。

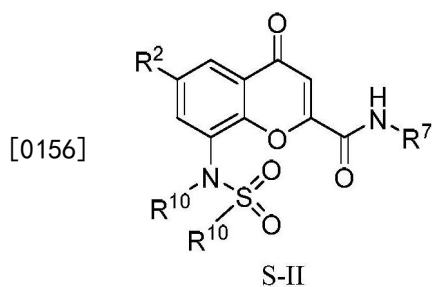
[0151] 本文另外还提供有式S-I的化合物:



[0153] 其中式S-I的化合物是式I的化合物, 其中 $R^4$ 是 $-N(R^{10})SO_2R^{10}$ 基团;

[0154] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^{10}$ 根据上文式(I)所限定, 或为其兽医学或药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。

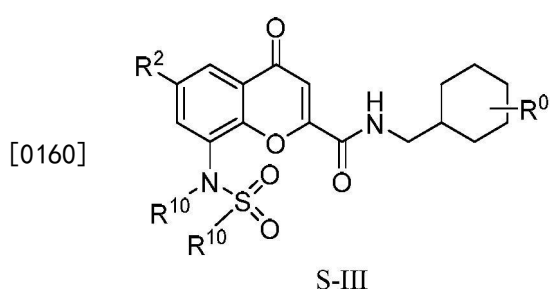
[0155] 本文另外还提供有式S-II的化合物:



[0157] 其中式S-II的化合物是式I的化合物,其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 全部是H, $R^4$ 是 $-N(R^{10})SO_2R^{10}$ 基团;

[0158] 其中 $R^2$ 、 $R^7$ 和 $R^{10}$ 根据上文式(I)所限定,或为其兽医学或药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。

[0159] 本文另外还提供有式S-III的化合物:



[0161] 其中式S-III的化合物是式I的化合物,其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 全部是H, $R^4$ 是 $-N(R^{10})SO_2R^{10}$ 基团, $R^7$ 是环己基甲基基团;

[0162] 其中所述环己基甲基( $R^7$ )基团可选择地被一个或多个独立地选自:OH、 $CH_3$ 或F的 $R^0$ 基团所取代;

[0163] 其中 $R^2$ 和 $R^{10}$ 根据上文式(I)所限定,

[0164] 或为其兽医学或药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。

[0165] 特别地,根据本发明的优选化合物是式(I)的化合物

[0166] 其中 $R^1$ 是H;

[0167] 其中 $R^2$ 是OH、Cl、F或 $CH_3$ ,优选地是OH、Cl或F;

[0168] 其中 $R^3$ 是H、Cl或F,优选地是H;

[0169] 其中 $R^5$ 是H或 $CH_3$ ,优选地是H;

[0170] 其中 $R^6$ 是H或 $CH_3$ ,优选地是H;

[0171] 其中n是1或2;

[0172] 其中 $R^p$ 是H或 $CH_3$ ,优选地是H;

[0173] 其中 $R^x$ 是环己基,其可选择地在C-1处由OH或 $CH_2OH$  OH所取代,且/或在C-4处具有一个或多个F基团,或其中

[0174]  $R^x$ 是环己基、四氢吡喃基、降莰烷基(norbornanyl)、螺[3.3]庚基、二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己基、或二氢苯并[b][1,3]二氧杂环戊基,其中所述基团可选择地在C-1处由OH或 $CH_2OH$  OH所取代,且/或在C-4处具有一个或多个F基团;

[0175] 且其中 $R^4$ 是H、OH、F、 $CH_2OH$ 、C(O)OH、 $NH_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、四唑基,

- [0176] 或为其兽医学或药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0177] 此处使用的优选卤素取代基是F、Cl和/或Br,更优选地是F和Cl,特别优选地是F。
- [0178] 根据本发明的式(I)以及式C-I的优选的各个化合物在下文中列为组1中的各个化合物:
- [0179] 实施例6.N-(环己基甲基)-6-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0180] 实施例8.N-(环己基甲基)-8-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0181] 实施例9.7-氯-N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0182] 实施例10.N-(环己基甲基)-6-甲氧基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0183] 实施例13.6-羟基-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0184] 实施例27.N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0185] 实施例28.N-(环己基甲基)-6-甲基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0186] 实施例29.6-溴-N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0187] 实施例30.6-氯-N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0188] 实施例31.N-(环己基甲基)-6-氯-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0189] 实施例40.6-氟-N-[[ (1-羟基甲基) 环己基] 甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0190] 实施例40A.6-氟-N-((1-(2-羟基甲基) 环己基) 甲基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0191] 实施例41.6-氟-N-[(1-羟基环己基) 甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0192] 实施例42.N-(环己基甲基)-1-氯-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0193] 实施例44.6-氰基-N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0194] 实施例45.N-(环己基甲基)-6-乙基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0195] 实施例46.6-乙基-N-[(1-羟基环己基) 甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0196] 实施例49.6-氯-N-[(1-羟基环己基) 甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0197] 实施例54.N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基) 甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0198] 实施例55.6,8-二氟-N-[(1-羟基环己基) 甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0199] 实施例56.N-[(4,4-二氟-1-羟基环己基) 甲基]-6,8-二氟-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0200] 实施例57.N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基) 甲基]-6-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0201] 实施例70.N-(环己基甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0202] 实施例73.6-氯-8-羟基-N-((1-羟基环己基) 甲基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0203] 实施例74.6-氟-8-羟基-N-((1-羟基环己基) 甲基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0204] 实施例76A.N-((4,4-二氟-1-羟基环己基) 甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0205] 实施例77.7-氟-8-羟基-N-((1-羟基环己基) 甲基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0206] 实施例78.N-(环己基甲基)-7-氟-8-羟基-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0207] 实施例82.N-(环己基甲基)-8-(羟甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;



- [0208] 实施例84.N-(环己基甲基)-8-(甲基磺酰胺基)-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0209] 实施例86.N-(环己基甲基)-4-氧代-8-(1氢-四唑-5-基)-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0210] 实施例88. 2-((环己基甲基)氨基甲酰)-4-氧代-4氢-色烯-8-甲酸;
- [0211] 实施例21.N-((4,4-二氟环己基)甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0212] 实施例23.N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0213] 实施例26.N-(2-环己基乙基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0214] 实施例32. 6-氟-4-氧代-N-(四氢吡喃-2-基甲基)色烯-2-甲酰胺;
- [0215] 实施例36. 6-氟-N-(降苈烷-2-基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0216] 实施例49A.(S)-N-(1-环己基乙基)-6-氟-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0217] 实施例49B.(R)-N-(1-环己基乙基)-6-氟-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0218] 实施例50. 4-氧代-N-(四氢吡喃-2-基甲基)色烯-2-甲酰胺;
- [0219] 实施例50A.6-氟-4-氧代-N-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)色烯-2-甲酰胺;
- [0220] 实施例57C.N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)甲基)-6-氟-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0221] 实施例57D.6-氟-N-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0222] 实施例57E.6-氟-N-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0223] 实施例57L.2-(1-((6-氟-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺基)甲基)环己基)乙酸;
- [0224] 实施例23A.N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0225] 实施例57C-1.N-((2,3-二氢苯并[b][1,3]二氧杂-5-基)甲基)-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0226] 实施例86A.N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-8-(1氢-四唑-5-基)-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0227] 实施例83A.N-[(1-羟基环己基)甲基]-8-氨基-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0228] 实施例84A.N-[(1-羟基环己基)甲基]-8-(甲基磺酰胺基)-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0229] 实施例41A.6-氟-N-(((1羟基-4氟-环己基-3-烯基)甲基))-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;以及
- [0230] 其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0231] 本文中提供组1中所示的各个化合物中的任一个或化合物群组,以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0232] 根据本发明的式(I)和式A-I的更优选地各个化合物在下文中列为组2中的各个化合物:
- [0233] 实施例21.N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0234] 实施例23.N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0235] 实施例26.N-(2-环己基乙基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0236] 实施例32. 6-氟-4-氧代-N-(四氢吡喃-2-基甲基)色烯-2-甲酰胺;

- [0237] 实施例36. 6-氟-N-(降莰烷-2-基甲基)-4-氧代-色烯-2-实施例49A. (S)-N-(1-环己基乙基)-6-氟-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0238] 实施例49B. (R)-N-(1-环己基乙基)-6-氟-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0239] 实施例50. 4-氧代-N-(四氢吡喃-2-基甲基)色烯-2-甲酰胺;
- [0240] 实施例50A. 6-氟-4-氧代-N-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)色烯-2-甲酰胺;
- [0241] 实施例57C. N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)甲基)-6-氟-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0242] 实施例57D. 6-氟-N-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0243] 实施例57E. 6-氟-N-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0244] 实施例57L. 2-(1-((6-氟-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺基)甲基)环己基)乙酸;
- [0245] 实施例23A. N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0246] 实施例57C-1. N-[(2,3-二氢苯并[b][1,3]二氧杂-5-基)甲基]-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0247] 实施例41A. 6-氟-N-[(1-羟基-4-氟-环己基-3-烯基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0248] 实施例78C. 8-氟-6-羟基-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0249] 实施例97. 8-氨基-6-氟-N-[(1-氟代环己基)甲基]-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0250] 实施例96. 8-氨基-6-氟-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0251] 实施例95. 8-氨基-N-[(3,3-二氟环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0252] 实施例94. 8-氨基-N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0253] 实施例93. 8-氨基-N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0254] 实施例81. 8-氟-6-羟基-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0255] 实施例76H. 6-氟-8-羟基-N-(2-甲基丁基)-4-氧代-色烯-实施例76G. N-(3-环丁基丙基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0256] 实施例76F. 6-氟-8-羟基-N-((1-羟基环戊基)甲基)-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0257] 实施例76B. N-环己基-6-氟-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺;
- [0258] 实施例76C. N-(3,3-二氟环己基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0259] 实施例76D. 6-氟-8-羟基-N-((2-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺;

- [0260] 实施例76E.N-((环丁基甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0261] 以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0262] 本文中提供组2中所示的各个化合物中的任一个或化合物群组,以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0263] 根据本发明的式(I)和式S-I的更优选的各个化合物在下文中列为组3中的各个化合物:
- [0264] 实施例84A.N-[(1-羟基环己基)甲基]-8-(甲基磺酰胺基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0265] 实施例84.N-(环己基甲基)-8-(甲基磺酰胺基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0266] 实施例100.N-(环己基甲基)-6-氟-8-(甲烷磺酰胺基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺;
- [0267] 以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0268] 本文中提供组3中所示的各个化合物中的任一个或化合物群组,以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0269] 本文中还提供实施例54的化合物N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺,以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0270] 本文中还提供实施例70的化合物N-(环己基甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺,以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0271] 本文中还提供实施例74的化合物6-氟-8-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺,以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0272] 本文中还提供实施例77的化合物7-氟-8-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺,以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0273] 本文中还提供实施例79的化合物N-((4,4-二氟环己基)甲基)-7-氟-8-羟基-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺,以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0274] 本文中还提供实施例81的化合物8-氟-6-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺,以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。
- [0275] 本文中还提供下列的各个优选化合物:实施例54的化合物N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺、实施例77的化合物7-氟-8-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺、实施例78的化合物N-(环己基甲基)-7-氟-8-羟基-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺、实施例74的化合物6-氟-8-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4-氢-色烯-2-甲酰胺,以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合

物、同分异构体、前药或多晶型。

[0276] 本文中进一步提供下列的各个优选化合物: 实施例100, N-(环己基甲基)-6-氟-8-(甲烷磺酰胺基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺; 实施例99, 8-氨基-N-(环己基甲基)-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺; 实施例97, 8-氨基-6-氟-N-[(1-氟代环己基)甲基]-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺; 实施例96, 8-氨基-6-氟-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺; 实施例93, 8-氨基-N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺; 实施例92, 8-氨基-N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-7-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺; 实施例81, 8-氟-6-羟基-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺; 实施例73, 6-氯-8-羟基-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-4氢-色烯-2-甲酰胺; 以及其药学或兽医学上可接受的酸式盐、水合物、溶剂合物、同分异构体、前药或多晶型。

[0277] 式(I)中的某些化合物的药学上可接受的酸加成盐可视情况通过将式(I)的化合物溶液与所需酸一起混合的传统方式容易地制备。例如, 在无水溶剂或在合适的溶剂中用适当的酸对游离碱溶液进行处理, 在降低反应溶剂压力条件下通过过滤或通过蒸发分离生成的盐。对于合适的盐的评述参见斯塔尔和韦穆特的《制药用盐指南: 性能选择和使用》(威利出版公司, 魏因海姆, 德国, 2002)。本文中使用的合适的酸加成盐包括: 富马酸盐、乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、右旋樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸酯、六氟磷酸盐、海苯酸盐(hibenzate)、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘二甲酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、思波酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0278] 本发明的化合物可以以完全无定形到完全晶形的连续固态存在。本发明的化合物还可以以非溶剂化和溶剂化的形式存在。本文中使用的术语“溶剂合物”描述分子复合物, 其包括本发明的化合物以及一种或多种药学上可接受的溶剂分子, 例如乙醇。当所述溶剂是水时, 使用术语“水合物”。多元复合物(除了盐和溶剂合物)也包括在本发明的范围内, 其中药物和至少一个其他组分以化学计量或非化学计量存在。这种类型的复合物包括包合物(药物-宿主包含复合物)以及晶体。对于多元复合物的评述参见哈勒波利恩(Haleblan)1947年8月的《药学杂志》, 64(8), 1269-1288。下文所有提及式(I)的化合物都包括提及盐、溶剂合物和多元复合物。

[0279] 本发明的化合物包括如上文限定的式(I)的化合物、以及其多晶型和晶体惯态。

[0280] 如本文中所用的以及包括在本发明中的式(I)的化合物的同分异构体包括光学异构体、几何异构体以及互变异构的异构体。本发明包括式(I)的化合物的立体异构体, 比如对映异构体和非对映异构体; 全部几何异构体和互变异构形式, 该互变异构形式包括展现多于一种异构类型的的化合物以及其一种或多种的混合物。还包括酸加成盐, 其中平衡离子有旋光性, 例如d-乳酸盐或l-赖氨酸, 或为外消旋的, 例如d1-酒石酸盐或d1-精氨酸。几何异构体可通过本领域技术人员所熟知的传统工艺来分离, 例如通过色谱层析法和分步结晶。立体异构体可通过本领域技术人员所熟知的传统工艺分离, 例如参见依赖尔·E·L的《有机化合物的立体化学》(威利出版社, 纽约, 1994)。

[0281] 如本文所指出,本化合物所谓的“前药”也包括在本发明的范围内。因此,式(I)的某些化合物衍生物可以本身具有很小或没有药理活性,当它们施用到身体中或被身体上时,例如通过水解分裂,可转变为具有理想活性的式(I)化合物。这类衍生物就称为“前药”。前药使用的进一步信息可在《作为新型输送系统的前药》,卷14,美国化学学会研讨会集(ACS Symposium Series)(希古契·T和斯特拉·W)以及《药物设计中生物可逆的载体》,拍盖蒙出版社,1987(罗氏·E·B编辑,美国药学会)。例如通过用本领域技术人员所熟知的某些部分取代式(I)化合物中存在的合适的官能团,能够制成根据本发明的前药,作为所述的“前体部分”,例如Bundgaard·H的《前药设计》(爱思唯尔,1985)。最终,式(I)的某些化合物他们自身能作为式(I)其他化合物的前药。

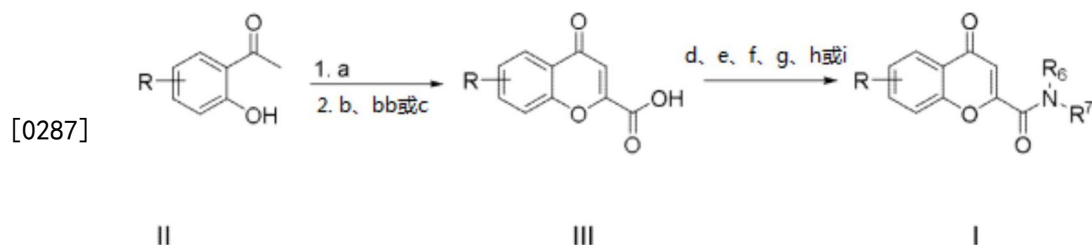
[0282] 式(I)化合物的代谢物,即注射药物时体内形成的化合物,也包括在本发明的范围内。根据本发明的代谢物的实施例是式I化合物的苯酚衍生物(-Ph-)-PhOH)。

[0283] 本发明包括全部药学上可接受的同位素标记的式(I)化合物,其中一个或多个原子可被具有相同原子序数、但原子质量或质量数不同于通常在自然中发现的原子质量或质量数的原子所取代。同位素标记的式(I)化合物一般能通过本领域技术人员熟知的传统方法来制备,或可以通过类似于所附带的实施例和制备中所述的那些方法,使用合适的同位素标记试剂代替先前使用过的非标记试剂来制备。

[0284] 化合物制备

[0285] 通式(I)的化合物和其盐可通过下文所述的方法来制备,进一步构成本发明的方面。可用于合成通式(I)的化合物的一般步骤在实施例的反应方案1、2、3和4中进行概述实施例。

[0286] 方案1

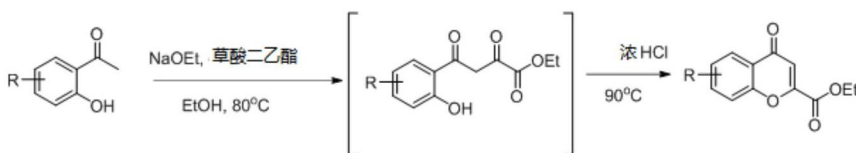


[0288] 方案1中,用于在步骤a至c中影响从通式(II)的起始材料2-对羟基苯乙酮进行的化学转变以提供通式(III)的中间物色酮酸性化合物的合适试剂为如下所示:a. EtONa、草酸二乙酯、EtOH, 80℃接着盐酸37%, 90℃; b. 乙酸、HCl 37%, 90℃; bb. 乙酸、溴化氢, 90℃; c. 氢氧化钾、水。

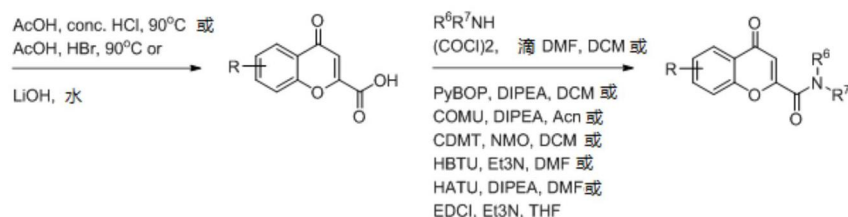
[0289] 方案1中,提供任一步骤d、e、f、g、h或i使用的合适试剂,用于影响从通式(III)的中间物色酮酸性化合物经由酰胺化反应进行的化学转化,以在最终产物中提供具有所需“R<sup>7</sup>”基团的通式(I)的色酮化合物,该试剂如下:d.PyBOP、DIPEA、DCM、R<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>;e.C(0)Cl<sub>2</sub>、DCM、1滴DMF、R<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>;f.COMU、DIPEA、ACN、R<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>;g.CDMT、NMO、DCM、R<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>;h.HBTU、Et<sub>3</sub>N、DMF、R<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>;i.EDCI、Et<sub>3</sub>N、THF、R<sub>7</sub>NH<sub>2</sub>。为了避免疑义,这些试剂的化学名称在下文缩写表中提供。

[0290] 方案1A示出与方案1相同的全过程,进一步说明为了提供色酮酯中间物,非隔离中间体的酸催化环化。

[0291] 方案1A



[0292]



[0293] 在方案1和1A所示的步骤中,通过2-羟基苯乙酮与草酸二乙酯的克莱森缩合反应,然后通过酸催化的环化反应生成色酮酯,从而合成色酮-2羧酰胺。[林奇等人,医药化学期刊,2006,49:6569]。酯的水解在酸性条件和碱性条件中都可进行。由酸性氯化物形成酰胺化或使用不同标准的酰胺耦合试剂提供式(I)的化合物色酮-2羧酰胺,该酰胺耦合试剂包括:六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷(PyBOP)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基-氨基-吗啉基-碳六氟磷酸盐(COMU)、2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(CDMT)、N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脒六氟磷酸盐(HBTU)、六氟磷酸(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物)(HATU)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺(EDCI)。根据方案1和1A的步骤制备的通式(I)化合物的实施例在下文实验部分中提供。

[0294] 已经简化方案1和1A中所示式的配方,以便关注关键的化学变化从而提供根据本发明的色酮。例如,在通式(II)和(III)中的通用基团“R”用于表示四个取代基 $R^1$ 至 $R^4$ 的存在,这些取代基对应于式(I)的化合物中 $R^1$ 至 $R^4$ 基团。因此,方案1和1A中的配方中通常称为“R”的这四个取代基中的每一个的定义与上文式(I)所提供的 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、以及 $R^4$ 的定义相同。此外,方案1和1A中所示的通式(II)和(I)中, $R^5$ 是氢。同样,这种通式结构的简化仅用于说明,在方案1和1A的通式(II)和(I)中, $R^5$ 都可以是上文式(I)定义中所示的任何 $R^5$ 取代基。方案1和1A的通式(I)中, $R^6$ 是氢,同样, $R^6$ 可以是上文式(I)定义中所示的任何 $R^6$ 取代基。

[0295] 因此,对于方案1中的化合物(I)、(II)和(III), $R^1$ 至 $R^7$ 的定义限定如同上述式(I)化合物所限定,除非另有说明。

[0296] 因此,根据另一个实施例,本发明提供了制备通式(I)的色酮-2-甲酰胺化化合物的方法,该方法包括通式(III)的色酮酸中间物的胺化,可选择地,其中所述方法还提供经由通式(II)的色酮酯中间物的水解来制备色酮酸中间物。

[0297] 根据本发明的色酮-2-甲酰胺化合物优选组中,其中n是1、2、或3;其中X是键、O连接或S连接;其中 $R^1$ 至 $R^6$ 以及 $R^x$ 根据上文式(I)所限定;其中当 $R^p$ 是 $CH_3$ 时,n是0或1。

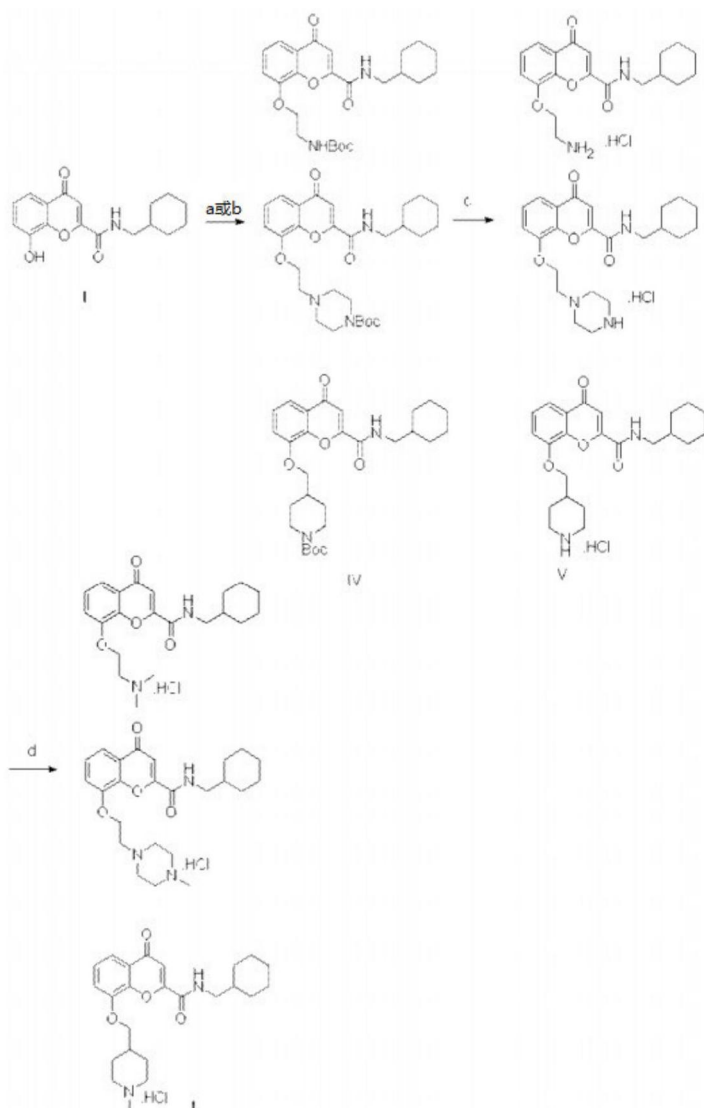
[0298] 因此,根据另一实施方案,本发明提供了制备色酮-2-甲酰胺化化合物的通用方法,其中n是0、1、2或3;其中X是键、O连接或S连接;其中 $R^1$ 至 $R^6$ 以及 $R^x$ 根据上文式(I)所限定;其中当 $R^p$ 为 $CH^3$ 时,通式(C-I)的n是0或1,通式(C-I)包含通式(III)的色酮酸中间体的胺化,并且可选地,其中所述方法还提供通过配方(II)的色酮中间物的水解来制备色酮酸中间物。

[0299] 如本领域化学工作者所理解的,本文任何一种方案中的转化所使用的试剂和条件如有必要可以使用,修改和/或替换可替代物,以便通过文中的通用方法提供各种可替代的



式(I)化合物。

[0300] 方案2



[0301]

[0302] 方案2中,提供合适的试剂来影响提供通式(IV)的中间化合物的步骤a或b中的化学变化,该化学变化是为了使具有 $R^4=OH$ 的通式(I)的色烯-2-甲酰胺化合物经由被保护的通式(IV)的中间化合物,其中 $R^4$ 是被保护的羟基胺基团,而转化为 $R^4=-O(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 的通式(I)的替代化合物,该合适的试剂如下:a.  $BocNHCH_2CH_2Br$ 或4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯、 $K_2CO_3$ 、DMF、 $100^\circ C$ 、微波(MW)、1小时(h);b. 4-(溴甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、 $K_2CO_3$ 、DMF、 $90^\circ C$ 、16小时。

[0303] 方案2中,提供用于影响化学转化的合适试剂,其用于将受保护的通式(IV)的中间物-羟基胺化合物转化为通式(V)的另外的仲胺中间化合物,其中 $R^4$ 是 $R^4$ 基团的去保护盐的形式(从相应的通式(IV)的N-BOC受保护的化合物),该合适试剂化如下:c. 二恶烷中加入4M HCl。

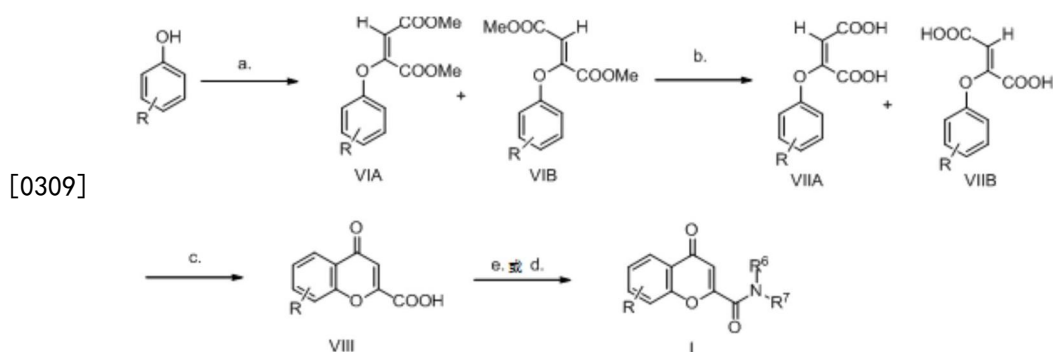
[0304] 方案2中,提供用于影响化学转化的合适试剂,其用于将通式(V)的胺盐中间化合物转化为通式(I)的化合物,其中 $R^4$ 是 $-O(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 基团,该合适试剂如下:d. 甲醛37%、甲酸、回流1至8小时。

[0305] 已经简化了方案2中所示的式子,来关注关键的化学变化,以提供根据本发明的8-O-取代色酮。例如,当配方(IV)和(V)的中间化合物以及方案2中所述的式(I)的最终化合物种 $R^1$ 至 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 全部都是H基团时,应当理解这种通式结构的简化仅用于说明目的,并且在方案2所示的方法可适用于开始于式(IV)的中间化合物,其中 $R^1$ 至 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上文所限定,特别是如关于方案1所限定。根据方案2的方法制备的通式(I)的化合物的实施例在下文实验部分中提供。

[0306] 因此,根据另一个实施例,本发明提供了经由方案2中所示的方法制备通式(I)的化合物的方法。

[0307] 方案3示出另外的通式(I)的色酮-2-甲酰胺化合物的制备途径,其开始于苯酚或取代的苯酚基团。

[0308] 方案3



[0310] 方案3中,提供用于影响步骤a中化学变化的合适试剂,该化学变化为从起始的酚醛物生成通式(VIA)和(VIB)的中间物酯类化合物的混合物,该合适试剂如下:a.丁炔二酸二甲酯、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、DCM、 $25^\circ\text{C}$ 、1小时。

[0311] 方案3中,提供用于影响化学变化的合适试剂,该化学变化为从通式(VIA)和(VIB)的中间物酯类化合物的混合物而生成通式(VIIA)和(VIIB)的其它中间物烯烃二酸化合物的混合物,该合适试剂如下:b.NaOH或LiOH、THF/ $\text{H}_2\text{O}$ 、 $40^\circ\text{C}$ 、3小时。

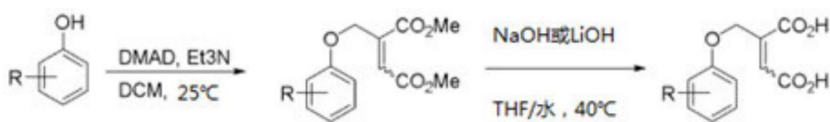
[0312] 方案3中,提供用于影响化学变化的合适试剂,将通式(VIIA)和(VIIB)的中间物烯烃二酸化合物的混合物转化为通式(VIII)的色酮-2-羧酸中间化合物该合适试剂如下:c.硫酸、乙酰氯、 $50^\circ\text{C}$ 、1h。

[0313] 方案3中,提供用于影响化学变化的合适试剂,其通过步骤d或e,经由与合适胺底物进行反应,将通式(VIIA)和(VIIB)的色酮-2-甲酸中间化合物转化为通式(I)的色酮-2-甲酰胺化合物,生成的最终产物中含有所述“ $R^7$ ”基团,该合适试剂如下:d.HATU、DIPEA、 $R_7\text{NH}_2$ 、 $60^\circ\text{C}$ 、15小时;e. $\text{C}(0)\text{Cl}_2$ 、DCM、滴加DMF、 $R_7\text{NH}_2$ 。

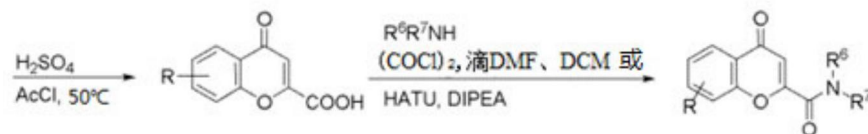
[0314] 方案3A所示的整体方法与方案3相同,其中标记A和B的中间物合并到单个中间物结构中,还包括用于每个转化步骤的试剂。

[0315] 方案3A





[0316]



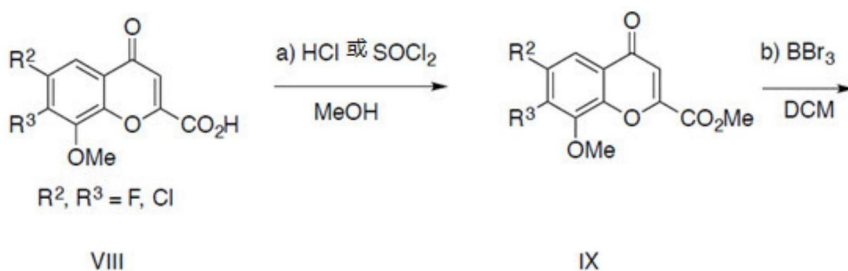
[0317] 使用方案3和3A中所示的方法,从苯酚或市售的取代后的苯酚合成色酮-2-甲酰胺。用乙炔二甲酸二甲酯(DMAD,丁炔二酸二甲酯)处理相应的苯酚,然后进行酯类水解,生成烯烃二酸的混合物。合适的酯类水解方法在下文提供,且公开于林奇等在《医药化学期刊》,2006年49:6569。通过将这种混合物与硫酸和乙酰氯一起加热,实现闭环,获得色酮-2-甲酸。通过与乙二酰氯反应,然后通过相应的胺或通过用HATU酸活化,来制备酰胺。根据方案3和3A的方法制备的通式(I)的化合物的实施例在下文实验部分提供。

[0318] 为了避免疑义,方案3和3A中所示的式子也进行了简化,以关注关键的化学变化,以与先前讨论的方案1、1A和2相同的方式来提供根据本发明的色酮。因此,通用基团“R”用于表示取代基R<sup>1</sup>至R<sup>4</sup>,由此这些式子和方案3和3A中所示的式(I)中的“R”的定义与上文式(I)所提供的R<sup>1</sup>至R<sup>4</sup>的定义一致。此外,当方案说明化合物种R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>都是H时,应当理解,化合物可使用第一步骤中的可替代试剂,或使用最终步骤中的合适胺类NHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>来制备,该化合物种R<sup>5</sup>和/或R<sup>6</sup>是在上文式(I)中识别的任一可替代的R<sup>5</sup>和/或R<sup>6</sup>取代基团。

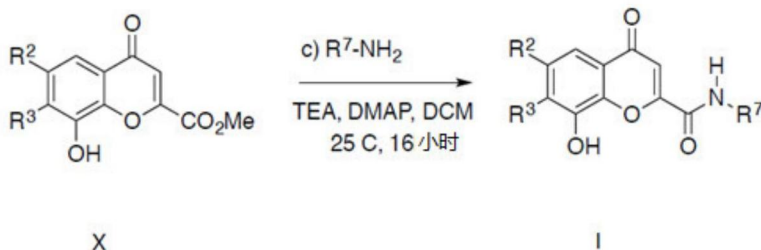
[0319] 因此,根据另一实施例,本发明提供经由方案3或方案3A中所示的方法,由苯酚或取代后的酚类制备通式(I)的色酮-2-甲酰胺化合物的方法,其中所述取代后的苯酚具有一个、两个、三个、或四个取代基,其中那些取代基是R<sup>1P</sup>、R<sup>2P</sup>、R<sup>3P</sup>以及R<sup>4P</sup>基团,其中R<sup>1P</sup>、R<sup>2P</sup>、R<sup>3P</sup>以及R<sup>4P</sup>基团在它们功能性上和它们相对式(I)的最终色酮-2-甲酰胺化合物在苯环上的位置上,与上文限定的R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>以及R<sup>4</sup>相应。

[0320] 方案4描述了制备通式(I)的化合物的合成方法,该通式(I)的化合物种,R<sup>2</sup>=F或Cl,R<sup>3</sup>=F或Cl,且R<sup>4</sup>=OH,即描述了制备8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺的合成方法。方案4中,通式(VIII)的酸性中间化合物首先转化为它们相应的酯(步骤1,变化a),即具有8-甲氧基取代基的通式(IX)的中间物,然后在与具有R<sup>7</sup>基团的所需胺进行反应之前,转化为通式(X)的包含酯类中间物的相应8-羟基(步骤1,变化b),在最终步骤(变化c)中生成最终的通式(I)的8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺化合物。

[0321] 方案4



[0322]



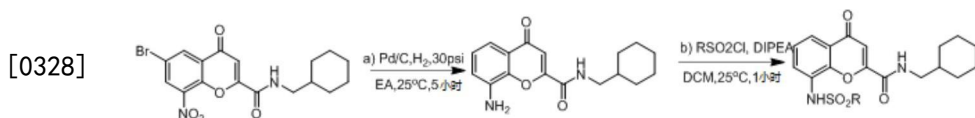
[0323] 在方案4的步骤1至3中,完成化学变化a、b和c的合适试剂在方案4其自身中示出。

[0324] 为了避免疑义,方案4中示出的式子也进行了简化,来关注关键的化学变化,以与先前讨论的方案1至3相同的方式来提供根据本发明的色酮。因此,当在方案4示出的式子中的 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 全部是H时,应当理解,能够通过选择如上文方案3所示的合适的另外起始物和/或试剂来制备式(I)化合物,对于一个或多个这些基团,其具有除氢之外的其它取代基。根据方案4的方法制备的通式(I)的化合物的实施例在下文实验部分提供。

[0325] 因此,本发明提供一种制备通式(I)的8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺化合物的方法,其中 $R^2 = F$ 或 $Cl$ ,  $R^3 = F$ 或 $Cl$ ,且 $R^4 = H$ ,该化合物包括根据如方案4中所示方法的通式(X)的酯类中间物的胺化。

[0326] 方案5示出了制备通式(I)的8-氨基-色烯-2-羧酰胺化合物和8-磺胺基-色烯-2-甲酰胺的化合物的合成方法,该化合物中 $R^4 =$ 氨基或磺胺基。方案5中,通式(XI)的6-溴-8-硝基中间化合物首先转化为他们相应的胺(步骤1,变化a),即具有 $R^4/8$ -氨基取代基的通式(I)化合物,此后其可以转化为相应的通式(I)的 $R^4/8$ -磺酰化合物(步骤2,变化b)。

[0327] 方案5



[0329] 在方案5的步骤1和2中完成化学变化a和b的合适试剂在方案5自身中示出。

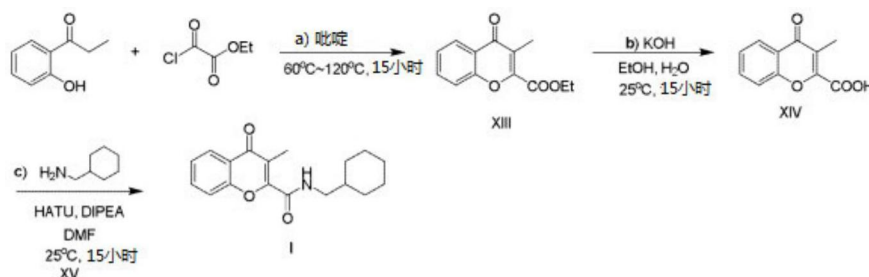
[0330] 为了避免疑义,方案5中所示的式子也进行了简化,来关注关键的化学转化,以与先前讨论的方案1至4相同的方式来提供根据本发明的色酮。因此,当方案5中所述式中的 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 以及 $R^6$ 全部是H时,应当理解,式(I)化合物能够通过选择合适的其它起始物和/或试剂来制备,其具有除H外的其它取代基,例如,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 是 $(C_1-C_3)$ 烷基基团,特别地,为甲基。根据方案5的方法制备的通式(I)化合物的实施例在下文实验部分中提供。

[0331] 因此,本发明提供一种制备通式(I) 8-氨基-色酮-2-甲酰胺化合物或8-磺胺基-色酮-2-甲酰胺化合物的方法,其中 $R^4 = -NR^8R^9$ 或 $N(R^{10})SO_2R^{10}$ ,该方法包括根据方案5所示的方法,还原通式(XI)的硝基中间物,或还原并随后转化为通式(I)的磺酰化合物。



甲酰胺方案8中,通过通式 (XIV) 的合适酸中间物 (其包括相对于最终化合物的3位置上的所需取代基) 以及通式 (XV) 的胺中间物反应,来制备通式 (I) 的3-取代的-2-甲酰胺化合物。酸中间体可从市售起始物经由酯取代的色酮的制备 (步骤1,变化a) 进行制备,该酯取代的色酮转化为相应的酸的取代色酮 (步骤2,变化b), 然后与胺中间物结合生成通式 (I) 的3-取代的色酮-2-甲酰胺化合物 (步骤3,变化c)。

[0345] 方案8



[0346]

