



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104447657 B

(45)授权公告日 2016.08.17

(21)申请号 201410654983.0

(22)申请日 2010.10.25

(30)优先权数据

09306017.6 2009.10.27 EP

(62)分案原申请数据

201080060262.7 2010.10.25

(73)专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72)发明人 B.C.巴拉姆 S.L.德戈尔斯

C.M.P.兰伯特-范德布伦普特

R.R.莫根廷 P.普勒

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 段菊兰 李炳爱

(51)Int.Cl.

C07D 311/22(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

Francis M.Dean,et al.Enamines in the
Synthesis of 2-(Substituted Amino)-3,3-
dialkylchromanones.《J. CHEM. SOC. PERKIN
TRANS. I》.1982,第2771-2775页.

审查员 童瑶

权利要求书2页 说明书121页 附图5页

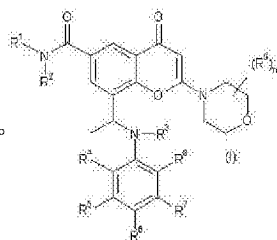
(54)发明名称

具有抗肿瘤活性的色烯酮衍生物

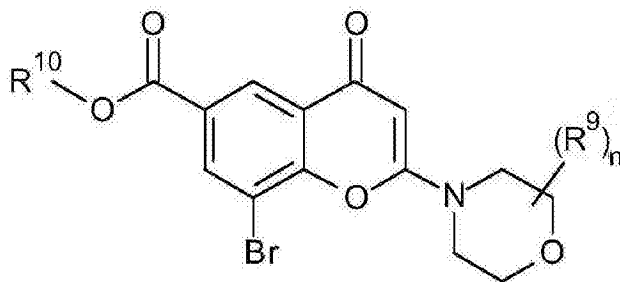
(57)摘要

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

途。



1. 式VIIIa的化合物或其盐：



(VIIIa)

其中：

R^{10} 为(C₁₋₆)烷基；

n 为0、1、2、3或4；和

各 R^9 基团为(C₁₋₃)烷基。

2. 根据权利要求1的式VIIIa的化合物，其中：

R^{10} 为(C₁₋₆)烷基；

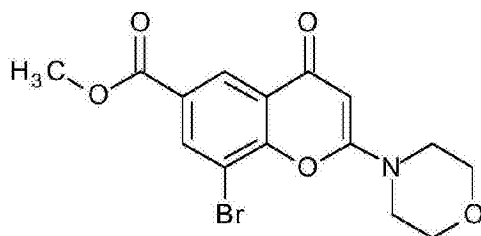
n 为0、1、2、3或4；和

各 R^9 基团为(C₁₋₃)烷基。

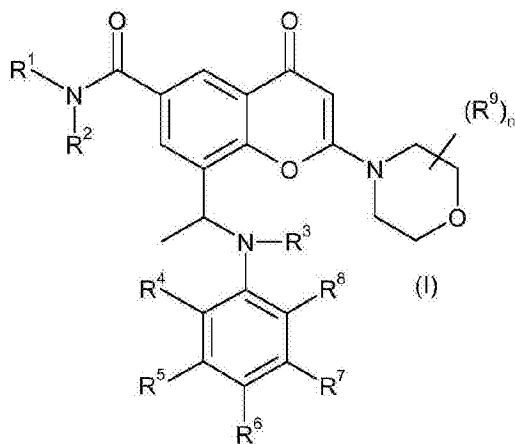
3. 根据权利要求1或权利要求2的式VIIIa的化合物，其中 R^{10} 为甲基或乙基。

4. 根据权利要求1或权利要求2的式VIIIa的化合物，其中 n 为0。

5. 根据权利要求1的式VIIIa的化合物，其为



6. 根据权利要求1的式VIIIa的化合物制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的用途，



(I)

I

其中：

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

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

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

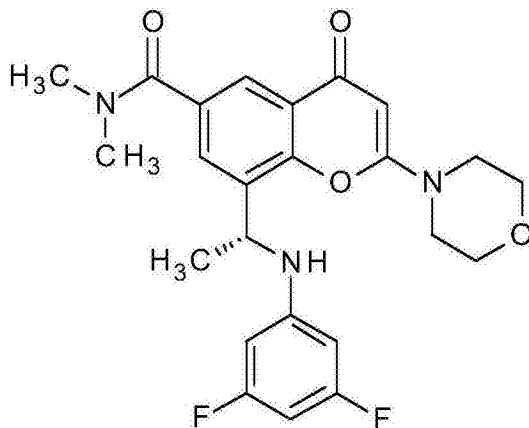
R^3 是H或 (C_{1-3}) 烷基；

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

n 是0、1、2、3或4；

各 R^9 基团是 (C_{1-3}) 烷基。

7. 根据权利要求5的式VIIIa的化合物制备以下化合物或其药学上可接受的盐的用途：



具有抗肿瘤活性的色烯酮衍生物

[0001] 本申请是申请日为2010年10月25日、发明名称为“具有抗肿瘤活性的色烯酮衍生物”、申请号为201080060262.7的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及某些新型色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,这些色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐具有抗癌活性并因此可用于人或动物体的治疗方法中。本发明还涉及生产所述色烯酮衍生物的方法、含有它们的药物组合物以及它们在治疗中的用途,例如在生产用于预防或治疗温血动物诸如人癌症的药物中的用途,包括在癌症的预防和治疗中的用途。

[0003] 本发明还涉及作为磷酸肌醇(PI)3-激酶B的选择性抑制剂并且例如可用于抗肿瘤治疗的色烯酮衍生物。而且,本发明还涉及作为磷酸肌醇(PI)3-激酶B的选择性抑制剂的本发明的色烯酮衍生物在抗肿瘤治疗中的用途。PI3-激酶B的抑制剂可有效地治疗基因PTEN缺陷的(染色体10上的磷酸酶和张力蛋白同系物缺失)肿瘤,这涉及本发明的其他特征。

背景技术

[0004] 在癌症领域,近年来已发现,由于部分细胞DNA转化为癌基因,细胞可变为癌性的,所述癌基因是在激活时导致恶性肿瘤细胞形成的基因(Bradshaw, *Mutagenesis*. 1986, 1, 91)。数种此类癌基因导致产生多肽,这些多肽是生长因子的受体。生长因子受体复合物的激活随后导致细胞增生的提高。例如,已知数种癌基因编码酪氨酸激酶,某些生长因子受体也是酪氨酸激酶(Yarden等人, *Ann. Rev. Biochem.*, 1988, 57, 443; Larsen等人, *Ann. Reports in Med. Chem.*, 1989, Chpt. 13)。有待鉴定的第一组酪氨酸激酶来自此类病毒癌基因,例如pp60^{v-Src}酪氨酸激酶(也被称为v-Src)和正常细胞中相应的酪氨酸激酶例如pp60^{c-Src}酪氨酸激酶(也被称为c-Src)。

[0005] 受体酪氨酸激酶在启动细胞复制的生物化学信号的传送中发挥重要作用。它们是大的酶,其横跨细胞膜并且具有生长因子诸如表皮生长因子(EGF)的胞外结合域和用作激酶以便磷酸化蛋白质中酪氨酸氨基酸并因此影响细胞增生的细胞内部分。已知各类受体酪氨酸激酶基于与不同的受体酪氨酸激酶结合的生长因子家族(Wilks, *Advances in Cancer Research*, 1993, 60, 43-73)。该分类包括I类受体酪氨酸激酶,其包括EGF家族受体酪氨酸激酶,诸如EGF、TGF α 、Neu和erbB受体。

[0006] 还已知某些酪氨酸激酶属于非受体酪氨酸激酶类,所述非受体酪氨酸激酶位于细胞内并且涉及生物化学信号诸如影响肿瘤细胞运动性、散布和侵袭力以及随后的转移性肿瘤生长的那些信号的传送。已知各类非受体酪氨酸激酶,包括Src家族诸如Src、Lyn、Fyn和Yes酪氨酸激酶。

[0007] 而且,还已知某些激酶属于丝氨酸/苏氨酸激酶类,所述丝氨酸/苏氨酸激酶位于细胞内和酪氨酸激酶激活作用的下游并且涉及生物化学信号诸如影响肿瘤细胞生长的那些信号的传送。此类丝氨酸/苏氨酸信号通路包括Raf-MEK-ER级联和PI 3-激酶诸如PDK-1、

AKT和mTOR的下游(Blume-Jensen and Hunter, *Nature*, 2001, 411, 355)。

[0008] 还已知某些其他激酶属于脂质激酶类,所述脂质激酶位于细胞内并且还涉及生物化学信号诸如影响肿瘤细胞生长和侵袭力的那些信号的传送。已知各类脂质激酶包括上述PI3-激酶家族,其可替代地称为磷脂酰肌醇-3-激酶家族。

[0009] 现在完全理解,癌基因和肿瘤抑制基因的失调有助于恶性肿瘤的形成,例如通过提高的细胞增生或提高细胞存活率。现在还已知,PI3-激酶家族介导的信号转导路径在多个细胞过程包括增生和存活中起主要作用,这些路径的失调是广谱人癌症和其他疾病的致病因子(Katso等人, *Annual Rev. Cell Dev. Biol.*, 2001, 17:615-617和Foster等人, *J. Cell Science*, 2003, 116:3037-3040)。

[0010] 脂质激酶的PI 3-激酶家族是磷酸化磷脂酰肌醇(PI)的肌醇环的3-位的一组酶。已知三个主要的PI 3-激酶组,这根据它们的生理底物特异性分类(Vanhaesebroeck等人, *Trends in Biol. Sci.*, 1997, 22, 267)。III类PI 3-激酶仅磷酸化PI。相反,II类PI 3-激酶磷酸化PI和PI 4-磷酸[下文简写为PI(4)P]。I类PI 3-激酶磷酸化PI、PI(4)P和PI 4,5-二磷酸[下文简写为PI(4,5)P₂],但是,认为仅PI(4,5)P₂是生理细胞底物。PI(4,5)P₂的磷酸化产生脂质第二信使PI 3,4,5-三磷酸[下文简写为PI(3,4,5)P₃]。该亚族的相关性更小的成员是IV类激酶诸如mTOR和DNA-依赖型激酶,其磷酸化蛋白质底物中的丝氨酸/苏氨酸残基。这些脂质激酶中研究和理解最多的是I类PI 3-激酶。

[0011] I类PI 3-激酶是由p110催化亚单元和调节亚单元组成的异二聚体,基于调节伴侣(regulatory partner)和调节的机制,该族进一步分为Ia类和Ib类酶。Ia类酶包括PI 3-激酶 β ,由与五个不同的调节亚单元(p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 和p55 γ)二聚化的三个不同的催化亚单元(p110 α 、p110 β 和p110 δ)组成,所有催化亚单元能与所有调节亚单元反应以形成各种异二聚体。通过调节亚单元SH2结构域与被激活的受体或衔接子蛋白质诸如IRS-1的特定磷酸-酪氨酸残基的相互作用,Ia类PI 3-激酶通常在对生长因子刺激受体酪氨酸激酶的响应中被激活,p110 α 和p110 β 在所有细胞类型中基本表达,而p110 δ 的表达更限于白细胞群和一些上皮细胞。相反,单一Ib类酶由与p101调节亚单元相互作用的p110 γ 催化亚单元组成。而且,Ib类酶在对G-蛋白质偶合受体(GPCR)体系的响应中由上述机制激活。

[0012] 现在有重要的证据表明Ia类PI 3-激酶(其包括PI 3-激酶 β)直接地或间接地有助于广泛种类的人癌症的肿瘤发生(tumorigenesis)(Vivanco和Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501)。例如,在一些肿瘤诸如卵巢肿瘤(Shayesteh等人, *Nature Genetics*, 1999, 2J_:99-102)和子宫颈肿瘤(Ma等人, *Oncogene*, 2000, 19:2739-2744)中p110 α 亚单元被扩增。p110 α 的催化位点内的活化突变已涉及各种其他肿瘤诸如结肠直肠癌和胸部与肺的肿瘤(Samuels等人, *Science*, 2004, 304, 554)。在诸如卵巢癌和结肠癌的癌症中也已经识别出p85 α 中的肿瘤相关突变。除了直接作用,相信Ia类PI 3-激酶的活化有助于发生在信号转导途径上游的肿瘤生成事件,例如通过受体酪氨酸激酶、GPCR体系或整联蛋白的配体依赖型或配体独立型活化的方式(Vara等人, *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204)。此类上游信号转导途径的例子包括各种肿瘤中受体酪氨酸激酶Erb2的过度表达,其导致PI 3-激酶介导的途径的激活(Harari等人, *Oncogene*, 2000, 19, 6102-6114),和癌基因Ras的过度表达(Kauffmann-Zeh等人, *Nature*, 1997, 385, 544-548)。此外,Ia类PI 3-激酶可以间接作用于由各种下游信号事件造成的肿瘤生成。例如,催化PI(3,4,5)P₃转化

为PI(4,5)P₂的PTEN肿瘤—抑制剂磷酸酶的作用的损失通过PI 3-激酶介导的产生PI(3,4,5)P₃的失调与广泛种类的肿瘤相关(Simpson和Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41)。而且,相信其他PI 3-激酶介导的信号事件的作用的增强例如通过Akt的激活有利于各种癌症(Nicholson和Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395)。

[0013] 除了在介导肿瘤细胞增生性和存活性信号转导中的作用以外,还有很好的证据表明Ia类PI 3-激酶还通过其在肿瘤相关基质细胞中的作用促进肿瘤生成。例如,已知PI 3-激酶信号转导在介导肿瘤细胞响应前生血管因子诸如VEGF的生血管事件中发挥重要作用(Abid等人, Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 2004, 24, 294-300)。由于I类PI 3-激酶还涉及运动性和迁移(Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19),所以,PI 3-激酶抑制剂应该通过抑制肿瘤细胞侵袭和转移来提供治疗益处。

[0014] 此外,I类PI 3-激酶在具有PI 3-激酶活性的免疫细胞的调节中起重要作用,所述PI 3-激酶活性促进炎性细胞的前-肿瘤生成作用(Coussens和Werb, Nature, 2002, 420, 860-867)。