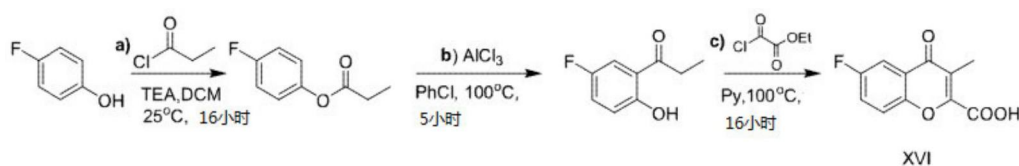
[0347] 在方案8的步骤1、2和3中完成化学转化a、b和c的合适试剂在方案8自身中指出。

[0348] 为了避免疑义,方案8中所述的式子也进行了简化,以便关注如本文之前所讨论的关键化学转化,应当理解,可通过选择上文讨论的合适的其它起始物和/或试剂来制备式 (I) 化合物,对于一个或多个 $R^1$ 至 $R^4$ 以及 $R^5$ 基团,其具有除了H之外的其它取代基。根据方案8的方法制备的通式 (I) 化合物的实施例在下文实验部分中提供。

[0349] 因此,本发明提供一种根据方案8中所述的方法制备通式 (I) 的3-取代的色酮-2-甲酰胺化合物的方法,其中 $R^4$ =酯、酸或胺基甲酰。

[0350] 方案9描述了一种制备通式 (I) 的3,6-双取代的色酮-2-甲酰胺化合物的合成方法。方案9中,通过通式 (XVI) 的合适酸中间物 (其包括相对于最终化合物的3位置上的所需取代基) 以及通式 (XV) 的胺中间物反应,来制备通式 (I) 的3,6-双取代的-2-甲酰胺化合物。酸中间物可如步骤1 (变化a) 和步骤2 (变化b) 所示的2个步骤,从市售的起始物制备。酸中间物与胺中间物结合生成通式 (I) 的3,6-双取代的色酮-2-甲酰胺化合物 (步骤3,变化c)。

[0351] 方案9



[0352]

[0353] 在方案9的步骤1、2和3中完成化学转化a、b和c的合适试剂在方案9自身中指出。

[0354] 为了避免疑义,方案9中所述的式子也进行了简化,以便关注如本文之前所讨论的关键化学转化,应当理解,可通过选择上文所讨论的合适的其它起始物和/或试剂来制备式 (I) 化合物,对于 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 以及 $R^6$ 基团中的一个或多个,其具有除了H之外的其它取代基,并且/或对于 $R^2$ ,具有除了F以外的其它取代基。根据方案9的方法制备的通式 (I) 化合物的实施例在下文实验部分中提供。



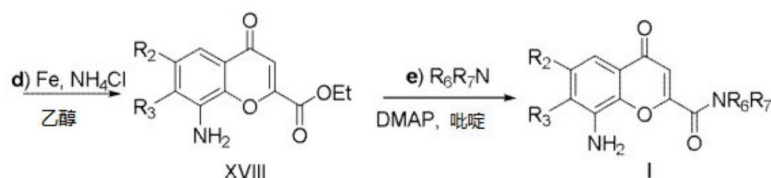
[0355] 因此,本发明提供一种根据方案9中所示的方法制备通式(I)的3,6-双取代的色酮-2-羧酰胺化合物的方法,其中 $R^2$ =卤素, $R^5$ =烷基。

[0356] 方案10示出了一种制备通式(I)化合物的合成方法,该化合物中 $R^2$ =F或H, $R^3$ =F或H,且 $R^4$ =NH<sub>2</sub>,即该化合物为8-氨基-4-氧代-4H-色烯-2-。方案10中,通过通式(XVIII)的合适的酯类中间物与具有所需 $R^6$ 和 $R^7$ 基团的胺进行反应,来制备通式(I)的化合物。酯类中间物可通过步骤1(变化a)、步骤2(变化b和变化c)和步骤3(变化d)所示的3个步骤,从市售的起始物进行制备。酯类中间物与胺类中间物结合生成通式(I)的8-氨基-4-氧代-色烯-2-羧酰胺化合物(步骤4,变化e)。

[0357] 方案10



[0358]



[0359] 为了避免疑义,方案10中所述的式子也进行了简化,以便关注如本文之前讨论的关键化学变化,应当理解,可通过选择上文所讨论的合适的起始物和/或试剂来制备通式(I)化合物,对于 $R^1$ 至 $R^5$ 基团中的一个或多个,具有除了H之外的其它取代基。根据方案10的方法制备的通式(I)化合物的实施例在下文实验部分中提供。

[0360] 因此,本发明提供一种制备通式(I)的8-氨基-4-氧代-色烯-2-羧酰胺化合物的方法,该方法包括根据方案10中所示的方法进行通式(XVIII)的酯类中间物酰胺化。

[0361] 上文所述用于制备先前方法中使用的新型起始物的一般反应机理是常规的,参照迄今为止的在先文献、实施例以及制备,对于它们的性能或制备合适的试剂以及反应条件、以及用于分离所需产物的步骤是本领域技术人员熟知的。

[0362] 对于本领域技术人员,还应当理解本发明的化合物可以通过以下进行制备:通过改变本文所述的方法和/或改变本领域已知的方法,例如本文描述的领域,或使用实施例标准教科书,例如“《全面有机转化-官能团转化指南》”,拉罗克·R·C,威利出版公司(1999或较近版本),“《三月高等有机化学-反应、机理和结构》”,史密斯·MB,3月,威利出版公司(第5版或较近版本),“《高等有机化学,B部分,反应和合成》”,凯雷·FA,松德贝里·RJ,克吕韦尔学术/全体会议出版社,(2001或较近版本),“《有机合成-分离方法》”,沃伦·S(威利出版公司),(1982年或较近版本),“《设计有机合成》”,沃伦·S(威利出版公司),(1983年或较近版本),“《有机合成指南》”,麦凯·RK和史密斯·DM(朗文出版社)(1982年或较近版本)等,以及其中作为指南的引用。

[0363] 对于本领域技术人员,很明显地,敏感官能团可能需要在本发明化合物合成期间被保护和去保护。这可通过常规的方法实现,例如“由格林·TW和伍兹·PGM,约翰威立国际出版公司(1999)的“《有机合成中的保护基团》”中所述的传统方法以及其中的引用。

[0364] 对于上文所述的任一反应或过程,可以使用常规的加热方法和冷却方法,例如分别为温度调节的油浴或温度调节的热块,以及冰浴/盐浴/干冰浴/丙酮浴。可使用常规的分离方法,例如从水溶剂或非水溶剂中萃取,或萃取至水溶剂或非水溶剂。可使用干燥有机溶剂、溶液或萃取物的常规方法,例如与无水硫酸镁或无水硫酸钠一起摇晃,或经过疏水滤器。可根据需要使用纯化的常规方法,例如结晶和色谱层析法,例如硅胶柱层析或反向色谱层析。可以使用常规溶剂,例如乙酸乙酯、甲醇、乙醇或丁醇或其水溶液混合物来进行结晶。应当理解,特定的反应时间和温度可能通常由反应监控装置,例如薄层色谱和LC-MS来决定。

#### [0365] 使用方法

[0366] 应当理解,提到本文所使用的治疗包括防治,以及通过减轻已确定的疾病症状的舒减疗法,即预防或控制。状态、失调或疾病状况的“处理”或“治疗”包括:(1) 预防或延迟人类的状态、失调或疾病状况的症状的出现,其中人类可患有或易患该状态、失调或疾病状况,但是还未经受或表现出该状态、失调或疾病状况的临床或亚临床症状(2) 抑制该状态、失调或疾病状况,即阻止、减少或延迟疾病的发展或疾病复发(如果维持治疗),或疾病的至少一种临床症状或亚临床症状,或(3) 减轻或减弱疾病,即导致该状态、失调或疾病状况或其至少一种临床症状或亚临床症状的削弱。

[0367] 本领域技术人员应当理解,提及本文中的治疗是指已确定状况的治疗。然而,根据情况,通式(I)化合物以及其药学上可接受的盐也可用于某些疾病的预防(防治)。

[0368] 如本文所用,除非另有说明,关于疾病的“医治”、“处理”或“治疗”是指:(1) 改善疾病或一种或多种疾病的生物临床表现;(2) 干扰(a) 导致疾病或引起疾病的生物级联反应中的一个或多个点,或干扰(b) 一个或多个疾病的生物临床表现;(3) 减轻一个或多个与疾病相关的症状或影响;(4) 减缓疾病发展或一个或多个疾病的生物临床表现,和/或(5) 削弱疾病严重的可能性或疾病的生物临床表现。

[0369] 如本文所使用,除非另有说明,“防止”、“阻止”或“预防”是指:预防性施药,以减少发病的可能性,或推迟发病或其生物临床表现的药物。本领域技术人员理解“预防”并非绝对术语。医学中,“预防”被理解为指预防性施药,以基本上削弱失调严重性的可能性或削弱其生物临床表现,或推迟发病或其生物临床表现的药物。

[0370] 因此,在一个实施例中,提供疾病的治疗或预防。在另一个实施例中,提供疾病的治疗。在又一实施例中,提供疾病的预防。

[0371] 因此,本发明的另一方面提供通式(I)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗。还提供通式(I)化合物或其药学上可接受的盐,用作人类或兽医的治疗药剂。

[0372] 应当理解,当通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗中时,其用作活性治疗药剂。

[0373] 为了避免疑义,本文一般提及“治疗”包括提及根治治疗、舒减治疗以及预防性治疗。

#### [0374] 人用和兽用

[0375] 关于在人类中使用本发明化合物,提供:

[0376] 一种药用组合物,其包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多晶型,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或辅料;

[0377] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多晶型,或含有前述任一种的药用组合物,用作药剂;

[0378] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多晶型,或含有前述任一种的药用组合物,用于一种或多种传染疾病的预防性治疗,特别用于独立地选自以下疾病的一种或多种传染病的预防性治疗:疟疾、查加斯病、人类非洲锥虫病(HAT)、非洲动物锥虫病、利什曼病、隐孢子虫病、吸血虫病;

[0379] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多晶型,或含有前述任一种的药用组合物,用于一种或多种革兰氏阳性和/或革兰氏阴性细菌感染的预防性治疗,其中细菌感染独立地选自:源于肺炎链球菌中的一种或多种、和/或肠球菌,或ESKAPE群组:屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌以及/或肠杆菌中的一种或多种的细菌感染;

[0380] 式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多晶型,或含有前述任一种的药用组合物,用于治疗一种或多种传染疾病,特别用于预防性治疗一种或多种独立地选自以下疾病的传染病:疟疾、查加斯病、人类非洲锥虫病(HAT)、非洲动物锥虫病(AAT)、利什曼病、隐孢子虫病;

[0381] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多晶型,或含有前述中任一种的药用组合物,用于治疗一种或多种细菌感染,特别是用于预防性治疗一种或多种独立地选自以下的细菌感染:革兰氏阳性和/或革兰氏阴性的细菌感染的治疗,其中细菌感染独立地选自:源于肺炎链球菌中的一种或多种、和/或肠球菌,或ESKAPE群组:屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌以及/或肠杆菌中的一种或多种的细菌感染;

[0382] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多晶型在制备制药配方中的应用,该制药配方用于治疗一种或多种传染病,特别是用于预防性地治疗一种或多种独立地选自以下的传染病:疟疾、查加斯病、人类非洲锥虫病(HAT)、非洲动物锥虫病(AAT)、利什曼病、隐孢子虫病、吸血虫病;

[0383] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多晶型在制备制药配方中的应用,该制药配方用于治疗一种或多种细菌感染,特别是用于预防性治疗一种或多种独立地选自一种或多种革兰氏阳性和/或革兰氏阴性的细菌感染,其中细菌感染独立地选自:源于肺炎链球菌中的一种或多种、和/或肠球菌,或ESKAPE群组:屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌以及肠杆菌中的一种或多种的细菌感染;

[0384] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多晶型,或含有前述任一种的药用组合物,用于治疗独立地选自以下的一种或多种疾病或疾病状况:抗药性疟疾、锥虫感染、内脏利什曼病、皮肤利什曼病、隐孢子虫病、人类非洲锥虫病(HAT)、非洲动物锥虫病、吸血虫病;

[0385] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多晶型,或含有前述任一种的药用组合物,用于治疗一种或多种细菌感染;

[0386] 对于在动物中使用本发明的化合物,提供:

[0387] 兽用组合物,其包括:式(I)的化合物或其可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异

构体、前药或多晶型,以及一种或多种可接受的载体、稀释剂或辅料;

[0388] 式(I)的化合物或其可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多晶型,或含有前述任一种的兽用组合物,作为兽药使用。

[0389] 为了避免疑义,当本文中提及式(I)的化合物的应用时,还指独立地选自式子:(I)、C-I、C-II、C-III、A-I、A-II、S-I、S-II或S-III中任一种的化合物的应用。

#### [0390] 疟疾的治疗

[0391] 本文所限定的疟疾的预防性治疗包括用预防有效量的式(I)的化合物治疗受试者,其中所述的预防有效量是当感染前即在暴露于疟原虫之前、期间和/或稍微之后给药时,能有效抑制、减少由疟原虫引起疾病的可能性,或预防疟疾感染,或预防由疟原虫引起疾病的延迟发作的化合物的量。

[0392] 本文所限定的疟疾治疗包括:感染恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫和/或诺氏疟原虫的治疗;感染恶性疟原虫的治疗;感染恶性疟原虫和间日疟原虫的治疗;感染恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫三日疟原虫和诺氏疟原虫的治疗;潜伏形式的间日疟原虫的治疗。

[0393] 本文提供式(I)化合物的Pf3D7的 $pEC_{50}$ 为5或更高,优选地为5.5或更高,更优选地为6或更高,特别是6.5或7或更高。

[0394] 本文提供式(I)化合物的PfKRS1的 $pIC_{50}$ 为6或更高,优选地为6.3或更高,更优选地为6.5或更高,特别是7或更高。

#### [0395] 查加斯病的治疗

[0396] 本发明的另一个方面提供一种预防或治疗锥虫感染的方法,其包括将式(I)化合物施用于患有或可能暴露于克氏锥虫感染的受试体。本发明的相关方面提供式(I)的化合物在锥虫感染的治疗或预防中的应用。

[0397] 本发明的另一方面提供一种治疗锥虫感染的方法,其包括将式(I)化合物施用于患有或可能暴露于所述锥虫感染的受试体。本发明的相关方面提供式I化合物在锥虫感染的治疗方面的应用。另一相关方面提供式(I)的化合物治疗克氏锥虫感染的应用。其他相关的方面提供用于治疗锥虫感染的式(I)化合物治疗克氏锥虫感染的式(I)的化合物。

[0398] 本发明的一些实施例中,锥虫感染是克氏锥虫感染。通常,本发明的方法或应用涉及治疗受试人的持续感染。

[0399] 相信根据本发明的式(I)的抗感染药剂可适用于治疗那些病原体存在于器官,如肝、脾脏或肾中,特别是肌肉,例如心脏中的传染疾病。

[0400] 在另一方面,本发明提供一种试剂盒,其包括单位剂量形式的有效量的一种或多种本文中式子的化合物,以及说明书,用于将化合物施用于患有或易患有锥虫感染的主体,例如查加斯病的主体。

[0401] 对于隐孢子虫病,本文提供式(I)化合物具的 $pEC_{50}$ 为5或更高,优选地为5.5或更高,更优选地为6或更高,特别是6.5或7或更高。

#### [0402] 利什曼病的治疗

[0403] 因此,还提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗或预防利什曼病,特别是内脏利什曼病。

[0404] 在本发明的一个实施例中,提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗或



预防皮肤利什曼病。还提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的使用, 作为治疗或预防利什曼病, 特别是内脏利什曼病的药剂。

[0405] 还提供一种治疗或预防利什曼病, 特别是内脏利什曼病的方法, 该方法包括向有需要的受试人施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。本发明的另一个实施例中, 提供一种治疗或预防皮肤利什曼病的方法, 该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0406] 根据优选的方面, 上述应用和/或方法提供能有效对抗利什曼原虫式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的有效对抗药剂, 特别是适用于治疗或预防婴儿利什曼虫的药剂。

[0407] 血吸虫病的治疗

[0408] 因此, 还提供式 (I) 或其药学上可接受的盐, 用于治疗或预防血吸虫病。

[0409] 还提供式 (I) 或其药学上可接受的盐用作治疗或预防血吸虫病的药物的应用。

[0410] 还提供一种治疗或预防血吸虫病的方法, 该方法包括向有需要的受试人施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0411] 根据优选的方面, 上述应用和/或方法提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的有效对抗药剂, 其能有效对抗血吸虫属的蠕虫, 特别是有效对抗埃及血吸虫、曼氏血吸虫和/或日本血吸虫。

[0412] 隐孢子虫病的治疗

[0413] 因此, 还提供式 (I) 或其药学上可接受的盐, 用于治疗或预防隐孢子虫病。

[0414] 还提供治疗或预防隐孢子虫病的方法, 该方法包括向有需要的受试人施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。在本发明的另一个实施例中, 提供一种治疗或预防隐孢子虫病的方法, 该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0415] 根据优选的方面, 上述应用和/或方法提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其能有效对抗隐孢子虫, 特别地, 式 (I) 化合物适用于治疗或预防仅感染隐孢子虫的主体; 感染隐孢子虫的免疫功能不全的主体, 如同时患有隐孢子虫-HIV的主体。

[0416] 人类非洲锥虫病 (HAT) 的治疗

[0417] 还提供式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 用于治疗或预防HAT。

[0418] 还提供一种治疗或预防HAT的方法, 该方法包括向有需要的受试人施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。在本发明的另一个实施例中, 提供一种治疗或预防HAT的方法, 该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0419] 根据优选的方面, 上述应用和/或方法提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其能有效对抗布氏冈比亚锥虫 (*T.b.gambiense*) 和/或布氏罗得西亚锥虫 (*T.b.rhodesiense*) 感染。

[0420] 肺结核 (TB) 的治疗

[0421] 还提供式 (I) 或其药学上可接受的盐, 用于治疗或预防TB。

[0422] 还提供一种治疗或预防TB的方法, 该方法包括向有需要的受试人施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。在本发明的另一个实施例中, 提供一种治疗或预防TB的方法, 该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可

接受的盐。

[0423] 细菌感染的治疗

[0424] 还提供式 (I) 或其药学上可接受的盐, 用于治疗或预防细菌感染。

[0425] 还提供一种治疗或预防细菌感染的方法, 该方法包括对有需要的受试人施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。在本发明的另一个实施例中, 提供一种治疗或预防细菌感染的方法, 该方法包括对有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0426] 根据优选的方面, 上述用途和/或方法提供抗菌的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 适用于向源于金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、肠球菌和/或结核分枝杆菌的细菌感染进行治疗或预防, 或提供有效治疗。

[0427] 联合治疗

[0428] 本发明的化合物可以联合一种或多种用于治疗疟疾的辅助活性剂而进行输送。本发明中联合使用的合适的辅助活性剂包括: 青蒿素及其衍生物, 例如青蒿琥酯; 喹啉及相关制剂; 氯喹; 0Z439; NITD609; 二茂铁氯喹; 萘喹; 哌喹; 乙胺嘧啶; 氯胍; 基于磺酰胺的疗法; 包括盐酸甲氟喹的甲氟喹; 阿托伐醌; 伯氨喹; 卤泛群; 多四环素; 克林霉素; 以氨酚喹或氨酚喹啉销售的阿莫地喹; 和/或蒿甲醚, 还包括与可从诺华公司获得的作为Riamet和复方蒿甲醚 (Coartem) 成分的苯苄醇进行联合, 或与目前正在研发的另外已公开的化合物进行联合。

[0429] 可基于两种或多种抗疟疾药物在体外的药物相互作用评估它们联合的潜在适用性, 其中在个体化浓度范围内, 使用标准剂量反应试验, 在体外研究两种所选的抗疟疾药物的相互作用。选择完成这个研究的合适条件和浓度在本领域实践人员的职权范围内。

[0430] 根据另一方面, 本发明提供一种药物组合物, 其包括: 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、同分异构体、前药或多型体, 一种或多种另外的抗疟疾剂, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或辅料。

[0431] 本文合适的联合的实施例包括本发明的化合物以及另外的一种或多种选自: 青蒿琥酯、甲氟喹、0Z439、哌喹及其混合物的治疗药剂。

[0432] 如果施用活性剂组合, 那么可将包含上文所述的式 (I) 化合物的组合物在适用于治疗疟疾的其他用药方案或联合药剂之前, 或与其同时地、分开地或按顺序地向个体施用。如果施用活性剂组合, 那么可把不同的活性剂按配方制造为用于相同或不同的输送, 例如一种配制为立即的活性剂, 另一种配制为持续释放的活性剂。如果施用联合治疗, 那么可把活性剂按配方制造成相同或不同的给药路径, 例如, 在二联疗法中, 一种活性剂可制成用于口服, 另一种用于肠胃外用药。

[0433] 给药和剂量范围

[0434] 为了选择出治疗所述指征的最合适的剂型和被认为合适的给药路径, 应该对式 (I) 化合物它们的生物制药特性进行评估, 例如溶解性、溶液稳定性 (在一定pH范围内), 合适的剂量水平以及渗透性。用于抗疟疾治疗可能性的初始生物制药测试具有阳性结果。

[0435] 用于制药用途的本发明化合物可作为结晶产品或非晶产品给药。可通过如沉析、结晶、冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥的方法获得的例如固体填料、粉末或薄膜。微波干燥或射频干燥也可用于此目的。

[0436] 该化合物可单独给药,或与本发明的一种或多种其他的化合物联合给药,或与一种或多种其他的药物(或作为其任意组合)联合给药。一般而言,化合物将作为与一种或多种药学上可接受的辅料相联合的制剂进行给药。本文所用术语“辅料”描述为除了本发明的化合物之外的任意成分。辅料的选择在很大程度上取决于诸如特定的给药方式、辅料对溶解性和稳定性的影响以及剂型的性质等因素。药学上可接受的辅料包括润滑剂、粘合剂、稀释剂、表面活性剂、抗氧化剂、着色剂、调味剂、防腐剂、风味增强剂、防腐剂、唾液刺激剂、冷却剂、助溶剂(包括油)、软化剂、填充剂、消泡剂、表面活性剂以及掩味剂中的一种或多种。

[0437] 适用于输送本发明化合物的药用组合物及其制备方法对于本领域技术人员是显而易见的。例如可以在雷明顿药物科学,第19版(马克出版公司,1995)发现这些组合物及其制备方法。

[0438] 适用于口服给药的制剂包括固体、半固体或液体,例如药片、软或硬胶囊、丸药、粉末、含片(包括液体填充)、咀嚼片、多种纳米微粒、凝胶、固溶体、快速分散剂型、快速溶解剂型、快速崩解剂型、膜剂、胚珠、喷雾、口腔贴片/粘膜粘着片、以及液体制剂。液体制剂包括混悬剂、溶液、丹药以及糖浆剂。口服给药可包括吞咽和/或口腔、舌或舌下含服,吞咽使得化合物进入胃肠道,口腔、舌或舌下含服使得化合物从口直接进入血流中。液体制剂可用作软胶囊或硬胶囊的填充剂,且通常包括载体,例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或合适的油,以及一种或多种乳化剂和/或混悬剂。还可以通过重组例如来自小袋的固体来制备液体制剂。

[0439] 用于口服给药的制剂可按配方制成立即释放和/或改良释放。改良释放的制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和按程序释放。片剂制剂在利伯曼·H和拉赫曼·L在马塞尔·德克尔出版社,1980(ISBN 0-8247-6918-X)“药物剂型:片剂,卷1”中进行了讨论。

[0440] 本发明提供配制成口服的药用组合物,其包括以及根据任一权利要求的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶化物、或水合物,以及一种或多种药学上可接受的辅料。本发明进一步提供配置成口服的所述药用组合物,其作为立即释放或作为改良释放的片剂。

[0441] 本发明的化合物也可以肠道外给药,或通过直接注射到血液、肌肉或内脏中进行给药。用于肠道外给药的合适手段包括静脉、动脉、腹腔、鞘膜、心室内,尿道内、胸骨内、颅内、肌肉、滑膜内和皮下。用于肠胃外给药的合适器械包括针(包括微针)注射器、无针注射器以及输液工具。

[0442] 本发明提供配制成肠胃外给药的药用组合物,其包括根据任一权利要求的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶化物、或水合物,以及一种或多种药学上可接受的辅料。本发明进一步提供配置成肠胃外给药的所述药用组合物,其作为适用于肌肉注射或静脉注射的立即释放或改良释放的片剂。

[0443] 本发明的化合物还可局部地、皮肤(内)地、或经皮给药至皮肤或粘膜。用于该目的的典型制剂包括凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、霜、软膏、敷粉、敷料剂、泡沫、膜剂、皮肤贴剂、晶片、植入物、海绵、纤维类、绷带和微乳液。也可以使用脂质体。

[0444] 本发明的化合物可直肠或阴道给药,例如以栓剂、子宫托或灌肠的形式给药。可

油是传统的栓剂基体,但可酌情使用各种可替代物。

[0445] 包含本发明的化合物的药物制剂可配置成立即释放和/或改良释放。改良释放的制剂包括延迟释放、缓慢释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化释放。

[0446] 剂量

[0447] 通常,医师将决定最适合于单个主体的实际剂量。用于任意特定个体的特定剂量水平和用药频率可根据多种因素而变化,该多种因素包括处理条件、使用的特定化合物的活性、代谢稳定性、化合物作用时长、年龄、体重、总体健康、性别、饮食、给药方式和时间、排泄率、联合用药、特定条件的严重程度以及个人接受的治疗。

[0448] 然而,一般而言,合适的剂量范围是每日与体重的比在约0.001至约50mg/kg的范围内,在另一个实施例中,范围是每日与体重的比在约0.001至约5mg/kg的范围内;另一个实施例中,范围是每日与体重的比在约0.001至约0.5mg/kg的范围内,在又一实施例中,是每日与体重的比在约0.001至约0.1mg/kg。在另外的实施例中,范围是每日与体重的比在约0.001至约750mg/kg,每日0.5至约60mg/kg,每日1至约20mg/kg。

[0449] 所需剂量可以便利地以单剂量呈现或作为分剂量以适当间隔给药,例如作为每天1剂、2剂、3剂、4剂或更多剂。如果经皮给药化合物或以缓释方式给药化合物,可以一天一次或更少地服用化合物。

[0450] 化合物以单位剂型方便地给药;例如每单位剂型包含0.1至50mg,方便地为0.1至10mg,最方便地为0.1至5mg的活性成分。在又一实施例中,化合物可以以单位剂型方便给药;例如每单位剂型包含10至1500mg、20至1000mg、或50至700mg的活性成分。

[0451] 这些剂量是基于平均受试人的体重为约65kg至70kg。对于那些体重在此范围外的主体,例如婴儿和年长者,医师将能够很容易地确定剂量。

[0452] 本发明提供配制成适用于口服的单次量片剂的药物组合物,其包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶化物、或水合物,以及一种或多种药学上可接受的辅料。本发明还提供配制成口服的立即释放或改良释放的单次量普通片剂的所述药物组合物。

[0453] 本发明还提供配制成口服的立即释放或改良释放的单次量普通片剂的药学组合物,其包括约0.1至约3000mg,优选地为约0.5至1500mg,更优选地为约1至约750mg,为约1至约750mg,特别是约5至约250mg的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶化物、或水合物以及一种或多种药学上可接受的辅料。

[0454] 对于抗疟疾治疗,单次量的治疗能非常令人满意地提高有效治疗的水平、提高依从率以及减少治疗花费。

[0455] 为了本文指出的任意传染病的抗感染治疗,特别是为了抗疟疾的治疗,本发明进一步提供药物组合物,其配制成口服的立即释放或改良释放的单次量片剂,其包括约0.1至约3000mg,优选地为约0.5至约1500mg,更优选地为约1至约750mg,特别是约5至约250mg的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶化物、或水合物以及一种或多种药学上可接受的辅料。

[0456] 单一治疗疗法通过大剂量进行给药,例如给儿童,剂量可由一片以上的片剂提供,例如 $2 \times 1500\text{mg}$ ,或 $3 \times 1000\text{mg}$ ,而不是单次量3000mg的片剂,其中片剂可酌情一片接着一片服用,或一起服用。

[0457] 联合用药

[0458] 因为可能期望施用活性化合物的组合物,如上文所述,例如为了治疗特定传染病或生物疾病状况,本发明的范围包括两种或更多种药物组合物其中至少一种包括根据本发明上文限定的通式(I)化合物,且可以方便地以试剂盒的形式进行组合,用于组合物的联合用药。

[0459] 因此本发明的试剂盒包括两种或更多的单独的药物组合物,该组合物中的至少一种包括根据本发明的通式(I)化合物;以及用于分开保存所述组合物的装置,例如容器、分瓶或分铝箔包。这种试剂盒的实施例为泡罩包装,用于封装药片、胶囊等。

#### [0460] 使用方法

[0461] 本领域技术人员应当理解,本文中提及治疗是指对确定疾病状况的治疗。然而,通式(I)的化合物及其药学上可接受的盐也可根据情况用于某些疾病的预防(防治)。

[0462] 若非另有说明,本文关于疾病的“医治”、“处理”或“治疗”是指:(1)改善疾病或疾病的一种或多种生物临床表现;(2)干扰(a)导致疾病或引起疾病的生物级联反应中的一个或多个点,或干扰(b)疾病的一种或多种生物临床表现;(3)减轻一种或多种与疾病相关的症状或影响;(4)减缓疾病发展或一种或多种疾病的生物临床表现,和/或(5)减少疾病的严重性或生物的疾病临床表现的可能性。

[0463] 除非另有说明,本文中所用的“防止”、“阻止”或“预防”是指:预防性用药以减少发病的可能性,或推迟发病或其生物临床表现。本领域技术人员将理解“预防”并非绝对术语。医学中,理解“预防”指药物的预防性用药,以基本减少失调的严重性或其生物临床表现的可能性,或推迟这种失调的发作或其生物临床表现。

[0464] 因此,在一个实施例中,提供疾病的治疗或预防。在另一个实施例中,提供疾病的治疗。在又一实施例中,提供疾病的预防。

[0465] 因此,作为本发明的另一方面,提供通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于进行治疗。还提供通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用作人类或兽用的治疗药剂。

[0466] 应当理解,当通式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于治疗时,其作为活性治疗剂。

[0467] 为了避免疑义,本文中一般提及“治疗”包括提及有疗效治疗、舒减治疗以及预防性治疗。

#### [0468] 疟疾

[0469] 本发明的化合物用于疟疾的治疗。根据本发明的化合物具有潜力治疗恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫以及诺氏疟原虫感染。特别地,根据本发明的新一类的喹酮-4-羧酰胺化合物种类具有潜力治疗:恶性疟原虫的感染,恶性疟原虫和间日疟原虫感染,恶性疟原虫、间日疟原虫、三日疟原虫、卵形疟原虫以及诺氏疟原虫的感染。

[0470] 特别地,根据本发明的新一类的通式(I)色酮类化合物具有潜力治疗疟疾,该疟疾是由于感染了来自恶性疟原虫所引起的危及生命型的疟疾。

[0471] 疟疾由微小生物或称为原生动物的寄生虫感染红血细胞而引起。恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫以及诺氏疟原虫这5种疟疾原生动物的感染通过原生动物注入到血流中而发生,这通过单一来源,即雌性疟蚊的叮咬所造成。

[0472] 疟原虫种类需要人类和蚊子这两个宿主来完成其生命周期。对于人类,感染开始

于接种已感染蚊子的唾液中的子孢子。一旦在体内子孢子迁移到肝,并在那里感染肝细胞,那时它们经由红细胞外细胞内阶段化进入裂殖子阶段,然后它们感染红细胞,在血液无性阶段开始周期性重复。通过红细胞中大量裂殖子分化进入有性阶段来完成生命周期,在有性阶段,配子体被蚊子吸入,,在那里配子体在中肠中通过一系列阶段发育,产生子孢子,子孢子迁移至唾液腺。根据另一方面,本发明提供通式(I)的色酮化合物,用作抗疟疾药剂。

[0473] 已证明本发明的化合物在体外展示出对抗疟疾的疟原虫株的功能性,并在疟原虫小鼠模型中展示出理想的体内功能性。

[0474] 蛋白质表达和纯化方法:对于PPT111 His-MBP-TEV-Pf-KRS

[0475] 金斯瑞公司对编码截短型的恶性疟原虫的 $lys1$ -tRNA-合成酶(Uniprot编码Q8IDJ8)的基因进行密码子优化和合成,该 $lys1$ -tRNA-合成酶残基85-383,在基因的末端额外增加了的限制位点NdeI和XhoI。随后,该基因在给定的pUC57运载体中被酶切,并连接到改性的pET15B运载体上,该改性的pET15B运载体编码了N-端Hexa-His标记的麦芽糖结合蛋白(MBP)标签,在蛋白质和标签之间有额外的烟草蚀纹病毒(TEV)的切割位点,使得可溶性的表达增加,易于在纯化期间亲和捕获并随后分裂。全部质粒被送去测序,以确认在DNA测序中的身份以及功能(邓迪大学)。

[0476] 以下提供来自于改性的运载体pET158(Novagen)的质粒上的PfKRS翻译。该基因由由金斯瑞公司(美国)合成,并用FastDigest酶(富酶泰斯公司)进行克隆。

[0477] His标签-MGSSHHHHHGSS (SEQ ID NO:1)

[0478] 麦芽糖结合蛋白(KRS1稳定性所需) -

[0479] MKIEEGKLVIWINGDKGYNGLAIEVGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEKFPQVAATGDGPDIIFWAHDFRFGGYAQSGLLAEITPDKAFQDKLYPFTWDAVRYNGKLIAYPIAVEALSLIYNKDLLPNPPKTWEEIPALDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADGGYAFKYENGKYDIKDVGVNAGAKAGLTFLVDLIKHKHMNADTDYSIAEAAFNKGETAMTINGPAWSNIDTSKVNYGVTVLPTFKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLENYLLTDEGLEAVNKDKPLGAVALKSYYEELAKDPRIAATMENAQKGEIMPNIQMSAFWYAVRTAVINAASGRQTVDEALKDAQTNSSSNNNNNNNNNL (SEQ ID NO:2)

[0480] TEV切割位点-GENLYFQGH (SEQ ID NO:3)

[0481] Pf KRS1 -

[0482] MEVDPRLYFENRSKFIQDQKDKGINPYPHKFERTISIPEFIEKYKDLGNGEHLDTILNITGRIMRVSASGQKLRFDFDLVGDEKIQVLANYSFHNHEKGNFAECYDKIRRGDIVGIVGFPKGSKKGELSIFPKETILLSACLHMLPMKYGLKDTEIRYRQRYLDLLINESSRHTFVTRTKIINFLRNFLNERGFFEVETPMNLIAGGANARPFITHNDDLDDLILRIATELPLKMLIVGGIDKVYEIGKVFRNEGIDNTHNPEFTSCEFYWAYADYNLIKWSEDFFSQLVYHLFGTYKISYNKDGPEHQPIEIDFTPPYPKVSIVEEIEKVTNTILEQPFDSNETIEKMINIIEKHKIELPNPPTAAKLLDQLASHFIENKYNDKPFFIVEHPQIMSPLAKYHRTKPLTERLEMFICGKEVLNAYTELNDPFGKQKECFKLQKKDREKGDTEAAQLDSAFCTSLGYGLPPTGGLGLGIDRITMFLTNKNSIKDVILFPTMRPAN (SEQ ID NO:4)

[0483] 使用热休克的方法,将质粒转化至BL21(DE3)细胞(Stratagene试剂盒)中,然后将其涂覆在LB琼脂板上,补充 $50\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的氨苄,并在 $37^\circ\text{C}$ 下过夜孵化。取细胞碎屑,并接种自诱导培养基(Studier,2005),补充 $50\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的氨苄。培养物在 $37^\circ\text{C}$ ,200rpm下,摇床4小时进行生长,生长18小时后,在 $21^\circ\text{C}$ 下,过夜,获得蛋白质表达。

[0484] 培养物在 $4^\circ\text{C}$ 、3,500g下成粒,保持30分钟,然后冻存于 $-20^\circ\text{C}$ 直到需要。细胞解冻,

并重悬于缓冲液A (25mM的TRIS, 500mM氯化钠、20nM异咪唑, pH8.5) 中, 补充 $10\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的DNA酶 (Sigma公司) 和蛋白酶抑制剂片剂 (罗氏公司), 细胞在30KPSI的恒定细胞破碎仪 (Constant Systems公司, 英国) 下溶解。通过在37, 5000g、4℃下离心30分钟, 来移除细胞碎片, 将上清液过滤至0.25 $\mu\text{m}$ 。上清液载至5ml预填充的由缓冲液A平衡的HisTrap HP柱 (通用电气医疗集团) 中。在缓冲液B (25mM的TRIS, 500mM氯化钠、500mM异咪唑, pH8.5) 下, 进行经过20个柱量的初始纯化, 并通过SDS-PAGE分析含有His-MBP-TEV-PfRKS的峰。然后用缓冲液C (25mM的TRIS, 500mM氯化钠、pH7.5) 整夜透析蛋白质自身用于测定, 或用TEV移除His-MBP标签用于结晶学。接着用于结晶学的样品进行另一轮IMAC纯化, 以除去His-MBP标签和任意非切割蛋白。然后, 使用由缓冲液C平衡的校准的休珀代克斯200 26/60柱 (通用电气医疗集团), 来对两个样品都进行凝胶过滤。切割的Pf RKS洗脱为二聚体, 同时标记版洗脱为三聚体。由邓迪大学蛋白质组设备对样品进行ESI-TOF的分析, 以进一步确认他们的身份。通常, 由SDS-PAGE分析的最终样品的纯度超过95%。

[0485] 恶性疟原虫赖氨酸tRNA合成酶 (KRS1) 生化检测方法。

[0486] 赖氨酸tRNA合成酶 (KRS1) 是催化L-赖氨酸酯化至合适的转移核苷酸 (tRNA) 而形成氨酰-tRNA的酶。一旦tRNA带电, 核糖体根据遗传密码将氨基酸从tRNA转移到增长的多肽上。

[0487] 该反应的底物是L-赖氨酸以及三磷酸腺苷 (ATP), 总反应是: 氨基酸+氨基酸+tRNA+ATP $\rightarrow$ 氨酰-tRNA+AMP+PP<sub>i</sub>

[0488] 在总反应中, AMP是单磷酸腺苷, PP<sub>i</sub>是无机焦磷酸盐。生化检验中的反应过程可以通过消耗一个底物来追踪, 在本发明的情况中, 该底物为ATP。这使用专门的检测试剂盒KinaseGlo®检测来进行, 该试剂盒是一种发光激酶检测平台, 适用于使用高达10 $\mu\text{m}$ 的ATP监测激酶活性, 可从美国威斯康辛州麦迪逊的普洛麦格公司购买。通过添加与完成激酶反应的量相等的激酶发光®试剂, 并通过测量荧光, 在多孔板的单孔中, 进行激酶发光®检测。得到的发光信号与存在的ATP量有关, 且与激酶活化的量成反比。

[0489] 因此, 通过使用这种检测方法, 随着反应进行, 发光信号的减少与ATP的减少相关。抑制KRS作用的化合物在来自检测对照的发光信号中显示没有下降。

[0490] 使用恶性疟原虫和人类KRS来执行检测, 以评估多种测试化合物的任意选择性。

[0491] 将测试化合物以10mM的最高浓度溶解于DMSO, 并以1:3连续稀释, 以在10 $\mu\text{l}$ 反应体积中达到50 $\mu\text{M}$ -2.5mM的最终检测浓度范围。