[0015] 这些发现表明,I类PI 3-激酶的药理学抑制剂应该对治疗各种形式的癌症疾病包括诸如癌和肉瘤的实体瘤(solid tumour)以及白血病和淋巴瘤具有治疗价值。具体地,I类PI 3-激酶的抑制剂应该对治疗以下疾病具有治疗价值:例如乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌;胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肠胃组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌;和白血病(包括ALL和CML)、多骨髓瘤和淋巴瘤。

[0016] 通常,研究者已使用上述PI 3-激酶抑制剂LY294002和渥曼青霉素研究了PI 3-激酶家族的生理和病理作用。虽然这些化合物的使用可以表明PI 3-激酶在细胞事件中的作用,但是,它们在PI 3-激酶家族中不具有足够的选择性以便允许对该家族成员的个体作用的剖析。为此,更有效和选择性更好的药物PI 3-激酶抑制剂可用于实现对PI 3-激酶作用更全面的理解并提供有用的治疗剂。

[0017] 除了肿瘤生成,还有证据说明I类PI 3-激酶在其他疾病中起作用(Wymann等人, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376)。Ia类PI 3-激酶和单一Ib类酶在免疫系统细胞内都具有重要作用(Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319),因此,它们是炎性和变应性征兆的治疗目标。如上所述,PI 3-激酶的抑制还可用于通过抗炎作用或直接影响心肌细胞来治疗心血管疾病(Prasad等人, Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212)。PI 3-激酶的抑制还可用于治疗血栓形成。WO2004016607提供干扰在高剪切力条件下发生的血小板凝聚和粘合的方法和抑制剪切力诱导的血小板活化的方法,其中,两种方法都包括给药选择性PI 3-激酶 β 抑制剂。WO2004016607还提供抗血栓形成的方法,该方法包括给药有效量的选择性PI 3-激酶 β 抑制剂。根据该方法,通过靶向对剪切力诱导的血小板活化起重要作用的PI 3-激酶 β ,可实现血栓的特异性抑制而不影响常规止血。因此,所述抗血栓形成的方法不包括由常规止血的中断引起的副作用诸如流血时间的延长。因此,人们期望I类PI 3-激酶的抑制剂包括PI-激酶 β 的抑制剂在包括癌症的各种疾病的预防和治疗中具有价值。

发明内容

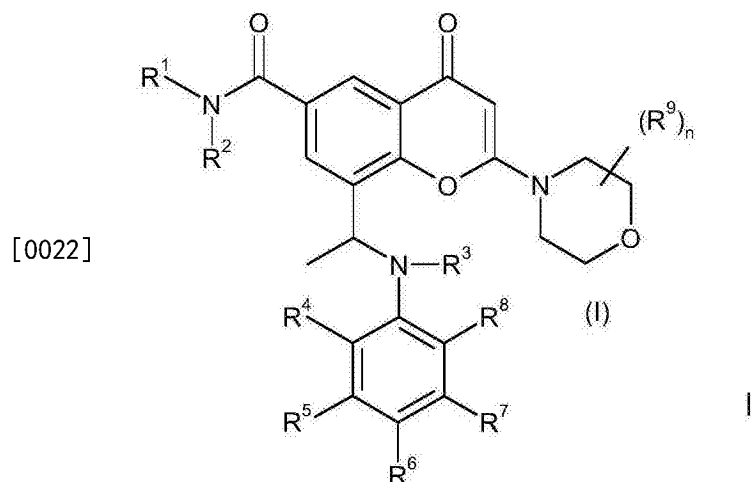
[0018] 现在,已惊奇地发现,本发明的化合物即色烯酮衍生物具有有效的抗肿瘤活性,所述抗肿瘤活性可用于抑制由恶性疾病引起的非受控细胞增生。不希望表示本发明中公开的化合物仅鉴于对单一生物过程的作用而具有药理学活性,相信所述化合物通过抑制I类PI 3-激酶、特别地通过抑制Ia类PI 3-激酶和/或Ib类PI 3-激酶、更特别地通过抑制Ia类PI 3-激酶(包括抑制PI 3-激酶 β)提供抗肿瘤作用。

[0019] 本发明的化合物也可用于抑制由各种非恶性疾病引起的非受控细胞增生,所述非恶性疾病诸如炎症性疾病(例如类风湿性关节炎和炎症肠疾病)、纤维变性疾病(例如肝硬化和肺纤维化)、肾小球肾炎、多发性硬化症、银屑病、良性前列腺肥大(BPH)、皮肤超敏反应、血管疾病(例如动脉粥样硬化和再狭窄)、变应性哮喘、胰岛素依赖型糖尿病、糖尿病性视网膜病和糖尿病性肾病。

[0020] 通常,本发明的化合物具有有效的抗I类PI 3-激酶、特别地抗Ia类PI 3-激酶包括抗PI3-激酶 β 类的抑制活性,同时具有效力较小的抗酪氨酸激酶诸如受体酪氨酸激酶例如EGF受体酪氨酸激酶和/或VEGF受体酪氨酸激酶或抗非受体酪氨酸激酶诸如Src的抑制活性。而且,本发明的某些化合物的抗I类PI 3-激酶、特别地抗Ia类PI 3-激酶包括抗PI3-激酶 β 类的效力比抗EGF受体酪氨酸激酶或VEGF受体酪氨酸激酶或Src非受体酪氨酸激酶的效力高很多。此类化合物具有足够的抗I类PI 3-激酶的效力,从而它们可以以足够的量使用以抑制I类PI 3-激酶、特别地抑制Ia类PI 3-激酶包括PI3-激酶 β ,同时显示极小的抗EGF受体酪氨酸激酶或VEGF受体酪氨酸激酶或Src非受体酪氨酸激酶的活性。

具体实施方式

[0021] 根据本发明的一个方面,提供式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐:



[0023] 其中:

[0024] R^1 是H或任选地被独立地选自卤素、羟基或(1-3C)烷氧基的1、2或3个取代基取代的(1-4C)烷基;

[0025] R^2 是(1-4C)烷基或(1-4C)烷氧基,它们中的任何一个能任选地被独立地选自卤素、羟基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基氨基或二-[(1-3C)烷基]氨基的1、2或3个取代基取代;或

[0026] R^1 和 R^2 一起形成3至8元的含氮杂环体系,所述杂环体系任选地含有1或2个选自氧、

氮和硫的其他杂原子,其中,环硫原子任选地被氧化以形成S-氧化物,所述环任选地被独立地选自卤素、羟基、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基、氧代、羟基-(1-3C)烷基、卤素-(1-3C)烷基和(1-3C)烷氧基-(1-3C)烷基的1、2或3个取代基取代;

[0027] R^3 是H或(1-3C)烷基;

[0028] R^4 和 R^5 独立地选自H、卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基;或

[0029] R^4 和 R^5 一起形成苯环或5或6元杂环或5或6元杂芳环,其中,所述杂环或杂芳环含有1、2或3个选自氧、氮的杂原子,所述苯、杂环或杂芳环任选地被独立地选自卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基的1、2或3个取代基取代;

[0030] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基;

[0031] n 是0、1、2、3或4;

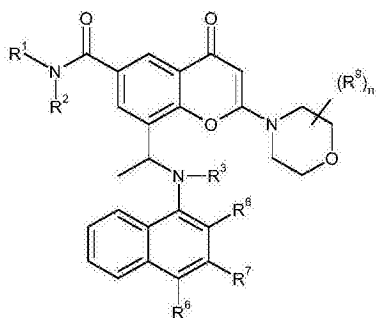
[0032] 各 R^9 基团是(1-3C)烷基。

[0033] 在本说明书中,一般术语“(1-8C)烷基”包括直链和支链烷基诸如丙基、异丙基和叔丁基,以及(3-8C)环烷基诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基,以及(3-6C)环烷基-(1-2C)烷基诸如环丙基甲基、2-环丙基乙基、环丁基甲基、2-环丁基乙基、环戊基甲基、2-环戊基乙基、环己基甲基和2-环己基乙基。然而,论及个体烷基诸如“丙基”仅具体地指直链形式,论及个体支链烷基诸如“异丙基”仅具体地指支链形式,论及个体环烷基诸如“环戊基”仅具体地指5-元环。类似的惯例应用到其他一般术语,例如(1-6C)烷氧基包括(3-6C)环烷氧基基团和具有4至6个碳原子的环烷基-烷氧基基团,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环丙基甲氧基、2-环丙基乙氧基、环丁基甲氧基、2-环丁基乙氧基和环戊基甲氧基;(1-6C)烷基氨基包括(3-6C)环烷基氨基基团和具有4至6个碳原子的N-(环烷基烷基)氨基基团,例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、环丙基氨基、环丁基氨基、环己基氨基、环丙基甲基氨基、2-环丙基乙基氨基、环丁基甲基氨基、2-环丁基乙基氨基和环戊基甲基氨基;二-[(1-6C)烷基]氨基包括二-[(3-6C)环烷基]氨基基团和二-[环烷基烷基]氨基基团,其中所述环烷基烷基部分具有4至6个碳原子,例如二甲氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-环丙基-N-甲基氨基、N-环丁基-N-甲基氨基、N-环己基-N-乙基氨基、N-环丙基甲基-N-甲基氨基、N-(2-环丙基乙基)-N-甲基氨基和N-环戊基甲基-N-甲基氨基。

[0034] 本领域的技术人员将理解,本文中使用的术语“(1-6C)烷基”、“(1-4C)烷基”、“(1-3C)烷基”和“(1-2C)烷基”分别指具有1至6、1至4、1至3和1至2个碳原子的上述烷基基团中的任一种。相同的惯例应用于本文中使用的其他术语,诸如“(1-6C)烷氧基”、“(1-4C)烷氧基”、“(1-3C)烷氧基”和“(1-2C)烷氧基”。

[0035] 为了避免疑惑,当如上文所定义地 R^4 和 R^5 基团一起形成苯环或5或6元杂环或5或6元杂芳环,所述环包括与 R^4 和 R^5 基团连接的核心苯基的碳原子。例如,当 R^4 和 R^5 基团一起形成苯环时,那么直接与N(R^3)基团连接的环境系将是萘环:

[0036]



[0037] 类似地,当如上文定义地 R^4 和 R^5 基团一起形成吡啶环时,那么直接与 $N(R^3)$ 基团连接的环境体系将是喹啉或异喹啉环:

[0038] 应该理解,在某些以上定义的式I的化合物可能由于一个或多个不对称碳原子而以光学活性或外消旋的形式存在的情况下,本发明包括在其定义内具有磷脂酰肌醇(PI)3-激酶抑制剂活性的任何此类光学活性或外消旋形式。光学活性形式的合成可以通过本领域中众所周知的有机化学的标准技术例如通过从光学活性的原料合成或通过外消旋体形式的拆分来进行。类似地,可以使用标准实验室技术来评估上述活性。

[0039] 本文所述化合物的特定对映体可能比该化合物的其他对映体活性更高。例如,实施例3.06的标题化合物的(+)-对映体(即实施例3.06a的化合物,其中(+)-表示使用实施例3.06a中所述的条件下测定的旋光度)是活性较弱的对映体。为了避免疑惑,所述手性中心是与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)连接的碳原子。

[0040] 因此,在本发明的另一个方面,提供式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,其中与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)连接的手性中心是(R)-立体化学构型。在本发明的另一个方面,提供式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,其中与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)连接的手性中心是(S)-立体化学构型。

[0041] 根据本发明的另一个方面,提供式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,它们是对映体过量(%ee) ≥ 95 、 $\geq 98\%$ 或 $\geq 99\%$ 的单一对映体。在本发明的该方面的一个实施方式中,所述与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)连接的手性中心是(R)-立体化学构型。在本发明的该方面的另一个实施方式中,与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)连接的手性中心是(S)-立体化学构型。

[0042] 根据本发明的另一个方面,提供药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,所述式I的色烯酮衍生物是对映体过量(%ee) ≥ 95 、 $\geq 98\%$ 或 $\geq 99\%$ 的单一对映体。常规地,所述单一对映体以对映体过量(%ee) $\geq 99\%$ 的状态存在。在本发明的该方面的一个实施方式中,与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)连接的手性中心是(R)-立体化学构型。在本发明的该方面的另一个实施方式中,与基团甲基和 $-N(R^3)$ 苯基(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)连接的手性中心是(S)-立体化学构型。

[0043] 一些式(I)的化合物可能显示多晶型现象。应该理解,本发明包括任意多晶型形式或它们的混合物,所述形式具有在抑制磷脂酰肌醇(PI)3-激酶活性中有用的性质,本领域中众所周知如何通过下文所述的标准试验确定多晶型形式抑制磷脂酰肌醇(PI)3-激酶活性的效力。

[0044] 一般已知,可以使用常规技术来分析晶体物质,诸如X-射线粉末衍射(下文中称为

XRPD)分析、差示扫描量热法(下文中称为DSC)、热重分析法(下文中称为TGA)、漫反射红外傅立叶变换(DRIFT)光谱法、近红外(NIR)光谱法、溶液和/或固态核磁共振光谱法。可以通过卡尔费歇尔分析法(Karl Fischer analysis)测定此类晶体物质的水含量。

[0045] 作为例子,实施例3.06b的化合物显示出多晶型现象且已经鉴定出两种晶体形式。

[0046] 因此,本发明的另一个方面是(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的A型,其中,该化学名中的(-)-表示使用实施例3.06b中所述的条件测定的旋光性。

[0047] 因此,本发明的另一个方面是(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的B型。

[0048] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta=7.9^\circ$ 处的特征峰。

[0049] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta=16.7^\circ$ 处的特征峰。

[0050] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在约 $2\theta=7.9^\circ$ 和 16.7° 处的特征峰。

[0051] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在约 $2\theta=7.9^\circ$ 、 16.7° 、 20.3° 、 19.3° 、 13.2° 、 7.2° 、 19.5° 、 17.9° 、 23.0° 、 5.0° 处的特征峰。

[0052] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图基本上与图A中显示的X-射线粉末衍射图相同。

[0053] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta=7.9^\circ \pm 0.5^\circ$ 处的特征峰。

[0054] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta=16.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 处的特征峰。

[0055] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta=7.9^\circ$ 和 16.7° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^\circ 2\theta$ 。