[0492] 在检测缓冲液中 (25mM HEPES、25mM氢氧化钾、10mM六水氯化镁、50mM氯化钾) 将KRS稀释至75mM的工作浓度, 接着在检测缓冲液中制备“主要混合物”: 0.1mg/ml BSA、250 $\mu\text{M}$  DTT、200 $\mu\text{M}$ 精胺、0.05% NP-40、用于PfKRS1为3 $\mu\text{M}$  ATP (用于HsKRS1为4 $\mu\text{M}$ )、来自酵母的0.4mg/ml tRNA、60 $\mu\text{M}$  L-赖氨酸、0.5U/ml焦磷酸盐。

[0493] 对于PfKRS, 在室温中孵化板5小时 (对于HsKRS为2.5小时), 然后通过添加10 $\mu\text{l}$ 的Kinase-Glo®试剂而停止检测, 通过添加大量的Kinase-Glo®试剂执行在多孔板的单个孔中进行检测, 该Kinase-Glo®试剂可从美国威斯康辛州麦迪逊的普洛麦格公司购买。该板在黑暗中又孵化15分钟, 在BMG PHERAstar®FSX读板器上读取发光, 该读板器是可从美国北卡罗来纳州凯里的BMG Labtech公司购买的多模式读出器, 用于高通量筛选。通过计算与最大或最小的检测对照相比的抑制百分比来分析数据。使用ActivityBase内的非线性回归拟合浓度影

响曲线,并使用标准协议来确定IC<sub>50</sub>数值。

[0494] 体外恶性疟原虫的筛选

[0495] 显示出根据本发明的通式(I)的化合物具有对恶性疟原虫株3D7, Pf (3D7)的理想抑制作用,表示为EC<sub>50</sub>。以下提供试验方法和一些结果。

[0496] 寄生虫培养以及恶性疟原虫的细胞毒性的检测方法。

[0497] 在1%O<sub>2</sub>、3%CO<sub>2</sub>以及氮气平衡的湿润气体中,在37℃下,将广泛使用的氯喹敏感型的恶性疟原虫株3D7的疟疾参照菌株的培养物保持在培养于RPMI164培养基的5%人红细胞悬浮液中,该培养基补充有0.5%Albumax II (可从加拿大圣地亚哥的大岛生命科学公司购买, cat. 编号11021-037)、12mM碳酸氢钠、0.2mM次黄嘌呤、(pH7.3)以及20mg/L庆大霉素。

[0498] 恶性疟原虫培养物的生长抑制在10点剂量反应曲线中量化,从50uM的最高检测浓度进行一系列1:3稀释。这个基于荧光检测的384孔板利用SYBRgreen I (赛默飞尔科技公司/英杰公司,产品编号S7585)与双链DNA的结合,在485nm激发后,这大大地增强528nm处的荧光信号。甲氟喹作为药物控制使用,监测检测质量( $Z' = 0.6-0.8$ ,其中 $Z'$ 是筛板上的阳性对照和阴性对照的区别措施)。剂量反应曲线最少由3次独立实验确定。化合物的生物活性表示为EC<sub>50</sub>,即导致50%的寄生虫死亡的化合物有效浓度。EC<sub>50</sub>值最少由3次独立实验确定。

[0499] 抗疟疾体内疗效的测定

[0500] 在疟疾模型中进行式(I)化合物的体内潜力疗效的测定。这些体内实验根据公布于吉梅内斯-迪亚兹·M·B等人的《抗菌物化学疗法》53,4533-4536,(2009)的方法而操作。来自这些实验的结果在以下实验结果中提供。

[0501] 细胞毒性研究

[0502] 使用作为一般哺乳动物细胞毒性的指标的Hep G2 (人类高加索人肝癌细胞, HPACC,产品编号85011430),来执行体外细胞毒性的研究。可以使用如由Volker Mersch-Sundermann,Siegfried Knasmüller,Xin-jiang Wu,Firouz Darroudi,Fekadu Kassie在Tox期刊198(2004)329-340中的“使用人源肝细胞系对细胞保护剂、抗遗传毒性剂以及联合遗传毒性剂进行检测”中所述的的试验步骤评估Hep G2体外细胞毒性,该试验步骤通过引用并入本文的内容中。

[0503] 通过下文提供的方法,式(I)的化合物在Hep G2模型中已经展示了细胞选择性。

[0504] 蛋白质表达以及纯化方法:对于PPT210 His-TEV-MtbKRS

[0505] 金斯瑞公司对编码截短型的恶性疟原虫的lys1-tRNA-合成酶(Uniprot编码I6YCJ0)的基因进行密码子优化和合成,其在基因的末端额外增加了的限制位点NdeI和XhoI。随后,基因从pUC57运载体中被酶切,并连接至改性的pET15B运载体,该改性的pET15B运载体编码了N-端Hexa-His标签,在蛋白质和标签之间有额外的烟草蚀纹病毒(TEV)的切割位点,使得可溶性的表达增加,易于在纯化期间亲和捕获并随后分裂。全部质粒被送去测序,以确认在DNA测序中的身份以及功能(邓迪大学)。

[0506] 以下提供来自于改性的运载体pET158 (Novagen公司)的质粒上MtbKRS翻译。该基因由金斯瑞公司(美国)合成,并用FastDigest酶(富酶泰斯公司)进行克隆。

[0507] His标签-MGSSHHHHHGSSEQ (SEQ ID NO:1)

[0508] TEV切割位点-GENLYFQGH (SEQ ID NO:3)

[0509] MtbKRS1-



[0510] MSAADTAEDLPEQFRIRRDKRARLLAQGRDPYPVAVPRTHTLAEVRAAHPDLPIDTATEDIVGVAGRV  
IFARNSGKLCFATLQDGDGTQLQVMISLQVGVQAALDAWKADVDLGDIVYVHGAVISSRRGELSVLADCWRIAAS  
LRPLPVAHKEMSEESRVRQRYVDLIVRPEARAVARLRIAVVRAIRTAALQRRGFLEVETPVLQTLAGGAAARPFATH  
SNALDIDLRLRIAPELFLKRCIVGGFDKVFELNRVFRNEGADSTHSPEFSMLETYQTYGTYDDSAVVTRELIQEVA  
DEAIGTRQLPLPDGSVYDIDGEWATIQMYPSSLVALGEEITPQTTVDRLRGIADSLGLEKDPAIHDNRGFGHGKLI  
EELWERTVGKSL SAPTFVKDFPVQTTPLTRQHRSIPGVTEKWDLYLRGIELATGYSELSDPVVQRERFADQARAAA  
AGDDEAMVLDEDFLAAL EYGMPPCTGTGMGIDRLMLSLTGLSIRETVLFPIVRPHSN\* (SEQ ID NO:5)

[0511] 使用热休克的方法,将质粒转化至BL21 (DE3) 细胞 (Stratagene试剂盒) 中,然后将其涂覆在LB琼脂板上,补充 $50\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的氨苄,并在 $37^{\circ}\text{C}$ 下过夜孵化。取细胞碎屑,并接种自诱导培养基 (Studier, 2005), 补充 $50\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的氨苄。培养物在 $20^{\circ}\text{C}$ , 200rpm下摇床48小时进行生长,获得蛋白质表达。

[0512] 培养物在 $4^{\circ}\text{C}$ 、3,500g下成粒,保持30分钟,然后冻存于 $-20^{\circ}\text{C}$ 直到需要。细胞解冻,并重悬于缓冲液A (100mM的HEPES, 150mM氯化钠、20nM异咪唑, pH7.5) 中,补充 $10\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的DNA酶 (Sigma公司) 和蛋白酶抑制剂片剂 (皮尔斯公司), 细胞在30KPSI的恒定细胞破碎仪 (Constant Systems公司, 英国) 下溶解。通过在40,000g、 $4^{\circ}\text{C}$ 下离心30分钟,来移除细胞碎片,将上清液过滤至GFA初滤器。上清液在用缓冲液A平衡的5ml镍琼脂糖高效液相柱 (通用电气医疗集团) 中孵化1.5小时。

[0513] 在缓冲液B (100mM的HEPES, 150mM氯化钠、500mM异咪唑、5%丙三醇、pH7.5) 下,进行经过4个柱量的初始清洗阶段,去除富含His的蛋白质。然后,用 $2\times 2\text{CV}$ 缓冲液B洗脱蛋白质。通过SDS-PAGE分析含有His-MBP-TEV-MtbKRS1部分。然后使用缓冲液C (100mM的HEPES, 150mM氯化钠、5%丙三醇、pH7.5), 对蛋白质进行整夜透析。然后,使用由缓冲液C平衡的校准的休珀代克斯200 50/60柱 (通用电气医疗集团), 对样品进行凝胶过滤, MtbKRS洗脱成二聚体。由邓迪大学蛋白质组设备对样品进行ESI-TOF的分析,以进一步确认他们的身份。通常,由SDS-PAGE分析的最终样品的纯度超过80%。

[0514] 结核分枝杆菌tRNA合成酶 (KRS1) 生化检测方法。

[0515] 结核分枝杆菌赖氨酰-tRNA合成酶 (或赖氨酰-tRNA-连接酶), 简称为MtKRS, 是二聚多步酶, 其在第一个步1中催化L-赖氨酸和ATP反应, 在第二步中将赖氨酸转移到相应的tRNA上。在第一步中, 它释放焦磷酸盐, 在第二步中, AMP作为副产物释放。主要的产物是赖氨酰-tRNA, 其是蛋白质合成的重要构建模块。

[0516] MtKRS催化反应:

[0517] 步骤1: 赖氨酸+ATP $\rightarrow$ 赖氨酰-AMP+PP<sub>i</sub>

[0518] 步骤2: 赖氨酰-AMP+tRNA $\rightarrow$ 赖氨酰-tRNA+AMP

[0519] 检测原理:

[0520] PP<sub>i</sub>-[焦磷酸酶] $\rightarrow$ Pi+Pi (与MtKRS同时反应)。

[0521] Pi+BioMol Green $\rightarrow$ Pi-钼酸盐-孔雀绿复合物 (最后添加, 停止检测)。

[0522] 读取650nm处的吸光度。

[0523] 在基于的BioMol Green的终点测定中测试MtKRS的酶活性。焦磷酸酶通过水解释放的无机焦磷酸盐 (PP<sub>i</sub>), 持续驱动反应的第一个步骤, 形成游离的磷酸盐 (P<sub>i</sub>)。这一类酶是细胞中焦磷酸盐释放酶的天然驱动者。在测试中, 使用Biomol Green (ENZO®), 最终通过化

学反应检测游离的无机磷酸盐 ( $P_i$ )。

[0524] BioMol Green由染料孔雀石绿、钼酸铵和强酸 (HCl) 组成。游离磷酸盐与钼酸盐和孔雀石绿以及大约13个质子形成复合物,其也被掺入并从溶液中除去。反应混合物的颜色从橙色变为绿色-这可以通过650nm处吸光度的变化来检测。

[0525] 这个测试检测MtKRS反应的第一步。并且没有必要向反应混合物供应tRNA,这很大程度上降低了成本。

[0526] 最终的测试混合物含有250nM MtKRS、30mM Tris-HCl (pH8)、40mM氯化镁、140mM氯化钠、30mM氯化钾、0.01%Brij-35、1mM DTT、3 $\mu$ M ATP、2 $\mu$ M L-赖氨酸、0.5U/mL酵母焦磷酸酶(Sigma公司)。将测试混合物涂在384孔板 (Greiner 781101) 上,每孔反应量为50 $\mu$ L。在室温下孵化4小时后,通过加入等量的50 $\mu$ L BioMol Green(ENZO®)终止反应。将停止的反应混合物孵化20分钟,并在BMGPHERAstar®FSX读板器上读取650nm处的吸光度,该读板器是从美国BMG北卡罗来纳州凯利的BMG Labtech公司购买的用于高通量筛选的多模式读数器。

[0527] 将测试化合物以最高浓度为10mM溶解在DMSO中,并以1比3连续稀释,以在10 $\mu$ L反应量中达到50 $\mu$ M至2.5nM的最终检测浓度范围。

[0528] 在每个平板上的各行中,包括100%和0%抑制对照。添加DMSO,而不是化合物。100%抑制对照是缺乏L-赖氨酸,0%抑制对照是正常的测试混合物。

[0529] 通过计算与最大(100%)和最小(0%)测试对照相比的抑制百分比来分析数据。使用ActivityBase内的非线性回归来拟合浓度效应曲线,并使用标准协议确定 $IC_{50}$ 值。

[0530] 使用分枝杆菌和人类的KRS进行测试以评估各种受试化合物的任何选择性。

[0531] 测量结核分枝杆菌H37Rv (Mtb.H37Rv) 体外抑制的测试方法

[0532] 已经进行了式 (I) 化合物展示的对Mtb的最小抑制浓度 (MIC) 的体外测量。这些实验根据Ballel等人在ChemMedChem,2013,8:313公布的方法进行。以下提供了测试方法的细节,并在实验结果中提供从这些实验得到的结果。

[0533] 进行了式 (I) 化合物对结核分枝杆菌 (Mtb) H37Rv的最小抑制浓度 (MIC) 的测量。在这些实验中,测试化合物对结核分枝杆菌H37Rv的MIC在96孔平底聚苯乙烯微量滴定板中进行。以纯DMSO从50mM开始制备10份每种测试化合物的2倍稀释液(药物稀释)。将这些药物溶液(5 $\mu$ L)添加到95 $\mu$ L的Middlebrook7H9培养基中(板布局的A-H排,1-10行)。异烟肼(异烟酰胺,INH)用作阳性对照;制备从160 $\mu$ g/mL-1开始的8份2倍稀释的异烟肼,并将该对照曲线(5 $\mu$ L)加入95 $\mu$ L的Middlebrook7H9培养基(第11行,A-H排)。将纯DMSO(5 $\mu$ L)添加到第12行(生长和空白对照)。将接种物标准化至 $1 \times 10^7$ CFU mL<sup>-1</sup>并在Middlebrook 7H9液体培养基中以1:100稀释(Middlebrook ADC enrichment,其为支持分枝杆菌物种生长的脱水培养基,可从Becton-Dickinson购买,产品编号#211887),以产生H37Rv菌株(ATCC25618)的最终接种物,<http://www.uniprot.org/proteomes/UP000001584>。将该接种物(100 $\mu$ L)添加到除G-12和H-12孔(空白对照)之外的整个板中。将所有板置于密封盒中以防止外围的孔干燥,并在37°C下不振荡培养6天。通过将一片刃天青(VWR国际有限公司,用于牛奶测试的片剂,产品编号#330884Y')溶解在30mL无菌磷酸盐缓冲溶液(PBS)中来制备含有刃天青的染料溶液(重氮间苯二酚(diazoresorcinol))。在该溶液中,向每个孔中加入25 $\mu$ L。48小时后测量荧光度(Spectramax M5,分子设备; $\lambda_{ex}$  530nm, $\lambda_{em}$  590nm)以确定MIC值。

[0534] 测量隐孢子虫体外抑制的测试方法。

[0535] 进行式(I)化合物展现的 $EC_{50}$ 的体外测量, $EC_{50}$ 为化合物对抗隐孢子虫引起50%寄生虫死亡的有效浓度。这些实验按照Besssoff等人的Antimicrob. Agents Chemother, 2013, 57:1804-1814的方法进行。这些实验的结果在下文的实验结果中提供。

[0536] 测量抗隐孢子虫的体内疗效

[0537] 进行式(I)化合物在两种隐孢子虫模型中的潜在功效的体内测量。

[0538] 根据Vinayak等人在《自然》2015, 523:477-482公开的方法进行隐孢子虫病IFN- $\gamma$ 击倒小鼠体内实验。

[0539] 隐孢子虫病NODSCID  $\gamma$  小鼠模型如下进行: 雄性NODSCID  $\gamma$  小鼠 (NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ, 杰克森实验室) 通过口服灌胃在断奶约2周后用 $10^5$ 微小隐孢子虫 (parvum lowa) 株卵囊进行感染。每组实验组使用四只小鼠。这构建了小肠、盲肠和胆道系统的慢性无症状感染。通过定量的PCR来监测粪便寄生虫脱落以扩增隐孢子虫DNA。在感染后一周 (这是检测到均匀脱落的时间), 化合物通过口服灌胃给药。治疗总共持续四天。在第1天 (初次感染后7天, 在第一剂化合物之前采集的样品) 和第5天 (最后一剂完成后1天) 报告粪卵囊脱落。

[0540] 这些实验的结果在以下实验结果中提供。

[0541] 测量杜氏利什曼原虫体外抑制的测试方法。

[0542] 进行了式(I)化合物展示的 $EC_{50}$ 的体外测量, $EC_{50}$ 为化合物对抗杜氏利什曼原虫引起50%寄生虫死亡的有效浓度。这些实验根据本文详述的方法进行, 这些实验的结果在以下的实验结果中提供。

[0543] 如de Rycker等人 (Antimicrob Agents Chemother, 2013年7月; 57 (7): 2913-22. doi:10.1128/AAC.02398-12) 所述进行巨噬细胞利什曼原虫测试。简而言之, 将1 $\mu$ l 化合物预先分配到384孔无菌中间板中。对于单点筛选, 将两性霉素B加入到第24列的所有孔中作为阳性对照 (终浓度为2 $\mu$ M), 将DMSO加入第23列的所有孔中。对于效力确定, 产生十个点的1:3稀释曲线, 其最高浓度为50 $\mu$ M, 在每个平板上包括两性霉素B的对照曲线。对照组如下: 第11和12列: DMSO, 第23和24列: 两性霉素B (终浓度为2 $\mu$ M)。向中间板中加入100 $\mu$ l 的THP-1培养基, 并摇动平板超过5分钟以确保完全混合。在10nM PMA存在的情况下, 将THP-1细胞 (每孔8,000个, 50 $\mu$ l) 涂覆到黑色透明底384孔板 (Corning) 中。在室温下20分钟后, 在37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>下, 将板在潮湿的培养箱中孵化75小时。然后用450 $\mu$ l 无菌磷酸盐缓冲溶液 (PBS) 洗涤细胞, 补充1mM氯化钙、0.5mM氯化镁、0.1% (w/v) 牛血清白蛋白 (PBS-A), 并将感染五次的鞭毛体 (每孔40,000个无鞭毛体) 添加到所有孔中。在室温下40分钟后, 将板放回培养箱中。在巨噬细胞存在的情况下将无鞭毛体孵化16小时。随后用每孔1ml PBS-A (在分配时从孔顶部吸出洗涤缓冲液) 溢流洗涤除去任何剩余的细胞外无鞭毛体, 然后使用Matrix Hydra DT移液站加入额外的25 $\mu$ l 化合物预稀释液。每种化合物的最终稀释度为200倍。将板孵化72小时, 然后洗涤 (250 $\mu$ l PBS-A) 并固定 (4% (v/v) 的甲醛-PBS, 30分钟, 室温)。固定后, 用250 $\mu$ l PBS洗涤孔, 染色 (10 $\mu$ g/ml DAPI, 含0.4 $\mu$ g ml<sup>-1</sup> HCS Cellmask Deep Red的PBS+0.1% (v/v) Triton X-100, 30分钟, 室温) 并用250 $\mu$ l PBS洗涤。最后, 将PBS+0.05% (v/v) 硫柳汞添加到孔中, 将板密封并使用10x物镜在高倍显微镜 (GE IN Cell 1000 或GE IN Cell 2000) 下成像。使用“多目标分析”模块, 用GE IN Cell Analyzer 1000 Workstation进行图像分析。分割的设置如下: 核: 最小面积: 142.384 $\mu$ m<sup>2</sup>, 灵敏度: 81,

方法:top-hat;细胞:特征面积:2500 $\mu\text{m}^2$ ,灵敏度:60,方法:top-hat;细胞器(无鞭毛体):颗粒大小1-3,3个尺度,灵敏度:90,在整个细胞中检测。对于每个孔,报告每个细胞的THP-1细胞计数和无鞭毛体的平均数目。

[0544] 测量克氏锥虫体外抑制的测试方法。

[0545] 进行了式(I)化合物展示的 $\text{EC}_{50}$ 的体外测量, $\text{EC}_{50}$ 为化合物对抗克氏锥虫引起50%寄生虫死亡的有效浓度。这些实验按照Peña等人,《科学报告5》,文章编号:8771(2015)的方法进行。这些实验的结果在以下的实验结果中提供。

[0546] 生物学数据和实验结果

[0547] 为了避免疑义,活性数据以 $\text{pIC}_{50}$ 值表示,这与 $\text{IC}_{50}$ 值不同。 $\text{pIC}_{50}$ 和 $\text{IC}_{50}$ 都是本领域的术语,本领域技术人员将很容易理解 $\text{IC}_{50}$ 值小于约10 $\mu\text{M}$ 的化合物将具有约大于5的相应 $\text{pIC}_{50}$ 值。

[0548] 一般而言, $\text{IC}_{50}$ 值为1 $\mu\text{M}$ 相当于 $\text{pIC}_{50}$ 值为6, $\text{IC}_{50}$ 值为100nM相当于 $\text{pIC}_{50}$ 值为7。

[0549] 1. 体外数据

[0550] 1-A.Pf-KRS1抑制数据

[0551] 式(I)化合物已经证明Pf-KRS的抑制作用。表1中提供了来自这些恶性疟原虫赖氨酰t-RNA合成酶(Pf-KRS1)抑制测试试验的,本文的一些示范性化合物的Pf-KRS- $\text{pIC}_{50}$ 数据。

[0552] 表1

[0553]

实施例	<i>Pf</i> -KRS pIC <sub>50</sub>
4	6.0
54	6.6
23	6.4
9	6.7
32	6.1
42	6.7
26	6.3
66	6.3
43	6.4
71	6.4
32	6.4
41	7.0
91	6.2
49A	6.9
36	6.9
40	6.6
48	6.9
70	7.3
54	6.9
61	6.2
55	6.7
56	6.5
84	6.9
57K	6.5
13	7.1
74	7.3
75	7.1
76A	7.3
54	6.9
6	7.2
31	7.1

[0554]

27	6.9
67	7.2
57	6.9
78	7.1
77	7.0
73	7.3
93	7.3
40A	6.7
82	6.6
90	5.9
91	6.2
76B	6.4
76C	6.5
76D	6.9
76E	6.6
76F	7.1
76G	6.9
76H	6.6
79	6.7
80	6.5
81	6.7
83	7.3
89	6.3
93	7.2
99	7.3
100	6.8

[0555] 1-B.Pf 3D7抑制数据

[0556] 已证实式(I)化合物对恶性疟原虫Pf 3D7的抑制作用。表2中提供了来自这些体外恶性疟原虫抑制测试试验的一些实施例性化合物的Pf 3D7 pEC<sub>50</sub>数据。

[0557] 表2

[0558]

实施例	对于Pf 3D7的pEC <sub>50</sub>
4	5.9
54	6.1
23	5.8
9	5.8
32	5.8
42	6.1
26	5.2
66	5.6
43	5.5
71	5.5

[0559]

32	5.8
41	6.7
91	5.3
49A	6.4
36	6.1
40	6.1
48	6.4
70	7.0
54	6.5
61	5.8
55	6.4
56	5.8
84	6.5
57L	6.1
13	7.3
74	7.2
75	6.7
76A	7.1
54	6.6
6	6.8
31	6.5
27	6.6
67	7.2
57	6.8
78	7.0
77	6.9
93	8.1
40A	6.7
82	6.7
90	5.3
91	5.2
76B	5.8
76C	6.0
76D	6.4
76E	6.1
76F	6.3
76H	6.6
76G	5.8
83	7.7
87	6.9
92	7.1
93	7.6
94	7.3

[0560]

95	7.3
96	7.9
97	7.4
98	6.2
99	8.0
100	6.7

[0561] 1-C.Mtb KRS1抑制数据

[0562] 已证实式 (I) 化合物对Mtb KRS的抑制作用。表3中提供了来自这些结核分枝杆菌赖氨酰t-RNA合成酶 (Mtb KRS) 抑制测试试验的一些实施例性化合物的Mtb KRS的pIC<sub>50</sub>数据。

[0563] 表3

[0564]

实施例	Mtb KRS pIC <sub>50</sub>
76B	5.1
76C	4.8
76E	4.5
76H	4.3

[0565] 1-D.Mtb抑制数据

[0566] 已证实式 (I) 化合物对Mtb的抑制作用。表4中提供了来自这些结核分枝杆菌体外抑制测试试验的一些实施例性化合物的Mtb的MIC数据。

[0567] 表4

[0568]

实施例	Mtb MIC (μM)
70	30
74	25

[0569] 1-E.隐孢子虫抑制数据

[0570] 已证实式 (I) 化合物对隐孢子虫的抑制作用。表5中提供了来自这些体外隐孢子虫抑制测试试验的一些实施例性化合物的隐孢子虫pEC<sub>50</sub>数据。

[0571] 表5

[0572]

实施例	隐孢子虫 pEC <sub>50</sub>
4	5.8
21	5.1



[0573]

23	5.7
9	5.45
32	5.4
42	5.9
26	5
43	5.3
71	5.4
32	5.8
41	6.3
91	5.6
49A	6.8
36	5.9
40	5.8
48	7.2
70	7.4
54	5.9
61	5
55	6.3
56	5.1
84	6.2
57L	5.3
13	6.92
74	7.4
75	6.1
76A	5.5
54	5.8
6	6.9
31	6.2
27	6.5
67	6.5
57	5.3
78	9
77	6.9
73	7.4
79	6.1
81	6.9
93	6.3
88	5.1
76G	5.9
76C	5.7
76D	5.4
99	7.8

[0574] 1-F. 杜氏利什曼原虫抑制数据

[0575] 已证实式 (I) 化合物对杜氏利什曼原虫的抑制作用。表6中提供了来自这些体外杜

氏利什曼原虫巨噬细胞内抑制测试试验的本文一些实施例性化合物的数据。

[0576] 表6

实施例	Ld-INMAC pEC <sub>50</sub>	THP1 pEC <sub>50</sub>	Ld-cAxAm-TP-pMIC pEC <sub>50</sub>
48	5.1	<4.3	5.0
70	4.8	4.3	6.1
54	4.5	4.3	4.9
81	4.7	<4.3	5.2

[0578] 1-G. 克氏锥虫抑制数据

[0579] 已证实式 (I) 化合物对克氏锥虫的抑制作用。表7中提供了来自这些体外克氏锥虫细胞内成像测试试验的本文一些实施例性化合物的数据。

[0580] 表7

实施例	克氏锥虫pEC <sub>50</sub>
6	7.7
31	6.9
12	6.5
83	6.8
13	6.6
99	7.6
94	7.3
95	7.2

[0582] 1-H. 细胞毒性

[0583] 已证实式 (I) 化合物具有细胞选择性。表8中提供了来自这些Hep G2体外细胞毒性测试的本文一些实施例性化合物的Hep G2 pEC<sub>50</sub>数据。

[0584] 表8

实施例	人类HEPG2 pEC <sub>50</sub>
4	4.3
6	4.8
21	4.3
31	4.3
8	4.3

[0586]

27	4.3
12	4.6
41	4.6
62	4.3
40	4.3
45	4.3
48	4.5
70	4.5
54	4.3
89	4.3
87	4.6
55	4.3
84	4.3
57L	4.3
83	5.1
13	4.7
84A	4.3
40A	4.3
74	4.5
75	4.3
76A	4.3
73	4.7
82	4.3
57E	4.3
78	4.7
77	4.4
81	4.8
93	4.9
79	4.3
80	4.3
83	5.1
89	4.3
76C	4.3
76D	4.3
76G	4.5
97	4.7
98	4.3
99	5.3
100	4.3

[0587] 2. 体内数据

[0588] 已证实式 (I) 化合物在体内抗疟疾和抗隐孢子虫病的小鼠模型中具有功效。在下文中提供并讨论这些抗疟疾和抗隐孢子虫病功效的体内试验结果。表8、9和10分别说明了

式(I)化合物对恶性疟原虫SCID小鼠模型、隐孢子虫INF-g击倒模型和隐孢子虫NODSCID  $\gamma$  小鼠模型的相对生物活性。

[0589] 表8

[0590]	实施例	剂量mg/kg 4天x	寄生虫减少%
	54	20mg/kg	99.2%

[0591] 表9

[0592]	实施例	剂量mg/kg 7天x	寄生虫减少%
	54	20mg/kg	低于检测水平

[0593] 表10

[0594]	实施例	用剂mg/kg 4days x	寄生虫减少%
	77	50mg/kg, 一天两次 (bid)	99.6%
	78	50mg/kg, 一天两次 (bid)	99.4%
	74	50mg/kg, 一天两次 (bid)	92.5%

[0595] 通过以下非限制性实施例来说明本发明,其中使用以下缩写和定义:

[0596] 缩写

[0597]	$\delta$	化学位移
[0598]	d	双峰
[0599]	dd	双二重峰
[0600]	ACN	乙腈
[0601]	DCM	二氯甲烷
[0602]	COMU	(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉基-碳六氟磷酸盐
[0603]	DMF	二甲基甲酰胺
[0604]	CDMT	2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪
[0605]	DIPEA	二-异丙基乙胺 (Hünig's base)
[0606]	DMAP	N,N-二甲基-4-氨基吡啶
[0607]	DMAD	丁炔二甲酸二甲酯
[0608]	ES	低分辨率电喷雾质谱法
[0609]	EDC1	3-(乙基氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基丙基-1-胺
[0610]	EtOAc	乙酸乙酯
[0611]	Eq (s)	等价物
[0612]	HBTU	N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脒六氟磷酸盐
[0613]	HPLC	高效液相色谱
[0614]	HRMS	高分辨率质谱
[0615]	LCMS	液相色谱质谱
[0616]	m	多重峰
[0617]	min	分钟
[0618]	m/z	质谱峰值

[0619]	NMO	N-甲基吗啉
[0620]	NMR	核磁共振
[0621]	PyBOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷
[0622]	q	四峰
[0623]	rt	室温
[0624]	S	单峰
[0625]	T	三峰
[0626]	TEA	三乙胺
[0627]	THF	四氢呋喃
[0628]	TLC	薄层色谱法
[0629]	设备	

[0630] 在Biotage Initiator微波炉中使用微波辐射进行反应。在预涂硅板(Kieselgel 60F<sub>254</sub>, BDH)上进行常规相位TLCs,通过紫外线(UV254/365nm)和/或茚三酮溶液显色。使用Combiflash Companion Rf(可从Teledyne ISCO商业购买)和从Teledyne ISCO公司购买的预包装硅胶柱进行快速色谱分析。使用连接至沃特世(Waters)公司的2998光电二极管阵列和沃特世公司的3100质量检测器的沃特世公司高效液相色谱(2545二元梯度泵,515HPLC组成泵,2767样品管理器),进行质量指向的准备型HPLC分离。使用与吉尔森(Gilson)公司155UV/vis检测器连接的吉尔森公司的HPLC(321泵、819注射模块、215液体处理器/注射器),进行准备型HPLC分离。在这两种仪器上,使用沃特世公司XBridge C18柱:19x100mm、粒径5 $\mu$ m,以及使用含0.1%氨的水(溶剂A)和乙腈(溶剂B)为流动相,进行HPLC层析分离。使用布鲁克(Bruker)公司的Avance DPX 500分光仪(<sup>1</sup>H在500.1MHz, <sup>13</sup>C在125MHz, <sup>19</sup>F在470.5MHz)或布鲁克公司的Avance DPX 300(<sup>1</sup>H在300mhz)记录<sup>1</sup>H NMR色谱。使化学位移( $\delta$ )用ppm表达,用残留溶剂作为所有情况下的内部参考进行记录。信号分离模式被描述为单峰(s)、双峰(d)、三峰(t)、四峰(q)、多重峰(m)、宽峰(br)或其组合。耦合常数(J)引用至最近的0.5Hz。在布鲁克公司的MicroTof质谱仪上记录低分辨率电喷雾(ES)质谱,以阳离子模式运行。使用连接至安捷伦科技的6130四极杆LC/MS的布鲁克公司的MicrOTof质谱仪或安捷伦科技1200系列HPLC,进行LC-MS分析和色谱分离,其中两种仪器都连接安捷伦的二极管阵列检测器。使用的柱为沃特世公司的XBridge柱(50mm $\times$ 2.1mm, 3.5 $\mu$ m颗粒尺寸),用梯度为5至95%的乙腈/水+0.1%氨来洗脱化合物。

[0631] 除非本文另有说明,反应不进行优化。溶剂和试剂从商业供应商购买,无需进一步净化就使用。干溶剂是买来的,装在确定密封的瓶子里,存放于分子筛上。

[0632] 使用ChemDraw Ultra 12.0命名应用程序来命名制剂和化合物,该应用程序可从剑桥软件(CambridgeSoft)公司购买。

[0633] 用于方案1中所述工艺的预备化合物和示范性化合物。

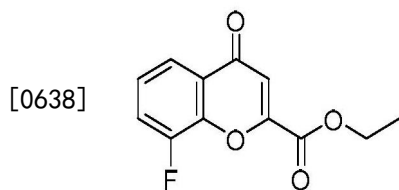
[0634] 用于方案1和方案1A的第1步变化a的一般过程:

[0635] 将溶于草酸二乙酯(3.8mL, 4eq., 28.3mmol)的2-羟苯基-乙酮或相应的取代后的2-羟苯基-乙酮(7.07mmol)溶液添加到含乙醇(15.6mL, 6eq., 42.5mmol)的21%乙氧基钠。混合物在80℃下搅拌1h到12h。混合物在室温下冷却,并加入5mL 37%盐酸(HCl),反应混合物在90℃下搅拌1h。然后将溶剂蒸发,剩余物用乙酸乙酯处理,然后用水冲洗。LC-MS (ESI)

分析结果与所需要的中间产物一致,清洗后的剩余物直接按要求进行步骤1,变化b、bb或c。

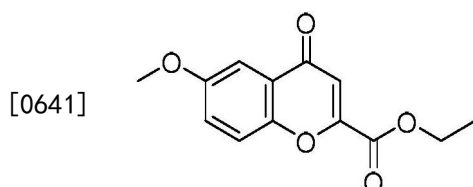
[0636] 按照方案1和1A所示的步骤a制备了以下预备 (prep.) 化合物:

[0637] 预备化合物1:8-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯。



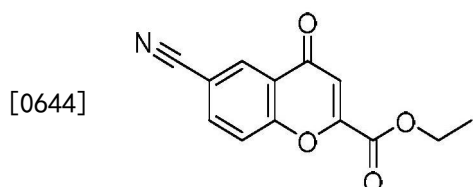
[0639] LC-MS (ESI) ,m/z 237 [M+H]<sup>+</sup>。

[0640] 预备化合物2:6-甲氧基-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯。



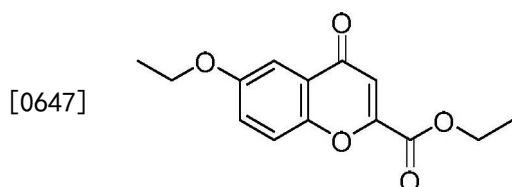
[0642] LC-MS (ESI) ,m/z 249 [M+H]<sup>+</sup>。

[0643] 预备化合物3:6-氰基-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯。



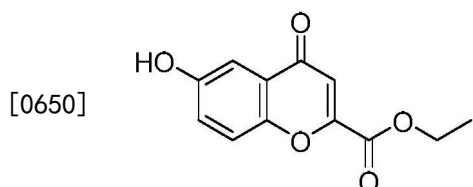
[0645] LC-MS (ESI) ,m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>。

[0646] 预备化合物4:6-乙氧基-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯。



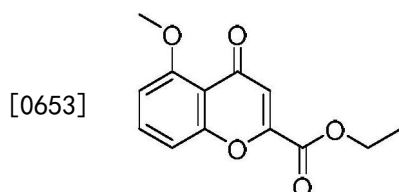
[0648] LC-MS (ESI) ,m/z 263 [M+H]<sup>+</sup>。

[0649] 预备化合物5:6-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯。



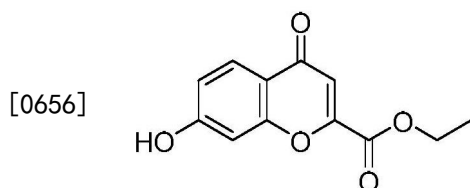
[0651] LC-MS (ESI) ,m/z 235 [M+H]<sup>+</sup>。

[0652] 预备化合物6:5-甲氧基-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯。



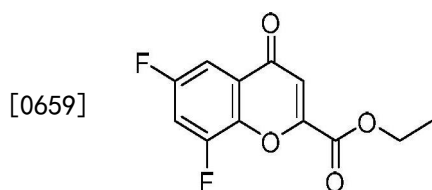
[0654] LC-MS (ESI) ,  $m/z$  249  $[M+H]^+$ 。

[0655] 预备化合物7:7-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯。

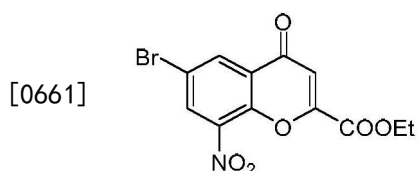


[0657] 预备化合物7也可商业上从英国柴郡的Apollo科学公司购买,具有的CAS号为23866-72-0。

[0658] 预备化合物8:6,8-二氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯。

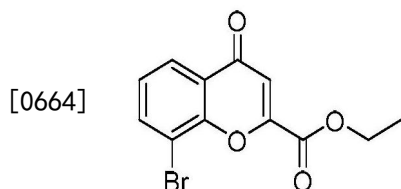


[0660] 预备化合物8A:6-溴-8-氮-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯。



[0662] 将含 $CCl_4$  (6mL) 的1-(5-溴-2-羟苯基)乙烷-1-酮溶液(1g, 4.65mmol)添加 $HNO_3$  (0.52mL)。混合物在70℃下搅拌1h,然后冷却至25℃,收集沉淀物。用水(20mL)、接着用石油醚(10mL)来洗涤沉淀物,获得黄色固体。

[0663] 预备化合物8B:8-溴-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯。



[0665] 接着进行一般过程a,获得6-溴-8-氮-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯。LC-MS (ESI) ,  $m/z$  342, 344  $[M+H]^+$ 。  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.61-8.60 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) , 8.51-8.50 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) , 7.24 (s, 1H) , 4.54-4.49 (q,  $J=3.2$ Hz, 2H) , 1.49-1.46 (t,  $J=3.2$ Hz, 2H) 。

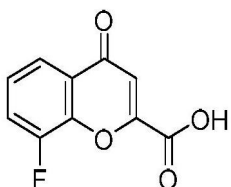
[0666] 用于方案1和方案1A的步骤2变化b的一般步骤:

[0667] 将溶于乙酸(15mL)和10mL的37%盐酸(HCl)的4-氧代-色烯-甲酸盐或相应的取代后的4-氧代-色烯-羧酸盐(7.1mmol)溶液在90℃下搅拌6h。接着,LC-MS (ESI) 分析显示起始羧酸盐原料几乎全部水解。然后,将反应混合物冷却至室温,并倒入冷水中。过滤掉生成的沉淀物,获得期望的棕色固体,两步结束后产率为45-91%。LC-MS (ESI) 分析确认了物质与所需产物一致。反应产物用于下一步中而无需进一步纯化。

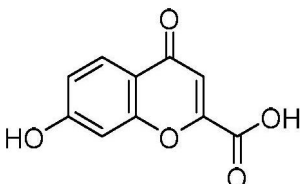
[0668] 下列预备(prepare)化合物根据用于方案1和1A的步骤2,即变化b的一般方法来进行制备:

[0669] 预备化合物9:8-氟-4-氧代-色烯-2-甲酸。

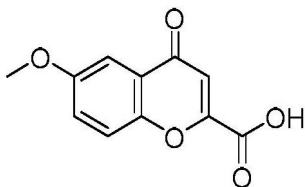
[0670]

[0671] LC-MS (ESI) ,m/z 209 [M+H]<sup>+</sup>.[0672] 预备化合物10:7-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸。

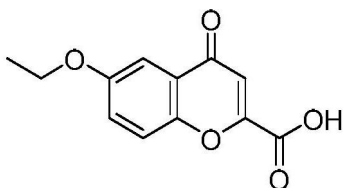
[0673]

[0674] LC-MS (ESI) ,m/z 207 [M+H]<sup>+</sup>.[0675] 预备化合物11:6-甲氧基-4-氧代-色烯-2-甲酸。

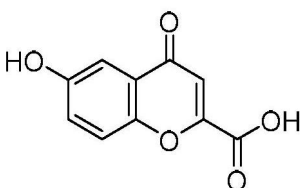
[0676]

[0677] LC-MS (ESI) ,m/z 221 [M+H]<sup>+</sup>.[0678] 预备化合物12:6-乙氧基-4-氧代-色烯-2-甲酸。

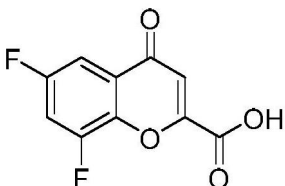
[0679]

[0680] LC-MS (ESI) ,m/z 235 [M+H]<sup>+</sup>.[0681] 预备化合物13:6-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸。

[0682]

[0683] LC-MS (ESI) ,m/z 207 [M+H]<sup>+</sup>.[0684] 预备化合物14:6,8-二氟-4-氧代-色烯-2-甲酸。

[0685]

[0686] LC-MS (ESI) ,m/z 227 (M+H)<sup>+</sup>.[0687] 预备化合物15:6-氯-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。

[0688] 预备化合物15也可商业上从英国哈特菲尔德市的Flurochem有限公司购买,其具



有的CAS编号为5006-45-1)。

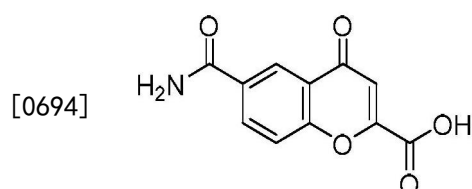
[0689] 预备化合物16:6-乙基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。

[0690] 预备化合物16也可商业上从英国哈特菲尔德市的Flurochem有限公司购买,其具有的CAS编号为5527-91-3)。

[0691] 预备化合物17:4-氧代-色烯-2-甲酸。

[0692] 预备化合物17也可商业上从英国哈特菲尔德市的Flurochem有限公司购买,其具有的CAS编号为4940-39-0。

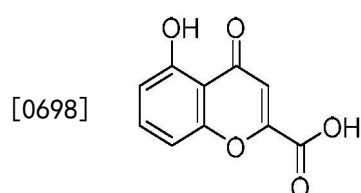
[0693] 预备化合物18:6-氨基甲酰-4-氧代-色烯-2-甲酸。



[0695] 将溶于乙酸(193mg, 3.22mmol)和37%盐酸(117mg, 3.22mmol)的6-氰基-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯(783mg, 3.22mmol)溶液在50℃下搅拌。之后LC-MS (ESI) 分析结果显示起始羧酸盐材料几乎全部水解。反应混合物冷却至室温,倒入冷水中。滤出沉淀物,生成所需6-氨基甲酰-4-氧代-色烯-2-甲酸(500mg, 2mmol),两个步骤结束后产率为63%。LC-MS (ESI),  $m/z$  234  $[M+H]^+$ 。

[0696] 用于方案1和1A的步骤2的变化bb的一般过程。

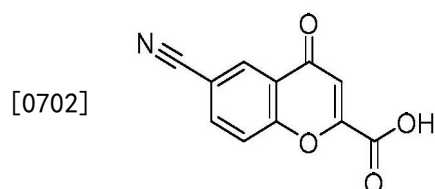
[0697] 用于制备预备化合物20:5-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸的过程bb。



[0699] 将溶于乙酸(2.6mL)和48%的溴化氢(HBr)(1.4mL)的5-甲氧基-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯(200mg, 0.81mmol)的混合物在95℃下搅拌4h。在混合物冷却至室温后,用DCM萃取水相,干燥并浓缩有机相,得到所需的5-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸(113mg, 0.55mmol),产率68%。将该粗酸性制品用于下一步。LC-MS (ESI) 分析结果与所需酸性产物一致。LC-MS (ESI),  $m/z$  207  $[M+H]^+$ 。

[0700] 用于方案1和1A的步骤2中的变化c的一般过程。

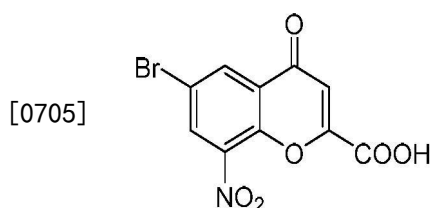
[0701] 用于制备预备化合物21:6-氰基-4-氧代-色烯-2-甲酸的过程c。



[0703] 将含水(4mL)的氢氧化锂(LiOH)(168mg, 4mmol)溶液添加到含THF(7mL)的6-氰基-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯(243mg, 1mmol)溶液中,反应在室温下搅拌5分钟。LC-MS (ESI) 分析结果显示起始羧酸盐完全转化为所需酸。蒸发溶剂(THF),用HCl 2N酸化产生的水溶液。过滤掉沉淀物,生成6-氰基-4-氧代-色烯-2-甲酸(64mg, 0.3mmol),产率27%。不需进一步

纯化酸,LC-MS (ESI) 分析结果与所需产物一致。LC-MS (ESI) ,m/z 216[M+H]<sup>+</sup>。

[0704] 用于制备预备化合物21A:6-溴-8-氮-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸的过程c。



[0706] 将氢氧化钠(140mg,3.51mmol)添加到溶于甲醇(8mL)和水(2mL)中的6-溴-8-氮-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯溶液(800mg,2.34mmol)中,混合物在25℃下搅拌1h。移除溶剂,用2N HCl酸化剩余物。然后用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物。分离并减压蒸发有机层,生成黄色固体(650mg,产率88%)。LC-MS (ESI) ,m/z 314,316[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.78-8.77(d,J=2.4Hz,1H),8.43-8.42(d,J=2.4Hz,1H),7.07(s,1H)。

[0707] 用于方案1和1A的步骤3中氨基化d的一般过程,以便从通式(III)的中间化合物提供通式(I)示范性化合物。

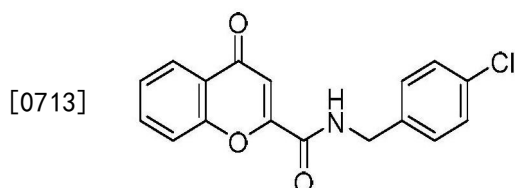
[0708] 示范性方法1:

[0709] 将4-氧代-色烯-2-甲酸或可替代的相应取代后的4-氧代-色烯-2-甲酸的(2.7mmol)溶于DMF(4mL)中,并添加二异丙基乙胺(DIPEA)(346mg,2.7mmol)。接着,用冰浴将反应混合物冷却至0℃,然后添加含干燥的DCM(4mL)的PyBOP(1.4g,2.7mmol)溶液。得到的混合物在0℃下搅拌20分钟,接着添加合适的胺以生成所需产物(2.7mmol),添加,反应在室温下搅拌4至12h。在溶剂蒸发后,通过快速色谱柱层析(使用可从美国内布拉斯加州林肯市Teledyne ISCO购买的Redisep®正相一次性二氧化硅快速柱)纯化粗制品,用含庚烷的乙酸乙酯洗脱。浓缩干燥所需馏分,生成所需产物。化合物通过甲醇再次沉淀,进一步纯化。

[0710] 为了避免疑义,下文实施例中,当使用快速柱层析,并使用Redisep®来描述设备时,这意味着使用的是可商业上从美国内布拉斯加州林肯市购买的Redisep®正相一次性二氧化硅快速柱。

[0711] 实施例根据用于方案1和1A的步骤3中的变化d的一般过程制备下列其它示范性化合物:

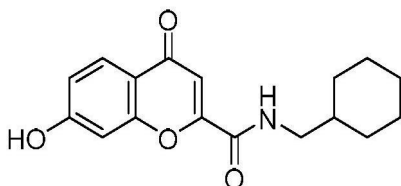
[0712] 实施例3:23-N-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[0714] 通过快速柱层析纯化化合物,用含庚烷的40%乙酸乙酯洗涤,产率63%。LC-MS (ESI) ,m/z 314[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.73(t,J=6.0Hz,1H),8.07(dd,J=1.5,8.0Hz,1H),7.93-7.88(m,1H),7.73(d,J=8.3Hz,1H),7.55(dd,J=7.6,7.6Hz,1H),7.42-7.39(m,4H),6.87(s,1H),4.52(d,J=6.1Hz,2H)。

[0715] 实施例4:N-(环己基甲基)-7-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

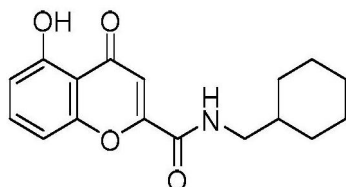
[0716]



[0717] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含庚烷的40%乙酸乙酯洗涤,产率56%。LC-MS (ESI),  $m/z$  302  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.04 (t,  $J=6.0$ Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.18-3.12, 1.73-1.68 (m, 4H), 1.57 (d,  $J=7.9$ Hz, 2H), 1.18 (s, 4H), 0.95 (s, 2H)。

[0718] 实施例5:N-(环己基甲基)-5-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

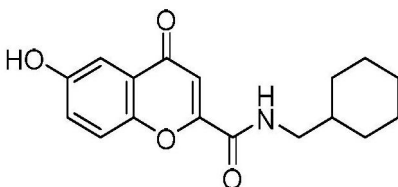
[0719]



[0720] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含庚烷的30%乙酸乙酯洗涤,产率81%。LC-MS (ESI),  $m/z$  302  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  12.29 (s, 1H), 9.15 (t,  $J=5.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J=8.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 3.15 (dd,  $J=6.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.73-1.68 (m, 4H), 1.58 (dd,  $J=3.7, 7.3$ Hz, 2H), 1.18-1.16 (m, 3H), 0.97 (d,  $J=11.7$ Hz, 2H)。

[0721] 实施例6:N-(环己基甲基)-6-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

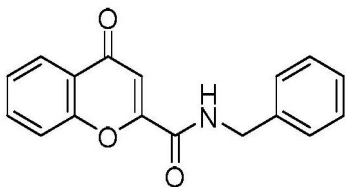
[0722]



[0723] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含庚烷的55%乙酸乙酯洗涤。通过甲醇再次沉淀进一步纯化化合物,生成所需色烯-2-甲酰胺,产率31%。LC-MS (ESI),  $m/z$  302  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.13 (s, 1H), 9.04 (t,  $J=5.9$ Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.15 (dd,  $J=6.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 3H), 0.98-0.90 (m, 2H)。

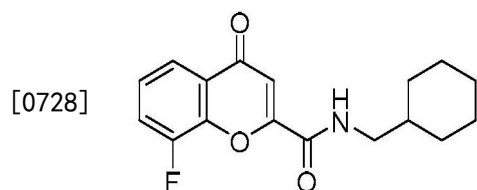
[0724] 实施例7:N-苯基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

[0725]



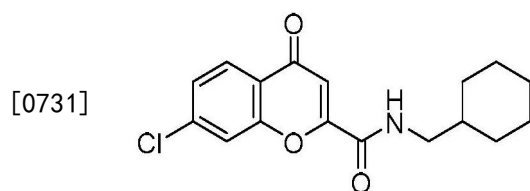
[0726] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含庚烷的40%乙酸乙酯洗涤,产率15%。LC-MS (ESI),  $m/z$  280  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.71 (t,  $J=5.9$ Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J=1.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.74 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J=7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.37-7.36 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 4.53 (d,  $J=6.1$ Hz, 2H)。

[0727] 实施例8:N-(环己基甲基)-8-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



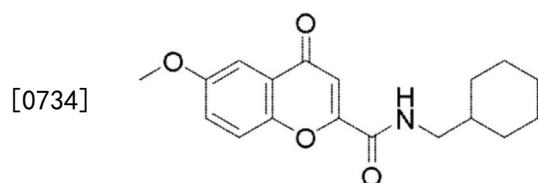
[0729] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含庚烷的30%乙酸乙酯洗涤,产率27%。LC-MS (ESI),  $m/z$  304  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.92 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.15 (dd,  $J=6.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.21 (d,  $J=16.9$ Hz, 4H), 0.95 (s, 3H)。

[0730] 实施例9:7-氯-N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



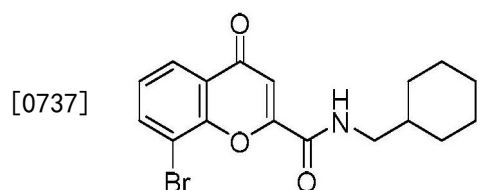
[0732] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含庚烷的25%乙酸乙酯洗涤,产率56%。LC-MS (ESI),  $m/z$  320  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.04 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J=1.9, 8.6$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.16 (dd,  $J=6.5, 6.5$ Hz, 2H), 2.51 (s, 5H), 1.71 (s, 6H)。

[0733] 实施例10:N-(环己基甲基)-6-甲氧基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[0735] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含庚烷的25%乙酸乙酯洗涤,产率23%。LC-MS (ESI),  $m/z$  316  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.08 (t,  $J=6.0$ Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J=3.1, 9.2$ Hz, 1H), 7.42 (d,  $J=3.1$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.15 (dd,  $J=6.6, 6.6$ Hz, 2H), 1.70-1.68 (m, 4H), 1.59 (t,  $J=3.6$ Hz, 2H), 1.19-1.16 (m, 3H), 0.94 (d,  $J=10.5$ Hz, 2H)。

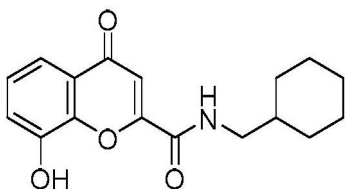
[0736] 实施例11:8-溴-N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[0738] 通过快速柱层析纯化化合物,用含庚烷的25%乙酸乙酯洗涤,产率55%。LC-MS (ESI)  $m/z$  365  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.55 (t,  $J=5.7$ Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J=7.8, 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.17 (dd,  $J=6.4, 6.4$ Hz, 2H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.26-1.13 (m, 3H), 1.01-0.92 (m, 2H)。

[0739] 实施例12:N-(环己基甲基)-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

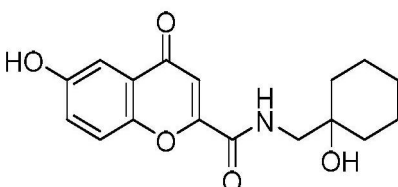
[0740]



[0741] 通过快速柱层析纯化化合物,用含庚烷的45%乙酸乙酯洗涤,产率11%。LC-MS (ESI),  $m/z$  302  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.32-10.29 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J=1.7, 7.6$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.20 (dd,  $J=6.6, 6.6$ Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 4H), 1.00-0.93 (m, 2H)。

[0742] 实施例13:6-羟基-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

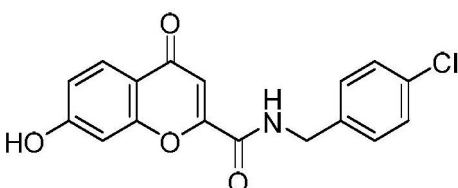
[0743]



[0744] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含庚烷的65%至80%的乙酸乙酯洗涤,并通过制备型HPLC、酸法、含水的5-95%乙腈进一步纯化,产率24%。LC-MS (ESI),  $m/z$  318  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.14 (s, 1H), 8.67 (t,  $J=6.1$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.29 (d,  $J=6.2$ Hz, 2H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.42-1.35 (m, 4H)。

[0745] 实施例14:N-[(4-氯苯基)甲基]-7-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

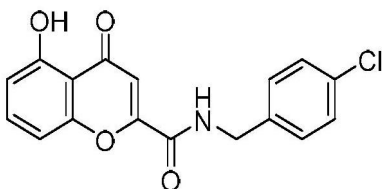
[0746]



[0747] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含庚烷的40%乙酸乙酯洗涤,产率56%。LC-MS (ESI),  $m/z$  330  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.66 (t,  $J=5.9$ Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.50 (d,  $J=6.1$ Hz, 2H)。

[0748] 实施例15:N-[(4-氯苯基)甲基]-5-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

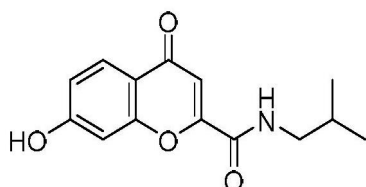
[0749]



[0750] 通过快速柱层析纯化化合物,用含庚烷的40%的乙酸乙酯洗涤,产率53%。LC-MS (ESI),  $m/z$  330  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  12.27 (s, 1H), 9.75 (d,  $J=5.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J=8.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.16 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 4.51 (d,  $J=6.1$ Hz, 2H)。

[0751] 实施例16:7-羟基-N-异丁基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

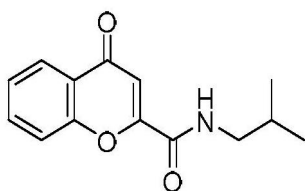
[0752]



[0753] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含庚烷的65%乙酸乙酯洗涤,然后通过制备型HPLC、酸法、含水的5-95%乙腈进一步纯化,得到所需产物,产率17%。LC-MS (ESI),  $m/z$  262  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.05-11.05 (m, 1H), 9.06 (t,  $J=5.8$ Hz, 1H), 7.88 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.12 (dd,  $J=6.6, 6.6$ Hz, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 0.91 (d,  $J=6.7$ Hz, 6H)。

[0754] 实施例17:N-异丁基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

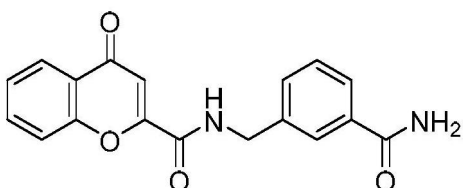
[0755]



[0756] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含庚烷的40%乙酸乙酯洗涤,产率23%。LC-MS (ESI),  $m/z$  246  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.14-9.11 (m, 1H), 8.06 (dd,  $J=1.7, 8.0$ Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.76 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.14 (dd,  $J=6.6, 6.6$ Hz, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 0.92 (d,  $J=6.7$ Hz, 6H)。

[0757] 实施例18:N-[(3-氨基甲酰苯基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

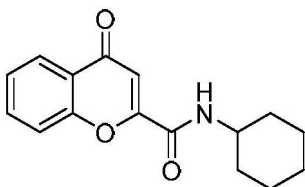
[0758]



[0759] 通过快速色谱柱层析纯化化合物,用含DCM的2%甲醇洗涤,然后用DCM再次沉淀进行进一步纯化,产率14%。LC-MS (ESI),  $m/z$  323  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.74 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J=1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.57 (d,  $J=6.1$ Hz, 2H)。

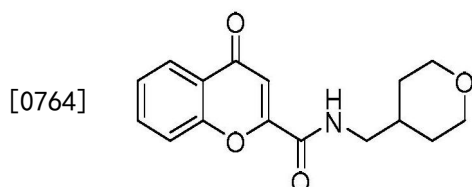
[0760] 实施例19:N-环己基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

[0761]



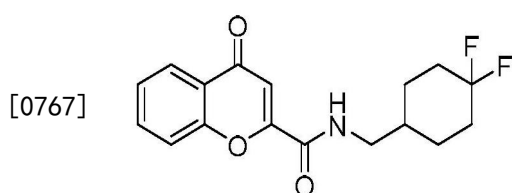
[0762] 使用5-50%方法,将含0.1% $NH_3$ 的水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)来纯化产物,产率44%。 $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.24 (dd,  $J=1.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.56 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.75 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.51-1.23 (m, 5H)。LC-MS (ESI),  $m/z$  272  $[M+H]^+$ 。

[0763] 实施例20:4-氧代-N-(四氢吡喃-4-基甲基)色烯-2-甲酰胺。



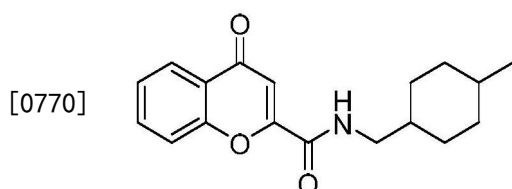
[0765] 使用5-50%方法,将含0.1%甲酸的水和乙腈中作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)来纯化产物。然后使用5-40%方法,将含0.1%甲酸的水和乙腈中作为洗脱液,通过质量导向自动制备仪(MDA,沃特世公司)进一步纯化产物。获得的纯化产物产率为3%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.26 (dd, J=1.7, 7.9Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.04 (dd, J=3.6, 10.9Hz, 2H), 3.46-3.40 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.72 (dd, J=1.8, 13.0Hz, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H)。LC-MS (ESI), m/z 288 (M+H)<sup>+</sup>。

[0766] 实施例21:N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



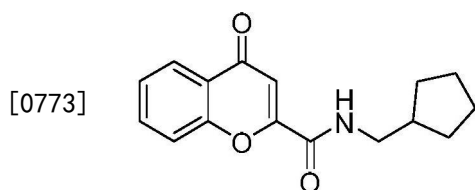
[0768] 使用5-50%方法,将含0.1%NH<sub>3</sub>的水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)来纯化产物。获得的纯化产物产率为17%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.25 (dd, J=1.4, 7.9Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.45 (dd, J=6.6, 6.6Hz, 2H), 2.20-1.69 (m, 7H), 1.47-1.37 (m, 2H)。LC-MS (ESI), m/z 322 (M+H)<sup>+</sup>。

[0769] 实施例22:N-[(4-甲基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[0771] 使用5-50%方法,将含0.1%NH<sub>3</sub>的水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)纯化产物。获得的纯化产物产率为45%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ9.10 (dd, J=5.7, 5.7Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.7, 7.9Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.75 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 6.83 (d, J=1.7Hz, 1H), 3.16 (dd, J=6.5, 6.5Hz, 2H), 1.82-1.65 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 3H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.03-0.89 (m, 3H), 0.86 (d, J=6.7Hz, 3H)。LC-MS (ESI), m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>。

[0772] 实施例23:N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

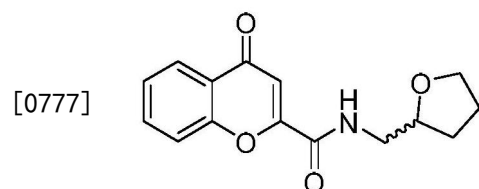


[0774] 使用5-50%方法,将含0.1%NH<sub>3</sub>的水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)来纯化产物。获得的纯化产物产率为34%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ9.14 (t, J=5.7Hz,

1H), 8.06 (dd, J=1.4, 8.0Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.76 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.24 (dd, J=6.0, 7.3Hz, 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.74-1.48 (m, 6H), 1.32-1.23 (m, 2H)。LC-MS (ESI), m/z 272 (M+H)<sup>+</sup>。

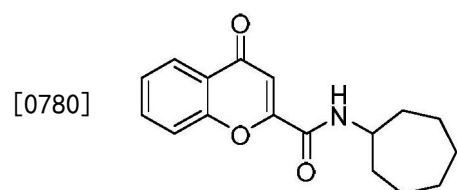
[0775] 通过类似的化学过程,从合适的起始材料制备1-羟基类似物、N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺、实施例23A。

[0776] 实施例24:4-氧代-N-(四氢呋喃-2-基甲基)色烯-2-甲酰胺。



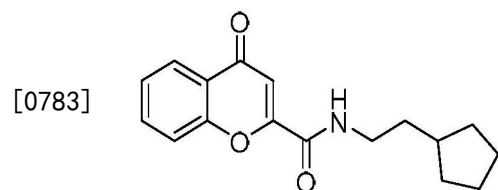
[0778] 使用5-50%方法,将含0.1%NH<sub>3</sub>的水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)来纯化产物。获得的纯化产物的产率为7%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.24 (dd, J=1.4, 7.9Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.56 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.12 (ddd, J=3.1, 7.3, 14.6Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.64 (ddd, J=7.6, 12.3, 15.8Hz, 1H)。LC-MS (ESI), m/z 274 (M+H)<sup>+</sup>。

[0779] 实施例25:N-环己基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[0781] 使用5-50%方法,将含0.1%NH<sub>3</sub>的水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)纯化产物。获得的纯化产物的产率为9%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.25 (dd, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.78 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.75-1.58 (m, 10H)。LC-MS (ESI), m/z 286 (M+H)<sup>+</sup>。

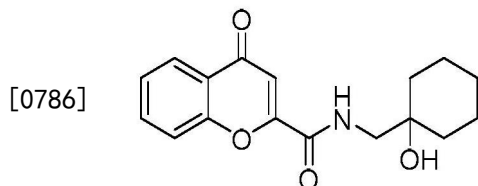
[0782] 实施例26:N-(2-环己基乙基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[0784] 使用5-95%方法,将含0.1%NH<sub>3</sub>的水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)来纯化产物。获得的纯化产物的产率为13%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.25 (dd, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90-6.90 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 5H), 1.25-1.15 (m, 2H)。LC-MS (ESI), m/z 286 (M+H)<sup>+</sup>。

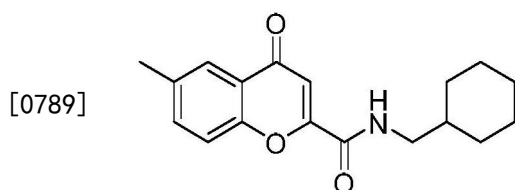
[0785] 实施例27:N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。





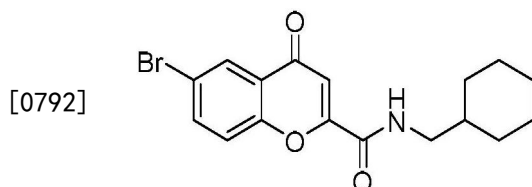
[0787] 使用12g二氧化硅管(Redisep®),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析纯化产物。应用下列纯化梯度:3分钟保持A液,用18分钟转变至100%B液,3分钟保持100%B液。获得的纯化产物的产率为45%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (dd, J=1.7, 7.9Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.52 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 3.54 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.67-1.52 (m, 9H), 1.42-1.34 (m, 1H)。LC-MS (ESI), m/z 302 (M+H)<sup>+</sup>。

[0788] 实施例28:N-(环己基甲基)-6-甲基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



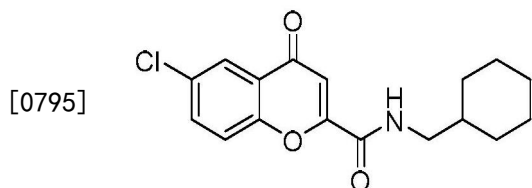
[0790] 使用12g二氧化硅管(Redisep®),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析纯化产物。应用下列纯化梯度:3分钟保持A液,用18分钟转变至70%B液,3分钟保持70%B液。获得纯化产物的产率为32%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.45 (dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.73-1.53 (m, 5H), 1.23-1.06 (m, 4H), 0.99-0.78 (m, 2H)。LC-MS (ESI), m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>。

[0791] 实施例29:6-溴-N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[0793] 使用12g二氧化硅管(Redisep®),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析纯化产物。应用下列纯化梯度:保持A液3分钟,用18分钟转变至100%B液18分钟,保持100%B液3分钟。获得纯化产物的产率为29%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.37 (dd, J=6.6, 6.6Hz, 2H), 1.83-1.64 (m, 6H), 1.32-1.20 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 2H)。LC-MS (ESI), m/z 363 and 366 (M+H)<sup>+</sup>。

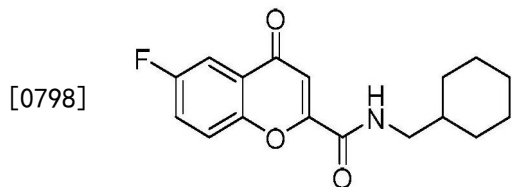
[0794] 实施例30:6-氯-N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[0796] 使用12g二氧化硅管(Redisep®),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析

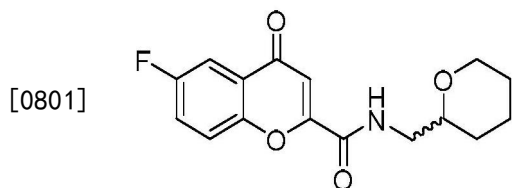
纯化产物。应用下列纯化梯度：保持A液3分钟，用18分钟转变至100%B液，保持100%B液3分钟。获得的纯化产物的产率为31%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.71 (dd, J=2.7, 8.9Hz, 1H), 7.53 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.37 (dd, J=6.6, 6.6Hz, 2H), 1.84-1.64 (m, 6H), 1.33-1.20 (m, 3H), 1.10-1.01 (m, 2H)。

[0797] 实施例31:N-(环己基甲基)-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



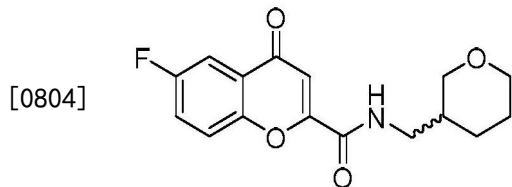
[0799] 使用12g二氧化硅管(Redisep®),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析纯化产物。产物从甲醇和DMSO的混合物中沉淀析出。获得的纯化产物的产率为10%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.87 (dd, J=3.1, 8.1Hz, 1H), 7.56 (dd, J=4.1, 9.2Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=3.1, 7.4, 9.2Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.36 (dd, J=6.6, 6.6Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.33-1.18 (m, 3H), 1.08-0.99 (m, 2H)。LC-MS (ESI), m/z 304 (M+H)<sup>+</sup>。

[0800] 实施例32:6-氟-4-氧代-N-(四氢吡喃-2-基甲基)色烯-2-甲酰胺。



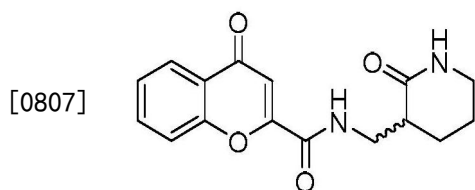
[0802] 使用12g二氧化硅管(Redisep®),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析纯化产物。应用下列纯化梯度：保持A液3分钟，用18分钟转变至100%B液，保持100%B液3分钟。获得的纯化产物的产率为21%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.81 (dd, J=3.1, 8.1Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.43 (ddd, J=3.1, 7.5, 9.2Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.75 (ddd, J=3.1, 7.2, 13.9Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.22 (ddd, J=4.4, 8.4, 13.9Hz, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.36-1.20 (m, 1H)。LC-MS (ESI), m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>。

[0803] 实施例33:6-氟-4-氧代-N-(四氢吡喃-3-基甲基)色烯-2-甲酰胺。



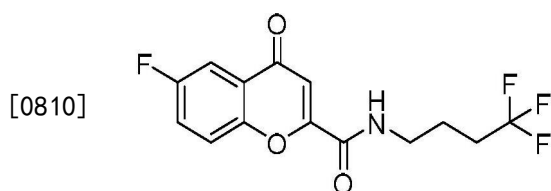
[0805] 使用12g二氧化硅管(Redisep®),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析纯化产物。应用下列纯化梯度：保持A液3分钟，用18分钟转变至100%B液18分钟，保持100%B液3分钟。获得的纯化产物的产率为70%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ9.15 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 7.84-7.73 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.36 (dd, J=2.7, 10.6Hz, 1H), 3.23-3.13 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.61 (ddd, J=3.9, 7.5, 17.2Hz, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.32-1.17 (m, 1H)。LC-MS (ESI), m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>。

[0806] 实施例34:6-氟-4-氧代-N-[(2-氧代-3-哌啶基)甲基]色烯-2-甲酰胺。



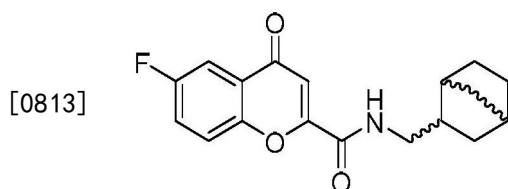
[0808] 使用5-40%方法,将0.1%NH<sub>3</sub>的水溶液和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)纯化产物。获得的纯化产物的产率为39%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ9.19-9.16 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.44 (ddd, J=7.2, 9.0, 13.2Hz, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H)。LC-MS (ESI), m/z 319 (M+H)<sup>+</sup>。

[0809] 实施例35:6-氟-4-氧代-N-(4,4,4-三氟丁基)色烯-2-羧酰胺。



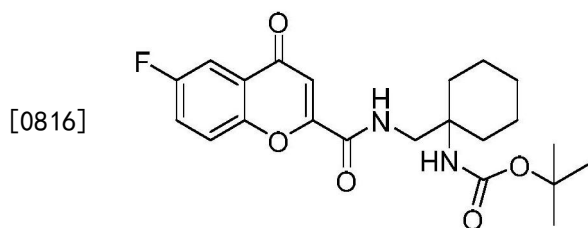
[0811] 使用12g二氧化硅管(Redisep®),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析纯化产物。应用下列纯化梯度:保持A液3分钟,用18分钟转变至100%B液18分钟,保持100%B液3分钟。获得的纯化产物的产率为33%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ9.21 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.43-3.31 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H)。LC-MS (ESI), m/z 318 (M+H)<sup>+</sup>。

[0812] 实施例36:6-氟-N-(降莰烷-2-基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



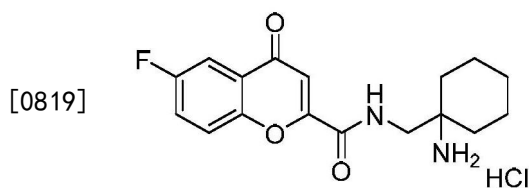
[0814] 使用12g二氧化硅管(Redisep®),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析纯化产物。应用下列纯化梯度:保持A液3分钟,用18分钟转变至100%B液,保持100%B液3分钟。获得的纯化产物的产率为54%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ9.18 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 2.11 (d, J=3.2Hz, 1H), 1.79-1.59 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 3H)。LC-MS (ESI), m/z 316 (M+H)<sup>+</sup>。

[0815] 实施例37:N-[1-[[ (6-氟-4-氧代-色烯-2-羰基)氨基]-甲基]环己基]氨基甲酸叔丁酯



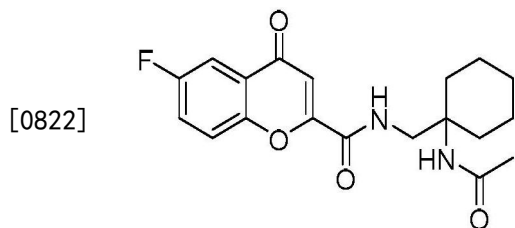
[0817] 用12g二氧化硅管(Redisep®),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析纯化产物。应用下列纯化梯度:保持A液3分钟,用18分钟转变至100%B液,保持100%B液3分钟。获得的纯化产物的产率为71%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  8.96-8.92 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 3.47 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.10 (d, J=12.2Hz, 2H), 1.41 (s, 13H), 1.32-1.18 (m, 4H)。LC-MS (ESI), m/z 319 (M+H-t-BuCO)<sup>+</sup>。

[0818] 实施例38:N-[(1-氨基环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺盐酸盐。



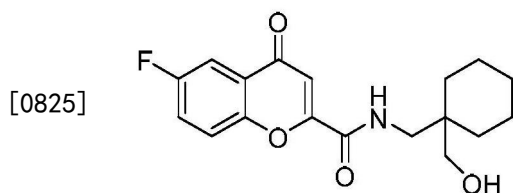
[0820] N-[1-[[ (6-氟-4-氧代-色烯-2-羰基) 氨基] 甲基] 环己基] 氨基甲酸叔丁酯 (277mg, 0.63mmol) 在室温下溶解在含二恶烷 (3.14mL, 12.58mmol) 的4M氯化氢溶液中, 得到澄清溶液。反应混合物在室温下搅拌4h, 形成白色沉淀物。在减压下移除溶剂。得到的残留物悬浮于乙腈 (20mL) 中, 并在减压下移除溶剂, 获得灰白色固体, 即N-[(1-氨基环己基) 甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺盐酸盐 (230mg, 产率98%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  9.53 (dd, J=6.2, 6.2Hz, 1H), 8.14 (s, 3H), 8.00 (dd, J=4.3, 9.2Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.76 (dd, J=3.2, 8.2Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 1.73 (dd, J=5.3, 11.4Hz, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.53-1.48 (m, 3H), 1.35-1.28 (m, 1H)。LC-MS (ESI), m/z 319 (M+H)<sup>+</sup>。

[0821] 实施例39:N-[(1-氨基环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺盐酸盐。



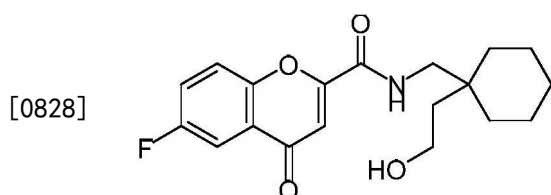
[0823] 将乙酰氯 (0.03mL, 0.42mmol) 添加到含DCM (5mL) 的N-[(1-氨基环己基) 甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺盐酸盐 (72mg, 0.19mmol) 和二异丙基乙胺溶液 (50mg, 0.39mmol) 溶液中。反应在室温下过夜搅拌。用碳酸氢钠饱和水溶液淬灭反应, 用DCM萃取。分离有机相并用硫酸镁干燥。减压移除溶剂。使用5-50%方法, 将含0.1%NH<sub>3</sub>的水和乙腈中作为洗脱液。蒸发 (Genevac) 含产物的部分, 然后合在一起获得需要的为白色固体的N-[(1-乙酰氨基环己基) 甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺 (25mg, 产率34%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  9.27-9.24 (m, 1H), 7.86-7.44 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.56 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.09 (d, J=13.4Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.53-1.28 (m, 7H), 1.23-1.19 (m, 1H)。LC-MS (ESI), m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>。

[0824] 实施例40:6-氟-N-[[1-(羟甲基)环己基]甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



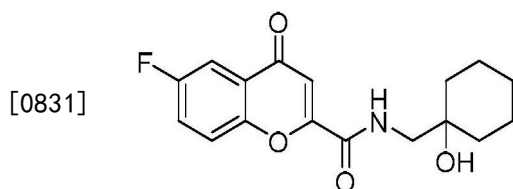
[0826] 用12g二氧化硅管(Redisep®),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析纯化产物。应用下列纯化梯度:保持A液3分钟,用18分钟转变至100%B液,保持100%B液3分钟。获得的纯化产物的产率为56%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  8.86 (t, J=6.1Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.70 (t, J=5.7Hz, 1H), 3.34-3.32 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 12H)。LC-MS (ESI), m/z 334 (M+H)<sup>+</sup>。

[0827] 实施例40A:6-氟-N-((1-(2-羟乙基)环己基)甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[0829] 通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus ODS-AQ 150\*305um;流动相:[水(0.1%TFA)-乙腈];B%:35%-65%,11分钟)纯化产物,产率50%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.14 (s, 1H), 7.84-7.73 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.58-3.58 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 1.53-1.31 (m, 12H)。LC-MS (ESI), m/z 348 (M+H)<sup>+</sup>。

[0830] 实施例41:6-氟-N[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

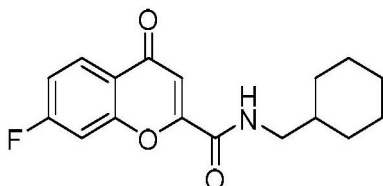


[0832] 用12g二氧化硅管(Redisep®)一次性正常相的二氧化硅快速柱,其可从美国内布拉斯加州林肯市的Teledyne ISCO购买),将庚烷(A)和乙酸乙酯(B)作为溶剂,通过柱层析纯化产物。应用下列纯化梯度:保持A液3分钟,用11分钟转变至50%B液,保持50%B液3分钟。将包含产物的样品集合一起以获得黄色固体粗制产物(260mg)。使用5-50%方法,将含0.1%NH<sub>3</sub>的水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)进一步纯化产物,产率21%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.83 (dd, J=3.1, 7.9Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.46 (ddd, J=3.1, 7.5, 9.2Hz, 1H), 7.37 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.54 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 9H), 1.41-1.34 (m, 1H)。LC-MS (ESI), 320 (M+H)<sup>+</sup>。

[0833] 使用类似的化学方法,从合适的起始原料制备相应的4-氟-环己烯-3-烯基类似物、1-羟基类似物、6-氟-N-[(1-羟基-4-氟-环己烯-3-烯基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺、实施例41A。