[0056] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta=7.9^\circ$ 、 16.7° 、 20.3° 、 19.3° 、 13.2° 、 7.2° 、 19.5° 、 17.9° 、 23.0° 、 5.0° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^\circ 2\theta$ 。

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

一个在 $2\theta=7.9^\circ$ 处的特征峰。

[0058] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta=16.7^\circ$ 处的特征峰。

[0059] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta=7.9^\circ$ 和 16.7° 处的特征峰。

[0060] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta=7.9^\circ$ 、 16.7° 、 20.3° 、 19.3° 、 13.2° 、 7.2° 、 19.5° 、 17.9° 、 23.0° 、 5.0° 处的特征峰。

[0061] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其具有如图A中显示的X-射线粉末衍射图。

[0062] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta=20.7^\circ$ 处的特征峰。

[0063] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta=13.8^\circ$ 处的特征峰。

[0064] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在约 $2\theta=20.7^\circ$ 和 13.8° 处的特征峰。

[0065] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在约 $2\theta=20.7^\circ$ 、 13.8° 、 21.5° 、 19.6° 、 12.8° 、 15.4° 、 10.7° 、 8.5° 、 22.4° 处的特征峰。

[0066] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图基本上与图C中显示的X-射线粉末衍射图相同。

[0067] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta=20.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 处的特征峰。

[0068] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta=13.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 处的特征峰。

[0069] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta=20.7^\circ$ 和 13.8° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^\circ$ 。

[0070] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在 2θ

=20.7°、13.8°、21.5°、19.6°、12.8°、15.4°、10.7°、8.5°、22.4°处的特征峰,其中所述值可以±0.5°2θ。

[0071] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在2θ=20.7°处的特征峰。

[0072] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在2θ=13.8°处的特征峰。

[0073] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在2θ=20.7°和13.8°处的特征峰。

[0074] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在2θ=20.7°、13.8°、21.5°、19.6°、12.8°、15.4°、10.7°、8.5°、22.4°处的特征峰。

[0075] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其具有如图C中显示的X-射线粉末衍射图。

[0076] 显示多晶型现象的化合物的另一个例子是实施例3.13b的化合物。

[0077] 因此,本发明的另一个方面是(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的A型,其中,该化学名中的(-)-表示使用实施例3.13b中所述的条件下测定的旋光性。

[0078] 因此,本发明的另一个方面是(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的B型。

[0079] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约2θ=20.0°处的特征峰。

[0080] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约2-θ=18.0°处的特征峰。

[0081] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在约2θ=20.0°和18.0°处的特征峰。

[0082] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在约2θ=20.0°、18.0°、14.0°、19.4°、23.2°、23.8°、10.8°、19.1°、11.2°、27.8°处的特征峰。

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

[0084] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,

5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta=20.0^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 处的特征峰。

[0085] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta=18.0^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 处的特征峰。

[0086] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta=20.0^{\circ}$ 和 18.0° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^{\circ}$ 。

[0087] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta=20.0^{\circ}$ 、 18.0° 、 14.0° 、 19.4° 、 23.2° 、 23.8° 、 10.8° 、 19.1° 、 11.2° 、 27.8° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^{\circ}$ 。

[0088] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta=20.0^{\circ}$ 处的特征峰。

[0089] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta=18.0^{\circ}$ 处的特征峰。

[0090] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta=20.0^{\circ}$ 和 18.0° 处的特征峰。

[0091] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta=20.0^{\circ}$ 、 18.0° 、 14.0° 、 19.4° 、 23.2° 、 23.8° 、 10.8° 、 19.1° 、 11.2° 、 27.8° 处的特征峰。

[0092] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、A型,其具有如图E中显示的X-射线粉末衍射图。

[0093] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta=6.2^{\circ}$ 处的特征峰。

[0094] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在约 $2\theta=7.0^{\circ}$ 处的特征峰。

[0095] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在约 $2\theta=6.2^{\circ}$ 和 7.0° 处的特征峰。

[0096] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在约 $2\theta=6.2^{\circ}$ 、 7.0° 、 10.3° 、 22.4° 、 15.9° 、 20.4° 、 27.2° 、 12.4° 、 18.7° 、 12.8° 处的特征峰。

[0097] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图基本上与图G中显示的X-射线粉末衍射图相同。

[0098] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta=6.2^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 处的特征峰。

[0099] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta=7.0^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 处的特征峰。

[0100] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta=6.2^{\circ}$ 和 7.0° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^{\circ}$ 。

[0101] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta=6.2^{\circ}$ 、 7.0° 、 10.3° 、 22.4° 、 15.9° 、 20.4° 、 27.2° 、 12.4° 、 18.7° 、 12.8° 处的特征峰,其中所述值可以 $\pm 0.5^{\circ}$ 。

[0102] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta=6.2^{\circ}$ 处的特征峰。

[0103] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少一个在 $2\theta=7.0^{\circ}$ 处的特征峰。

[0104] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有至少两个在 $2\theta=6.2^{\circ}$ 和 7.0° 处的特征峰。

[0105] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其X-射线粉末衍射图具有在 $2\theta=6.2^{\circ}$ 、 7.0° 、 10.3° 、 22.4° 、 15.9° 、 20.4° 、 27.2° 、 12.4° 、 18.7° 、 12.8° 处的特征峰。

[0106] 根据本发明的另一个方面,提供(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺的晶体形式、B型,其具有如图G中显示的X-射线粉末衍射图。

[0107] 将理解,X-射线粉末衍射图的 2θ 值在不同的机器或样品之间会稍微不同,所以,引用的值不应解释成绝对值。

[0108] 已知,可获得X-射线粉末衍射图,其根据测量条件(例如使用的仪器或机器)具有一个或多个测量误差。特别地,普遍已知X-射线粉末衍射图中的强度可根据测量条件而波动。因此,应该理解,上述本发明的晶体形式(除了另外指出)不限于其X-射线粉末衍射图与图A、C、E和G中显示的X-射线粉末衍射图相同的晶体且X-射线粉末衍射图基本上与这些图中所示的那些相同的任何晶体落在本发明的范围内。X-射线粉末衍射领域的技术人员能判断X-射线粉末衍射图的实质同一性。

[0109] X-射线粉末衍射领域的技术人员也将认识到,峰的相对强度会受到例如尺寸大于30微米的粒子和非统一的纵横比(aspect ratio)(其可影响样品的分析)的影响。技术人员还将认识到,反射的位置会受到样品在衍射计中所在位置处的精确高度和衍射计的零点校准的影响。样品的表面平面性也会具有小的影响。因此,所示衍射图数据不应当作绝对值(参见Jenkins,R&Snyder,R.L.'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry',John Wiley&Sons 1996;Bunn,C.W.(1948),Chemical Crystallography,Clarendon Press, London;Klug,H.P.&Alexander,L.E.(1974),X-Ray Diffraction Procedures)。

[0110] 通常,X-射线粉末衍射图中的衍射角的测量误差约加或减 $0.5^{\circ} 2\theta$,当考虑X-射线粉末衍射数据时,应考虑这种程度的测量误差。而且,应该理解,强度可能根据实验条件和样品制备而波动(优选定向的)。

[0111] 本发明的特定化合物是各实施例和它们的药学上可接受的盐,它们每一个提供本发明的其它独立的方面。

[0112] 根据本发明的另一个方面,提供式I的色烯酮衍生物,其可通过本文中所公开的以下任意实施例来获得。

[0113] 另一个特征是本文中定义的任意一种范围,条件是,单独地放弃具体的实施例(例如实施例1.00、2.00、3.00、4.00等)。

[0114] 应该理解,某些如上定义的式I的化合物会显示互变异构的现象。应该理解,本发明包括在其定义内任何此类互变异构形式,或它们的混合物,其具有磷酸肌醇(PI)3-激酶抑制活性并且不仅仅限于式图内使用的或实施例中命名的任何一种互变异构形式。通常,在下文中的实施例中仅命名或者在下文中的任意相关的式图中仅给出任意此类互变异构形式中的一种。

[0115] 以上称为普通基团的合适的内容包括以下列出的那些。

[0116] 由式I的 R^1 和 R^2 基团形成的3至8元含氮杂环体系的合适内容是例如含氮非芳族饱和的或部分饱和的3至8元环,其任选地含有1或2个另外的选自氧、氮和硫的杂原子,其中,环硫原子任选地被氧化以便形成S-氧化物。合适的例子包括氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂氮杂环庚烷基(oxazepanyl)、氮杂环丙基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧化四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基(homopiperidinyl)、哌嗪基、高哌嗪基(homopiperazinyl)、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基或四氢嘧啶基。在特别的一组化合物中,杂环的具体的例子包括氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂氮杂环庚烷基(oxazepanyl)、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基,特别是氮杂环庚烷-1-基、1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、哌啶-1-基和哌嗪-1-基。

[0117] 由式I的 R^4 和 R^5 基团形成的5至6元杂环的合适的内容是例如非芳族饱和的或部分饱和的5或6元环,其含有1、2或3个选自氧和氮的杂原子。合适的例子包括四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、吗啉基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基或四氢嘧啶基。

[0118] 由式I的 R^4 和 R^5 基团形成的5至6元杂芳基环的合适的内容是例如具有1、2或3个选自氧和氮的杂原子的芳族5或6元单环。合适的例子包括呋喃基、吡咯基、噁唑基、异噁唑

基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或1,3,5-三嗪基。

[0119] 任意一种‘R’基团(R¹至R⁹)的合适的含义包括,例如:-

[0120]

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

[0121]

	二氟丙基和3,3,3-三氟丙基;
对于羟基-(1-6C)烷基:	羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基和3-羟基丙基; 和
对于(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基:	甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基和3-甲氧基丙基。

[0122] 式I的化合物的合适的药学上可接受的盐是例如式I的化合物的酸加成盐,例如与无机酸或有机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸或柠檬酸的酸加成盐;或,例如充分酸性的式I的化合物的盐,例如碱金属或碱土金属盐例如钙或镁盐或铵盐,或与有机碱例如甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺的盐。式I的化合物的其它合适的药学上可接受的盐是例如给药式I的化合物后在人体或动物体内形成的盐。

[0123] 还应该理解,式I的化合物的合适的药学上可接受的溶剂化物也形成本发明的一

个方面。合适的药学上可接受的溶剂化物是例如水合物例如半水合物、单水合物、二水合物或三水合物或其替代量的水合物。

[0124] 还应该理解,式I的化合物的合适的药学上可接受的前药也形成本发明的一个方面。因此,可以以前药的形式给药本发明的化合物,前药是在人体或动物体内发生降解以释放本发明的化合物的化合物。前药可以用于改变本发明的化合物的物理性质和/或药物动力学性质。当本发明的化合物含有可连接改性基团的合适基团或取代基时,可以形成前药。前药的例子包括可在式I的化合物的羧基或羟基处形成的体内可裂解的酯衍生物和可在式I的化合物的羧基或氨基处形成的体内可裂解的酰胺衍生物。

[0125] 因此,本发明包括如上文中定义的式I的那些化合物,当它们可通过有机合成获得时和通过它们的前药的裂解在人体或动物体内形成时。因此,本发明包括通过有机合成方法产生的式I的那些化合物和通过前体化合物的代谢在人体或动物体内产生的此类化合物,即,式I的化合物可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[0126] 式I的化合物的合适的药学上可接受的前药是根据合理的医学鉴定为适合给药人体或动物体而无不希望的药理学活性且无过度的毒性的前药。

[0127] 例如在以下的文献中已经描述了各种形式的前药:

[0128] a) Methods in Enzymology, 第42卷, 第309-396页, 由K.Widder等人编辑 (Academic Press, 1985);

[0129] b) Design of Pro-drugs, 由H.Bundgaard编辑, (Elsevier, 1985);

[0130] c) A Textbook of Drug Design and Development, 由Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑, 第五章 "Design and Application of Pro-drugs", H.Bundgaard, 第113-191页 (1991);

[0131] d) H.Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0132] e) H.Bundgaard等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

[0133] f) N.akeva等人, Chem.Pharm.Bull., 32, 692 (1984);

[0134] g) T.Higuchi和V.Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S.Symposium Series, 第14卷; 和

[0135] h) E.Roche (编辑), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987。

[0136] 具有羧基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酯。含有羧基的式I的化合物的体内可裂解的酯是例如在人体或动物体内裂解以产生母体酸的药学上可接受的酯。羧基的合适的药学上可接受的酯包括(1-6C)烷基酯(例如甲基、乙基和叔丁基)、(1-6C)烷氧基甲酯(例如甲氧基甲酯)、(1-6C)烷酰氧基甲酯(例如新戊酰氧基甲酯)、3-酞基酯、(3-8C)环烷基羧基-(1-6C)烷基酯(例如环戊基羧基甲酯和1-环己基羧基乙酯)、2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯基甲酯(例如5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲酯)和(1-6C)烷氧基羧基-(1-6C)烷基酯(例如甲氧基羧基甲酯和1-甲氧基羧基乙酯)。

[0137] 具有羟基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酯或醚。含有羟基的式I的化合物的体内可裂解的酯或醚是例如在人体或动物体内裂解以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。羟基的合适的药学上可接受的酯形成基团包

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

[0138] 具有羧基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺,例如与胺形成的酰胺,所述胺是例如氨、(1-4C)烷基胺(例如甲胺)、二-(1-4C)烷基胺(例如二甲胺、N-乙基-N-甲基胺或二乙胺)、(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基胺(例如2-甲氧基乙胺)、苯基-(1-4C)烷基胺例如(苯甲胺)、和氨基酸(例如甘氨酸)或它们的酯。

[0139] 具有氨基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺衍生物。得自氨基的合适的药学上可接受的酰胺包括例如与(1-10C)烷酰基(例如乙酰基)、苯甲酰基、苯乙酰基、和取代的苯甲酰基和苯乙酰基形成的酰胺。所述苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。

[0140] 在给药式I的化合物之后可部分通过在人体或动物体内形成的一种或多种代谢物来发挥式I的化合物的体内作用。如上文中所述,还可以通过前体化合物(前药)的代谢来发挥式I的化合物的体内作用。

[0141] 为了避免疑惑,应该理解,本说明书中用“上文中定义的”或“在上文定义的”限制基团时,所述基团包括第一次出现的和最广泛的定义以及关于该基团的每一种和所有的具体定义。

[0142] 本发明的特别的新型化合物包括例如式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,除非另外指出, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 n 和 R^9 各自具有上文中或下文中段落(a)至(ii)中定义的任一种含意:-

[0143] (a) R^1 是H或(1-4C)烷基;

[0144] (b) R^1 是H;

[0145] (c) R^1 是(1-4C)烷基;

[0146] (d) R^1 是甲基或乙基;

[0147] (e) R^1 是H、甲基或乙基;

[0148] (f) R^1 是甲基;

[0149] (g) R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基氨基或二-[(1-3C)烷基]氨基取代的(1-4C)烷基;

[0150] (h) R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷氧基或二-[(1-3C)烷基]氨基取代的(1-3C)烷基;

[0151] (i) R^2 是任选地被卤素、羟基、甲氧基或N,N-二甲基氨基取代的(1-3C)烷基;

[0152] (j) R^2 是甲基、乙基、丙基、2-氟乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、环丙基甲基或1-(N,N-二甲基氨基)乙基;

[0153] (k) R^2 是甲基;

- [0154] (1) R^1 和 R^2 都是甲基;
- [0155] (m) R^1 和 R^2 一起形成4至7元含氮杂环体系,其任选地含有选自氧、氮和硫的另一个杂原子,其中,环硫原子任选地被氧化以形成S-氧化物,所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羟基-(1-3C)烷基取代;
- [0156] (n) R^1 和 R^2 一起形成选自以下的含氮杂环体系:氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基和哌嗪基,所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羟基-(1-3C)烷基取代;
- [0157] (o) R^1 和 R^2 一起形成选自以下的含氮杂环体系:氮杂环庚烷-1-基、1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、哌啶-1-基和哌嗪-1-基,所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羟基-(1-3C)烷基取代;
- [0158] (p) R^3 是H或甲基;
- [0159] (q) R^3 是H;
- [0160] (r) R^3 是甲基;
- [0161] (s) R^4 和 R^5 独立地选自H、卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基;
- [0162] (t) R^4 和 R^5 独立地选自H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基和氰基;
- [0163] (u) R^4 和 R^5 独立地选自H或卤素;
- [0164] (v) R^4 和 R^5 独立地选自H、氟或氯;
- [0165] (w) R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基和氰基;
- [0166] (x) R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H或卤素;
- [0167] (v) R^6 是H,且 R^7 和 R^8 独立地选自H、氟或氯;
- [0168] (z) R^6 和 R^8 是H且 R^4 、 R^5 和 R^7 是卤素;
- [0169] (aa) R^6 和 R^8 是H且 R^4 、 R^5 和 R^7 是氟;
- [0170] (bb) R^4 、 R^6 和 R^8 是H且 R^5 和 R^7 是卤素;
- [0171] (cc) R^4 、 R^6 和 R^8 是H且 R^5 和 R^7 是氟;
- [0172] (dd) n是0;
- [0173] (ee) n是0或1;
- [0174] (ff) n是1;
- [0175] (gg) R^9 是甲基或乙基;
- [0176] (hh) R^9 是甲基;或
- [0177] (ii) n是1且 R^9 是位于吗啉环的2-位置处的甲基。
- [0178] 特别的一组本发明的化合物是以上式I的色烯酮衍生物,其中:-
- [0179] R^1 是H或(1-4C)烷基;
- [0180] R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基氨基或二-[(1-3C)烷基]氨基取代的(1-4C)烷基;或
- [0181] R^1 和 R^2 一起形成4至7元含氮杂环体系,其任选地含有选自氧、氮和硫的另一个杂原子,其中,环硫原子任选地被氧化以形成S-氧化物,所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羟基-(1-3C)烷基取代;
- [0182] R^3 是H或甲基;

[0183] R^4 和 R^5 独立地选自H、卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基；

[0184] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基；

[0185] n 是0；或它们的药学上可接受的盐。

[0186] 另一组特别的本发明的化合物是以上式I的色烯酮衍生物，其中：-

[0187] R^1 是H、甲基或乙基；

[0188] R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基氨基或二-[(1-3C)烷基]氨基取代的(1-4C)烷基；或

[0189] R^1 和 R^2 一起形成选自以下的含氮杂环体系：氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基和哌嗪基，所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羟基-(1-3C)烷基取代；

[0190] R^3 是H；

[0191] R^4 和 R^5 独立地选自H、氟或氯；

[0192] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H或卤素；

[0193] n 是0；或它们的药学上可接受的盐。

[0194] 另一组特别的本发明的化合物是以上式I的色烯酮衍生物，其中：-

[0195] R^1 和 R^2 合适地如以上段落(a)至(g)和(m)至(o)的任意一段中定义的；

[0196] R^3 合适地如以上段落(p)至(q)的任意一段中定义的；

[0197] R^4 和 R^5 合适地如以上段落(s)、(u)至(v)至(o)的任意一段中定义的，且特别地如以上段落(u)至(v)的任意一段中定义的；

[0198] R^6 、 R^7 和 R^8 合适地如以上段落(x)至(y)的任意一段中定义的；

[0199] n 合适地如以上段落(dd)中定义的。

[0200] 另一组特别的本发明的化合物是以上式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐，其中：-

[0201] R^1 和 R^2 合适地如以上段落(a)至(o)的任意一段中定义的，特别地如以上段落(1)中定义的；

[0202] R^3 合适地如以上段落(p)至(r)中任意一段中定义的；

[0203] R^4 和 R^5 合适地如以上段落(s)至(v)的任意一段中定义的，且特别地如以上段落(v)中定义的；

[0204] R^6 、 R^7 和 R^8 合适地如以上段落(w)至(cc)的任意一段中定义的，且特别地如以上段落(z)至(cc)中任意一段中定义的；且

[0205] n 和 R^9 合适地如以上段落(dd)至(ii)的任意一段中定义的。

[0206] 另一组特别的本发明的化合物是以上式I的色烯酮衍生物，其中：-

[0207] R^1 是H、甲基或乙基；

[0208] R^2 是甲基、乙基、环丙基甲基、2-氟乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基或2-(二甲基氨基)乙基；或

[0209] R^1 和 R^2 一起形成任选地取代的含氮杂环体系，其选自氮杂环庚烷-1-基、1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基、氮杂环丁烷-1-基、3-氟氮杂环丁烷-1-基、3-羟基氮杂环丁烷-1-基、吡

咯烷-1-基、(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基、(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、4-甲氧基哌啶-1-基、哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基；

[0210] R^3 是H或甲基；

[0211] R^4 和 R^5 独立地选自H、氟或氯；

[0212] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、氟或氯；

[0213] n 是0；或它们的药学上可接受的盐。

[0214] 另一组特别的本发明的化合物是以上式I的色烯酮衍生物，其中：-

[0215] R^1 是甲基；

[0216] R^2 是甲基；或

[0217] R^1 和 R^2 一起形成吡咯烷-1-基环；

[0218] R^3 是H；

[0219] R^4 和 R^5 独立地选自H或氟；

[0220] R^6 是H；

[0221] R^7 和 R^8 独立地选自H、氟或氯；

[0222] n 是0；或它们的药学上可接受的盐。

[0223] 另一组特别的本发明的化合物是以上式I的色烯酮衍生物，其中：-

[0224] R^1 是H或(1-4C)烷基；

[0225] R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基氨基或二-[(1-3)烷基]氨基取代的(1-4C)烷基；或

[0226] R^1 和 R^2 一起形成4至7元含氮杂环体系，其任选地含有选自氧、氮和硫的另一个杂原子，其中，环硫原子任选地被氧化以形成S-氧化物，所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羟基-(1-3C)烷基取代；

[0227] R^3 是H或甲基；

[0228] R^4 和 R^5 独立地选自H、卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基；

[0229] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基；

[0230] n 是0或1；

[0231] 各 R^9 基团是甲基；或它们的药学上可接受的盐。

[0232] 特别的一组本发明的化合物是以上式I的色烯酮衍生物，其中：-

[0233] R^1 是甲基；

[0234] R^2 是甲基或(2-羟基)乙基；或

[0235] R^1 和 R^2 一起形成6元含氮杂环体系，所述环体系任选地被羟基取代；

[0236] R^3 是H或甲基；

[0237] R^4 和 R^5 独立地选自H或卤素；

[0238] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H或卤素；

[0239] n 是1；

[0240] R^9 是位于吗啉环的2-位置处的甲基；或它们的药学上可接受的盐。

[0241] 另一组特别的本发明的化合物是以上式I的色烯酮衍生物,其中:-

[0242] R^1 是H、甲基或乙基;

[0243] R^2 是任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基氨基或二-[(1-3C)烷基]氨基取代的(1-3C)烷基;或

[0244] R^1 和 R^2 一起形成选自以下的含氮杂环体系:氮杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基和哌嗪基,所述环任选地被卤素、羟基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羟基-(1-3C)烷基取代;

[0245] R^3 是H;

[0246] R^4 和 R^5 独立地选自H、卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基;

[0247] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、卤素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基和氰基;

[0248] n是0或1;

[0249] 各 R^9 基团是(1-3C)烷基;或它们的药学上可接受的盐。

[0250] 另一组特别的本发明的化合物是以上式I的色烯酮衍生物,其中:-

[0251] R^1 是H、甲基或乙基;

[0252] R^2 是甲基、乙基、环丙基甲基、2-氟乙基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基或2-(二甲基氨基)乙基;或

[0253] R^1 和 R^2 一起形成任选地取代的含氮杂环体系,其选自氮杂环庚烷-1-基、1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基、氮杂环丁烷-1-基、3-氟氮杂环丁烷-1-基、3-羟基氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基、(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、4-甲氧基哌啶-1-基、哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基;

[0254] R^3 是H或甲基;

[0255] R^4 和 R^5 独立地选自H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基和氰基;

[0256] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基和氰基;

[0257] n是0或1;

[0258] R^9 是甲基;或它们的药学上可接受的盐。

[0259] 另一组特别的本发明的化合物是以上式I的色烯酮衍生物,其中:-

[0260] R^1 是甲基;

[0261] R^2 是甲基;

[0262] R^3 是H或甲基;

[0263] R^4 和 R^5 独立地选自H或氟;

[0264] R^6 是H;

[0265] R^7 和 R^8 独立地选自H或氟;

[0266] n是0;或它们的药学上可接受的盐。

[0267] 特别的本发明的化合物是例如陈述于下文中的实施例中所公开的式I的色烯酮衍生物。

[0268] 例如,本发明的特别的化合物是选自以下任意一种的式I的色烯酮衍生物:-

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

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

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

[0272] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0273] 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0274] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0275] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基吡啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0276] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0277] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0278] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基吡啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0279] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

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

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

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

[0283] 8-(1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

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

[0285] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0286] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

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

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

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

- [0290] 8-(1-(2,3-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0291] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(3,4,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0292] 8-(1-(3-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0293] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0294] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二乙基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0295] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮;
- [0296] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0297] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(哌嗪-1-羰基)-4H-色烯-4-酮;
- [0298] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(硫代吗啉-4-羰基)-4H-色烯-4-酮;
- [0299] 6-(氮杂环庚烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0300] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0301] 6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0302] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0303] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(哌啶-1-羰基)-4H-色烯-4-酮;
- [0304] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-乙基-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0305] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0306] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0307] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0308] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0309] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-N-丙基-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0310] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-乙基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0311] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-氟乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0312] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(3-甲氧基丙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色

烯-6-甲酰胺;

[0313] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-((R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

[0314] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

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

[0316] N-(环丙基甲基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0317] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0318] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羰基)-4H-色烯-4-酮;和

[0319] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;或它们的药学上可接受的盐。

[0320] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是选自以下任意一种的式I的色烯酮衍生物:

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

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

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

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

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

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

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

[0328] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0329] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

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

[0331] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1R)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0332] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1S)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;

- [0333] 8-(1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0334] 8-((1R)-1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0335] 8-((1S)-1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0336] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0337] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0338] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0339] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0340] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0341] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0342] 8-(1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0343] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0344] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0345] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0346] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0347] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;
- [0348] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0349] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0350] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0351] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;
- [0352] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-

氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

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

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

[0355] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0356] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

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

[0358] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0359] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

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

[0361] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4H-色烯-4-酮；

[0362] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4H-色烯-4-酮；

[0363] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0364] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；和

[0365] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；或它们的药学上可接受的盐。

[0366] 根据本发明的另一个方面，本发明的特别的化合物是选自以下任意一种的式I的色烯酮衍生物：

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

[0368] 8-((1R)-1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0369] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0370] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1R)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0371] 8-((1R)-1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺；

[0372] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

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

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

[0375] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮;

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

[0377] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0378] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0379] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0380] 8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4H-色烯-4-酮;和

[0381] 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;或它们的药学上可接受的盐。

[0382] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是选自以下任意一种的式I的色烯酮衍生物:

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

[0384] 8-((1S)-1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0385] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0386] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1S)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0387] 8-((1S)-1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0388] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

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

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

[0391] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉

代-4H-色烯-4-酮;

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

[0393] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0394] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0395] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;

[0396] 8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4H-色烯-4-酮;和

[0397] 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;或它们的药学上可接受的盐。

[0398] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是实施例3.06b的化合物;或其药学上可接受的盐。

[0399] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;或其药学上可接受的盐,其中,该化学名中的(-)-表示使用实施例3.06b中所述的条件测定的旋光性。

[0400] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0401] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0402] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是实施例3.13b的化合物;或其药学上可接受的盐。

[0403] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是(-)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;或其药学上可接受的盐,其中,该化学名中的(-)-表示使用实施例3.13b中所述的条件测定的旋光性。

[0404] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1R)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

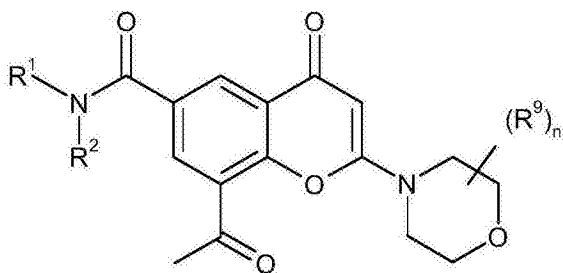
[0405] 根据本发明的另一个方面,本发明的特别的化合物是N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-((1S)-1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0406] 本发明的另一个方面提供制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法。通过以下代表性的方法变形形式来说明合适的方法,其中,除非另外指出, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义。可通过有机化学的标准程序来获得必需的原料。结合以下代表性的方法变形形式、在所附实施例中描述了此类原料的制备。或者,可通过类似于所示的那些的方法获得必需的原料,这些方法属于有机化学家的一般技术知识。