[0834] 实施例42:N-(环己基甲基)-7-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

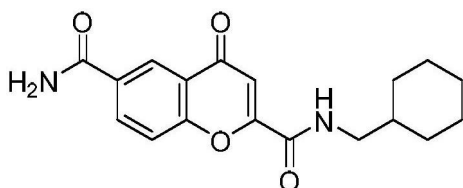
[0835]



[0836] 用5-50%方法,将0.1% $\text{NH}_3$ 水溶液和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)纯化产物。获得的纯化产物的产率为42%。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (dd,  $J=6.3$ , 8.9Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.37 (dd,  $J=6.6$ , 6.6Hz, 2H), 1.85-1.63 (m, 6H), 1.34-1.20 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 2H)。LC-MS (ESI),  $m/z$  304 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0837] 实施例43:N2-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2,6-二甲酰胺。

[0838]



[0839] 将6-氨基甲酰-4-氧代-色烯-2-甲酸 (208mg, 0.8920mmol) 悬浮于乙腈 (2mL), 并添加二异丙基乙胺 (115mg, 0.9mmol)。然后用冰浴将反应混合物冷却至0℃, 然后加入含DCM (2ML) 的PyBOP (464mg, 0.9mmol) 溶液。混合物在0℃下搅拌30分钟, 接着添加环己甲胺 (101mg, 0.9mmol), 反应在室温下搅拌4h。在溶剂蒸发后, 将粗制物溶于甲醇中, 过滤白色沉淀物, 得到所需产物, 即N2-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2,6-二甲酰胺 (140mg, 0.4mmol), 产率45%。LC-MS (ESI),  $m/z$  329 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.13 (dd,  $J=5.8$ , 5.8Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 2H), 7.80 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.17 (dd,  $J=6.5$ , 6.5Hz, 2H), 1.74-1.64 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 3H), 0.96 (dd,  $J=11.6$ , 11.6Hz, 2H)。

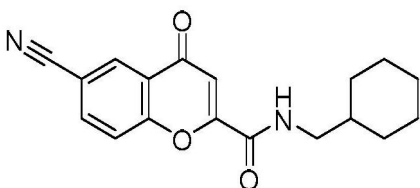
[0840] 用于方案1和1A的步骤3中的氨化作用e的一般过程, 用于从通式(III)中间化合物提供通式(I)实施例化合物。

[0841] 将4-氧代-色烯-2甲酸或可替代的相应的取代后4-氧代-色烯-2甲酸 (0.62mmol) 悬浮于干燥DCM (2mL) 中, 添加含DCM的草酰氯 (99mg, 1.2eq., 0.78mmol) 和一滴DMF。10分钟后, 将具有所需- $\text{R}^7$ 官能性的选定胺溶液 (1.1eq., 0.68mmol) 以及溶于DCM (1mL) 中的 $\text{Et}_3\text{N}$ 溶液 (94mg, 1.5eq., 0.93mmol) 添加到反应混合物中, 并且反应在室温、 $\text{N}_2$ 下搅拌2h。之后反应混合物用水稀释, 并用DCM萃取, 得到粗制物, 对每个实施例用具有合适溶剂条件的Redisep®柱, 以溶于庚烷的乙酸乙酯作为洗脱液, 通过快速柱层析纯化粗制物。所需部分浓缩干燥, 得到所需产物。

[0842] 根据上述通用过程e制备下列式(I)的示范性化合物:

[0843] 实施例43A:6-氰基-N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

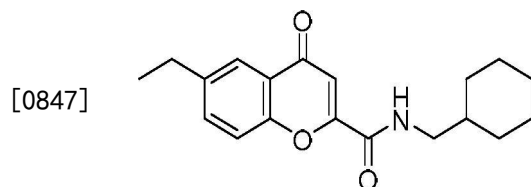
[0844]



[0845] 用含庚烷的45%乙酸乙酯洗脱, 通过快速柱层析纯化化合物, 生成所需色烯-2-甲

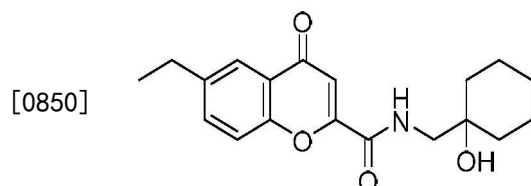
酰胺,产率24%。LC-MS (ESI),  $m/z$  311  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  9.14 (t,  $J=5.9$ Hz, 1H), 8.47 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J=2.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.91 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.17 (dd,  $J=6.6, 6.6$ Hz, 2H), 1.74-1.67 (m, 4H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H)。

[0846] 实施例44:N-(环己基甲基)-6-乙基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



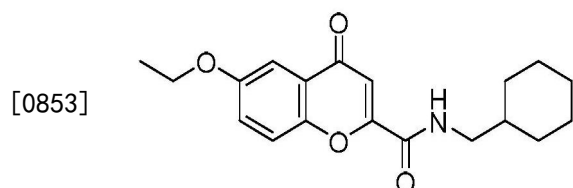
[0848] 用含庚烷的30%乙酸乙酯洗脱,通过快速柱层析纯化化合物,生成所需色烯-2-甲酰胺,产率57%。LC-MS (ESI),  $m/z$  314  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  9.08 (t,  $J=5.7$ Hz, 1H), 7.86 (d,  $J=2.1$ Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J=2.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.16 (dd,  $J=6.5, 6.5$ Hz, 2H), 2.76 (q,  $J=7.6$ Hz, 2H), 1.74-1.68 (m, 3H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 7H), 0.98-0.90 (m, 2H)。

[0849] 实施例45:6-乙基-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



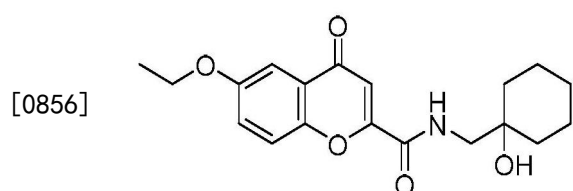
[0851] 用含庚烷的50%乙酸乙酯洗脱,通过快速柱层析纯化化合物,生成所需色烯-2-甲酰胺,产率44%。LC-MS (ESI),  $m/z$  330  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  8.70 (t,  $J=5.6$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.77 (q,  $J=7.6$ Hz, 2H), 1.57 (dd,  $J=11.2, 11.2$ Hz, 2H), 1.49-1.34 (m, 8H), 1.24 (t,  $J=7.6$ Hz, 3H)。

[0852] 实施例46:N-(环己基甲基)-6-乙氧基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



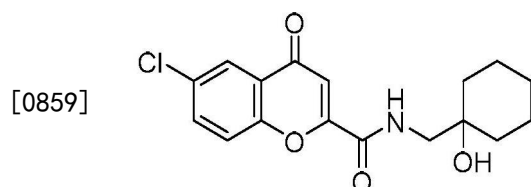
[0854] 用含庚烷的30%乙酸乙酯洗脱,通过快速柱层析纯化化合物,生成所需的色烯-2-甲酰胺,产率54%。LC-MS (ESI),  $m/z$  330  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  9.07 (t,  $J=5.6$ Hz, 1H), 7.70 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J=3.1, 9.2$ Hz, 1H), 7.40 (d,  $J=3.1$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.15 (q,  $J=6.9$ Hz, 2H), 3.16 (dd,  $J=6.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 4H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.38 (t,  $J=6.9$ Hz, 3H), 1.25-1.14 (m, 3H), 0.98-0.91 (m, 2H)。

[0855] 实施例47:6-乙氧基-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



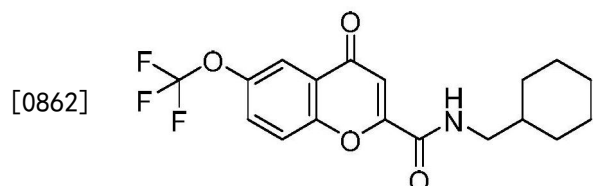
[0857] 用含庚烷的50%乙酸乙酯洗脱,通过快速柱层析纯化化合物,生成所需色烯-2-甲酰胺,产率41%。LC-MS (ESI),  $m/z$  346  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  8.70 (t,  $J=5.7$ Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=3.1, 9.2$ Hz, 1H), 7.40 (d,  $J=3.1$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.15 (q,  $J=7.0$ Hz, 2H), 3.30 (d,  $J=6.4$ Hz, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 5H), 1.40-1.35 (m, 5H), 1.23-1.20 (m, 1H)。

[0858] 实施例48: 6-氯-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



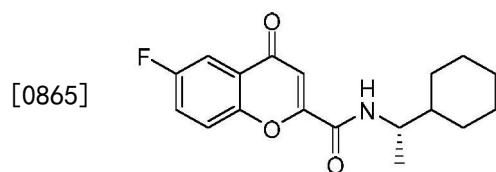
[0860] 用含庚烷的50%乙酸乙酯洗脱,通过快速柱层析纯化化合物,生成所需色烯-2-甲酰胺,产率35%。LC-MS (ESI),  $m/z$  336  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  8.78-8.75 (m, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.85 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.50-1.34 (m, 7H), 1.25-1.20 (m, 1H)。

[0861] 实施例49: N-(环己基甲基)-4-氧代-6-(三氟甲氧基)色烯-2-甲酰胺。



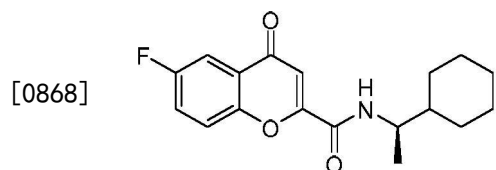
[0863] 用含庚烷的30%乙酸乙酯洗脱,通过快速柱层析纯化化合物,生成所需色烯-2-甲酰胺,产率53%。LC-MS (ESI),  $m/z$  370  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  9.14 (t,  $J=5.1$ Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 3.17 (dd,  $J=6.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.72 (t,  $J=13.4$ Hz, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.25-1.18 (m, 3H), 0.99-0.92 (m, 2H)。

[0864] 实施例49A: (S)-N-(1-环己基乙基)-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[0866] 首先通过制备型TLC (DCM/MeOH, 10/1) 纯化产物,然后通过快速柱层析 (0.1% 甲酸/水/ACN) 纯化产物,产率20%。LC-MS (ESI),  $m/z$  318  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.85-7.83 (d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.74-6.72 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 4.08-4.06 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 1.79-1.70 (m, 5H), 1.67 (m, 1H), 1.25-1.24 (m, 1H), 1.17-1.06 (m, 7H)。

[0867] 实施例49B: (R)-N-(1-环己基乙基)-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

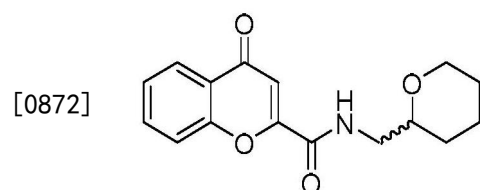




[0869] 首先通过制备型TLC (DCM/MeOH, 10/1) 纯化产物, 然后通过快速柱层析 (0.1% 甲酸/水/ACN) 纯化产物, 产率20%。LC-MS (ESI),  $m/z$  318  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.87-7.84 (m, 1H), 7.58-7.55 (d,  $t=4.6$ Hz, 1H), 7.47-7.46 (d,  $J=3.2$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.63-6.60 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.27-1.26 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 8H)。

[0870] 用于方案1和1A的步骤3中的氨化作用f的过程, 以便提供通式(I)的示范实施例性化合物。

[0871] 实施例50: 4-氧代-N-(四氢吡喃-2-基甲基)色烯-2-甲酰胺。



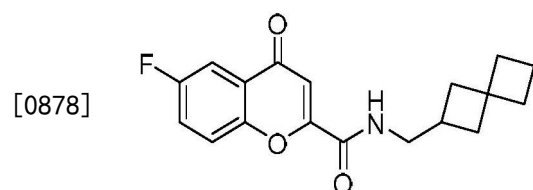
[0873] 将四氢吡喃-2-基甲胺 (80mg, 0.7mmol) 以及COMU (324mg, 0.8mmol) 添加到含乙腈的4-氧代-色烯-2-甲酸溶液 (120mg, 0.6mmol) 中。在室温下搅拌15分钟后, 逐滴添加二异丙基乙胺 (0.22mL, 1.33mmol), 在室温下反应搅拌进行5小时。然后反应物在DCM和水之间分层, 并通过分相器。使用5-50%方法, 将含0.1%  $NH_3$  的水和乙腈作为洗脱液, 通过制备型HPLC (吉尔森公司) 纯化产物。将包括产物的部分合在一起, 以获得灰白色固体, 即4-氧代-N-(四氢吡喃-2-基甲基)色烯-2-甲酰胺 (20mg, 产率10%)。  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.25 (dd,  $J=1.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.57 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.82 (ddd,  $J=2.9, 7.3, 13.9$ Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 1H)。LC-MS (ESI),  $m/z$  288  $(M+H)^+$ 。

[0874] 用于方案1和1A的步骤3中氨化作用g的一般过程, 以便从通式(III)中间化合物提供通式(I)的示范性化合物。

[0875] 将2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪 (CDMT) (101mg, 0.58mmol) 添加到含DCM (10mL) 的4-氧代-色烯-2-甲酸或相应的取代后的4-氧代-色烯-2-甲酸 (0.48mmol) 溶液中, 接着添加N-甲基吗啉 (NMO) (0.211mL, 1.92mmol), 将得到的混合物搅拌30分钟。然后, 添加一部分所需的胺, 该胺提供所需最终的式(I)化合物, 然后在室温下过夜搅拌混合物。然后用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 清洗混合物。分离有机相并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸干。将剩余物放入SPE柱, 该SPE柱包含可从瑞典乌普萨拉市的拜泰齐贸易有限公司 (Biotage AB) 购买的Isolute®SCX阳离子交换吸附剂 (2g), 然后用甲醇洗脱粗制物。减压下浓缩甲醇滤液, 通过制备型HPLC (吉尔森公司) 纯化产物。

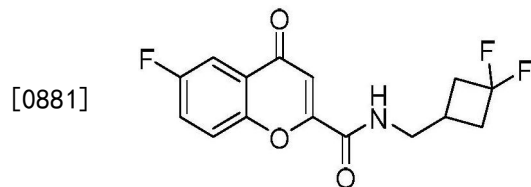
[0876] 实施例根据变化g的一般过程来制备下列其它示范性化合物:

[0877] 实施例50A: 6-氟-4-氧代-N-(螺[3.3]庚烷-2-基甲基)色烯-2-甲酰胺。



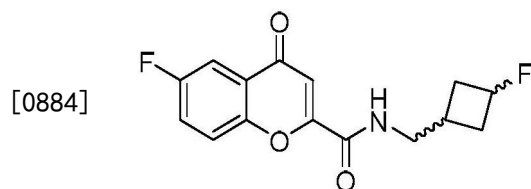
[0879] 使用5-50%方法,将含0.1%NH<sub>3</sub>的溶于水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)纯化产物。得到的所需纯化产物的产率为41%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 9.11 (dd, J=5.6, 5.6Hz, 1H), 7.83-7.72 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 3.30 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 4H)。LC-MS (ESI), m/z 316 (M+H)<sup>+</sup>。

[0880] 实施例51:N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



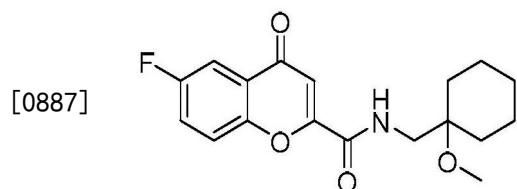
[0882] 使用5-50%方法,将含0.1%NH<sub>3</sub>的溶于水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)纯化产物。得到的所需纯化产物的产率为30%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 9.28 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.74 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.45 (dd, J=6.2, 6.2Hz, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 3H)。LC-MS (ESI), m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>。

[0883] 实施例52:6-氟-N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



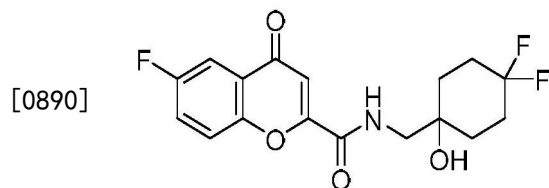
[0885] 使用5-95%方法,将含0.1%NH<sub>3</sub>的水和乙腈的作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)纯化产物。得到的所需纯化产物的产率为31%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 9.20 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.83-7.71 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 5.27-5.10 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 3H), 2.28-2.19 (m, 4H)。LC-MS (ESI), m/z 294 (M+H)<sup>+</sup>。

[0886] 实施例53:6-氟-N-[(1-甲氧基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



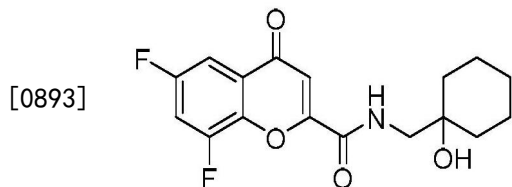
[0888] 使用5-60%方法,将含0.1%NH<sub>3</sub>的水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC(吉尔森公司)纯化产物。得到的所需纯化产物的产率为48%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 8.70 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.89 (dd, J=4.3, 9.2Hz, 1H), 7.82-7.71 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.70 (d, J=13.1Hz, 2H), 1.54-1.41 (m, 4H), 1.35-1.18 (m, 4H)。LC-MS (ESI), 334 (M+H)<sup>+</sup>。

[0889] 实施例54:N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-甲酰胺。



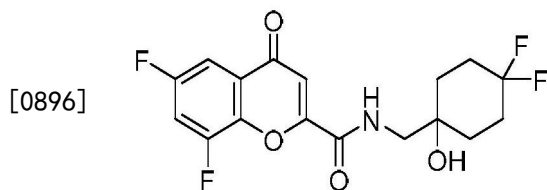
[0891] 使用5-50%方法,通过制备型HPLC纯化产物。得到的所需纯化产物的产率为37%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 8.99 (t, J=6.2Hz, 1H), 7.89-7.73 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.37 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.10-1.86 (m, 4H), 1.68-1.53 (m, 4H)。LC-MS (ESI), m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>。

[0892] 实施例55:6,8-二氟-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-色烯-甲酰胺。



[0894] 使用5-50%方法,将含0.1% HCO<sub>2</sub>H的溶于水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC纯化产物。得到的所需纯化产物的产率为25%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 8.43 (dd, J=5.9, 5.9Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.30 (d, J=6.3Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.47-1.32 (m, 8H), 1.27-1.17 (m, 1H)。LC-MS (ESI), m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>。

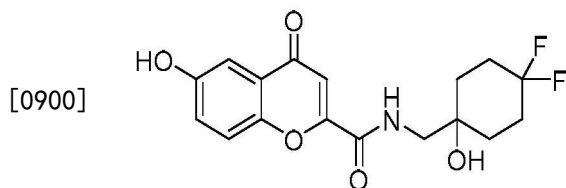
[0895] 实施例56:N-((4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)-6,8-二氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[0897] 使用5-50%方法,将含0.1% HCO<sub>2</sub>H的水和乙腈作为洗脱液,通过制备型HPLC纯化产物。得到的所需纯化产物的产率为23%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 8.70 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.68-1.51 (m, 4H)。LC-MS (ESI), m/z 374 (M+H)<sup>+</sup>。

[0898] 用于方案1和1A的步骤3氨化作用i的过程,以便提供通式(I)的示范性化合物。

[0899] 实施例57:N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-6-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[0901] 在室温下将HBTU (202mg, 0.5mmol) 添加到含DMF (5mL) 的6-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸 (100mg, 0.5mmol) 溶液中。得到的反应混合物在室温下搅拌1小时,生成活性酸溶液。将Et<sub>3</sub>N (0.081mL, 0.6mmol) 添加到从美国圣地亚哥ChemBridge公司购买的溶于DMF (1mL) 中的1-(氨甲基)-4,4-二氟-环己醇盐酸盐分层溶液中,并在室温下混合。在室温下将这个胺溶液添加到活性酸溶液中,反应混合物过夜搅拌。减压蒸发溶剂。得到的剩余物溶于DCM (20mL) 中,然后用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液 (5mL) 洗涤。分离有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,减压蒸干。用含0.1% NH<sub>3</sub>的水和乙腈洗脱,用5-50%方法,通过制备型HPLC纯化粗制产物。将含有产物的部

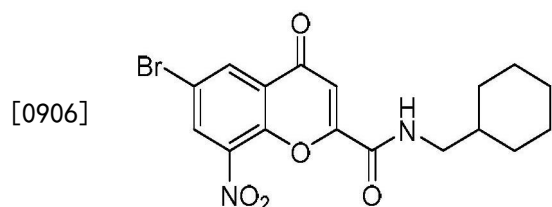
分合在一起。用含0.1% $\text{HCO}_2\text{H}$ 的水和乙腈洗脱,用5-50%方法,通过制备型HPLC(吉尔森公司)进一步纯化产物。将含有产物的部分合在一起,得到白色固体,即N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-6-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺(27mg,产率15%)。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO)  $\delta$ 10.17(s, 1H), 8.92(t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.65(d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 6.79(s, 1H), 4.80(s, 1H), 3.37-3.34(m, 2H), 2.10-1.88(m, 4H), 1.67-1.52(m, 4H)。LC-MS (ESI),  $m/z$  354 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0902] 用于方案1和1A的步骤3的氨化作用i的过程

[0903] 将环己基甲胺或相应的胺(1.2eq)、HATU(1.5eq)以及DIPEA(3eq)添加到含DMF(5mL)的色烯-4-氧代-色烯-2-甲酸溶液或相应的取代后的4-氧代-色烯-2-甲酸的(1eq)溶液中。反应混合物在室温下搅拌16h,然后用水(20mL)稀释,乙酸乙酯萃取( $2\times 20\text{mL}$ )。合并的有机层在减压下用硫酸钠干燥、过滤浓缩。通过柱层析纯化产物。

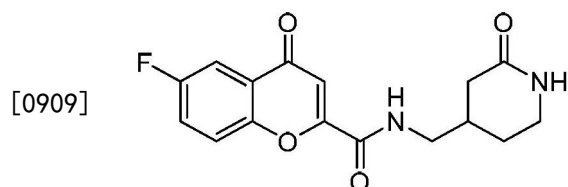
[0904] 根据步骤3的变化i制备下列化合物:

[0905] 实施例57A:6-溴-N-(环己基甲基)-8-氮-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



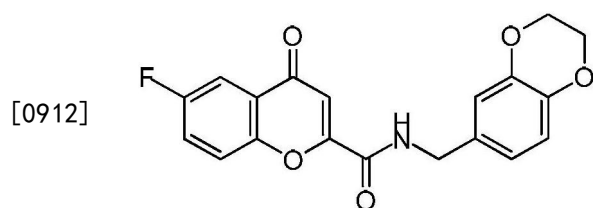
[0907] 通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯:5/1至3/1)纯化产物,产率50%。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.68-8.66(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.24(m, 1H), 3.4-3.37(m, 2H), 1.85-1.71(m, 6H), 1.33-1.04(m, 5H)。LC-MS (ESI),  $m/z$  408, 410 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0908] 实施例57B:6-氟-4-氧代-N-((2-氧代哌啶-4-基)甲基)-4H-色烯-2-甲酰胺。



[0910] 用制备型HPLC(TFA)然后用制备型HPLC(碱),通过柱层析纯化产物,产率5%。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $d_6\text{-MeOD}$ )  $\delta$ 7.84-7.79(m, 2H), 7.72-7.68(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.01(s, 1H), 3.45-3.36(m, 3H), 3.32-3.24(m, 1H), 2.46-2.45(m, 1H), 2.15-2.12(m, 1H), 2.10-1.97(m, 1H), 1.57-1.55(m, 1H), 1.51(m, 1H)。LC-MS (ESI),  $m/z$  319 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0911] 实施例57C:N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)甲基)-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

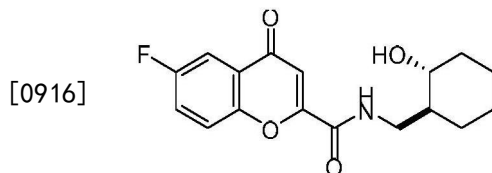


[0913] 将反应混合物倒入水(50mL)中,过滤,产率29.29%。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.20(s, 1H), 7.69-7.76(m, 2H), 7.58-7.68(d, 1H), 6.91(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.80-6.82(m, 2H),

4.44-4.46 (d, 2H), 4.22 (s, 4H)。LC-MS (ESI),  $m/z$  356 (M+H)<sup>+</sup>。

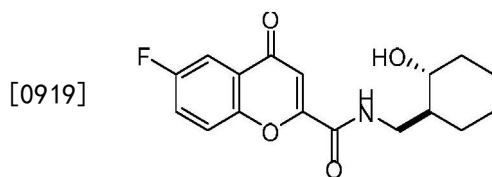
[0914] 使用类似的化学过程,从合适的起始材料制备实施例57C-1的化合物N-((2,3-二氢苯并[b][1,3]二氧-5-基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

[0915] 实施例57D:6-氟-N-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



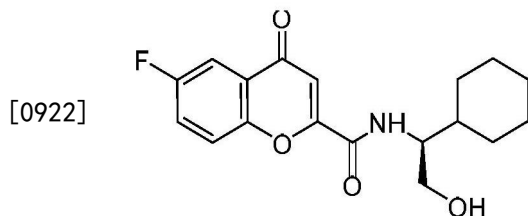
[0917] 用制备型HPLC[仪器:GX-E;柱:Phenomenex Synergi C18250×21.2mm,粒径:4μm;流动相:含水的25-55%乙腈(添加0.05%NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O,v/v)]纯化产物,得到黄色固体6-氟-N-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(80mg,产率27%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ7.82-7.79 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.95 (d, J=3.6Hz, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 4H), 1.47-1.35 (m, 1H)。LC-MS (ESI),  $m/z$  320 (M+H)<sup>+</sup>。

[0918] 实施例57E:6-氟-N-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[0920] 用制备型HPLC (TFA) [仪器:GX-E;柱:Phenomenex Synergi C18250×21.2mm,粒径:4μm;流动相:含水的25-55%乙腈(添加0.05%TFA,v/v)]纯化产物,得到白色固体6-氟-N-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(70mg,产率24%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ9.07 (s, 1H), 7.82 (d, J=5.2Hz, 2H), 7.76-7.74 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.80 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.86-1.57 (m, 2H), 1.25-0.95 (m, 3H)。LC-MS (ESI),  $m/z$  320 (M+H)<sup>+</sup>。

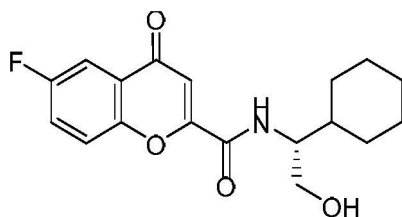
[0921] 实施例57F:(S)-N-(1-环己基-2-羟乙基)-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[0923] 用制备型HPLC(方法:TFA)纯化产物,产率25%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.88-7.86 (dd, J<sub>1</sub>=2.8Hz, J<sub>2</sub>=8.0Hz, 1H), 7.61-7.59 (t, J=4.6Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 6H), 1.29-1.12 (m, 5H)。LC-MS (ESI),  $m/z$  334 (M+H)<sup>+</sup>。

[0924] 实施例57G:(R)-N-(1-环己基-2-羟乙基)-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

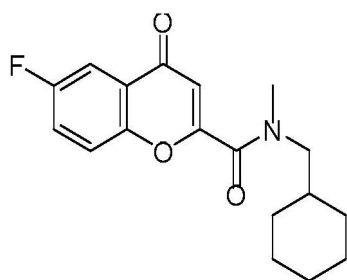
[0925]



[0926] 用制备型HPLC(方法:TFA)纯化产物,产率19%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.88-7.86(dd, J<sub>1</sub>=2.8Hz, J<sub>2</sub>=7.6Hz, 1H), 7.60-7.58(t, J=4.2Hz, 1H), 7.49(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.18(s, 1H), 4.02-4.00(m, 1H), 3.94-3.83(m, 2H), 1.84-1.81(m, 6H), 1.29-1.12(m, 5H)。LC-MS(ESI), m/z 334(M+H)<sup>+</sup>。

[0927] 实施例57H:N-(环己基甲基)-6-氟-N-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

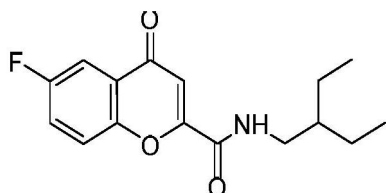
[0928]



[0929] 用制备型HPLC(方法:TFA)纯化产物,产率25%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.88-7.86(t, J=4.2Hz, 1H), 7.54-7.45(m, 2H), 6.52-6.48(d, J=13.6Hz, 1H), 3.42-3.40(d, J=7.6Hz, 1H), 3.22-3.20(d, J=7.2Hz, 1H), 3.10-3.09(d, J=2Hz, 3H), 1.81-1.72(m, 6H), 1.27-1.22(m, 4H), 0.81-0.79(m, 1H)。LC-MS(ESI), m/z 318(M+H)<sup>+</sup>。

[0930] 实施例57I:N-(2-乙丁基)-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

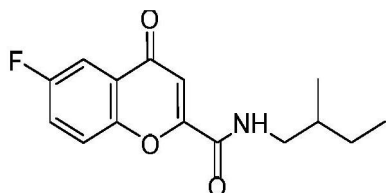
[0931]



[0932] 用制备型HPLC(方法:TFA)纯化产物,产率49%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.80-7.79(d, J=4.8Hz, 1H), 7.48-7.42(m, 1H), 7.39-7.38(m, 1H), 7.09(s, 1H), 6.73(s, 1H), 3.39-3.36(t, J=6.2Hz, 2H), 1.35-1.34(m, 1H), 1.33-1.32(m, 4H), 0.90-0.87(m, 6H)。LC-MS(ESI), m/z 292(M+H)<sup>+</sup>。

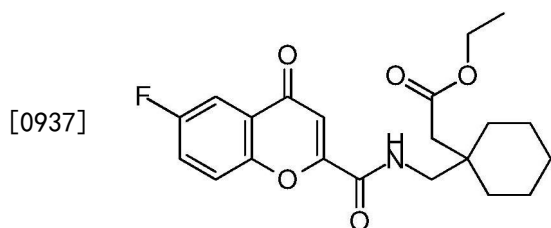
[0933] 实施例57J:6-氟-N-(2-甲丁基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

[0934]



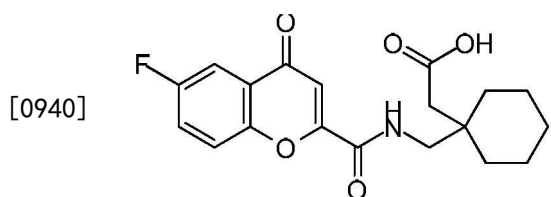
[0935] 用制备型HPLC(方法:TFA)纯化产物,产率49%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.90-7.87(dd, J<sub>1</sub>=3.2Hz, J<sub>2</sub>=8.0Hz, 1H), 7.56-7.55(d, J=4Hz, 1H), 7.51-7.48(m, 1H), 7.18(s, 1H), 6.89(s, 1H), 3.48-3.43(m, 1H), 3.37-3.32(m, 1H), 1.76-1.74(m, 1H), 1.50-1.48(m, 1H), 1.31-1.27(m, 1H), 1.02-0.96(m, 6H)。LC-MS(ESI), m/z 278(M+H)<sup>+</sup>。

[0936] 实施例57K:2-(1-((6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-羧酰胺基)甲基)环己基)乙酸乙酯。



[0938] 在25℃下,将氯化亚砷(278mg,2.34mmol,0.169mL)逐滴添加到含乙醇(4mL)的2-(1-(氨基甲基)环己基)乙酸(200mg,1.17mmol)溶液中,反应混合物在80℃下搅拌3h。减压移除溶剂,得到的胺无需纯化用于下列一般过程i的酰胺化步骤中。用硅胶柱层析(DCM/MeOH:50:1至20:1)纯化产物,产率69%。LC-MS (ESI),  $m/z$  390 (M+H)<sup>+</sup>。

[0939] 实施例57L:2-(1-((6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-羧酰胺基)甲基)环己基)乙酸。



[0941] 将2-(1-((6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-羧酰胺基)甲基)环己基)乙酸乙酯(120mg,0.38mmol)、浓盐酸(0.377mL)以及乙酸(0.53mL)在80℃下搅拌30分钟。反应混合物减压浓缩。用制备型HPLC(酸法)纯化产物,得到白色固体2-(1-((6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-羧酰胺基)甲基)环己基)乙酸(50mg,0.135mmol,产率44%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.76-7.74 (t,  $J=4.2$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.45-3.44 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.49-1.36 (m, 10H)。LC-MS (ESI),  $m/z$  362 (M+H)<sup>+</sup>。

[0942] 用于方案2中所述的过程的预备化合物和示范性化合物。

[0943] 用于方案2的步骤1变化a的一般过程,以提供通式(IV)的示范性中间化合物:

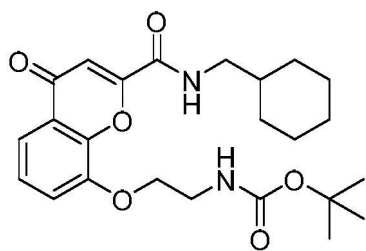
[0944] 实施例58:中间化合物

[0945] 将碳酸钾(51mg,0.37mmol)添加到溶于DMF(2mL)中的N-(环己基甲基)-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺(48mg,0.16mmol)悬浮液中,20分钟后,添加N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯或其它的4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.2eq.),反应在90℃、N<sub>2</sub>下过夜搅拌。之后LC-MS (ESI) 分析确认反应混合物中存在部分残留的起始物料。添加10mg碳酸钾和另一等量的N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯或4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(酌情),混合物在90℃下进一步搅拌4h。接着,反应混合物过滤,蒸发,得到粗制中间物,(如先前一般过程描述)用于各个实施例合适量的含庚烷的乙酸乙酯进行洗脱,通过快速柱层析纯化将该粗制中间物,得到所需中间化合物。

[0946] 根据方案2的步骤1中变化a的一般过程制备下列式(IV)的其它示范性中间化合物。

[0947] 实施例59:中间化合物(2-((2-((环己基甲基)羧酰胺基)4-氧代-4H-色烯-8-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

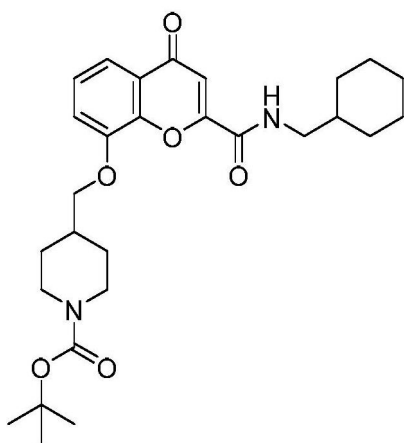
[0948]



[0949] 用含庚烷的45%乙酸乙酯洗脱,通过快速柱层析纯化化合物,得到微黄色固体t-BOC保护的中间物,产率56%。LC-MS (ESI) 基础条件,  $m/z$  445  $[M+H]^+$ 。

[0950] 实施例59:中间化合物4-[2-(环己基甲基氨基甲酰基)-4-氧代-色满-8-基]氧甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0951]

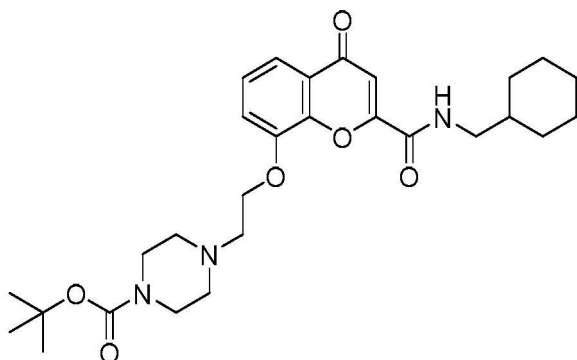


[0952] 用溶于庚烷的45%乙酸乙酯洗脱,通过快速柱层析纯化化合物,,得到白色固体的t-BOC保护的化合物,产率82%。LC-MS (ESI) 基础条件,  $m/z$  499  $[M+H]^+$ 。

[0953] 用于方案2的步骤1变化b的一般过程,以提供通式(IV)的示范性性中间化合物:

[0954] 实施例60:中间化合物4-[2-[2-(环己基甲基胺甲酰基)-4-氧代-色满-8-基]氧乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[0955]



[0956] 将碳酸钾(48mg, 0.34mmol)添加到溶于DMF (2mL) 中的N-(环己基甲基)-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺溶液(45mg, 0.15mmol)中,20分钟后,还添加4-(2-氯乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(58mg, 0.22mmol),反应在100℃下微波反应器中搅拌1h。接着,LC-MS (ESI) 分析确认起始物料全部转化成所需中间产物。然后,过滤并蒸发反应混合物,得到粗制中间物,然后进一步用含0-10%甲醇的DCM洗脱,使用快速柱层析纯化该粗制中间物,得到白色固体4-[2-[2-(环己基甲基胺甲酰基)-4-氧代-色满-8-基]氧乙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(23mg, 0.04mmol),产率28%。此纯化产物的LC-MS (ESI) 分析结果与所需产物的一致,接着物料直



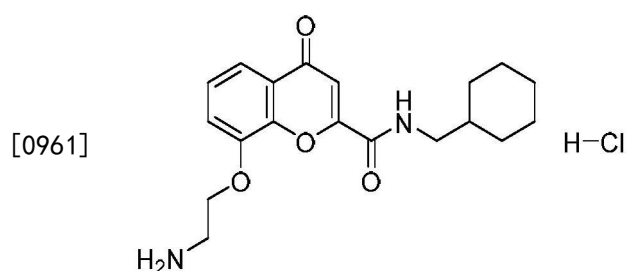
接用于下一步中,转化成通式(V)的中间化合物而不需要进一步分析。LC-MS (ESI)  $m/z$  514  $[M+H]^+$ 。

[0957] 用于方案2的步骤2变化c的一般过程,以提供通式(V)的示范性中间化合物。

[0958] 在 $N_2$ 下将溶于4M盐酸和二氧六环(0.5mL)的所需的Boc保护的8-取代的起始物料,如N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺溶液(0.0810mmol)搅拌1h。之后,形成沉淀,LC-MS显示一个峰,该峰对应于所需的去保护的衍生物。将溶剂蒸干,得到白色固体的去保护中间产物。

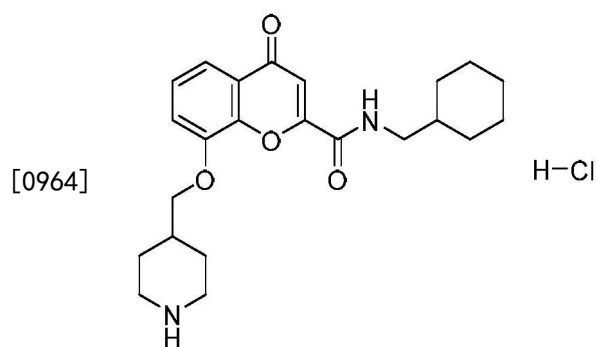
[0959] 根据用于方案2的步骤2中变化c的一般过程,制备下列其它示范性中间化合物:

[0960] 实施例61:中间化合物8-(2-氨基乙氧基)-N-(环己基甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺盐酸盐。



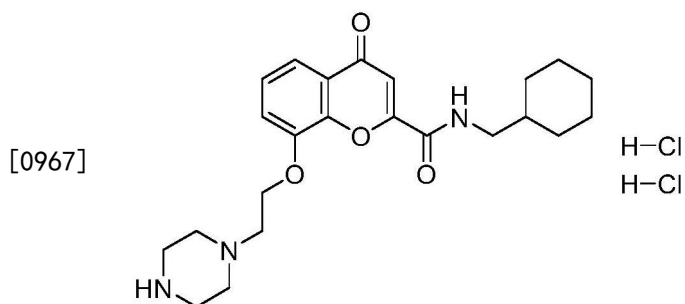
[0962] 获得的中间物产率为95%。LC-MS (ESI)  $m/z$  345  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  8.76-8.75 (m, 1H), 8.19-8.16 (m, 3H), 7.66 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.60 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.40 (t,  $J=5.0$ Hz, 2H), 3.19 (dd,  $J=6.5, 6.5$ Hz, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 4H), 1.63 (d,  $J=13.6$ Hz, 2H), 1.23-1.17 (m, 3H), 0.99-0.94 (m, 2H)。