[0407] 合适的方法变形形式包括例如以下:-

[0408] (a)在合适的碱的存在下,式II的化合物与式III的胺衍生物的反应,方便地在合适的活化试剂的存在下,以提供式IV的中间化合物,

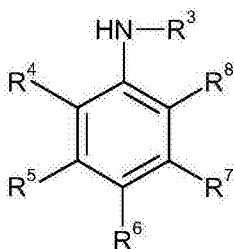
[0409]



II

[0410] 式II中, R^1 、 R^2 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,

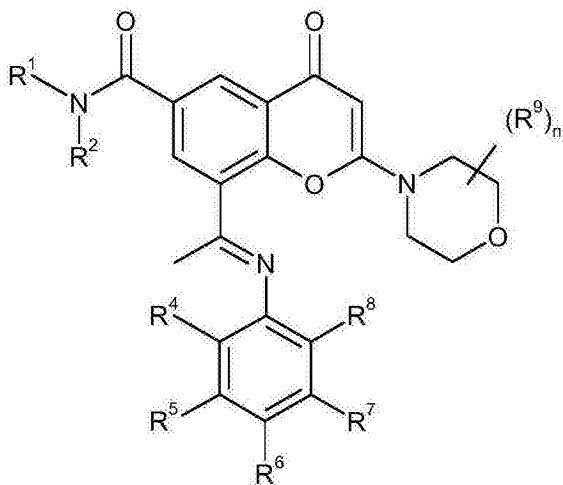
[0411]



III

[0412] 式III中, R^3 是H且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,

[0413]



IV

[0414] 式IV的中间化合物随后通过合适的还原剂还原以形成式I的化合物,之后除去存在的任何保护基。

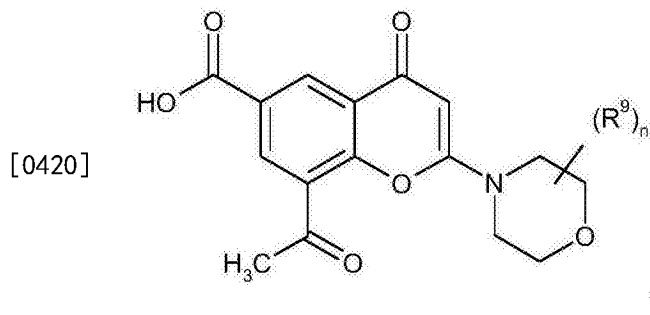
[0415] 该反应的合适的活化试剂包括例如路易斯酸(Lewis acid)例如四氯化锡(IV)、三氯化氯(III)或四氯化钛(IV)。方便地,合适的催化剂是四氯化钛(IV)。

[0416] 方便地,在合适的碱(例如有机碱,例如吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺或N-甲基吗啉)的存在下进行所述反应。方便地,合适的碱是三乙胺。

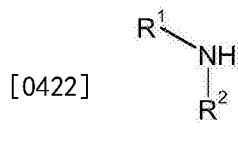
[0417] 反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行,所述合适的溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0418] 合适的还原剂是金属氢硼化物例如氰基硼氢化钠(sodium cyanotrihydroborate)。还原反应方便地在合适的溶剂或稀释剂(例如醇(例如甲醇或乙醇)或含有醇的溶剂的混合物)的存在下、普遍地在弱酸例如乙酸的存在下进行。该反应方便地在例如0℃至30℃范围内的温度下进行。

[0419] 式II的化合物可以例如通过式V的化合物与式VI的胺化合物在合适的偶联剂例如TSTU(2-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐)的存在下的交叉偶联反应、之后除去存在的任何保护基来制备:



[0421] 式V中, n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,



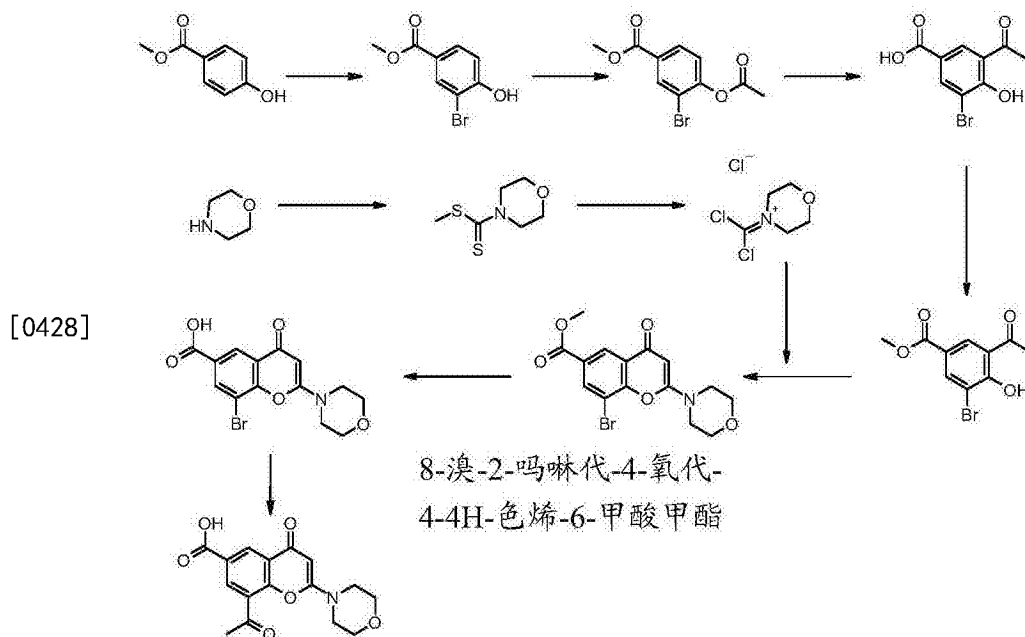
[0423] 式VI中, R^1 和 R^2 具有上文中定义的任何一种含义。

[0424] 方便地在合适的碱的存在下实施该反应。合适的碱是例如有机胺碱,例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、可力丁(collidine)、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、二异丙基乙胺,或例如碱或碱土金属碳酸盐,例如碳酸钠、碳酸钾或碳酸钙。

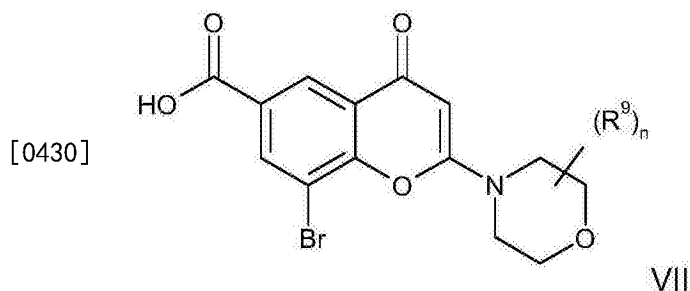
[0425] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如-50℃至100℃、优选地0℃至30℃范围内的温度下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0426] 式III的化合物可通过常规的程序获得或是商业上可获得的、从文献中可知的,或者可通过本领域中已知的标准方法来制备它们。

[0427] 式V的化合物可通过类似于本文中实施例1.00中所述的那些的程序来获得,其中,给出了制备原料8-乙酰基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的方法。具体地,式V的化合物可通过根据以下方案中的程序来获得:



[0429] 例如,可通过式VII的化合物与合适的锡烷例如三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡在Stille类条件下反应、之后除去存在的任何保护基来制备式V的化合物:



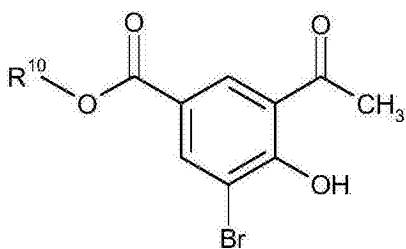
[0431] 式VII中, n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,所述Stille类条件的进一步的细节参见例如Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions,第二版,由Armin Meijere和Franois Diederich编辑,Wiley-VCH,2004,第1卷,第125页。

[0432] 反应的合适的催化剂包括例如金属催化剂例如钯(0)、钯(II),例如四(三苯基膦)合钯(0)、氯化钯(II)、溴化钯(II)、双(三苯基膦)合氯化钯(II)、[1,1']-双(二苯基膦基)二茂铁合二氯化钯(II)、三(二亚苄基丙酮)合二钯。任选地,所述催化剂可通过一种或多种以上催化剂与三烷基膦(例如三-N-丁基膦或三环己基膦)的反应原位形成。

[0433] 反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如20℃至150℃、优选地60℃至120℃范围内的温度下进行,所述合适的溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯。

[0434] 例如,式VII的化合物可通过如下来制备:式VIII的化合物与式IX的化合物在合适的活化试剂例如路易斯酸(例如三氟化硼-二乙基醚合物)的存在下反应以提供式VIIIa的化合物,之后可使用皂化反应来形成式VII的化合物:

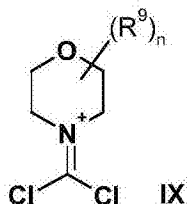
[0435]



VIII

[0436] 式VIII中, R¹⁰是(1-6C)烷基、方便地甲基或乙基,

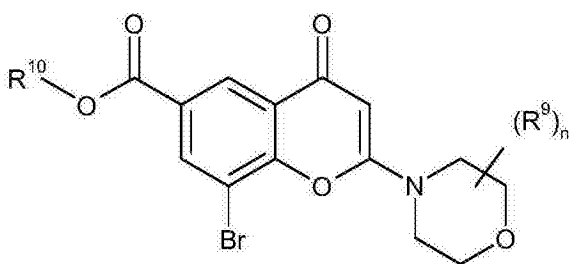
[0437]



IX

[0438] 式IX中, n和R⁹具有上文中定义的任何一种含义,

[0439]



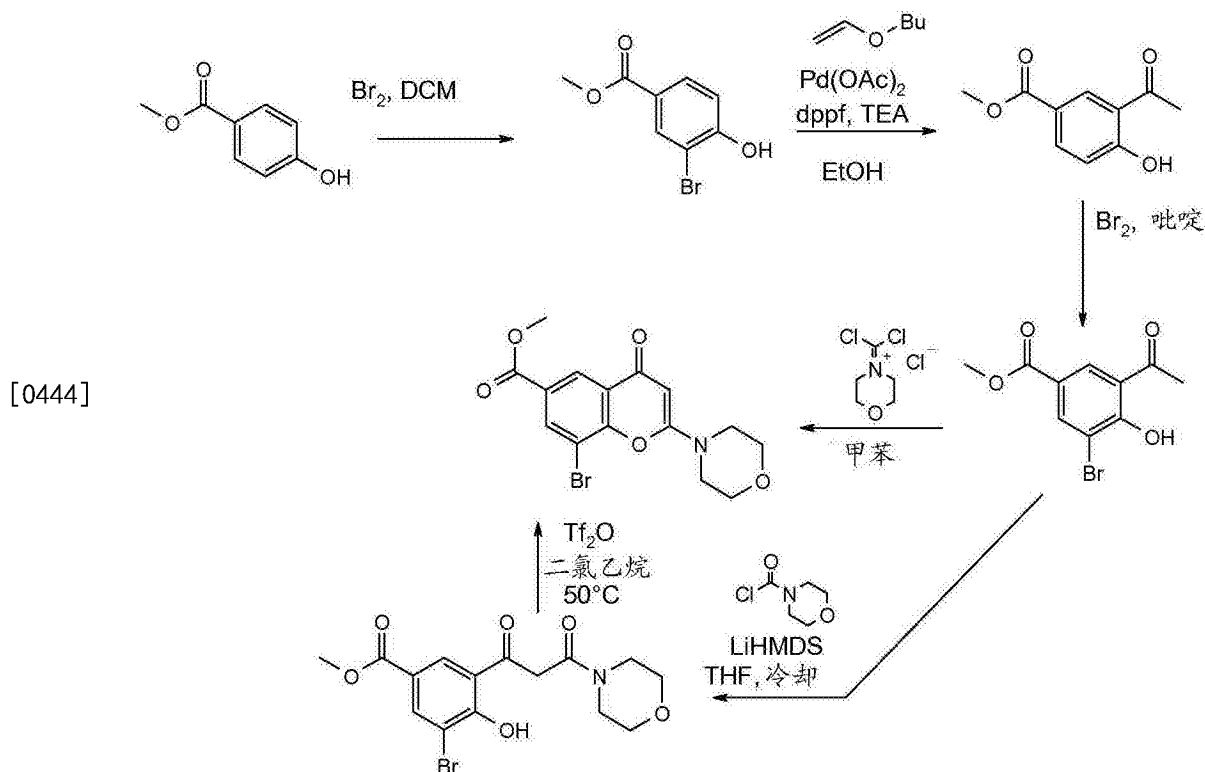
VIIIa

[0440] 式VIII的化合物与式IX的那些化合物的反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如20℃至150℃、优选地60℃至120℃范围内的温度下进行,所述合适的溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0441] 可例如通过在合适的溶剂例如甲醇或乙醇和水的混合物或水可互溶的溶剂(例如四氢呋喃或二氧六环)中、在例如0℃至100℃、优选地20℃-40℃范围内的温度下用碱或碱土金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钾或氢氧化钠)处理来进行皂化反应。

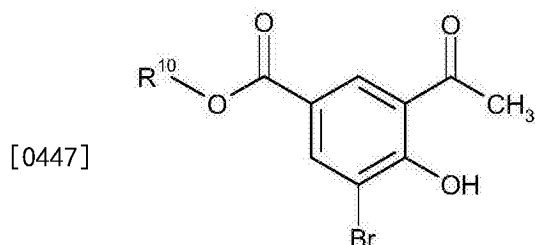
[0442] 式VIII的化合物已经在文献(Ger. Offen, DE 4318756, 1994和Aust. J. Chem. 2003, 56, 1099)中描述,或者可通过本领域中已知的标准方法来制备它们。