[0963] 实施例61:中间化合物N-(环己基甲基)-4-氧代-8-(4-哌啶基甲氧基)色烯-2-甲酰胺盐酸盐。



[0965] 得到的中间物产率为83%。LC-MS (ESI)  $m/z$  399  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  8.57 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.45 (dd,  $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.10 (d,  $J=6.7$ Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 4H), 1.65-1.63 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 3H), 1.23-1.14 (m, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H)。

[0966] 实施例62:中间化合物N-(环己基甲基)-4-氧代-8-(2-哌嗪-1-基乙氧基)色烯-2-甲酰胺二盐酸化物。



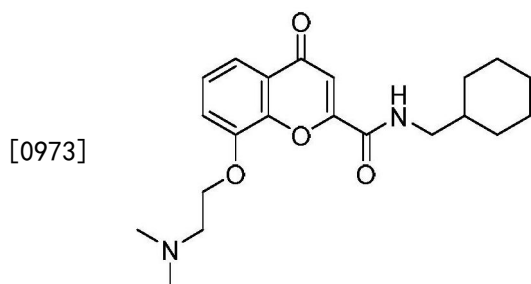
[0968] 得到的中间物产率为83%。LC-MS (ESI)  $m/z$  414  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  7.64 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.58-4.58 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.57 (s, 3H), 3.17 (dd,  $J=6.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.73-1.69 (m, 4H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 4H), 0.98-0.93 (m, 2H)。

[0969] 用于方案2的步骤3中变化d的一般过程,以提供通式(I)示范性8-0取代的化合物:

[0970] 将溶于水(0.03mL)的过量37%甲醛添加到溶于甲酸(0.1mL)的如上文一般过程C所示的通式(V)中间化合物(0.07mmol)溶液中,反应混合物搅拌并回流1h至8h。溶剂蒸发后,通过制备型HPLC(酸法,溶于水的5-59%乙腈)纯化粗制物,生成所需固体产物。

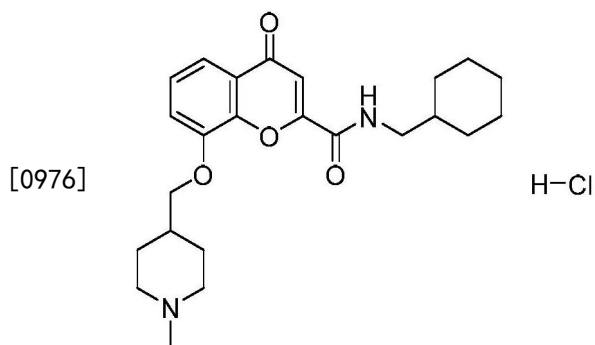
[0971] 根据方案2的步骤2中变化d的一般过程,制备下列其它示范性化合物:

[0972] 实施例63:N-(环己基甲基)-8-[(二甲氨基)乙氧基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[0974] 得到的化合物的产率为35%。 $\delta$  8.45 (t,  $J=5.6$ Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.27 (t,  $J=5.6$ Hz, 2H), 3.16 (t,  $J=6.4$ Hz, 2H), 2.75 (dd,  $J=5.7, 5.7$ Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.75-1.65 (m, 5H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 3H), 1.00-0.92 (m, 2H)。LC-MS (ESI)  $m/z$  373  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)。

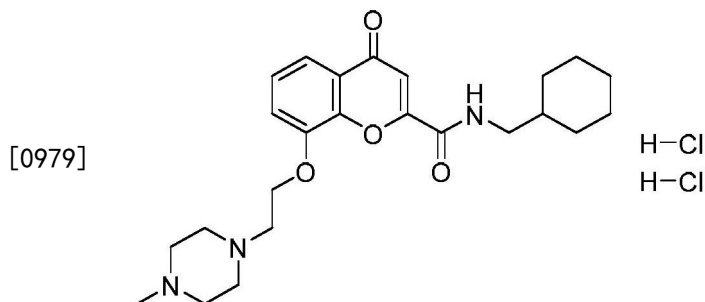
[0975] 实施例64:N-(环己基甲基)-8-[(1-甲基-4-哌啶基)甲氧基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺盐酸盐。



[0977] 得到的产物的产率为46%。LC-MS (ESI)  $m/z$  413  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  8.46 (t,  $J=5.0$ Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J=7.9, 7.9$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.06

(d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.16 (dd,  $J=6.4, 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.99-2.99 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 3H), 2.38-2.35 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 3H), 1.76-1.63 (m, 5H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 3H), 1.00-0.92 (m, 2H)。

[0978] 实施例65:N-(环己基甲基)-8-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺二盐酸盐。



[0980] 得到的产物的产率为87%。LC-MS (ESI)  $m/z$  428  $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  7.64 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J=7.9, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.51-3.49 (m, 6H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.74 (dd,  $J=5.4, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 1.73-1.69 (m, 4H), 1.63 (s, 4H), 1.24-1.15 (m, 5H), 0.99-0.94 (m, 2H)。

[0981] 用于方案3和3A中所述的过程的预备化合物和示范性化合物:

[0982] 用于合成烯炔二酯的一般过程

[0983] 将DMAD (1.1eq.) 添加到溶于DCM中的苯酚 (1eq) 和 $\text{Et}_3\text{N}$  (2eq) 混合物中。反应混合物在25℃下搅拌2h。用水 (200mL) 稀释混合物, 用DCM萃取 ( $2 \times 200\text{mL}$ ), 分离有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤。减压浓缩溶剂。通过柱层析纯化产物。

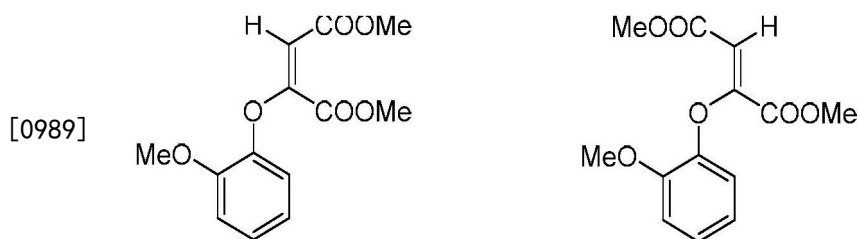
[0984] 用于烯炔二酯的酯水解的一般过程

[0985] 将相应的1/1的马来酸盐和富马酸盐 (1eq) 混合物溶解在1/1的THF/水中, 并添加NaOH (6eq)。在室温下过夜搅拌反应混合物。用浓HCL酸化反应混合物并过滤。收集固体并干燥, 获得想要的产物。

[0986] 用于制备2-色烯甲酸的一般过程

[0987] 在25℃下将溶于硫酸 (4eq) 和乙酰氯 (10mL) 的马来酸和富马酸 (1eq) 混合物过夜搅拌。将反应混合物倒入冰水 (50mL) 中。过滤沉淀, 减压干燥。通过柱层析纯化残留物。

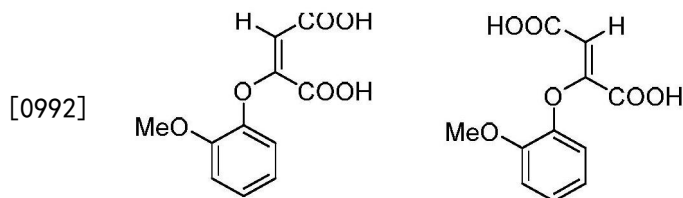
[0988] 预备化合物19 2-(2-甲氧基苯氧基) 马来酸二甲酯和2-(2-甲氧基苯氧基) 富马酸二甲酯。



[0990] 按照合成烯炔二酯的一般过程进行制备。通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸盐10/1至2/1) 纯化产物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.20 (m, 1H), 7.15-6.83 (m, 12H), 6.48 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (m, 8H), 3.75 (s, 5H), 3.71-3.67 (m, 8H)。将丁二酸二甲酯 (25g, 177mmol) 添加到溶于DCM (200mL) 的2-甲氧基苯酚 (20g, 161mmol) 和 $\text{Et}_3\text{N}$  (24g,

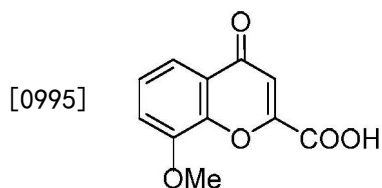
242mmol) 的混合物中。反应混合物在25℃下搅拌30分钟。用水(200mL) 稀释混合物,DCM (2×200mL) 萃取,分离有机层,用硫酸钠干燥,过滤。减压浓缩溶剂,通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸盐10/1至2/1) 纯化剩余物,获得无色油状物2-(2-甲氧基苯氧基) 马来酸二甲酯和2-(2-甲氧基苯氧基) 富马酸二甲酯(24g)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.32-7.20 (m,1H) ,7.15-6.83 (m,12H) ,6.48 (s,2H) ,5.03 (s,1H) ,3.95 (s,3H) ,3.87 (m,8H) ,3.75 (s,5H) ,3.71-3.67 (m,8H) 。

[0991] 预备化合物20 2-(2-甲氧基苯氧基) 马来酸和2-(2-甲氧基苯氧基) 富马酸。



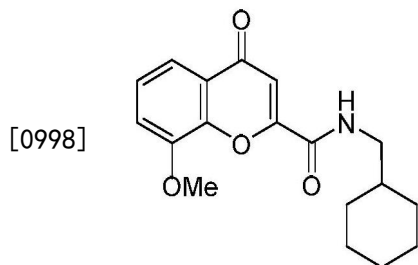
[0993] 按照合成烯烃二酸的一般过程进行制备。在100℃下将溶于水(150mL) 和THF (100mL) 的2-(2-甲氧基苯氧基) 马来酸二甲酯和2-(2-甲氧基苯氧基) 富马酸二甲酯(24g) 的混合物以及氢氧化钠(18g,450mmol) 搅拌3h。用浓盐酸(50mL) 酸化反应混合物,过滤。收集固体,干燥,得到白色固体,即2-(2-甲氧基苯氧基) 马来酸和2-(2-甲氧基苯氧基) 富马酸混合物(10g,产率52%)。

[0994] 预备化合物21 8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。



[0996] 按照合成2-色酮甲酸的一般过程进行制备。在25℃下将溶于硫酸(20mL) 和乙酰氯(200mL) 的2-(2-甲氧基苯氧基) 马来酸和2-(2-甲氧基苯氧基) 富马酸混合物(10g,42mmol) 搅拌16h。减压浓缩反应混合物。通过柱层析[TFA/水:1/100,60% (水:乙腈)] 纯化剩余物,得到粉色固体,即8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2甲酸(1.00g,产率10%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ7.58-7.55 (m,1H) ,7.51-7.44 (m,2H) ,6.90 (s,1H) ,3.97 (s,3H) 。LCMS (ESI) m/z 221 (M+H)<sup>+</sup>。

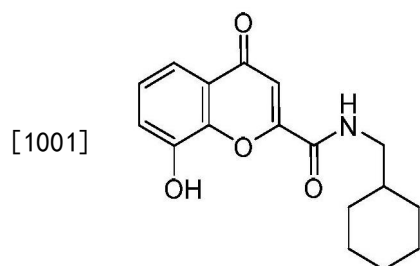
[0997] 实施例66:N-(环己基甲基)-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[0999] 按照合成2-色酮甲酰胺的一般过程进行制备。在0℃下将溶于DCM(1mL) 的8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸(500mg,2.27mmol) 和草酰氯(865mg,6.81mmol) 混合物搅拌2h。在0℃下将该混合物添加到溶于DCM(5mL) 的环己基甲胺(308mg,2.72mmol) 和Et<sub>3</sub>N(345mg,3.41mmol) 溶液中,在15℃下将得到的反应混合物搅拌2h。用水(5mL) 稀释反应混合物,DCM

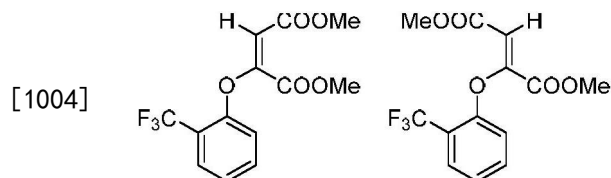
(3×5mL) 萃取。用硫酸钠干燥合并有机层,过滤,浓缩。通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸盐10/1至1/1)纯化剩余物,得到淡黄色固体N-(环己基甲基)-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(268mg,产率35%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ7.70-7.64 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.29-3.27 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.82-1.62 (m, 6H), 1.36-1.21 (m, 3H), 1.07-0.96 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 317 (M+H)<sup>+</sup>。

[1000] 实施例67:N-(环己基甲基)-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



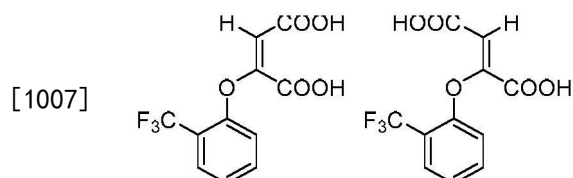
[1002] 在-78℃下将三溴化硼(BBr<sub>3</sub>) (636mg, 2.54mmol) 添加到溶于DCM (1mL) 的N-(环己基甲基)-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(200mg, 0.63mmol) 中。在-78℃下将反应混合物搅拌2h。用甲醇(1mL)淬灭反应混合物,并减压浓缩。用甲醇(1mL)稀释剩余物,并搅拌10分钟,然后过滤混合物,收集固体,干燥,得到灰白色固体N-(环己基甲基)-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(79mg,产率40%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ10.28 (s, 1H), 9.15-9.12 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.20-3.17 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 3H)。LCMS (ESI) m/z 302 (M+H)<sup>+</sup>。

[1003] 预备化合物24 2-(2-(三氟甲基)苯氧基)富马酸二甲酯和2-(2-(三氟甲基)苯氧基)马来酸二甲酯(1:1)



[1005] 按照合成烯烃二酯的一般过程进行制备。将丁二酸二甲酯(4.4g, 31mmol)添加到溶于DCM (50mL) 的2-(三氟甲基)苯酚(5g, 31mmol) 和Et<sub>3</sub>N(4.7g, 46mmol) 中。在25℃下将混合物搅拌1h。减压浓缩溶剂,通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸盐7/1)纯化剩余物,得到1:1的淡黄色油状物,即2-(2-(三氟甲基)苯氧基)马来酸二甲酯和2-(2-(三氟甲基)苯氧基)富马酸二甲酯的混合物(7g)。

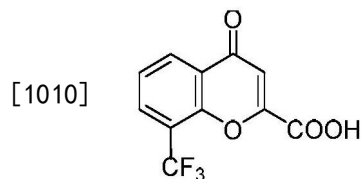
[1006] 预备化合物25 2-(2-(三氟甲基)苯氧基)富马酸和2-(2-(三氟甲基)苯氧基)马来酸(1:1)。



[1008] 按照合成2-色酮甲酸的一般过程进行制备。将氢氧化锂(3.86g, 92.00mmol)添加到溶于THF (35mL) 和水(35mL) 的1:1混合的2-(2-(三氟甲基)苯氧基)富马酸二甲酯和2-(2-(三氟甲基)苯氧基)马来酸二甲酯(7g) 溶液中。在25℃下将混合物搅拌3h。减压浓缩反应

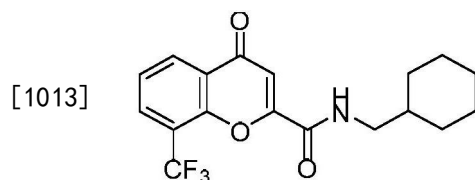
物,然后用pH为2-3的4N盐酸酸化剩余物,过滤沉淀物并真空干燥,得到黄色固体,即2-(2-(三氟甲基)苯氧基)马来酸和2-(2-(三氟甲基)苯氧基)富马酸(1:1)(6.2g,产率98%)。

[1009] 预备化合物26 4-氧代-8-(三氟甲基)-4H-色烯-2-甲酸。



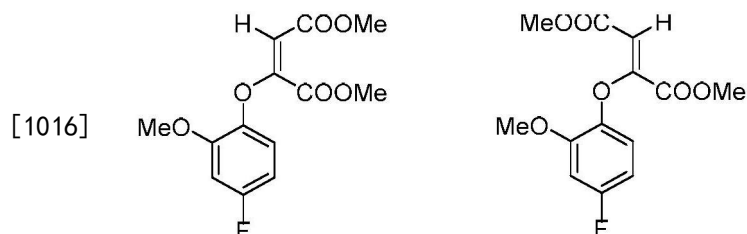
[1011] 按照合成2-色酮甲酸的一般过程进行制备。将硫酸(7.2g,73mmol)添加到溶于乙酰氯(120mL)的1:1的2-(2-(三氟甲基)苯氧基)马来酸和2-(2-(三氟甲基)苯氧基)富马酸(6.2g)溶液中。在50℃下将混合物搅拌1h。减压移除溶剂,剩余物倒入冰水(50mL)中。过滤沉淀物,减压干燥。在酸性条件下,用制备型HPLC纯化固体,得到白色固体,即4-氧代-8-(三氟甲基)-4H-色烯-2-甲酸(1.3g,产率45%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ8.34-8.32(m,1H),8.27-8.25(m,1H),7.71-7.67(m,1H),7.01(s,1H)。LCMS(ESI)m/z 259(M+H)<sup>+</sup>。

[1012] 实施例68:N-(环己基甲基)-4-氧代-8-(三氟甲基)-4H-色烯-2甲酰胺。



[1014] 按照合成2-色酮甲酰胺的一般过程e进行制备。在0℃下将C(0)Cl<sub>2</sub>(98mg,0.77mmol)逐滴添加到溶于DCM(1mL)的4-氧代-2-(三氟甲基)色烯-2-甲酸(100mg,0.39mmol)中。在20℃下将反应混合物搅拌30分钟。反应物减压浓缩,用DCM(1mL)稀释剩余物。将溶液添加到溶于DCM(1mL)的环己甲胺(57mg,0.50mmol)和Et<sub>3</sub>N(78mg,0.77mmol)溶液中。在20℃下将反应混合物搅拌2.5h。然后,用水(10mL)稀释混合物,接着用DCM(3×5mL)萃取。合并有机层,减压浓缩。用制备型TLC(DCM/甲醇5/1)纯化剩余物,得到白色固体N-(环己基甲基)-4-氧代-8-(三氟甲基)-色烯-2甲酰胺(71mg,产率50%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ8.53-8.52(m,1H),8.34-8.32(m,1H),8.27-8.25(m,1H),7.71-7.68(m,1H),7.00(s,1H),3.17-3.14(m,2H),1.73-1.56(m,6H),1.22-1.15(m,3H),0.96-0.93(m,2H)。LCMS(ESI)m/z 354(M+H)<sup>+</sup>。

[1015] 预备化合物28 2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)富马酸二甲酯和2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)马来酸二甲酯(1:1)。

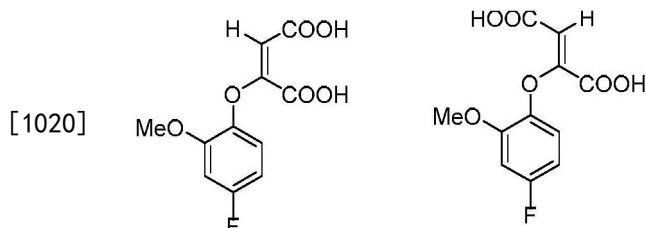


[1017] 按照合成烯烃二酯的一般过程进行制备。

[1018] 将Et<sub>3</sub>N(3.56g,35mmol,4.88mL)添加到溶于DCM(50mL)的4-氟-2-甲氧基苯酚(5g,35mmol,4mL)和丁二酸二甲酯溶液(5g,35mmol)中。在25℃下将反应混合物搅拌2h,然后减

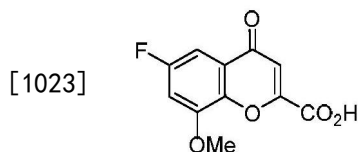
压浓缩,得到红色油状物,即1/1的2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)马来酸二甲酯和2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)富马酸二甲酯混合物(5.5g,产率55%)。该粗制物用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1019] 预备化合物29 2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)富马酸和2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)马来酸(1:1)。



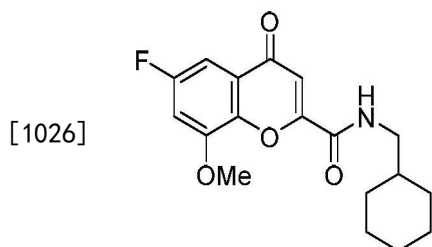
[1021] 按照合成2-色酮甲酸的一般过程进行制备。将含水(30mL)的氢氧化钠(3.1g, 77mmol)溶液添加到溶于甲醇(90mL)的2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)马来酸二甲酯和2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)富马酸二甲酯(5.5g, 19mmol)中。在25℃下将反应混合物搅拌5h。减压浓缩反应混合物,移除甲醇,然后用乙酸乙酯(2×200mL)洗涤。用pH为2-3的4N盐酸酸化水相层,然后用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。用卤水(50mL)洗涤合并的有机相,硫酸钠干燥。减压移除溶剂,得到淡黄色固体,即2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)马来酸和2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)富马酸(1:1)混合物(1.50g,产率30%)。

[1022] 预备化合物30 6-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。



[1024] 将硫酸(4.6g, 47mmol, 2.5mL)逐滴添加到溶于乙酰氯(50mL)中的2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)马来酸和2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)富马酸(1:1) (2g, 7.8mmol)溶液中。在50℃下将反应混合物搅拌2h,然后缓慢倒入水(100mL)中。过滤沉淀物,减压干燥,得到灰白色固体,即6-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸(800mg,产率43%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ7.35-7.29 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.06 (s, 3H)。LCMS (ESI) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>。

[1025] 实施例69:N-(环己基甲基)-6-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

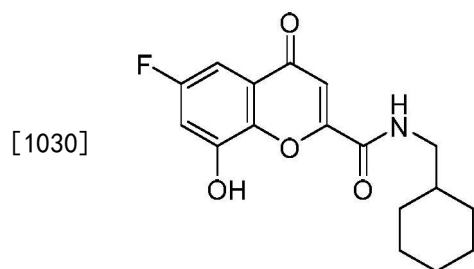


[1027] 按照一般过程i进行制备。

[1028] 将环己甲胺(285mg, 2.52mmol, 327μL)、HATU(1.28g, 3.36mmol)以及DIPEA(868mg, 6.72mmol, 1.17mL)添加到溶于DMF(5mL)的6-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-甲酰胺(400mg, 1.68mmol)中。在60℃下搅拌反应混合物15h,然后用水(20mL)稀释,乙酸乙酯(2×20mL)萃取。用硫酸钠干燥结合的有机层,过滤,减压浓缩。通过柱层析(SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸

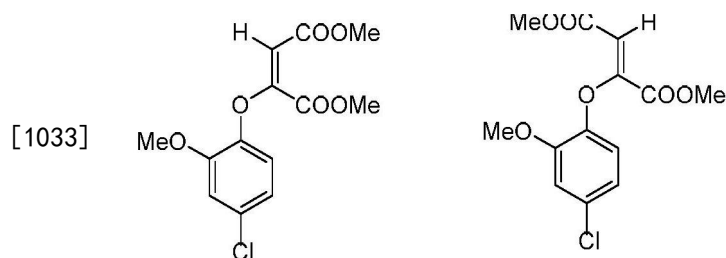
乙酯:20/1至3:1),得到黄色油状物,即N-(环己基甲基)-6-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(140mg,产率25%)。LCMS (ESI) m/z 334 (M+H)<sup>+</sup>。

[1029] 实施例70:N-(环己基甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1031] 在-78℃下将三溴化硼(BBr<sub>3</sub>) (225mg,0.9mmol,87μL)添加到溶于DCM(3mL)的N-(环己基甲基)-6-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(100mg,0.3mmol)中,并搅拌2h。将混合物升温至25℃,并搅拌13h。在25℃下,通过添加乙醇(10mL)淬灭反应混合物,然后减压浓缩。在酸性条件下,通过制备型HPLC纯化剩余物,得到黄色固体,即N-(环己基甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(32mg,产率33%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ10.93-10.92 (m,1H),9.15-9.12 (m,1H),7.24-7.20 (m,1H),7.17-7.14 (m,1H),6.84 (s,1H),3.21-3.18 (m,2H),1.75-1.61 (m,6H),1.24-0.94 (m,5H)。LCMS (ESI) m/z 320 (M+H)<sup>+</sup>。

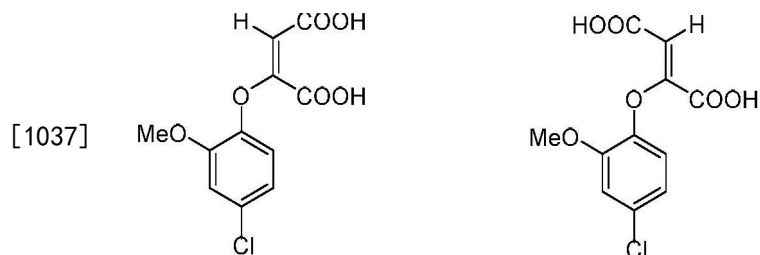
[1032] 预备化合物33 2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)富马酸二甲酯和2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)马来酸二甲酯(1:1)。



[1034] 按照合成烯烃二酯的一般过程进行制备。

[1035] 将4-氯-2-甲氧基苯酚(1g,6.3mmol,770μL)和Et<sub>3</sub>N(640mg,6.31mmol,875μL)溶液溶于DCM(20mL)中,然后添加丁二酸二甲酯(900mg,6.31mmol)。在20℃下将混合物搅拌2h,然后倒入水(200mL)中。用DCM(3×100mL)萃取水相。用卤水(2×200mL)洗涤合并的有机相,硫酸钠干燥,过滤,真空中浓缩,得到黄色油状物,即2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)马来酸二甲酯和2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)富马酸二甲酯(1:1)(2g)。LCMS (ESI) m/z 301 (M+H)<sup>+</sup>。

[1036] 预备化合物34 2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)富马酸和2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)马来酸(1:1)。



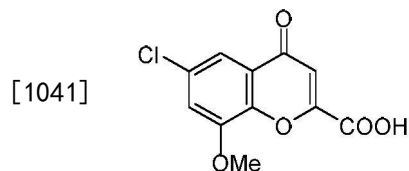
[1038] 按照合成2-色酮甲酸的一般过程进行制备。

[1039] 将2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)马来酸二甲酯和2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)富马酸



二甲酯 (1:1) 混合物 (2.00g) 溶于甲醇 (15mL) 和水 (5mL) 中, 然后添加氢氧化钠 (533mg, 13mmol)。在 20℃ 下将混合物搅拌 12h, 然后混合物倒入水 (300mL) 中。用乙酸乙酯 (3×300mL) 萃取水相。用 pH 为 2-3 的 4N 盐酸酸化水相, 然后用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。用卤水 (氯化钠) (2×500mL) 洗涤合并的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空中浓缩, 得到白色固体混合物, 即 2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基) 马来酸和 2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基) 富马酸 (1:1) (2g)。

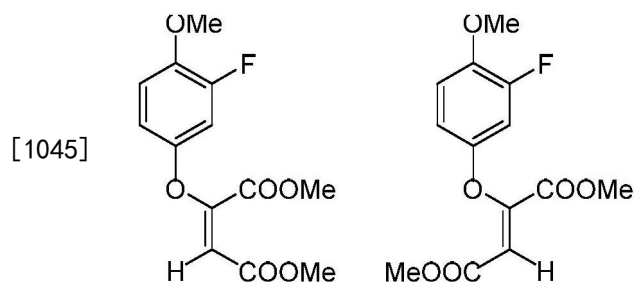
[1040] 预备化合物 35 6-氯-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。



[1042] 按照合成 2-色酮甲酸的一般过程制备。

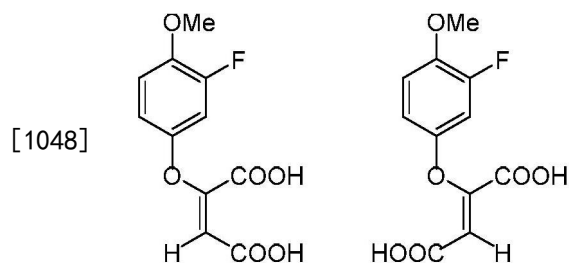
[1043] 将 2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基) 富马酸化合物和 2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基) 马来酸 (1:1) 的混合物 (2.00g, 粗制品) 溶于乙酰氯 (20mL) 中, 然后添加硫酸 (1.44g, 15mmol, 0.78mL)。在 50℃ 下将混合物搅拌 2h, 然后倒入冰水 (200mL) 中。过滤沉淀物, 得到白色固体, 即 6-氯-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸 (0.5g, 产率 31%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, J=2.4Hz 1H), 7.45 (d, J=2.0Hz 1H), 7.07 (s, 1H), 4.05 (s, 3H)。LCMS (ESI) m/z 255 (M+H)<sup>+</sup>。

[1044] 预备化合物 35A 2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基) 富马酸二甲酯和 2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基) 马来酸二甲酯 (1:1)。



[1046] 按照合成烯炔二酯的一般过程进行制备。通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯: 7/1) 纯化产物, 产率 29%。

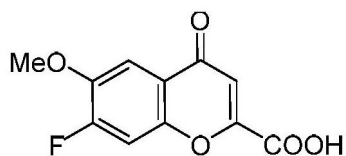
[1047] 预备化合物 35B 2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基) 富马酸和 2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基) 马来酸 (1:1)。



[1049] 按照合成 2-色酮甲酸的一般过程进行制备, 产率 81%。

[1050] 预备化合物 35C 7-氟-6-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。

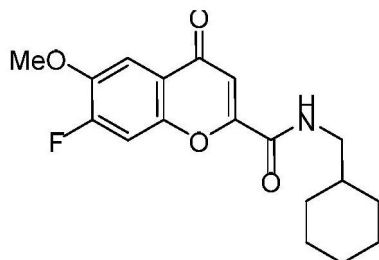
[1051]



[1052] 按照合成2-色酮甲酸的一般过程进行制备,产率98%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.86-7.83 (d,  $J=11.2$ Hz, 1H), 7.60-7.57 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)。

[1053] 实施例71:N-(环己基甲基)-7-氟-6-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

[1054]

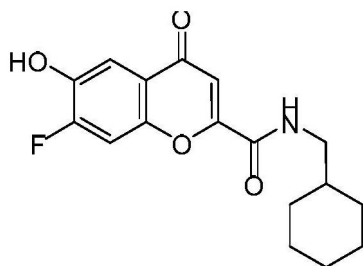


[1055] 按照合成2-色酮甲酰胺的一般过程i进行制备。

[1056] 通过制备型HPLC纯化产物,产率9%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.04-9.01 (m, 1H), 7.67-7.65 (d,  $J=11.2$ Hz, 1H), 7.60-7.57 (d,  $J=9.6$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.16-3.12 (t,  $J=6.8$ Hz, 2H), 1.73-1.57 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 3H), 0.98-0.92 (m, 2H)。LCMS (ESI)  $m/z$  334 (M+H)<sup>+</sup>。

[1057] 实施例72:N-(环己基甲基)-7-氟-6-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

[1058]

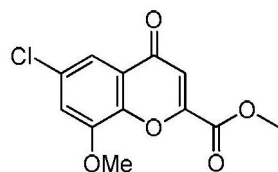


[1059] 在-78℃下将三溴化硼(BBr<sub>3</sub>) (751mg, 3.0mmol) 添加到溶于DCM (2mL) 的N-(环己基甲基)-7-氟-6-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(200mg, 0.6mmol) 中。然后,在25℃下搅拌混合物30分钟。用甲醇淬灭反应混合物,减压浓缩。通过制备型HPLC纯化产物,得到白色固体,即N-(环己基甲基)-7-氟-6-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(44mg, 产率23%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.01-8.98 (t,  $J=6.0$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (d,  $J=11.2$ Hz, 1H), 7.51-7.49 (d,  $J=9.6$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.16-3.12 (t,  $J=6.4$ Hz, 2H), 1.72-1.68 (m, 6H), 1.21-1.18 (m, 3H), 0.95-0.92 (m, 2H)。LCMS (ESI)  $m/z$  320 (M+H)<sup>+</sup>。

[1060] 用于方案4中所述过程的预备化合物和示范性化合物。

[1061] 预备化合物36 6-氯-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯。

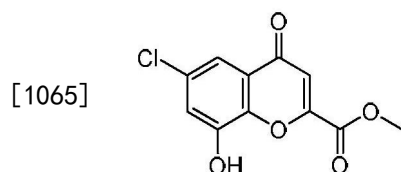
[1062]



[1063] 将6-氯-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸(0.5g, 2mmol) 溶于甲醇(10mL) 中,并在0℃下添加氯化亚砷(0.47g, 4.0mmol, 0.285mL)。在65℃下搅拌反应混合物1h,然后过滤,

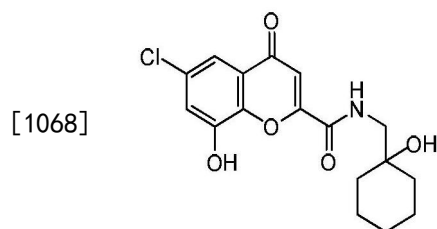
得到深褐色固体,即6-氯-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯(300mg)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 7.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (s, 3H)。

[1064] 预备化合物37 6-氯-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯。



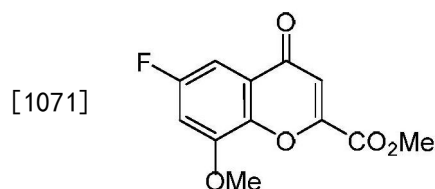
[1066] 将6-氯-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯(300mg, 1.12mmol)溶于DCM (10mL)中,并在-78℃、N<sub>2</sub>下添加BBr<sub>3</sub> (1.68g, 6.70mmol, 0.65mL)。在25℃下搅拌反应混合物12h,然后倒入冰水(50mL)中。用DCM (3×50mL)萃取水相。用卤水(2×100mL)洗涤结合的有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,真空中浓缩,得到黄色固体,即6-氯-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯(200.00mg,粗制品)。LCMS (ESI) m/z 255 (M+H)<sup>+</sup>。

[1067] 实施例73:6-氯-8-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



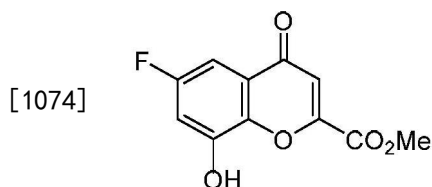
[1069] 将6-氯-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯(100mg, 0.39mmol)和1-(氨基甲基)环己醇(76mg, 0.59mmol)溶于THF (2mL)中,并添加4-二甲氨基吡啶(DMAP) (5mg, 0.04mmol)以及Et<sub>3</sub>N (120mg, 1.18mmol, 0.16mL)。在20℃下搅拌混合物30分钟。将混合物倒入水(50mL)中,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取水相。用卤水(2×100mL)洗涤合并的有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,真空中浓缩。通过制备型HPLC(酸性条件)[仪器:GX-E;柱:Phenomenex Synergi C18 250×21.2mm,粒径:4μm;流动相:含水的25-55%乙腈(添加0.05%TFA, v/v)]纯化产物,得到白色固体,即6-氯-8-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(60mg,产率43%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 11.19 (s, 1H), 8.96 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.68-1.20 (m, 10H)。LCMS (ESI) m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>。

[1070] 预备化合物39 6-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯。



[1072] 在75℃下将溶于HCl/MeOH (6mL)的6-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸溶液(600mg, 2.52mmol)搅拌5小时。浓缩反应混合物,得到灰白色固体,即6-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯(350mg,产率55%)。

[1073] 预备化合物40A 6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯。



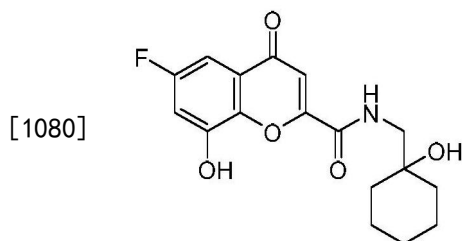
[1075] 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下将 $\text{BBr}_3$  (1.07g, 4.28mmol, 412 $\mu\text{L}$ ) 逐滴添加到溶于DCM (5mL) 中的6-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸盐溶液 (180mg, 0.71mmol) 中。然后, 反应混合物升温至 $25^{\circ}\text{C}$ , 并搅拌2小时。用DCM (20mL) 稀释反应物, 并在 $5^{\circ}\text{C}$ 下用 $\text{NaHCO}_3$ 的饱和水溶液 (20mL) 淬灭。分离有机层, 用卤水 (10mL) 洗涤并用硫酸钠干燥。减压移除溶剂, 通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯: 1/2) 纯化剩余物, 得到黄色固体, 即6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯 (100mg, 产率59%)。

[1076] 预备化合物40B 6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。



[1078] 在 $20^{\circ}\text{C}$ 下将 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.74g, 12.60mmol, 2eq) 添加到溶于MeOH (20mL) 的6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸盐混合物 (1.5g, 6.3mmol, 1eq) 中, 并在 $20^{\circ}\text{C}$ 下搅拌15小时。滤净混合物, 用4N盐酸 (10mL) 将滤液的pH调整为2, 然后过滤, 收集滤饼。加MeOH将滤饼粉碎, 然后过滤, 得到淡黄色固体, 即6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸 (1g, 4.5mmol, 产率71%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.11-7.04 (m, 2H), 6.67 (s, 1H)。

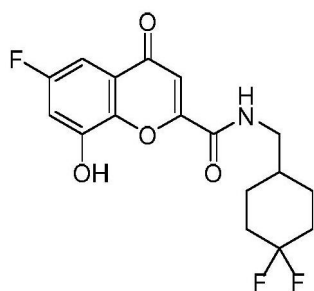
[1079] 实施例74: 6-氟-8-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1081] 将1-(氨甲基)环己醇 (24mg, 0.19mmol) 添加到溶于THF (0.5mL) 的6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯 (15mg, 0.63mmol)、DMAP (1.5mg, 0.01mmol) 和 $\text{Et}_3\text{N}$  (5mg, 0.25mmol, 35 $\mu\text{L}$ ) 溶液中。在 $25^{\circ}\text{C}$ 下搅拌混合物1小时, 然后减压移除溶剂。通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18 150\*25\*10m; 流动相: [水 (0.225%FA) -ACN]; B%: 25%-55%, 10分钟) 纯化剩余物, 得到白色固体, 即6-氟-8-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (10mg, 产率47%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) 9.13-9.12 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.32-3.30 (m, 2H), 1.56-1.15 (m, 10H)。LCMS (ESI)  $m/z$  336 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ 。

[1082] 实施例75: N-((4,4-二氟环己基)甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

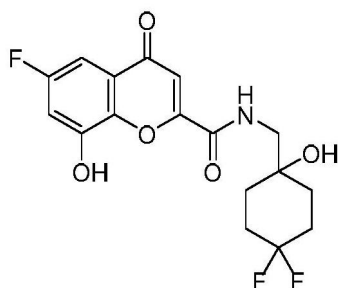
[1083]



[1084] 将(4,4-二氟环己基)甲胺(94mg,0.62mmol)添加到溶于THF(0.5mL)中的6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸盐(60mg,0.25mmol)、DMAP(6mg,0.05mmol)和Et<sub>3</sub>N(102mg,1.01mmol,139.68μL)溶液中。在25℃下搅拌混合物1小时,然后减压移除溶剂。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150\*25\*10m;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:35%-65%,10分钟)纯化剩余物,得到白色固体,即N-((4,4-二氟环己基)甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(18mg,产率19%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) 9.42-9.41(m,1H), 7.14-7.05(m,2H), 6.82(m,1H), 3.25-3.23(m,2H), 2.10-2.08(m,2H), 1.79-1.71(m,5H), 1.22-1.15(m,2H)。LCMS(ESI)m/z 356(M+H)<sup>+</sup>。