[0443] 或者,可通过根据以下方案的程序(其在本文的实施例1.00中有更详细的描述,在那里提供使用此类方法制备8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯的方法)获得式VIIIa的化合物:



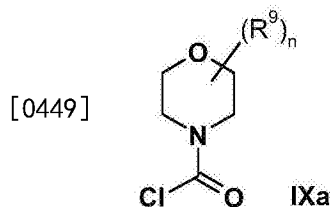
[0445] 其中,DCM是二氯甲烷,LiHMDS是双(三甲基硅基)氨基锂(lithium bis(trimethylsilyl)amide),EtOH是乙醇,Dppf是1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,TEA是三乙胺,THF是四氢呋喃且Tf₂O是三氟甲烷磺酸酐。

[0446] 例如,式VIIIa的化合物可通过如下来制备:式VIII的化合物与式IXa的化合物在合适的活化试剂例如强碱(例如双(三甲基硅基)氨基锂)的存在下反应以提供式VIIIb的化合物,之后可进行闭环反应来形成式VIIIa的化合物:

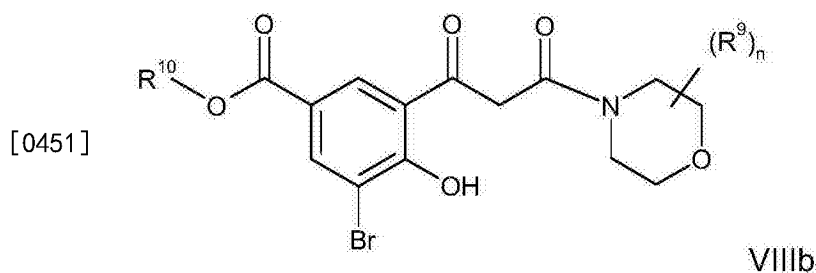


VIII

[0448] 式VIII中,R¹⁰是(1-6C)烷基、方便地甲基或乙基,



[0450] 式IXa中,n和R⁹具有上文中定义的任何一种含义,

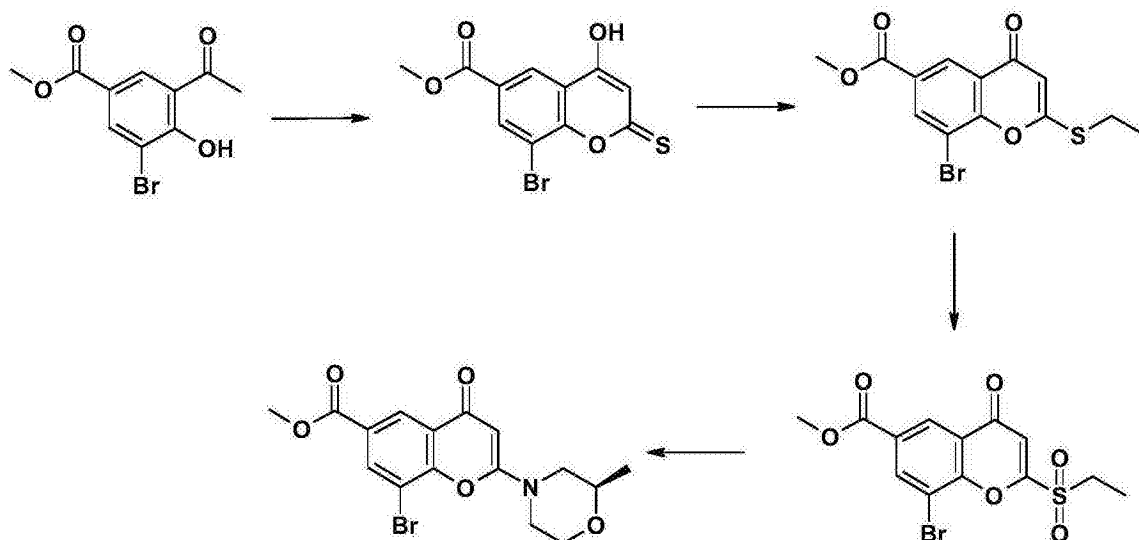


[0452] 式VIII的化合物与式IXa的那些化合物的反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如-100℃至环境温度、优选地-80℃至20℃范围内的温度下进行,所述合适的溶剂或稀释剂例如四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯或二甲苯。

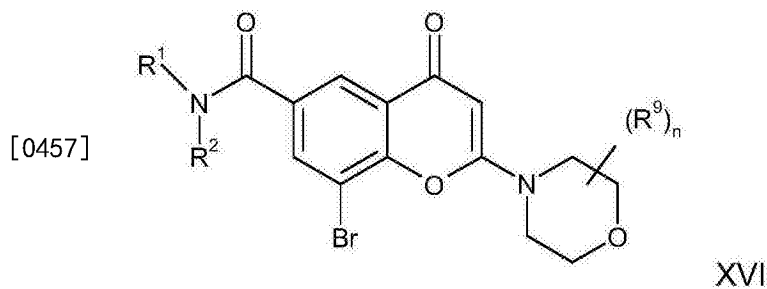
[0453] 可通过在合适的溶剂例如二氯乙烷中、在例如0℃-100℃、优选地20℃至60℃范围内的温度下用脱水试剂例如三氟甲烷磺酸酐处理来进行闭环反应以便将式VIIIb的化合物转换为式VIIIa的化合物。

[0454] 或者,可根据以下方案制备式VIIIa的化合物,所述方案在本文的实施例9.0中有更详细的描述,所述实施例描述了8-溴-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯的制备:

[0455]



[0456] 或者,可通过式XVI的化合物与合适的锡烷例如三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(tributyl(1-ethoxyvinyl)stannane)在Stille类条件下反应、之后除去存在的任何保护基来制备式II的化合物:



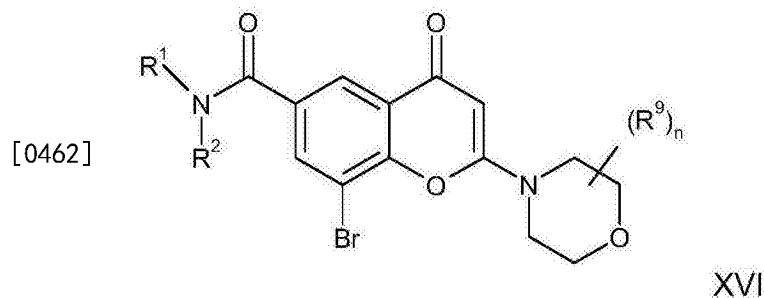
[0458] 式XVI中,R¹、R²、n和R⁹具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,所述Stille类条件的进一步的细节参见例如Metal-Catalyzed

Cross-Coupling Reactions, 第二版, 由Armin Meijere和Franois Diederich编辑, Wiley-VCH, 2004, 第1卷, 第125页。

[0459] Stille反应的合适的催化剂包括例如金属催化剂例如钯(0)、钯(II), 例如四(三苯基膦)合钯(0)、氯化钯(II)、溴化钯(II)、双(三苯基膦)合二氯化钯(II)、[1,1']-双(二苯基膦基)二茂铁]合二氯化钯(II)、三(二亚苄基丙酮)合二钯。任选地, 所述催化剂可通过一种或多种以上催化剂与三烷基膦(例如三-N-丁基膦或三环己基膦)的反应原位形成。

[0460] 反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如20℃至150℃、方便地60℃至120℃范围内的温度下进行, 所述合适的溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯。

[0461] 或者, 可通过式XVI的化合物与合适的烯例如(1-乙烯氧基)丁烷在Heck类条件下反应、之后除去存在的任何保护基来制备式II的化合物:



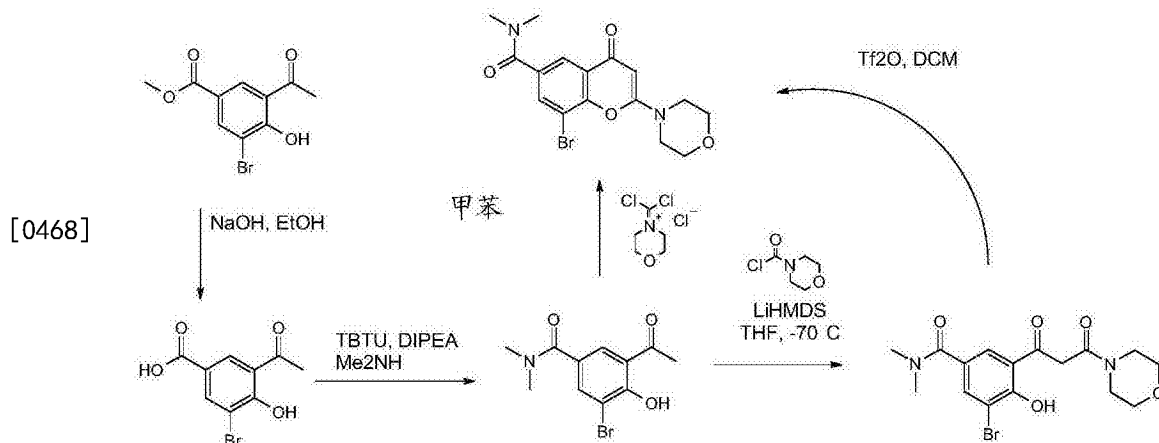
[0463] 式XVI中, R¹、R²、n和R⁹具有上文中定义的任何一种含义, 除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外。

[0464] Heck反应的合适的催化剂包括例如金属催化剂例如钯(0)、钯(II), 例如四(三苯基膦)合钯(0)、氯化钯(II)、溴化钯(II)、双(三苯基膦)合二氯化钯(II)、[1,1']-双(二苯基膦基)二茂铁]合二氯化钯(II)、三(二亚苄基丙酮)合二钯。任选地, 所述催化剂可通过一种或多种以上催化剂与三烷基膦(例如三-N-丁基膦或三环己基膦)的反应原位形成。

[0465] 方便地, 所述催化剂是在双(1,3-二苯基膦基)丙烷存在下的乙酸钯(II)。

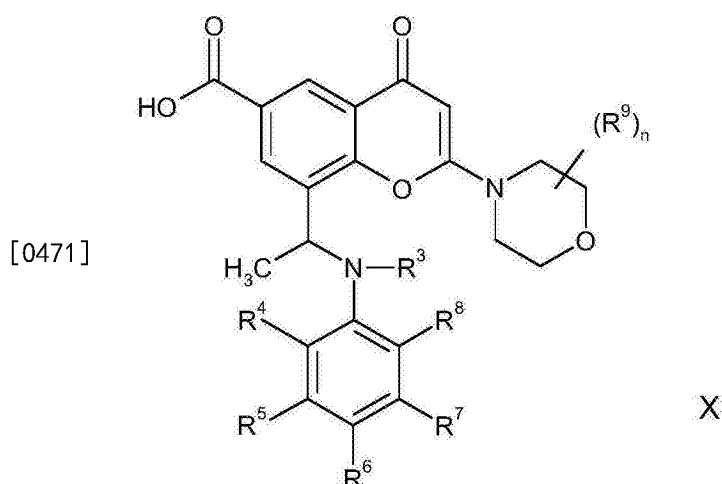
[0466] 反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如20℃至150℃范围内的温度下进行, 所述合适的溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯或醇类。方便地, 使用乙二醇且反应在90-130℃之间的温度下进行。

[0467] 可用于合成式XVI的化合物(例如8-溴-N,N-二甲基-2-(吗啉-4-基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺)的方案如下:

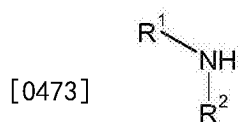


[0469] 其中,DCM是二氯甲烷,LiHMDS是双(三甲基硅基)氨基锂,EtOH是乙醇,DIPEA是二异丙基乙胺,THF是四氢呋喃,Tf₂O是三氟甲烷磺酸酐且TBTU是2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐。

[0470] (b)在合适的偶联剂的存在下,式X的化合物与式VI的胺(方便地在合适的碱的存在下)的交叉偶联反应,方便地在如上文中定义的合适的催化剂的存在下,之后除去存在的任意保护基。



[0472] 式X中,R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸、n和R⁹具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,



VI

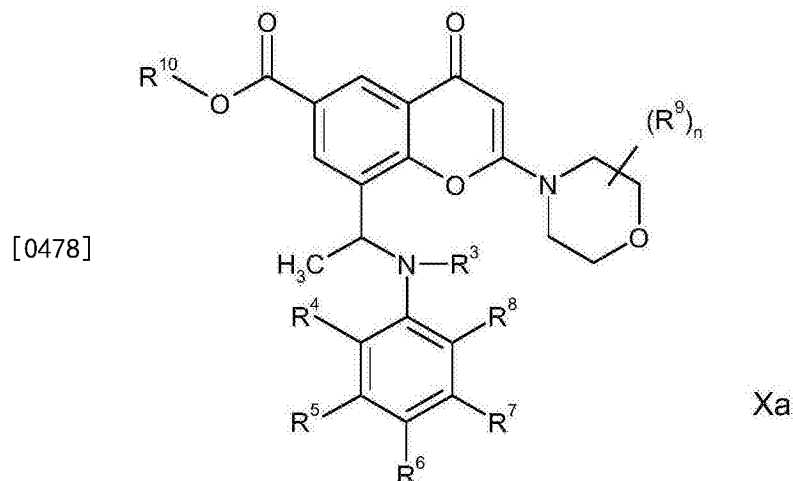
[0474] 式VI中,R¹和R²具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护任何官能团以外,所述偶联剂例如TSTU(2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐)或TBTU(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐)。

[0475] 方便地在合适的碱的存在下实施该反应。合适的碱是例如有机胺碱,例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、可力丁(collidine)、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、二异丙基乙胺,或例如碱或碱土金属碳酸盐或氢氧化物,例如碳酸

钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾。

[0476] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如-50℃至100℃、优选地0℃至30℃范围内的温度下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

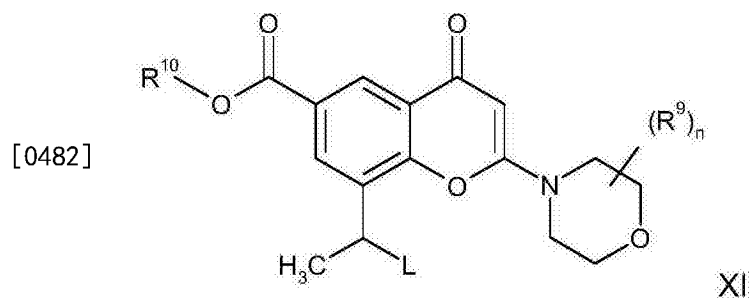
[0477] 例如,可通过式Xa的化合物的皂化反应来制备式X的化合物:



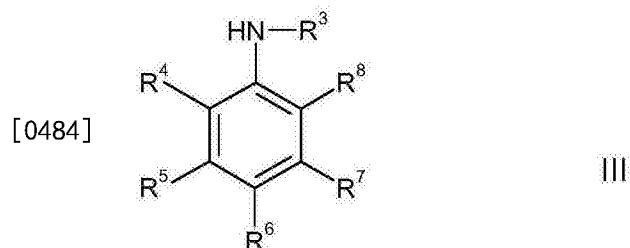
[0479] 其中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,且 R^{10} 是(1-6C)烷基、方便地甲基或乙基。

[0480] 可例如通过在合适的溶剂例如乙醇和水的混合物或水可互溶的溶剂(例如四氢呋喃或二氧六环)中、在例如0℃至100℃、优选地20℃-40℃范围内的温度下用碱或碱土金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钾或氢氧化钠)处理式Xa的化合物来进行皂化反应。

[0481] 例如可通过式XI的化合物与式III的胺衍生物的反应(方便地在如上文中定义的合适的催化剂的存在下)、之后除去存在的任何保护基来制备式Xa的化合物,



[0483] 在式XI中, n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义, R^{10} 是(1-6C)烷基、方便地甲基或乙基,且 L 是可取代的基团,

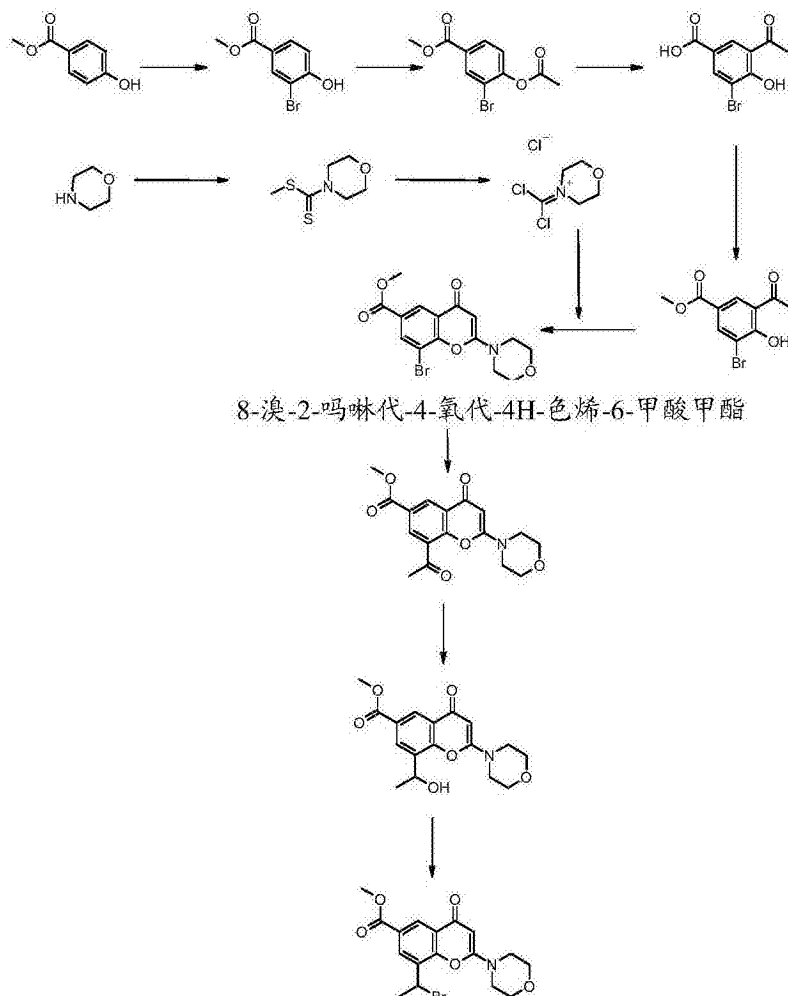


[0485] 在式III中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有上文中定义的任何一种含义。

[0486] 合适的可取代的基团L是例如卤素基团例如氯、溴、碘、三氟甲烷磺酰基或甲磺酰基。方便地,可取代的基团L是溴。

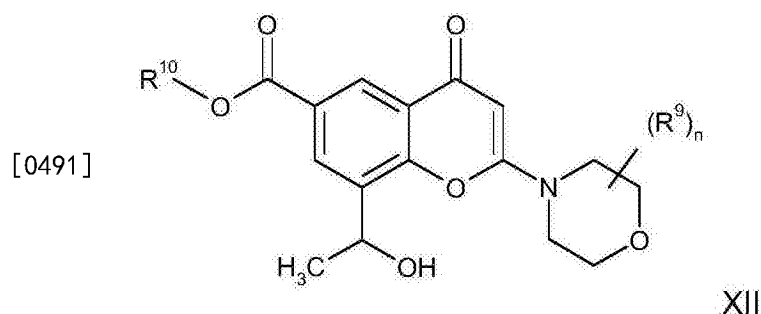
[0487] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如-50℃至100℃、优选地0℃至30℃范围内的温度下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0488] 式XI的化合物可通过类似于本文中实施例2.00中所述的那些的程序来获得,其中,给出了制备原料8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸的方法。具体地,式XI的化合物可通过根据以下方案的程序来获得:



[0489]

[0490] 例如,可通过式XII的化合物与试剂例如卤化剂(例如溴化剂例如三溴化磷)的反应来制备式XI的化合物:

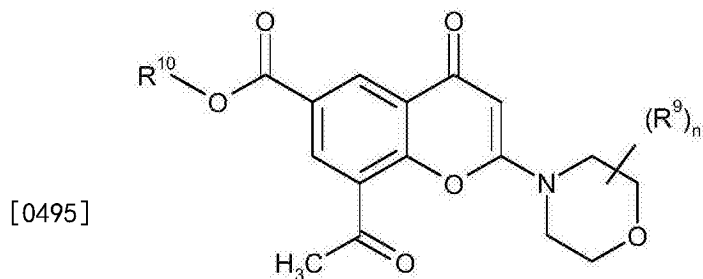


[0491]

[0492] 在式XII中, n 和 R^9 具有任何一种含义且 R^{10} 是(1-6C)烷基、方便地甲基或乙基。

[0493] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行, 所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂(例如DMC、氯仿或四氯化碳)。

[0494] 例如, 可通过式XIII的化合物与还原剂例如氢化物(例如氢硼化物衍生的试剂例如硼氢化钠)的反应来制备式XII的化合物:



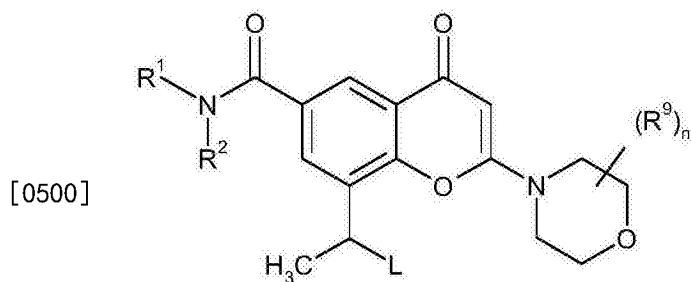
XIII

[0496] 在式XIII中, n 和 R^9 具有任何一种含义且 R^{10} 是(1-6C)烷基、方便地甲基或乙基。

[0497] 反应方便地在合适的溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 50°C 、优选地 0°C 至 20°C 范围内的温度下进行, 所述合适的溶剂或稀释剂例如醇类(甲醇、乙醇)或含醇类的溶剂的混合物。

[0498] 可使用方法变形形式(a)中报道的条件通过式VIIIa的化合物与合适的锡烷例如三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡在Stille类条件下的偶联来获得式XIII的化合物。或者, 可通过式VIIIa的化合物与合适的烯例如(1-乙氧基)丁烷在Heck类条件下(参见方法变形形式(a)中报道的条件)的偶联来获得式XIII的化合物。

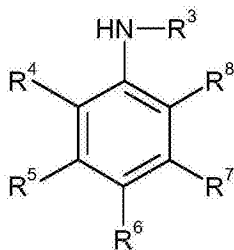
[0499] (c)式XIV的化合物与式III的胺衍生物的反应, 方便地在如上文中(以上方法变形形式(b)中)定义的合适的催化剂的存在下, 之后除去存在的任何保护基。



XIV

[0501] 式XIV中, R^1 、 R^2 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义, 除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外, 且 L 是可取代的基团,

[0502]



III

[0503] 在式III中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有上文中定义的任何一种含义。

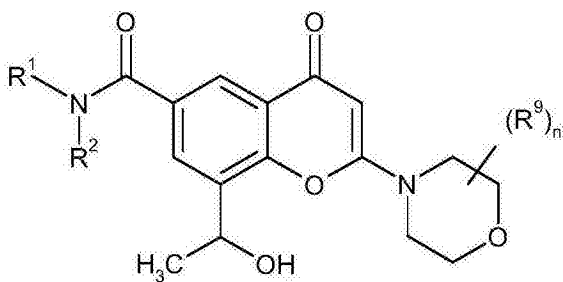
[0504] 合适的可取代的基团L是例如卤素基团例如氯、溴、碘、甲磺酰基或三氟甲烷磺酰基。

[0505] 方便地,可取代的基团L是溴。

[0506] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 50°C 范围内的温度下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。方便地,合适的惰性溶剂是N,N-二甲基甲酰胺。

[0507] 例如可通过式XV的化合物与试剂例如卤化剂(例如溴化剂例如三溴化磷)的反应,方便地在如上文中定义的合适的催化剂的存在下,来制备式XIV的化合物,

[0508]

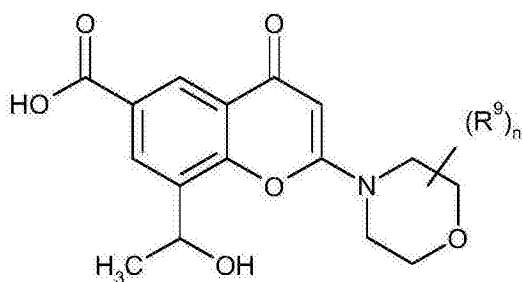


XV

[0509] 在式XV中, R^1 、 R^2 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义。反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如 -50°C 至 100°C 、优选地 0°C 至 30°C 范围内的温度下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0510] 例如,在合适的偶联剂的存在下,可通过式XVa的化合物与式VI的胺(方便地在合适的碱的存在下)的交叉偶联反应(方便地在如上文中(在以上方法变形形式(b)中)定义的合适的催化剂的存在下),之后除去存在的任意保护基来制备式XV的化合物,

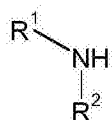
[0511]



XVa

[0512] 式XVa中, n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了需要的情况下保护存在的任何官能团以外,

[0513]



VI

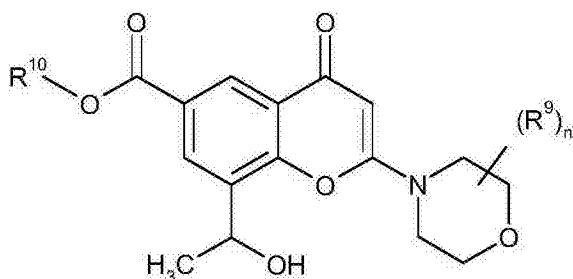
[0514] 式VI中, R^1 和 R^2 具有上文中定义的任何一种含义,除了需要的情况下保护任何官能团以外,所述偶联剂例如TSTU(2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐)或TBTU(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐)。

[0515] 方便地在合适的碱的存在下实施该反应。合适的碱是例如有机胺碱,例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、可力丁(collidine)、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、二异丙基乙胺,或例如碱或碱土金属碳酸盐或氢氧化物,例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾。

[0516] 反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如-50℃至100℃、优选地0℃至30℃范围内的温度下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0517] 例如,可通过式XII的化合物的皂化反应来制备式XVa的化合物:

[0518]



XII

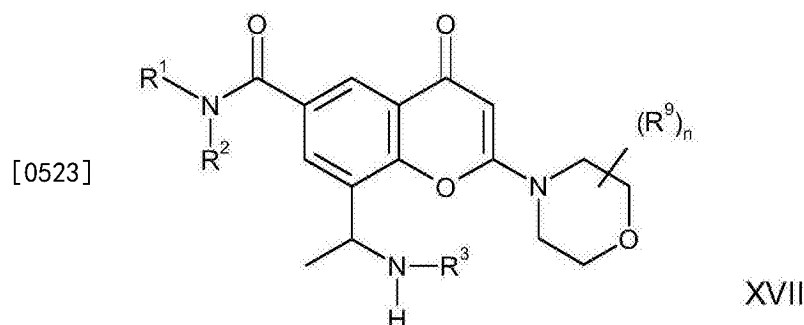
[0519] 式XII中, n 和 R^9 具有任何一种含义,且 R^{10} 是(1-6C)烷基、方便地甲基或乙基。

[0520] 可例如通过在合适的溶剂例如甲醇或乙醇和水的混合物或水可互溶的溶剂(例如四氢呋喃或二氧六环)中、在例如0℃至100℃、优选地20℃-40℃范围内的温度下用碱或碱

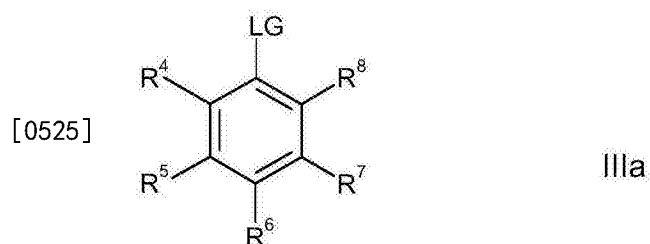
土金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钾或氢氧化钠)处理式XII的化合物来进行皂化反应。