[1085] 实施例76A:N-((4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

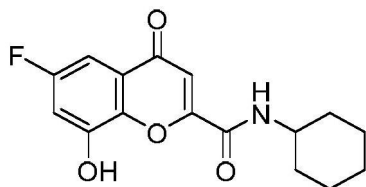
[1086]



[1087] 将1-(氨甲基)-4,4-二氟-环己醇(139mg,0.84mmol)添加到溶于THF(0.5mL)中的6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸盐(80mg,0.35mmol)、DMP(8mg,0.07mmol)和Et<sub>3</sub>N溶液(136mg,1.34mmol,186μL)溶液中。在25℃下搅拌混合物16小时,然后减压移除溶剂。通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate AQ-C18 150\*30mm\*5m;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:30%-60%,13分钟)纯化剩余物,得到白色固体,即N-((4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(13mg,产率10%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.14-9.11(m,1H), 7.24-7.21(m,1H), 7.18-7.15(m,1H), 6.88(s,1H), 4.86(s,1H), 3.40-3.38(d,J=6.4Hz,2H), 2.15-1.83(m,4H), 1.66-1.58(m,4H)。LCMS(ESI)m/z 372(M+H)<sup>+</sup>。

[1088] 实施例76B:N-环己基-6-氟-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。

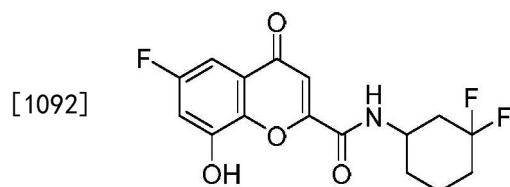
[1089]



[1090] 将EDC1(51.3mg,0.27mmol)添加到溶于无水THF(0.5mL)中的6-氟-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸(50mg,0.22mmol)悬浮液中,并在室温下搅拌1小时。然后添加环己胺(33.2mg,0.33mmol)和三甲胺(27mg,0.27mmol),在室温下反应保持36小时,用6:3:1的

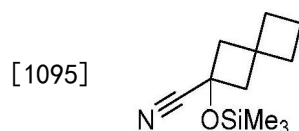
DMSO:MeOH:水溶液稀释反应物,使用5-95%方法,将含0.1%甲酸的水和乙腈中作为洗脱液,通过制备型HPLC(沃特世公司)纯化。蒸发(Genevac公司)含有产物的部分,然后汇集一起,得到所需白色固体,即N-环己基-6-氟-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酰胺(10mg,产率13%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$ 11.03(brs,1H),8.87(d,J=8Hz,1H),7.21(dd,J=3,9.9Hz,1H),7.15(dd,J=3,8.3Hz,1H),6.84(s,1H),3.8(m,1H),1.84(m,4H),1.65(m,1H),1.35(m,4H),1.16(m,1H)。LC-MS(ESI),m/z 306[M+H]<sup>+</sup>。

[1091] 实施例76C:N-(3,3-二氟环己基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



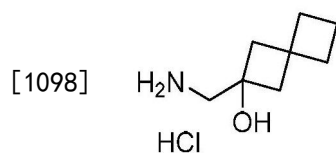
[1093] 按照实施例76C的制备过程。通过制备型HPLC(酸性条件)纯化产物,产率21%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD)  $\delta$  7.25(dd,J=3.0,8.2Hz,1H),7.11(dd,J=3.0,9.6Hz,1H),7.03(s,1H),4.23-4.16(m,1H),2.48-2.38(m,1H),2.15-2.02(m,2H),1.97-1.90(m,2H),1.89-1.77(m,1H),1.75-1.60(m,2H),1.57-1.46(m,1H)。LC-MS(ESI),m/z 342[M+H]<sup>+</sup>。

[1094] 预备化合物40C 2-三甲基甲硅烷基氧基螺[3.3]庚烷-2-甲腈。



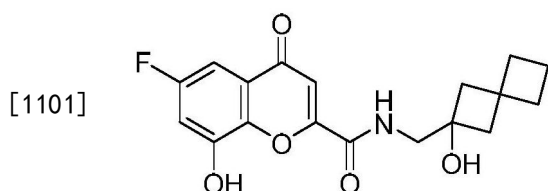
[1096] 将螺[3.3]庚烷-2-酮(100mg,0.90mmol)和三甲基硅烷基甲腈(90mg,0.91mmol)添加到冷却于冰浴中的含二碘化锌(3mg,0.01mmol)的无水DMC(1.8mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物1小时。用10%的碳酸钠水溶液进行淬灭反应,DCM萃取产物,通过疏水滤器,在真空中移除挥发物,得到橙色油状物,即2-三甲基甲硅烷基氧基螺[3.3]庚烷-2-甲腈(180mg,90%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.51(m,2H),2.07(m,2H),1.99(m,2H),1.78(m,2H),1.65(m,2H)。

[1097] 预备化合物40D 2-(氨甲基)螺[3.3]庚烷-2-醇盐酸盐。



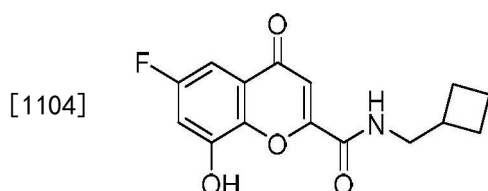
[1099] 用无水乙醚(6.15mL)稀释LiAlH<sub>4</sub>(THF中1M)(49mg,1.29mmol),并在冰浴中冷却,然后逐滴添加溶于乙醚(6.15mL)的2-三甲基甲硅烷基氧基螺[3.3]庚烷-2-甲腈(180mg,0.86mmol)。完成添加后,反应升温至室温保持2小时。然后,在冰浴中冷却反应物,添加冰直至没有观察到冒泡。添加约2mL的1M氢氧化钠,在室温中搅拌混合物约10分钟,通过硅藻土筒管过滤。添加含1.5mL 4M盐酸的二氧六环,在真空中移除挥发物。用乙醚使剩余物粉碎,得到灰白色固体,即2-(氨甲基)螺[3.3]庚烷-2-醇盐酸盐(72mg,45%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)  $\delta$  7.08(br s,3H),5.60(br s,1H),2.74(m,2H),2.4(m,1H),1.97(m,6H),1.77(m,2H)。

[1100] 实施例76D:6-氟-8-羟基-N-((2-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



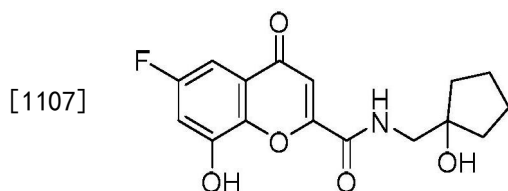
[1102] 将EDC1 (82mg, 0.43mmol) 添加到溶于无水THF (5mL) 的6-氟-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸 (80mg, 0.36mmol) 的悬浮液中, 并在室温下搅拌1小时。添加2-(氨甲基) 螺[3.3]庚烷-2-醇盐酸盐 (73mg, 0.41mmol), 然后添加三乙胺 (74mg, 0.74mmol), 在室温下反应16小时。添加DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>, 使用疏水滤器分离有机物。移除挥发物, 使用5-95%方法, 将含0.1%甲酸的水和乙腈作为洗脱液, 通过制备型HPLC (沃特世公司) 纯化剩余物。蒸发含有产物小部分, 然后汇集一起, 得到白色固体, 即所需的6-氟-8-羟基-N-((2-羟基螺[3.3]庚烷-2-基) 甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (12.8mg, 产率10%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 11.19 (s, 1H), 9.10 (t, J=6Hz, 1H), 7.21 (dd, J=3, 9.9Hz, 1H), 7.16 (dd, J=3, 8.4Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.40 (d, J=6.2Hz, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.77 (m, 2H)。LC-MS (ESI), m/z 348 [M+H]<sup>+</sup>。

[1103] 实施例76E: N-(环丁基甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1105] 将EDC1 (103mg, 0.54mmol) 添加到溶于无水THF (5mL) 的6-氟-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸 (100mg, 0.45mmol) 的悬浮液中。1小时后, 添加环丁基甲胺 (38mg, 0.45mmol) 和 Et<sub>3</sub>N (54mg, 0.54mmol), 室温下过夜反应。产物在DCM (10mL) 和NaHCO<sub>3</sub> (5mL) 之间分离, 减压浓缩有机相。通过制备型HPLC纯化产物。蒸发含有产物部分, 并汇集一起, 得到白色固体, 即所需的N-(环丁基甲基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (16mg, 产率12%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.96-10.96 (m, 1H), 9.13 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.60-2.59 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H)。LC-MS (ESI), m/z 292 [M+H]<sup>+</sup>。

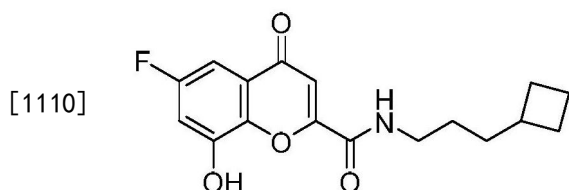
[1106] 实施例76F: 6-氟-8-羟基-N-((1-羟基环戊基) 甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1108] 将EDC1 (103mg, 0.54mmol) 添加到溶于无水THF (5mL) 中的6-氟-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸 (100mg, 0.45mmol) 的悬浮液中。1小时后, 添加1-(氨甲基) 环戊醇 (52mg, 0.45mmol) 和 Et<sub>3</sub>N (54mg, 0.54mmol), 在室温下过夜反应。产物在DCM (10mL) 和NaHCO<sub>3</sub> (5mL) 之间分离, 减压浓缩有机相。通过制备型HPLC纯化产物。蒸发含有产物小部分, 并汇集一起, 得到白色固体, 即所需的6-氟-8-羟基-N-((1-羟基环戊基) 甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (20mg, 产率13%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ 9.09 (t, J=6.3Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.87

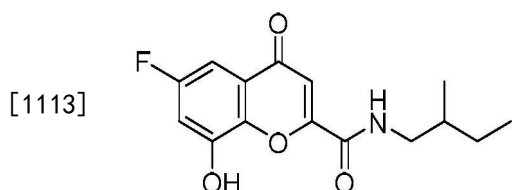
(s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.44 (d, J=6.3Hz, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 6H)。LC-MS (ESI), m/z 322 [M+H]<sup>+</sup>。

[1109] 实施例76G: N-(3-环丁基丙基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



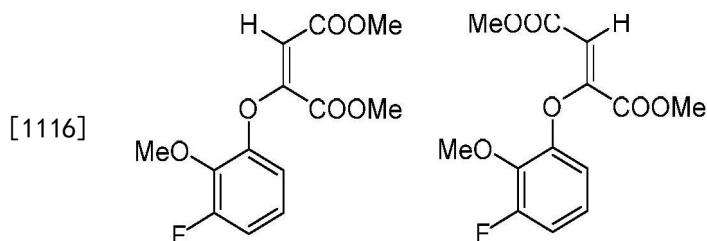
[1111] 将EDC1 (103mg, 0.5mmol) 添加到溶于无水THF (3mL) 中的6-氟-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸 (100mg, 0.5mmol) 的悬浮液中。在室温下搅拌反应混合物得到澄清溶液。1小时后, 添加溶于DCM和Et<sub>3</sub>N (59mg, 0.6mmol) 中的3-环丁基丙烷-1-胺盐酸盐 (134mg, 0.9mmol)。反应混合物搅拌18小时。真空中移除溶剂, 通过制备型HPLC纯化剩余物。蒸发含有产物的部分, 并汇集一起, 得到白色固体, 即所需的N-(3-环丁基丙基)-6-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (19mg, 产率12%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ 9.13 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.29 (d, J=6.9Hz, 1H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 2H)。LC-MS (ESI), m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>。

[1112] 实施例76H: 6-氟-8-羟基-N-(2-甲基丁基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[1114] 将EDC1 (103mg, 0.5mmol) 添加到溶于无水THF (1.1mL) 中的6-氟-8-羟基-4-氧代-色烯-2-甲酸 (100mg, 0.45mmol) 的悬浮液中, 在室温下搅拌。1小时后, 添加2-甲基丁烷-1-胺 (39mg, 0.45mmol) 和Et<sub>3</sub>N (54mg, 0.5mmol), 在室温下过夜反应。通过制备型HPLC纯化产物。蒸发含有产物的部分, 并汇集一起, 得到淡黄色固体, 即所需的6-氟-8-羟基-N-(2-甲基丁基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺 (16mg, 产率12%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) 10.90 (s, 1H), 9.12 (dd, J=5.9, 5.9Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.27 (dd, J=6.5, 13.1Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 1.68 (dd, J=6.7, 12.6Hz, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 6H)。LC-MS (ESI), m/z 294 [M+H]<sup>+</sup>。

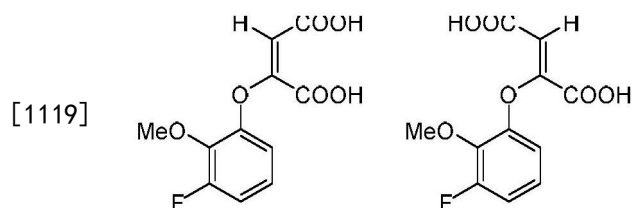
[1115] 预备化合物40A.2-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)富马酸二甲酯和2-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)马来酸二甲酯 (1:1)。



[1117] 按照合成烯烃二酯的一般过程从3-氟-2-甲氧基苯酚 (Combi-Blocks, 0T-0938) 开始制备。通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯: 7/1) 纯化产物, 产率69%。LCMS (ESI) m/z 285 (M+H)<sup>+</sup>。

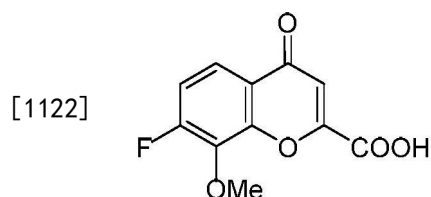


[1118] 预备化合物40B.2-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)富马酸和2-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)马来酸(1:1)。



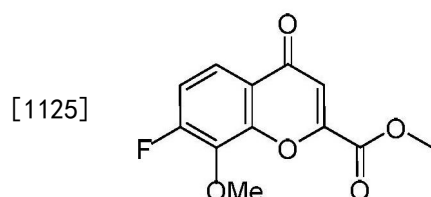
[1120] 按照合成2-色酮甲酸的一般过程进行制备。将反应粗制品倒入1N盐酸(50mL)中。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水相。用卤水(2×100mL)洗涤结合的有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。

[1121] 预备化合物40C.7-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。



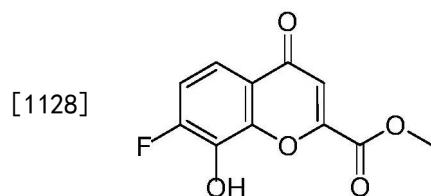
[1123] 按照合成2-色酮甲酸的一般过程进行制备,产率67%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.81-7.75(m,1H),7.48(t,J=9.8Hz,1H),6.92(s,1H),4.08(s,3H)。LCMS(ESI)m/z 239(M+H)<sup>+</sup>。

[1124] 预备化合物40D.7-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯。



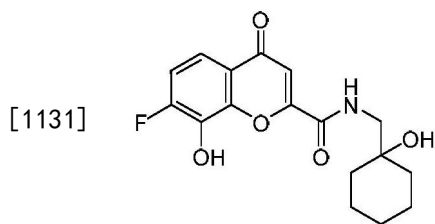
[1126] 将7-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸(500mg,2.1mmol)溶于MeOH(5mL)中,添加SOCl<sub>2</sub>(499mg,4.2mmol,0.304mL)。混合物在65℃下搅拌2小时。过滤混合物,得到灰白色固体,即7-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯(400mg,产率75%)。LCMS(ESI)m/z 253(M+H)<sup>+</sup>。

[1127] 预备化合物40B.7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯。



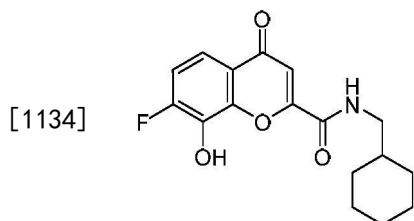
[1129] 将7-氟-8-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯(500mg,2mmol)溶解于DCM(5mL)中,并在-78℃下添加BBr<sub>3</sub>(1.5g,6.0mmol,0.57mL)。混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物倒入水(50mL)中。用DCM(2×50mL)萃取水相。用卤水(3×200mL)洗涤结合的有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到黄色固体,即7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯。LCMS(ESI)m/z 239(M+H)<sup>+</sup>。

[1130] 实施例77:7-氟-8-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



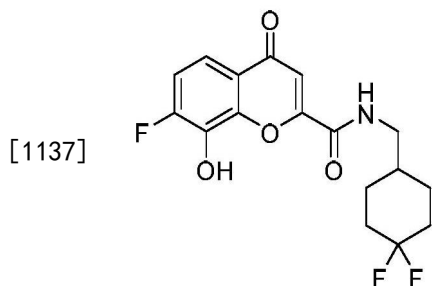
[1132] 将7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯(100mg, 0.42mmol)和1-(氨甲基)环己醇(55mg, 0.42mmol)溶解于THF(5mL)中,并添加Et<sub>3</sub>N(127mg, 1.26mmol, 0.174mL)和DMAP(5mg, 0.042mmol)。混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物倒入水(30mL)中。用乙酸乙酯(3×30mL)萃取水相。用卤水(2×50mL)洗涤结合的有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。通过制备型HPLC(TFA)[仪器:GX-E;柱:Phenomenex Synergi C18 250×21.2mm,粒径:4μm;流动相:溶于0.1%TFA和水的25-55%乙腈]纯化粗制产物,得到白色固体,即7-氟-8-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(7mg,产率5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD) δ7.68-7.64(m, 1H), 7.32(t, J=9.8Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 3.49(s, 2H), 1.71-1.53(m, 10H)。LCMS(ESI) m/z 336(M+H)<sup>+</sup>。

[1133] 实施例78:N-(环己基甲基)-7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1135] 将7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯(100mg, 0.42mmol)和环己甲胺(48mg, 0.42mmol, 0.055mL)溶解于THF(2mL)中,并添加Et<sub>3</sub>N(127mg, 1.26mmol, 0.174mL)和DMAP(5mg, 0.042mmol)。混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物倒入水(30mL)中。用乙酸乙酯(3×30mL)萃取水相。用卤水(2×50mL)洗涤结合的有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。通过制备型HPLC(TFA)[仪器:GX-E;柱:Phenomenex Synergi C18 250×21.2mm,粒径:4μm;流动相:含0.05%TFA和水的25-55%乙腈]纯化粗制产物,得到白色固体,即N-(环己基甲基)-7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(42mg,产率31%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD) δ7.67-7.64(m, 1H), 7.32(t, J=9.6Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 3.33(s, 2H), 1.85-1.70(m, 6H), 1.34-1.26(m, 3H), 1.06-1.01(m, 2H)。LCMS(ESI) m/z 320(M+H)<sup>+</sup>。

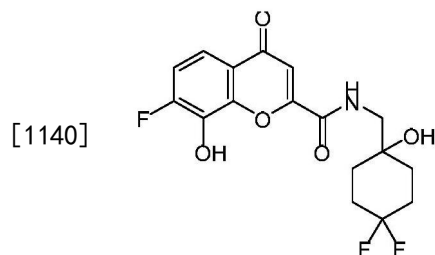
[1136] 实施例79:N-((4,4-二氟环己基)甲基)-7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1138] 将7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯(300mg, 1.26mmol, 1eq)和(4,4-二氟环己基)甲胺(280mg, 1.50mmol, 1.2eq, HCl)溶解于THF(2mL)中,并添加TEA(510mg,

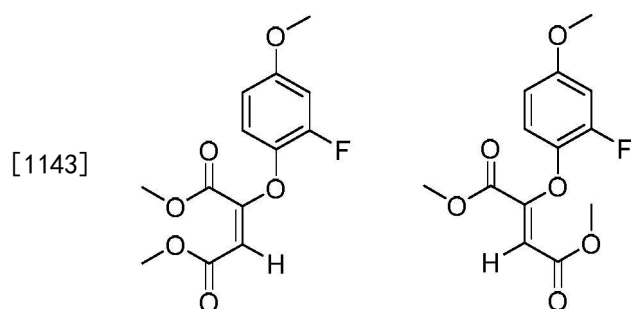
5mmol, 700uL, 4eq) 和 DMAP (16mg, 126umol, 0.1eq)。混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。将混合物倒入水 (100mL) 中。用乙酸乙酯 (100mL × 3) 萃取水相。用 1N 盐酸 (100mL) 和卤水 (100mL × 2) 洗涤结合的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。用 MeCN (20mL) 洗涤产物, 得到白色固体, 即 N-((4,4-二氟环己基) 甲基)-7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-甲酰胺 (78mg, 219umol, 产率 17%, 纯度 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.31-9.28 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.35-3.32 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 5H), 1.32-1.24 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 356.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1139] 实施例 80: N-((4,4-二氟-1-羟基环己基) 甲基)-7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



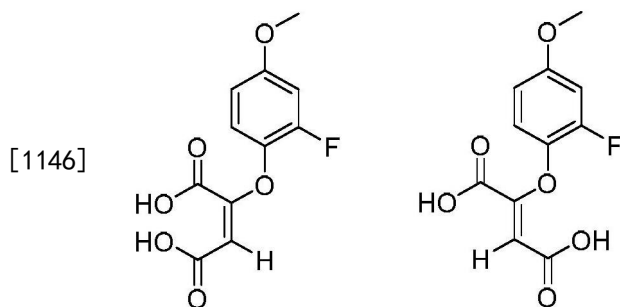
[1141] 将 7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯 (300mg, 1.26mmol, 1eq) 和 (4,4-二氟-1-羟基环己基) 甲胺 (254mg, 1.26mmol, 1eq, HCl) 溶解于 THF (5mL) 中, 并添加 TEA (383mg, 3.8mmol, 525uL, 3eq) 和 DMAP (16mg, 126umol, 0.1eq)。混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。将混合物倒入水 (30mL) 中。用乙酸乙酯 (30mL × 3) 萃取水相。用卤水 (50mL × 2) 洗涤结合的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。用 MeCN (50mL) 洗涤产物, 得到白色固体, 即 N-((4,4-二氟-1-羟基环己基) 甲基)-7-氟-8-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (59mg, 159umol, 产率 13%, 纯度 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.06 (s, 1H), 9.26-9.23 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.46 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.13-1.96 (m, 4H), 1.75-1.64 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z 372.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1142] 预备化合物 41A. 2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基) 马来酸二甲酯和 2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基) 富马酸二甲酯 (1:1)。



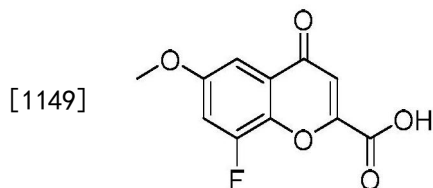
[1144] 按照合成烯烃二酯的一般过程进行制备。产物纯化后用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1145] 预备化合物 41B. 2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基) 马来酸和 2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基) 富马酸 (1:1)。



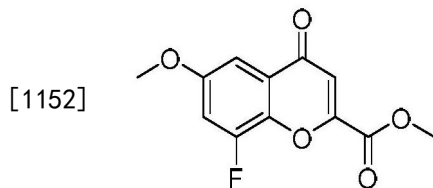
[1147] 按照合成2-色酮甲酸的一般过程进行制备,产率78%。

[1148] 预备化合物41C.8-氟-6甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。



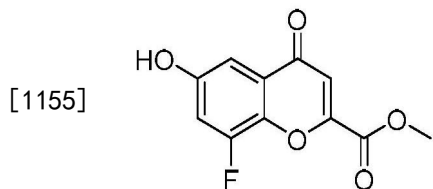
[1150] 按照合成2-色酮甲酸的一般过程进行制备,产率79%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.44 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90-6.90 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.79-3.78 (m, 3H)。LCMS (ESI)  $m/z$  239.0 (M+1)<sup>+</sup>。

[1151] 预备化合物42A.8-氟-6-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯。



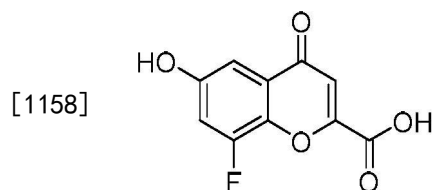
[1153] 将SOCl<sub>2</sub> (3.08g, 25.86mmol, 1.88mL, 2.80eq) 滴加到溶于MeOH (170.00mL) 中的8-氟-6-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸 (2.20g, 9.24mmol, 1eq) 溶液中。混合物在65℃下搅拌1小时。TLC (PE:EA=3:1, R<sub>f</sub>=0.51) 显示有重要的新点出现。过滤混合物, 收集滤饼, 得到白色固体, 即8-氟-6-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯 (2.00g, 6.39mmol, 产率69.16%, 纯度80.58%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.61-7.57 (dd, J<sub>1</sub>=2.8Hz, J<sub>2</sub>=6.0Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。LCMS (ESI) m/z 253.1 (M+1)<sup>+</sup>。

[1154] 预备化合物42B.8-氟-6-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯。



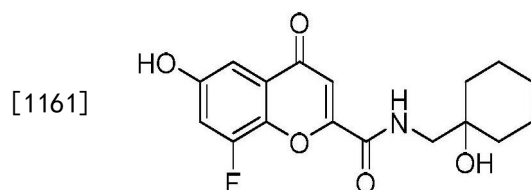
[1156] 在-78℃下将 $\text{BBr}_3$  (596g, 2379mmol, 229mL) 逐滴添加到溶于DCM(1000mL) 中的8-氟-6-甲氧基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯 (2.00g, 7.93mmol, 1.00eq) 溶液中, 混合物在25℃下搅拌16小时。TLC (PE:EA=2:1,  $R_f$ =0.24) 显示有重要的新点出现。将混合物倒入水 (50mL) 中。用DCM (50mL\*2) 萃取水相。用卤水 (200mL\*3) 洗涤结合的有机相, 无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到黄色固体, 即8-氟-6-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯 (1.20g, 4.96mmol, 产率62.60%, 纯度98.53%)。LCMS (ESI)  $m/z$  238.9 (M+1) +。

[1157] 预备化合物42C 8-氟-6-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。



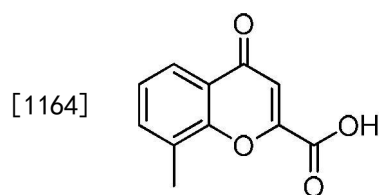
[1159] 按照合成2-色酮甲酸的一般过程进行制备,产率67%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.81-7.75 (m, 1H), 7.48 (t, J=9.8Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.08 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z 239 (M+H)<sup>+</sup>。

[1160] 实施例81:8-氟-6-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1162] 将8-氟-6-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸甲酯(200.00mg, 839.74 $\mu$ mol, 1.00eq)和1-(氨甲基)环己醇(108mg, 839 $\mu$ mol, 1.00eq)溶解于THF (2.00mL)中,添加TEA (254mg, 2.52mmol, 349 $\mu$ L, 3.00eq)和DMAP (10mg, 83 $\mu$ mol, 0.10eq)。混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示发现所期望的MS。用盐酸 (2M, 3mL) 将混合物中和至pH为5-6,用EA (3mL\*3) 萃取。浓缩有机层。通过制备型HPLC (柱:Agela ASB 150\*25mm\*5 $\mu$ m;流动相:[水 (0.1%TFA)-ACN]; B%:18%-48%, 11分钟) 纯化剩余物,得到黄色固体,即8-氟-6-羟基-N-((1-羟基环己基)甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(41.00mg, 122 $\mu$ mol, 产率15%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.53 (s, 1H), 8.39-8.36 (t, J<sub>1</sub>=5.6Hz, J<sub>2</sub>=6.0Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.30-3.28 (m, 2H), 1.55-1.32 (m, 10H)。LCMS (ESI) m/z 336.1 (M+1)<sup>+</sup>。

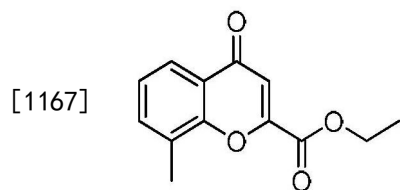
[1163] 预备化合物43. 8-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯。



[1165] 在室温下制备含DCM (50mL) 的氢氧化锂水合物 (3151mg, 75.09mmol) 混合物,添加丁二酸二甲酯 (2.31mL, 2668mg, 18.77mmol), 接着添加邻甲苯酚 (2-甲酚) (2.0mL, 2030mg, 18.77mmol), 混合物在室温下搅拌2小时。然后用水 (2 $\times$ 20mL) 洗涤混合物,通过相分离器过滤,减压浓缩粗制滤液,得到绿色油状物。将油状物溶于THF (25mL) 中,添加含水 (25mL) 的氢氧化锂水合物 (3151mg, 75.09mmol), 混合物在室温下搅拌18小时。然后,减压浓缩混合物,接着溶于水 (20mL) 中,添加6M盐酸水溶液,将溶液pH调节为1-2,接着混合物在室温下搅拌1小时。过滤得到的沉淀物,用水 (2 $\times$ 50mL) 洗涤,真空下干燥。然后,将粗制沉淀物悬浮于浓硫酸 (30mL) 中,加热至80℃保持18小时,冷却至室温。将混合物冷却至0℃,添加水 (40mL) 至混合物 (形成淡褐色沉淀物),搅拌30分钟,接着升温至室温,再搅拌30分钟。然后通过滤柱将过滤沉淀物,粗制固体重悬浮于水 (60mL) 中,搅拌2小时,然后过滤,用水 (2 $\times$ 20mL) 洗涤

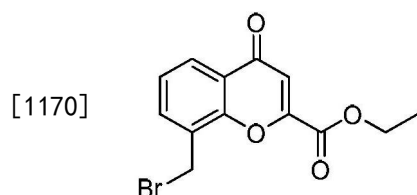
滤饼,真空下干燥沉淀物。固体悬浮于乙腈,减压浓缩,得到棕褐色固体,即8-甲基-4-氧代-4-色烯-2-甲酸(1318mg,产率32%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  7.90 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (s, 1H), 2.52-2.50 (m, 3H) (OH没有发现OH质子); LCMS  $m/z$  202 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ 。

[1166] 预备化合物44. 8-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯。



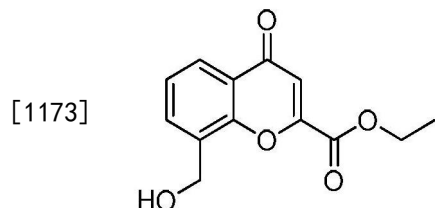
[1168] 在室温下制备8-甲基-4-氧代-色烯-2-甲酸(1087mg, 5.32mmol)和硫酸(1mL, 1840mg, 18.76mmol)的混合物,加热至80℃并保持30分钟。然后,将混合物冷却至室温,添加乙醇(15mL, 11835mg, 256.89mmol),混合物加热至80℃,保持16小时。然后,混合物减压浓缩以移除乙醇,接着用DCM(30mL)稀释,水(10mL)洗涤,通过相分离器过滤,在合适的酸捕获柱中使用强阴离子交换树脂(SAX)纯化有机物。简略地,用DCM(10mL)稀释有机物,通过强阴离子交换SAX柱(Isolute公司)过滤,用DCM(50mL)洗涤。减压浓缩滤液,得到灰白色固体,即需要的产物8-甲基-4-氧代-4-色烯-2-甲酸乙酯(1136mg,产率87%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  7.89 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (s, 1H), 4.41 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.50-2.49 (m, 3H), 1.36 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H); LCMS  $m/z$  233 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ 。

[1169] 预备化合物45. 8-(溴甲基)-4-氧代-4-色烯-2-甲酸乙酯。



[1171] 在室温下制备1-溴吡咯烷-2,5-二酮(1711mg, 9.62mmol)和氯苯(60mL)的混合物,添加过氧化二苯甲酰(21mg, 0.09mmol)和8-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸乙酯(2030mg, 8.74mmol),混合物从140加热至145℃,保持20小时。然后,混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,之后用1:1乙酸乙酯/庚烷混合物冲洗该垫子,减压浓缩滤液。将悬浮于乙酸乙酯中的粗制混合物直接装载到柱中,通过柱层析进行纯化,得到为无色固体的所需产物即8-(溴甲基)-4-氧代-4-色烯-2-甲酸乙酯(1582mg,产率55%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (dd,  $J=1.7, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (dd,  $J=1.7, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.48 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.45 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); LCMS  $m/z$  312 ( $\text{M+H}$ ) $^+$ 。

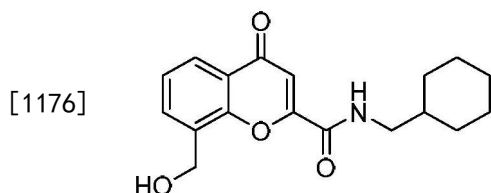
[1172] 预备化合物46. 8-(羟甲基)-4-氧代-4-色烯-2-甲酸乙酯。



[1174] 在室温下制备溶于丙酮(2mL)的8-(溴甲基)-4-氧代-4-色烯-2-甲酸乙酯(325mg,

1.05mmol) 混合物, 添加水 (8mL), 混合物在加盖玻璃管中加热至100℃, 保持0.5小时。LCMS 分析结果确认同时存在所需产物和起始物料。混合物冷却至室温, 用DCM (10mL) 稀释, 通过相分离器过滤。在LCMS和TLC的进一步检测中, 仍然存在显著水平的起始物料。然后, 混合物再次溶于另一含量的丙酮 (3mL), 随后添加水 (12mL), 混合物在圆底烧瓶 (RBF) 中加热至100℃。注意: 以20% 丙酮/80% 水的比例, 随着原始浓度的稀释度增加后, 出现完全溶解。45分钟后, 产物比起始物料的相对量从1:1增加至>2:1。混合物又加热75分钟, 反应分析结果确认仅有所需产物存在, 没有起始物料。将混合物冷却至室温, 用DCM (10mL) 稀释, 通过相分离器过滤。有机相分离, 减压浓缩, 通过柱层析 (溶解于DCM中, 直接装载到柱中, 洗脱液: 10-50% 乙酸乙酯/庚烷) 纯化, 得到无色固体, 即8-(羟甲基)-4-氧代-4-色烯-2-甲酸乙酯 (216mg, 产率79%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (dd, J=1.7, 7.9Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.45 (t, J=7.6, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.05 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.32 (t, J=6.4Hz, 1H), 1.44 (t, J=7.1Hz, 3H); LCMS m/z 249 (M+H)<sup>+</sup>。

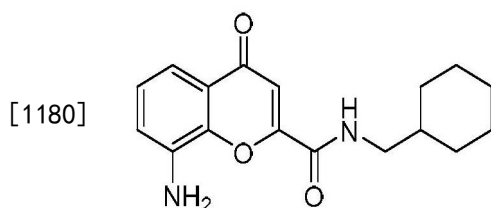
[1175] 实施例82: N-(环己基甲基)-8-(羟甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[1177] 将8-(羟甲基)-4-氧代-色烯-2-羧酸乙酯 (215mg, 0.87mmol) 混合物溶解于THF (5mL) 中, 并在1分钟内逐滴添加含水 (3mL) 的氢氧化锂水合物 (91mg, 2.2mmol) 溶液, 混合物在室温下搅拌3小时。通过LCMS显示混合物存在起始羧酸盐, 减压浓缩混合物然后干燥。然后, 用6M盐酸水溶液酸化混合物至pH为1, 接着用DCM稀释, 随后减压浓缩并干燥。然后混合物悬浮于DMF (8mL), 添加HBTU (361mg, 0.95mmol), 得到的混合物在室温下搅拌1小时。然后添加环己基甲胺 (0.169mL, 147mg, 1.30mmol), 混合物在室温下再搅拌3小时, 通过LCMS监控反应进程。接着, 用乙酸乙酯 (30mL) 稀释反应混合物, 然后分离有机物, 用LiCl水溶液 (3×10mL)、卤水 (NaCl) (10mL) 洗涤, 接着硫酸镁干燥, 减压浓缩。然后通过SCX柱 (移除过量环己基甲胺) 纯化粗制产物, 然后通过柱层析 (10-50% 乙酸乙酯/庚烷) 进一步纯化, 得到所需无色固体产物, 即N-(环己基甲基)-8-(羟甲基)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺 (106mg, 0.32mmol), 产率37%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (dd, J=1.7, 7.9Hz, 1H), 7.74 (dd, J=1.6, 7.2Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (brs, 1H), 5.02 (d, J=6.1Hz, 2H), 3.35 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.94 (t, J=6.1Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.73-1.57 (m, 2H), 1.32-1.16 (m, 3H), 1.09-0.99 (m, 2H); LCMS m/z 316 (M+H)<sup>+</sup>。

[1178] 用于方案5中所述的过程的预备化合物和示范性化合物。

[1179] 实施例83: 8-氨基-N-(环己基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

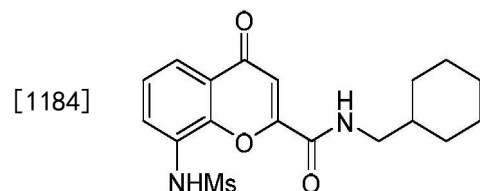


[1181] 将Pd/C (20mg) 添加到溶于乙酸乙酯 (2mL) 的6-溴-N-(环己基甲基)-8-硝基-4-氧

代-4H-色烯-2-甲酰胺 (100mg, 0.24mmol) 和DIPEA (63mg, 0.49mmol, 85 $\mu$ L) 中。然后, 混合物在25℃、氢气下搅拌5小时。过滤混合物, 用水 (2mL) 洗涤滤液。然后, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤, 减压蒸发, 得到为黄色固体的所需产物, 即8-氨基-N-(环己基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (80mg)。LCMS (ESI) m/z 301 (M+H)<sup>+</sup>。

[1182] 使用类似的化学过程, 从合适的起始物制备1-羟基类似物、N-[(1-羟基环己基) 甲基]-8-氨基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺、实施例83A。

[1183] 实施例84:N-(环己基甲基)-8-(甲基磺酰胺基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。

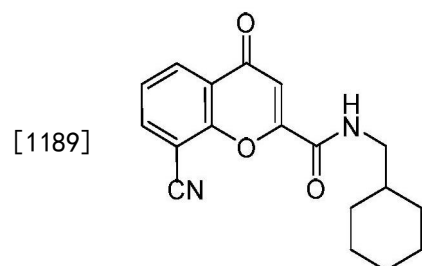


[1185] 将甲磺酰氯 (46mg, 0.40mmol, 0.03mL) 添加到溶于DCM (1mL) 的8-氨基-N-(环己基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (80mg, 0.26mmol) 和DIPEA (69mg, 0.53mmol, 0.93mL) 中。反应混合物在25℃下搅拌1小时, 然后用水 (2mL) 洗涤。减压蒸发有机层, 通过制备型HPLC (酸性条件) 纯化剩余物, 得到黄色固体, 即N-(环己基甲基)-8-(甲基磺酰胺基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (10mg, 产率9%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.07-8.05 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 6H), 1.16-1.14 (m, 3H), 0.96-0.93 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 379 (M+H)<sup>+</sup>。

[1186] 使用类似的化学过程, 从合适的起始物制备1-羟基类似物、N-[(1-羟基环己基) 甲基]-8-(甲基磺酰胺基)-4-氧代-4H-色烯-2-羧酰胺、实施例84A。

[1187] 用于方案6中所述过程的预备化合物和示范性化合物。

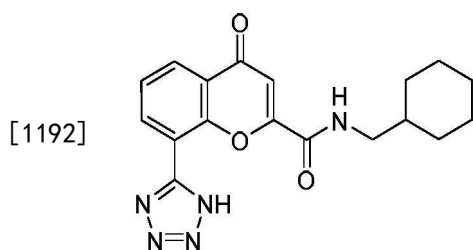
[1188] 实施例85:8-氰基-N-(环己基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1190] 将CuCN (59mg, 0.65mmol) 添加到溶于NMP (0.5mL) 的8-溴-N-(环己基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (80mg, 0.22mmol) 溶液中。反应混合物在160℃、微波辐射下搅拌2小时。过滤反应物, 减压蒸发滤液。通过制备型HPLC (酸性条件) 纯化剩余物, 得到白色固体, 即8-氰基-N-(环己基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (5mg, 产率7%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.49-8.46 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 6H), 1.32-1.06 (m, 5H)。LCMS (ESI) m/z 311 (M+H)<sup>+</sup>。

[1191] 实施例86:N-(环己基甲基)-4-氧代-8-(1H-四唑-5-基)-4H-色烯-2-甲酰胺。



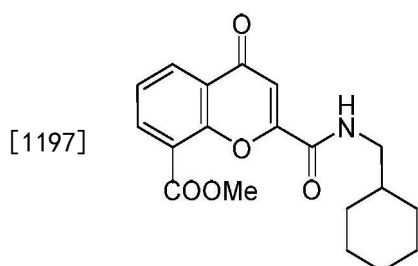


[1193] 在120℃下将溶于i-PrOH (0.8mL) 和水 (0.4mL) 的8-氰基-N-(环己基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (45mg, 0.14mmol)、ZnBr<sub>2</sub> (33mg, 0.14mmol, 0.007mL) 以及NaN<sub>3</sub> (28mg, 0.434mmol, 0.015mL) 混合物搅拌12小时。用水 (200mL) 稀释反应混合物, 并过滤。用水 (10mL)、乙酸乙酯 (20mL) 和MeOH (30mL) 洗涤固体。通过制备型HPLC (TFA条件) 纯化产物, 得到黄色固体, 即N-(环己基甲基)-4-氧代-8-(1H-四唑-5-基)-4H-色烯-2-甲酰胺 (23mg, 产率43%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ8.78-8.75 (m, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.24-8.22 (d, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.24-3.22 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 6H), 1.26-1.17 (m, 3H), 1.03-1.01 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 354 (M+H)<sup>+</sup>。

[1194] 使用类似的化学过程, 从合适的起始物制备1-羟基类似物、N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-8-(1H-四唑-5-基)-4H-色烯-2-羧酰胺、实施例86A。

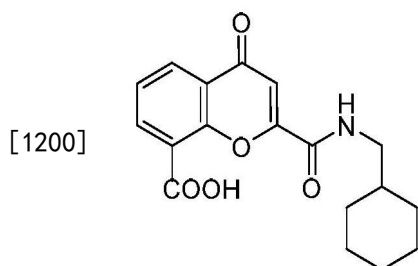
[1195] 用于方案7中所述过程的预备化合物和示范性化合物。

[1196] 实施例87: 2-((环己基甲基)氨基甲酰)-4-氧代-4H-色烯-8-甲酸甲酯。



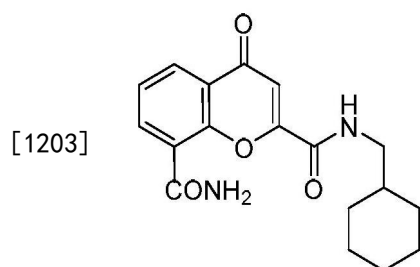
[1198] 将8-溴-N-(环己基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (520mg, 1.43mmol)、Et<sub>3</sub>N (144mg, 1.43mmol, 0.197mL) 和MeOH (7mL) 添加到溶于甲苯 (2mL) 中的Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (52mg, 0.71mmol) 和1,1'-二茂铁-双(二苯基磷) (DPPF) (79mg, 0.14mmol) 中。反应混合物在75℃、一氧化碳(CO)气体 (45Psi/310264Pa) 下搅拌16小时。浓缩混合物, 用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取。用卤水 (2×20mL) 洗涤结合的有机层, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。浓缩溶剂, 得到灰白色固体, 即2-((环己基甲基)氨基甲酰)-4-氧代-4H-色烯-8-甲酸甲酯 (300mg, 产率54%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ8.34-8.31 (m, 3H), 7.66-7.62 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 6H), 1.25-0.99 (m, 5H)。LCMS (ESI) m/z 334 (M+H)<sup>+</sup>。

[1199] 实施例88: 2-((环己基甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-4H-色烯-8-甲酸。



[1201] 在80℃下将溶于AcOH (50μL) 中的2-((环己基甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-4H-色烯-8-甲酸 (280mg, 0.81mmol) 和HCl (12M, 1.40mL) 混合物搅拌1小时。用乙腈 (20mL) 淬灭反应混合物, 浓缩, 得到为灰白色固体的粗制产物 (90mg, 产率33%)。通过制备型HPLC (酸性条件) 进一步纯化30mg粗制产物, 得到11mg纯化的2-((环己基甲基)氨基甲酰基)-4-氧代-4H-色烯-8-甲酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.37-8.35 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 6H), 1.24-0.98 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z 330 (M+H)<sup>+</sup>。

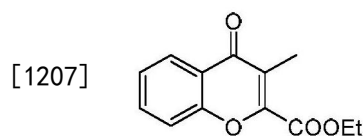
[1202] 实施例89: N2-(环己基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2,8-二甲酰胺。



[1204] 在25℃下将溶于DMF (1mL) 的2-((环己基甲基氨基甲酰基)-4-氧代-色烯-8-甲酸 (60mg, 0.18mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) (Sigma-Aldrich 公司) (52mg, 0.27mmol)、HOBT (37mg, 0.27mmol)、DIPEA (118mg, 0.91mmol, 0.15mL)、NH<sub>4</sub>Cl (94mg, 1.82mmol, 0.063mL) 混合物搅拌16小时。过滤反应混合物, 收集滤液。减压移除溶剂, 用制备型HPLC (酸性条件) 纯化剩余物, 得到黄色固体, 即N2-(环己基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2,8-二甲酰胺 (12mg, 产率19%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.17-8.11 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.17-3.15 (m, 2H), 1.73-1.54 (m, 6H), 1.21-0.93 (m, 5H)。LCMS (ESI) m/z 329 (M+H)<sup>+</sup>。

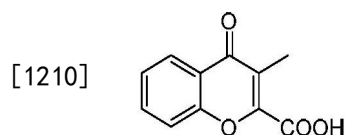
[1205] 用于方案8中所述方法的预备化合物和示范性化合物。

[1206] 预备化合物47 3-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯。



[1208] 在60℃下将溶于吡啶 (10mL) 中的1-(2-羟苯基)丙烷-1-酮 (1g, 6.7mmol) 和2-氯-2-乙醛酸乙酯 (1.1g, 8.0mmol) 混合物搅拌2小时, 然后加热到120℃, 保持13小时。用水 (30mL) 稀释反应混合物, 用乙酸乙酯 (2×25mL) 萃取。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层, 过滤, 减压浓缩。通过柱层析 (SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯50/1~15/1) 纯化产物, 得到白色固体, 即3-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯 (600mg, 产率39%)。

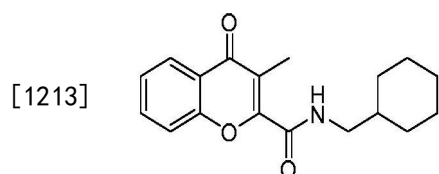
[1209] 预备化合物48 3-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。



[1211] 将KOH (145mg, 2.6mmol) 添加到溶于EtOH (5mL) 和水 (5mL) 的3-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯 (300mg, 1.3mmol) 溶液中。混合物在25℃下搅拌15小时。减压浓缩反应混合物, 用HCl (2N) 将pH调节为pH=2-3, 过滤沉淀物, 得到白色固体, 即3-甲基-4-氧代-4H-色

烯-2-甲酸(100mg,产率38%)。

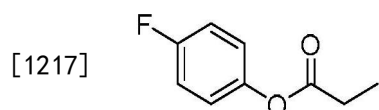
[1212] 实施例90:N-(环己基甲基)-3-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1214] 将HATU(140mg,0.37mmol)和环己烷甲胺(42mg,0.367mmol,0.047mL)DIPEA(63mg,0.489mmol,0.085mL)添加到溶于DMF(1mL)的3-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸(50mg,0.24mmol)溶液中。混合物在25℃下搅拌15小时。用水(10mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥结合的有机层,过滤,减压浓缩。通过制备型HPLC(酸性条件)纯化产物,得到黄色固体,即N-(环己基甲基)-3-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(23mg,产率32%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,MeOD)  $\delta$ 8.18-8.15(m,1H),7.83-7.81(m,1H),7.67-7.66(m,1H),7.53-7.51(m,1H),3.28-3.26(m,2H),2.26(s,3H),1.86-1.74(m,6H),1.35-1.04(m,5H)。LCMS(ESI)m/z 300(M+H) $^+$ 。

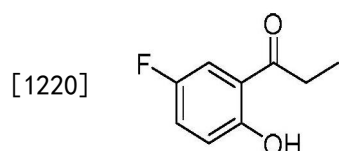
[1215] 用于方案9所述过程的预备化合物和示范性化合物。

[1216] 预备化合物49 4-氟苯基丙酸酯。



[1218] 在0℃下将丙酰氯(1.82g,19.62mmol)添加到溶于DCM(20mL)的4-氟苯酚(2g,18mmol)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (2.2g,21.41mmol)溶液中。反应混合物在25℃下搅拌16小时。用水(50mL)洗涤混合物。有机层分离,减压下蒸发。通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯30/1~10/1)纯化产物,得到无色油状物,即4-氟苯基丙酸酯(2g,67%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.08-7.06(m,3H),2.64-2.58(q,J=7.6Hz,2H),1.31-1.27(d,J=7.6Hz,3H)。

[1219] 预备化合物50 1-(5-氟-2-羟苯基)丙烷-1-酮。



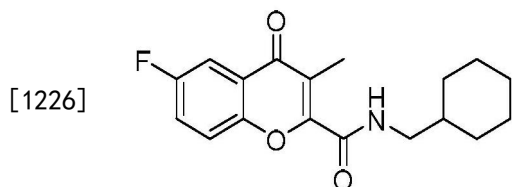
[1221] 将 $\text{AlCl}_3$ (594mg,4.46mmol)添加到溶于氯苯(5mL)的4-氟苯基丙酸酯(4.99mg,2.97mmol)溶液中,并在100℃下搅拌5小时。反应混合物冷却至25℃,然后倒入水(20mL)中。用甲基叔丁醚(2×10mL)萃取混合物。分离有机层,减压下蒸发溶剂。通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯30/1)纯化产物,得到黄色固体,即1-(5-氟-2-羟苯基)丙烷-1-酮(400mg,产率80%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.46-7.43(m,1H),7.23-7.20(m,1H),6.99-6.96(m,1H),3.05-3.00(q,J=7.2Hz,2H),1.29-1.25(d,J=7.2Hz,3H)。

[1222] 预备化合物51 6-氟-3-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。



[1224] 将2-氯-2-氧代-乙酸乙酯(357mg, 2.62mmol)添加到溶于吡啶(4mL)的1-(5-氟-2-羟苯基)丙烷-1-酮(400mg, 2.38mmol)溶液中,反应混合物在100℃下搅拌16小时。减压下移除溶剂,通过制备型HPLC(HCl条件)纯化剩余物,得到白色固体(70mg, 产率13%),即6-氟-3-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 7.78-7.24 (m, 3H), 2.23 (s, 3H)。

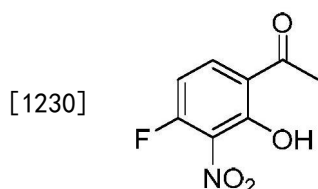
[1225] 实施例91:N-(环己基甲基)-6-氟-3-甲基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1227] 为了合成2-色酮甲酰胺,按照上文方案1所示的一般过程e制备实施例91的化合物。通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯5/1)纯化产物,产率45%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.80-7.77 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.98-1.62 (m, 6H), 1.23-1.14 (m, 3H), 0.97-0.94 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 318 (M+H)<sup>+</sup>。

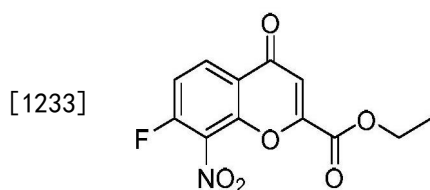
[1228] 用于方案10中所示过程的预备化合物和示范性化合物。

[1229] 预备化合物52 1-(4-氟-2-羟基-3-硝基-苯基)乙酮。



[1231] 在室温下制备溶于制备好的浓硫酸:水(8:2)溶液(10mL)中的1-(4-氟-2-羟基-苯基)乙酮(2332mg, 15.13mmol)混合物,并冷却至0℃。然后,1分钟内逐滴添加硝酸(1634mg, 18.16mmol) (70%),混合物在0℃下搅拌30分钟,然后倒入冰水(约200mL)中,用乙酸乙酯(2×200mL)萃取混合物,用硫酸镁干燥有机物,并减压下浓缩。然后,通过柱层析(0-50%乙酸乙酯/庚烷30/1)纯化混合物,得到淡黄色固体,即1-(4-氟-2-羟基-3-硝基-苯基)乙酮(850mg, 4.10mmol),产率27%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 13.29 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.92 (dd, J=5.8, 9.0Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.9, 8.9Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)。LCMS m/z 200 (M+H)<sup>+</sup>。

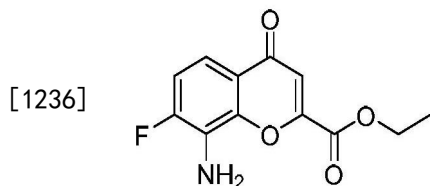
[1232] 预备化合物53 7-氟-8-硝基-4-氧代-色烯-2-羧酸盐。



[1234] 在室温下制备溶于乙醇(25mL)中的1-(4-氟-2-羟基-3-硝基-苯基)乙酮(850mg, 4.3mmol)混合物,添加草酸二乙酯(1559mg, 10.67mmol) (约1.5mL),随后逐滴添加(大约5分钟)乙醇钠(6076mg, 82.29mmol) (21%乙醇溶液) (7mL),混合物在室温下搅拌2小时。然后,用浓HCl (约pH1)酸化混合物,混合物加热至80℃,保持4小时。LCMS显示混合物中所需的酯:酸为2:1。混合物减压浓缩干燥,用甲苯(15mL)稀释,浓缩干燥,除去微量水分。然后,混合物悬浮于乙醇(20mL)中,添加浓硫酸(5mL),混合物加热至80℃,保持20小时。然后,减压浓缩混合物,用DCM(50mL)稀释,用水(2×20mL)、卤水(20mL)洗涤,硫酸镁干燥,减压下浓缩。然

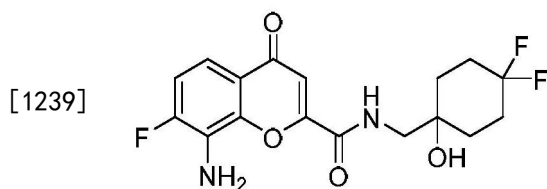
后通过PE-AX柱(去除微量酸)纯化混合物,用DCM稀释,装载,并用DCM稀释。然后通过柱层析(纯DCM)纯化混合物,得到淡黄色固体,即7-氟-8-硝基-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯(480mg, 1.54mmol),产率36%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDC13)  $\delta$  8.38 (dd,  $J=5.7, 9.1$ Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J=8.9, 8.9$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.46 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 1.43 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H); LCMS  $m/z$  282 (M+H)<sup>+</sup>。

[1235] 预备化合物54 8-氨基-7-氟-4-氧代-色烯-2-羧酸盐。



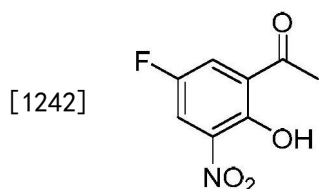
[1237] 在室温下制备溶于乙醇(12mL)中的7-氟-8-硝基-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯(480mg, 1.71mmol)混合物,并添加溶于水(6mL)中的氯化铵(457mg, 8.53mmol),随后加入铁(286mg, 5.12mmol),混合物加热至80℃,保持4小时。TLC显示不存在起始物,混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,用乙醇(30mL)洗涤该垫,在减压下浓缩滤液。然后混合物溶解于乙酸乙酯(40mL)中,用水(20mL)、卤水(20mL)洗涤有机物,用硫酸镁干燥,减压下浓缩。用纯DCM通过柱层析纯化混合物,得到无色固体,即8-氨基-7-氟-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯(184mg, 0.70mmol),产率41%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDC13)  $\delta$  7.53 (dd,  $J=6.0, 8.9$ Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J=8.9, 10.1$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.47 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.44 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H); LCMS  $m/z$  252 (M+H)<sup>+</sup>。

[1238] 实施例92:8-氨基-N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-7-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



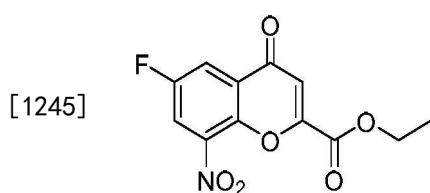
[1240] 在室温下制备溶于吡啶(6mL)中的N-1(氨甲基)-4,4-二氟-环己醇盐酸盐(241mg, 1.19mmol)混合物,并添加三乙胺(0.15mL, 109mg, 1.08mmol),混合物搅拌1小时。在室温下将溶于吡啶(2mL)和DMAP(45mg, 0.34mmol)中的8-氨基-7-氟-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯(84mg, 0.33mmol)混合物搅拌1小时。然后,将先前所制备的含胺的吡啶溶液添加到色酮DMAP混合物中,混合物在室温下搅拌96小时,通过LCMS监控,确认存在所需产物。然后混合物减压浓缩,溶解于DCM(15mL)中,通过固相萃取柱PEAX-SCX(酸/碱)捕获SPE柱来纯化,用DCM、然后用甲醇洗脱,得到为淡黄色固体的所需产物,即8-氨基-N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-7-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺(67mg, 0.17mmol),产率51%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.26 (t,  $J=6.4$ Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.36 (d,  $J=6.6$ Hz, 2H), 2.11-1.84 (m, 4H), 1.67-1.56 (m, 4H); LCMS  $m/z$  371 (M+H)<sup>+</sup>。

[1241] 预备化合物55 1-(5-氟-2-羟基-3-硝基-苯基)-乙酮。



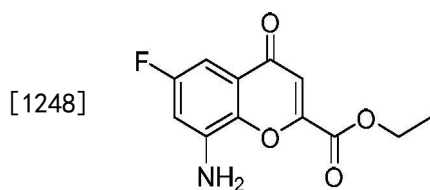
[1243] 在0℃下将浓HNO<sub>3</sub> (4.9ml, 110mmol) 逐滴添加到溶于乙酸 (80ml) 的1-(5-氟-2-羟基-苯基)-乙酮 (10g, 13mmol) 搅拌溶液中, 在室温下搅拌16小时。通过TLC直到起始物完成后, 将反应物料倒入冰冷水中, 过滤固体沉淀物。用冰冷的水洗涤固体物料, 与甲苯共沸, 在减压下干燥, 得到黄色固体, 即1-(5-氟-2-羟基-3-硝基-苯基)-乙酮 (11.5g, 89%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ12.56 (brs, 1H), 8.24 (dd, J=3.2, 8.0Hz, 1H), 8.18 (dd, J=3.24, 8.56Hz, 1H), 2.70 (s, 3H)。LCMS m/z 198 (M-H)<sup>+</sup>。

[1244] 预备化合物56 6-氟-8-硝基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯。



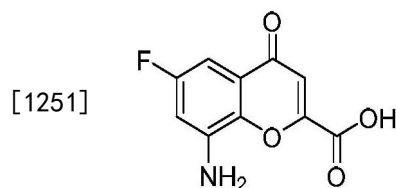
[1246] 将草酸二乙酯 (8.82mL, 63mmol) 添加到溶于DMF (120mL) 中的1-(5-氟-2-羟基-3-硝基-苯基)-乙酮 (5.0g, 25mmol) 搅拌溶液中, 并冷却至0℃。在0℃下滴加溶于THF (100mL, 100.43mmol) 的1M叔丁醇钾溶液, 并维持2小时。然后用稀释的HCl将pH调节为5-6, 用乙酸乙酯萃取。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤, 浓缩, 得到粗制物。粗制材料溶解于乙醇 (120ml) 中, 向其添加浓HCl (8ml)。反应混合物回流16小时。浓缩反应混合物, 将残留物 (含有一定量DMF) 放入乙酸乙酯中。用饱和的碳酸氢钠溶液、水、冷冻卤水洗涤有机层。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤, 浓缩。通过联合快速柱层析纯化粗制物料, 9%乙酸乙酯洗脱, 得到6-氟-8-硝基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯 (3.8, 54%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ8.65-8.63 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.41 (q, J=6.96Hz, 2H), 1.35 (t, J=6.92Hz, 3H)。LCMS m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>。

[1247] 预备化合物57 8-氨基-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯。



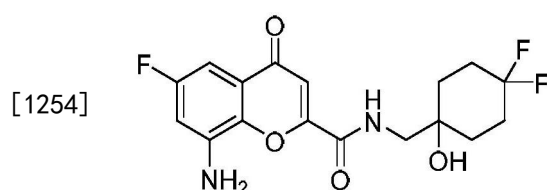
[1249] 将含水 (15ml) 的NH<sub>4</sub>Cl溶液 (3.61mg, 66mmol) 添加到溶于乙醇 (15ml) 的6-氟-8-硝基-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯 (3.8mg, 13.51mmol) 溶液中, 随后添加铁粉 (2.26g, 41mmol)。反应混合物在90℃下加热回流1.5小时。完成起始物的转化 (由TLC检查) 后, 滤净铁, 并浓缩滤液。在水和乙酸乙酯之间分离残留物。乙酸乙酯层用水和卤水洗涤。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩。用乙醚-戊烷混合物粉碎粗制化合物, 得到黄色固体, 即8-氨基-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯 (2.5g, 74%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ6.90-6.87 (m, 2H), 6.79 (dd, J=2.92, 8.44Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.39 (q, J=7.08Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.04Hz, 3H)。LCMS m/z 252 (M+H)<sup>+</sup>。

[1250] 预备化合物58 8-氨基-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸。



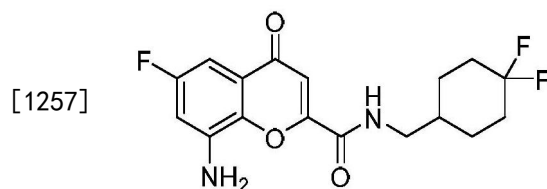
[1252] 将 $K_2CO_3$  (4.95g, 36mmol) 添加到溶于甲醇 (10ml) 中的8-氨基-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸乙酯 (3.0g, 12mmol) 搅拌溶液中, 在室温下搅拌16小时。浓缩剩余物, 将粗制物倒入冰冷的水中。用稀释的HCl调节pH至6-7, 用乙酸乙酯萃取。用水和卤水洗涤有机层。 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并浓缩。用乙醚粉碎粗制物, 得到褐色固体, 即8-氨基-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸 (2.05g, 77%)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 6.88-6.85 (m, 2H) , 6.80-6.77 (m, 1H) , 5.99 (brs, 2H) 。LCMS  $m/z$  224 (M+H) $^+$ 。

[1253] 实施例93:8-氨基-N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[1255] 在室温下制备溶于吡啶 (8mL) 的N1-(氨甲基)-4,4-二氟-1-环己醇盐酸盐 (241mg, 1.19mmol) 混合物, 并添加三乙胺 (0.56mL, 409mg, 4.04mmol) , 混合物搅拌1小时。将溶于吡啶 (2mL) 和DMAP (272mg, 2.22mmol) 的8-氨基-7-氟-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯 (507mg, 2.02mmol) 混合物在室温下搅拌1小时。然后, 将先前制备的含胺的吡啶溶液添加到色酮DMAP混合物中, 混合物在室温下搅拌96小时, 通过LCMS监控, 以确认存在所述产物。然后, 减压下浓缩混合物, 溶解于DCM (15mL) , 并通过固相萃取柱纯化。混合物通过SCX柱(碱捕获) SPE柱纯化, 用DCM20% 甲醇/DCM、然后用甲醇洗脱, 得到所需粗制产物。通过柱层析进一步纯化产物, 得到淡黄色固体 (346mg, 0.93mmol) , 即8-氨基-N-[(4,4-二氟-1-羟基-环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺, 产率46%。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 9.18 (t, J=6.4Hz, 1H) , 6.85-6.75 (m, 3H) , 6.59 (s, 2H) , 4.79 (s, 1H) , 3.37 (d, J=6.5Hz, 2H) , 2.08-1.91 (m, 4H) , 1.64-1.53 (m, 4H) ; LCMS  $m/z$  371 (M+H) $^+$ 。

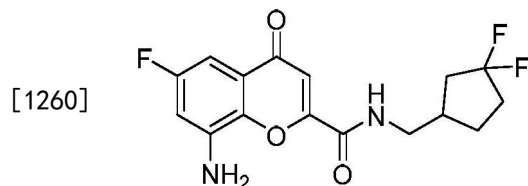
[1256] 实施例94:8-氨基-N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1258] 在室温下将T3P (在乙酸乙酯中含50% , 1.3mL, 2mmol) 和DIPEA (0.6mL, 3.4mg) 添加到溶于DMP (2mL) 的8-氨基-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸 (0.15g, 0.7mmol) 和 (4,4-二氟环己基) 甲胺 (0.11g, 0.7mmol) 搅拌溶液中。反应混合物80℃下加热16小时。将反应混合物导入冰冷的水中, 用乙酸乙酯萃取。用 $Na_2SO_4$ 干燥有机层, 过滤, 浓缩。粗制物料通过柱层析,

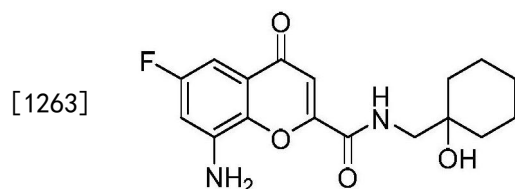
随后通过制备型HPLC(碳酸氢铵缓冲液)纯化,得到黄色固体,即8-氨基-N-[(4,4-二氟环己基)甲基]-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(88mg,37%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$  9.22(brs,1H),6.82-6.74(m,3H),6.55(brs,2H),3.24-3.22(m,2H),2.01-1.99(m,2H),1.83-1.75(m,5H),1.25-1.20(m,2H)。LCMS m/z 355(M+H)<sup>+</sup>。

[1259] 实施例95:8-氨基-N-[(3,3-二氟环戊基)甲基]-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



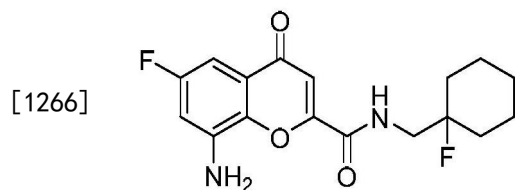
[1261] 在梨形管中将EDC·HCl(0.3g,1.6mmol)、HOBT(0.22g,1.6mmol)添加到溶于DMF(3mL)的8-氨基-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸(0.1g,0.45mmol)搅拌溶液中,并搅拌13分钟。30分钟后,添加Et<sub>3</sub>N(0.32mL,2.2mmol)、(3,3-二氟环戊基)甲胺(0.07g,0.54mmol),并在室温下搅拌48小时。将反应混合物倒入冰冷的水中,用乙酸乙酯萃取。用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水和卤水洗涤有机层。用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩。粗制物料通过制备型HPLC(洗脱液-含5%甲醇的二氯甲烷)纯化,得到黄色固体,即8-氨基-N-[(3,3-二氟环戊基)甲基]-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(7mg,5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$  9.21(t,1H,J=5.8Hz),6.83-6.74(m,2H),6.81(s,1H),6.53(s,2H),3.36-3.29(m,2H),2.50-2.40(m,1H),2.26-2.00(m,3H),1.92-1.82(m,2H),1.58-1.49(m,1H)。LCMS m/z 341(M+H)<sup>+</sup>。

[1262] 实施例96:8-氨基-6-氟-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。



[1264] 将吡啶(1mL)以及DMAP(47mg,0.4mmol)添加到溶于DCM(0.5mL)的8-氨基-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸乙酯(100mg,0.4mmol)搅拌溶液中。此后,在室温下滴加溶于DCM(0.5mL)中的1-氨基甲基-环己醇(103mg,0.8mmol)溶液到反应混合物中。得到的混合物在室温、氩气气体下搅拌16小时。然后,减压浓缩混合物,用水稀释剩余物,并用乙酸乙酯萃取。用卤水洗涤结合的有机层,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩。粗制物料通过制备型HPLC(碳酸氢铵缓冲液)纯化,得到黄色固体,即8-氨基-6-氟-N-[(1-羟基环己基)甲基]-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(25mg,19%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$  9.05(t,1H,J=6.2Hz),6.83-6.74(m,2H),6.82(s,1H),6.58(s,2H),4.35(s,1H),3.31-3.28(m,2H),1.56-1.31(m,9H),1.23-1.16(m,1H)。LCMS m/z 335(M+H)<sup>+</sup>。

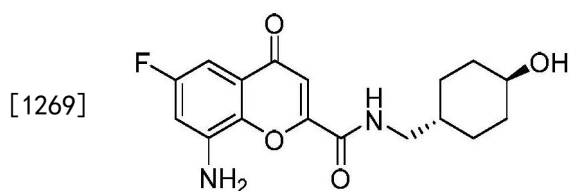
[1265] 实施例97:8-氨基-6-氟-N-[(1-氟环己基)甲基]-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺。





[1267] 将T3P (50%溶于乙酸乙酯中, 1.2mL, 1.749mmol) 和吡啶 (0.193mL, 2.23mmol) 添加到溶于DMF (1mL) 中的8-氨基-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸 (0.13g, 0.6mmol) 和 (1-氟环己基) 甲胺 (0.115g, 0.9mmol) 的搅拌溶液中。反应物料在室温下搅拌16小时。将反应混合物倒入冰冷的水中, 并用乙酸乙酯萃取。用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、1N盐酸溶液、水和卤水洗涤有机层。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤, 浓缩。粗制物料通过联合快速层析纯化, 随后用二乙醚和正戊烷粉碎, 到黄色固体, 即8-氨基-6-氟-N-[(1-氟环己基) 甲基]-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺 (0.12g, 61%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.32 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.83-6.74 (m, 3H), 6.61 (brs, 2H), 3.53 (dd, J=6.0, 21Hz, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 7H), 1.25-1.22 (m, 1H)。LCMS m/z 337 (M+H)<sup>+</sup>。

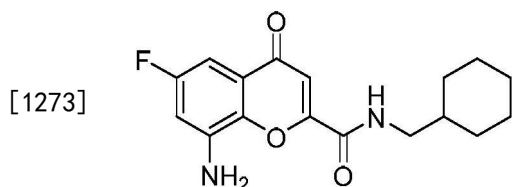
[1268] 实施例98: 8-氨基-6-氟-N-[(4-羟基环己基) 甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[1270] 在室温下制备溶于甲醇 (10mL) 中的N-[(4-氧代环己基) 甲基]氨基甲酸叔丁酯 (316mg, 1.39mmol) 混合物, 并在氮气下搅拌。然后, 一次性添加硼氢化钠 (59mg, 1.53mmol), 混合物搅拌45分钟。TCL (KMnO<sub>4</sub> 染色) 显示没有起始物, 减压浓缩混合物。然后, 将剩余物溶解在DCM (20mL) 中, 用水 (5mL) 洗涤, 有机物为浑浊的, 因此添加卤水 (1mL), 通过分相器过滤有机物。用硫酸镁干燥有机物, 并减压浓缩滤液。粗制中间油状物 (Boc保护的氨基环己醇) 溶解于DCM (10mL) 中, 添加TFA (1mL) 至混合物, 并在室温下搅拌18小时。TLC显示没有起始物存在, 减压浓缩混合物。然后, 用甲醇 (5mL) 稀释混合物, 用7M的氨/甲醇 (约pH10) 碱化, 减压浓缩混合物。没有分离的纯净的氨基醇用于酰氨化步骤中, 作为胺与胺盐的混合物而不需进一步纯化进行使用。

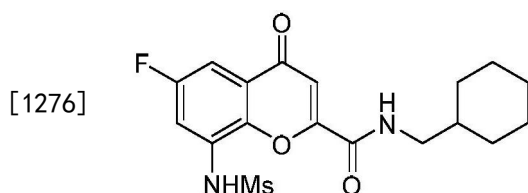
[1271] 在室温下制备溶于THF (6mL) 的8-氨基-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酸乙酯 (130mg, 0.52mmol) 混合物, 一次性添加含水 (2mL) 的氢氧化锂一水合物 (23mg, 0.55mmol), 混合物在室温下搅拌1小时。LCMS (neg模式) 显示仅222 (M-H<sup>+</sup>) 的质量, 减压浓缩混合物直至干燥。然后, 将粗制羧酸盐中间物溶解于DMF (6mL) 中, 添加HBTU, 混合物在室温下搅拌1小时。先前制备的氨基醇/盐混合物悬浮于DMF (3mL) 中, 一次性添加, 混合物在室温下搅拌20小时。用乙酸乙酯 (40mL) 稀释混合物, 用5%LiCl水溶液 (2×10mL)、卤水 (10mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥有机物, 减压浓缩。然后, 粗制混合物溶解于甲醇 (20mL) 中, 通过酸捕获柱 (SAX) 过滤, 减压浓缩滤液。然后, 通过质量指向的自动制备型HPLC来纯化混合物, 得到灰白色固体, 即8-氨基-6-氟-N-[(4-羟基环己基) 甲基]-4-氧代-色烯-2-甲酰胺 (4mg, 0.01mmol), 产率2%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.01 (s, 1H), 6.93 (dd, J=3.0, 8.8Hz, 1H), 6.87 (dd, J=3.0, 10.3Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.30 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 2H) (没有发现氨基化合物NH, 苯胺NH<sub>2</sub>以及OH); LCMS m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>。

[1272] 实施例99: 8-氨基-N-(环己基甲基)-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[1274] 在0℃下将3-甲基吡啶(4.23g, 45.39mmol, 4.41mL, 3.00eq)、MsCl(1.91g, 16.64mmol, 1.29mL, 1.10eq)以及环己基甲胺(1.88g, 16.64mmol, 2.17mL, 1.10eq)添加到溶于MeCN(40mL)的8-氨基-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酸(3.8g, 15.13mmol, 1.00eq)溶液中。混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物倒入水(200mL)中。用乙酸乙酯(200mL×2)萃取水相。卤水(300mL×2)洗涤合并的有机相,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,真空中浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250\*50mm\*10m;流动相:[水(0.1%FA)-ACN];B%:35%ACN-60%ACN,29分钟;60%分钟)纯化剩余物。真空中浓缩纯化部分,得到黄色固体,即8-氨基-N-(环己基甲基)-6-氟-4-氧代-色烯-2-甲酰胺(1.25g, 3.91mmol, 产率26%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.16-9.13(m, 1H), 6.83-6.74(m, 3H), 6.56(s, 2H), 3.19-3.16(t, J=6.4Hz, 1H), 1.73-1.21-1.13(m, 3H), 0.98-0.93(m, 2H)。LCMS m/z 335 (M+H)<sup>+</sup>。

[1275] 实施例100:N-(环己基甲基)-6-氟-8-(甲磺酰胺)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺。



[1277] 将DIPEA(41mg, 0.3mmol)添加到溶于DCM(1mL)和DMF(0.5mL)的8-氨基-N-(环己基甲基)-6-氟-4-氧代-4H-色烯-2-甲酰胺(50mg, 0.1571mmol)中,随后添加甲磺酰氯(18mg, 0.2mmol),反应混合物在室温、氮气下过夜搅拌。之后,通过LCMS(基础方法)仅检测到微量产物,因此添加同样的DIPEA(41mg, 0.3mmol)和甲磺酰氯(18mg, 0.2mmol),反应混合物过夜搅拌,然后反应混合物升温至50℃,并再搅拌4小时。用水淬灭反应混合物,用EtOAc萃取,然后用NH<sub>4</sub>Cl饱和溶液洗涤有机相,干燥,蒸发,得到粗制物,通过快速柱层析纯化该粗制物,用溶于庚烷的50%EtOAc洗脱。浓缩所需的部分,得到产物和起始物的混合物。通过制备型HPLC进一步纯化混合物,得到黄色固体,即N-(环己基甲基)-6-氟-8-(甲磺酰胺)-4-氧代-色烯-2-甲酰胺(15mg, 0.04mmol),产率23%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) 9.14(1H, s), 6.83(1H, s), 3.20(2H, dd, J=6.5, 6.5Hz), 3.04(3H, s), 1.75-1.64(6H, m), 1.58(1H, s), 1.19(2H, s), 1.01-0.95(2H, m)。LCMS (ESI) m/z 319 (M+H)<sup>+</sup>。

[1278] 其他预备化合物

[1279] 用于具有R<sup>1</sup>=OH[5-OH]化合物的预备化合物:实施例5和15的8-羟基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸,其可从摩贝集团(Molbase)商业购买,CAS 53878-47-0。化合物也可通过预备化合物20中所述的方法从预备化合物6(5-甲氧基)制备。

[1280] 用于具有R<sup>3</sup>=Cl[7-Cl]化合物的预备化合物:实施例9的7-氯-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸,其可从Fluorochem公司商业购买(cat号329037),CAS 114741-22-9;

[1281] 用于具有R<sup>4</sup>=Br[8-Br]化合物的预备化合物:实施例11的8-溴-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸,其可从摩贝集团商业购买,CAS 328058-02-2;

- [1282] 用于具有 $R^4=OH$ [8-OH]化合物的预备化合物:实施例12的8-羟基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸,其可从摩贝集团商业购买,CAS 129472-71-5;
- [1283] 用于具有 $R^2=CH_3$ [6-CH<sub>3</sub>]化合物的预备化合物:实施例28的6-甲基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸,其可从Aldrich公司商业购买,CAS 5006-44-0;
- [1284] 用于具有 $R^2=Br$ [6-Br]化合物的预备化合物:实施例29的6-溴-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸,其可从Aldrich公司商业购买,CAS 51484-06-1;
- [1285] 用于具有 $R^2=F$ [6-F]化合物的预备化合物:实施例31、32、33、35、36、37、38、40、41、50、51、52、53、54、78的6-溴-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸,其可从Aldrich公司商业购买,CAS 99199-59-4;
- [1286] 用于具有 $R^3=F$ [7-F]化合物的预备化合物:实施例42的7-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸,其可从Aldrich公司商业购买,CAS 128942-39-2;
- [1287] 用于具有 $R^2=OCH_3$ [6-OCH<sub>3</sub>]化合物的预备化合物:实施例49的7-甲氧基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸,其可从摩贝集团商业购买,CAS 86277-98-7;
- [1288] 用于实施例38和39的预备起始脲:1-(氨甲基)环己基氨基甲酸叔丁酯可从Aldrich公司商业购买,CAS 864943-63-5;
- [1289] 用于实施例50预备起始胺:螺[3.3]庚烷-2-基甲胺盐酸盐可从Enamine公司商业购买,CAS 1803566-88-2;
- [1290] 用于实施例58的预备起始胺:2-(叔丁氧羰基氨基)乙基溴可从Aldrich公司商业购买,CAS 39684-80-5;
- [1291] 用于实施例59的预备起始胺:N-Boc-4-溴甲基-哌啶可从Aldrich公司商业购买,CAS158407-04-6;以及
- [1292] 用于实施例60预备起始胺:4-(2-溴甲基)-1-哌嗪羧酸、1,1-二甲基乙基酯可从Aldrich公司商业购买,CAS 655225-01-7。
- [1293] 用于实施例97的预备起始胺:(1-氟环己基)甲胺盐酸盐可从Aldrich公司商业购买,CAS 1391732-86-7。