[0521] 或者,例如通过式II的化合物的还原反应来制备式XV的化合物,其中,采用合适的还原剂例如金属氢硼化物例如硼氢化钠。该反应方便地在合适的溶剂或稀释剂(例如醇(例如甲醇或乙醇)或含有醇的溶剂的混合物)的存在下、普遍地在弱酸例如乙酸的存在下进行。该反应方便地在例如0℃至30℃范围内的温度下进行。

[0522] (d)式XVII的化合物与式IIIa的化合物的反应:



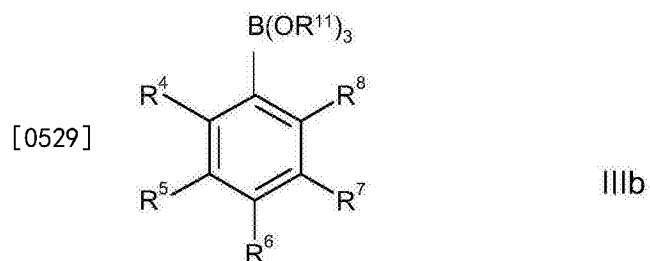
[0524] 式XVII中, R^1 、 R^2 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了保护存在的任何官能团,



[0526] 式IIIa中, R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有上文中定义任何一种含义,且LG是合适的离去基团例如卤素基团例如氯、溴、碘(方便地溴或碘),之后除去存在的任何保护基。

[0527] 合适的此类反应在'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions',第二版,由Armin Meijere和Francois Diederich编辑,Wiley-VCH,2004,第1卷,第699页中被描述成钯类偶联Buchwald反应。

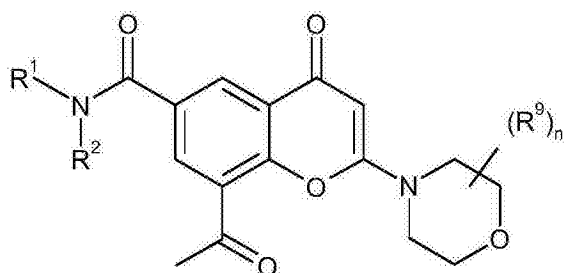
[0528] 或者,可通过Chan-Lam偶联类反应来制备式I的化合物,其中,式XVII的化合物与式IIIb的化合物反应:



[0530] 其中, R^{11} 是(1-3C)烷基或H。方便地通过铜源例如乙酸铜(II)在DCM中催化此类反应,并且通过在环境温度下暴露于大气氧来进行此类反应(Tetrahedron Letters,1998,2933)。

[0531] 式XVII的化合物可以例如通过式II的化合物与式 R_3NH_2 的胺或等同物在还原剂的存在下的还原氨基化反应、之后除去存在的任何保护基来制备:

[0532]

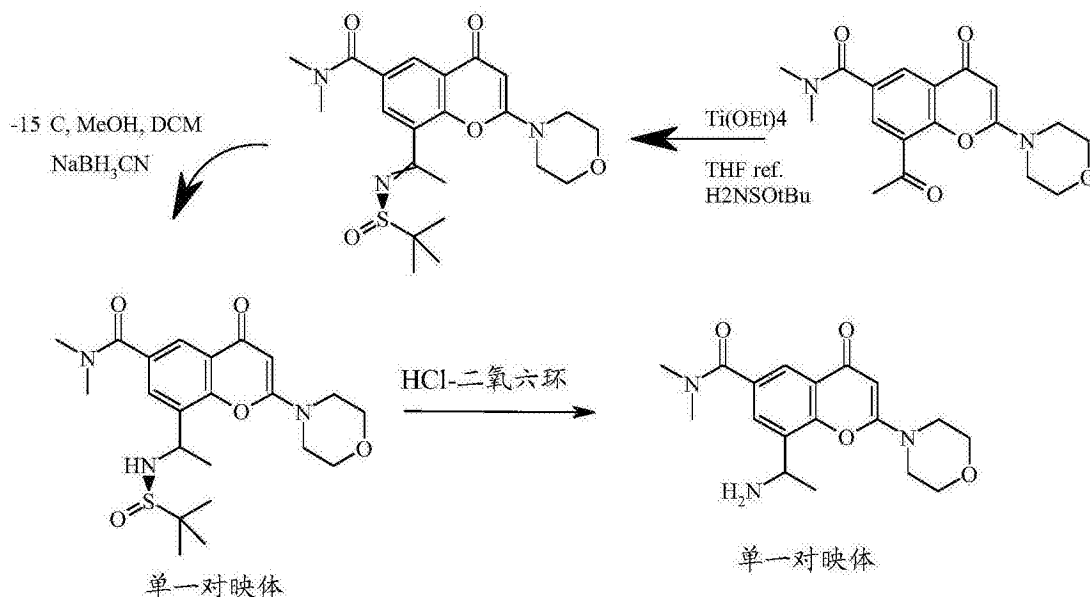


II

[0533] 在式II中, R^1 、 R^2 、 n 和 R^9 具有上文中定义的任何一种含义,除了在需要的情况下保护存在的任何官能团以外,在 R^3NH_2 中, R^3 具有上文中定义的任何一种含义。

[0534] 其中,式I的化合物是单一光学活性对映体(手性中心是与基团甲基和-N-苯基(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)连接的碳原子),可利用与以下方案中概括的那些类似的程序来制备式XVII的化合物(关于该具体例子的更多细节,参见本文的实施例8.00):

[0535]



[0536] 其中, $Ti(OEt)_4$ 是四乙氧基钛(IV), $(R)-H_2NSOtBu$ 是(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,DCM是二氯甲烷,MeOH是甲醇且THF是四氢呋喃。

[0537] 例如,可通过式II的化合物与 R^3NH_2 的手性等同物例如手性亚磺酰胺(例如(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)的反应以产生对应的亚胺来制备式XVII的单一光学活性对映体。该反应方便地在路易斯酸例如四乙氧基钛(IV)的存在下进行。反应方便地在合适的惰性溶剂或稀释剂的存在下和在例如-50℃至100℃、优选地0℃至30℃范围内的温度下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0538] 然后,使用还原剂例如氢硼化物(例如氰基硼氢化钠)实施对应的亚胺的还原,之后除去存在的任意保护基。方便地在弱酸的存在下实施该反应。合适的弱酸是例如乙酸。反应方便地在醇(例如甲醇或乙醇)或醇和合适的惰性溶剂或稀释剂的混合物的存在下和在例如-50℃至20℃范围内的温度、优选地约-15℃下进行,所述合适的惰性溶剂或稀释剂例

如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、卤化的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)。

[0539] 应该理解,上述方法变形形式中的方法步骤的其它排列也是可以的。例如,可使用与方法变形形式(a)至(d)中所述的那些类似的程序来制备式I的化合物,但是,其中程序中的最后的步骤是引入吗啉-(R⁹)_n基团。

[0540] 应该理解,如果需要,可将通过上文中所述的任意方法获得的任意的式I的化合物转化为另一种式I的化合物。例如,可通过与烷基化剂的烷基化反应将其中R³是H的式I的化合物转化为其中R³是(1-3C)烷基的式I的化合物。例如,当R³是甲基时,可使用合适的烷基化剂例如硫酸二甲酯或碘代甲烷。可在强碱例如双(三甲基硅基)氨基钠的存在下、任选地在合适的冠醚(例如1,4,7,10,13-五氧杂环十五烷,也称为15-冠-5钠)的存在下、在低温下(-78℃至0℃)、于惰性溶剂例如THF中进行该反应。

[0541] 当需要式I的色烯酮衍生物的药学上可接受的盐(例如酸加成盐)时,可通过例如所述色烯酮衍生物与合适的酸的反应来获得。

[0542] 当需要式I的色烯酮衍生物的药学上可接受的前药时,可使用常规程序来获得。例如,可通过例如含有羧基的式I的化合物与药学上可接受的醇的反应或通过含有羟基的式I的化合物与药学上可接受的羧酸的反应来获得式I的色烯酮衍生物的体内可裂解的酯。例如,可通过例如含有羧基的式I的化合物与药学上可接受的胺的反应或通过含有氨基的式I的化合物与药学上可接受的羧酸的反应来获得式I的色烯酮衍生物的体内可裂解的酰胺。

[0543] 有机合成领域的技术人员还将理解,本发明的化合物中的某些环取代基可通过标准的芳族取代反应来引入或通过在上述方法之前或之后立即进行常规的官能基改性来产生,这包括在本发明的方法方面中。此类反应和改性包括例如通过芳族取代反应来引入取代基、取代基的还原、取代基的烷基化、取代基的酰化、取代基的酰胺化和取代基的氧化。此类程序的试剂和反应条件是化学领域中众所周知的。芳族取代反应的具体例子包括使用浓硝酸引入硝基;使用例如酰卤和路易斯酸(例如三氯化铝)在福瑞德-克莱福特(Friedel Crafts)条件下引入酰基;使用卤代烷和路易斯酸(例如三氯化铝)在福瑞德-克莱福特条件下引入烷基;和引入卤素。改性的具体例子包括通过例如使用镍催化剂的催化氢化或在盐酸的存在下伴随加热用铁处理来将硝基还原成氨基;将硫代烷基氧化成烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

[0544] 还将理解,在上文中所述的一些反应中,可能需要或希望保护化合物中的任何敏感的基团。需要或希望保护的情况和合适的保护的方法是本领域的技术人员已知的。可根据标准实践使用常规的保护基(例如参见T.W.Green,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley and Sons,1991)。因此,如果反应物包括例如氨基、羧基或羟基的基团,可能希望在本文所述的一些反应中保护该基团。

[0545] 氨基或烷基氨基的合适的保护基是例如酰基(例如烷酰基例如乙酰基)、烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基)、芳基甲氧羰基(例如苄氧羰基)或芳酰基(例如苯甲酰基)。以上保护基的脱保护条件必须随保护基的选择而改变。因此,例如,可通过用合适的碱(例如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂或氢氧化钠)的水解来除去酰基(例如烷酰基或烷氧羰基或芳酰基)。或者,可例如通过用合适的酸(例如盐酸、硫酸、磷酸或三氟乙酸)处理来除去酰基(例如叔丁氧羰基),例如可通过经催化剂(例如钯碳)氢化或通过用路易斯酸

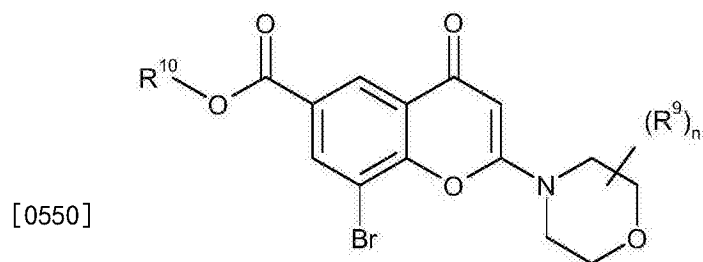
(例如三(三氟乙酸)硼)处理来除去芳基甲氧羰基基团(例如苄氧羰基基团)。伯氨基团的合适的供选保护基是例如邻苯二甲酰基,其可通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺)或用肼处理来除去。

[0546] 羟基的合适的保护基是例如酰基(例如烷基酰基(例如乙酰基)、芳酰基(例如苯甲酰基))或芳基甲基(例如苯甲基)。以上保护基的脱保护条件必须随保护基的选择而改变。因此,例如,可例如通过用合适的碱(例如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂或氢氧化钠)的水解来除去酰基(例如烷基酰基或芳酰基)。或者,可例如通过经催化剂(例如钯碳)氢化除去芳基甲基例如苯甲基。

[0547] 羧基的合适的保护基是例如酯化基团,例如甲基或乙基,其可例如通过用碱(例如氢氧化钠)水解来除去,或叔丁基,其可例如通过用酸(例如有机酸例如三氟乙酸)处理来除去,或例如苯甲基,其可例如通过经催化剂(例如钯碳)氢化来除去。

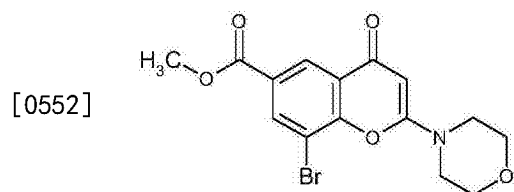
[0548] 可在合成中的任何方便的阶段、使用化学领域中众所周知的常规技术来除去保护基。

[0549] 本文中定义的某些中间体(例如,式II、IV、V、VII、VIIIa、VIIIb、X、Xa、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVa、XVI、XVII的化合物)是新的并且它们作为本发明的另一个特征来提供。例如,式VIIIa的化合物(其中,n、R⁹和R¹⁰具有上文中定义的任何一种含义)可用作制备特定的本发明的化合物中的中间体:



VIIIa

[0551] 而且,以下化合物可用作制备特定的本发明的化合物中的中间体:



[0553] 8-溴-2-吗啉-4-基-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯

[0554] 生物学分析

[0555] 以下分析可用于测定本发明的化合物作为PI3激酶抑制剂、作为MAD-MB-468细胞中的phospho AKT(ser473)的体外抑制剂、作为瑞士无胸腺nu/nu小鼠中phospho AKT(ser473)的体内抑制剂和作为用人前列腺癌细胞系PC3移植的瑞士无胸腺nu/nu小鼠中的肿瘤生长的体内抑制剂的作用。

[0556] (a) 体外酶抑制分析

[0557] 使用人重组酶在以激酶Glo为基础的酶活性分析中评估PI3K β 、PI3K α 、PI3K γ 和PI3K δ 的抑制。该分析测量在与酶、PIP2和ATP加化合物一起保温后ATP的减少。通过加入激酶Glo试剂来确定在该反应结束时的ATP,其中,Ultra Glo™萤光素酶(Promega)使用ATP作为底物以催化萤光素的单氧合作用和光的产生。在用激酶-Glo加试剂测定的萤光和完成的激酶反应中剩下的ATP的量之间存在直接关系,且萤光与激酶活性逆向相关。测试了十二种不同的化合物浓度并且绘制了来自PI3K β 、PI3K α 、PI3K γ 和PI3K δ 的抑制的原始数据对抑制剂浓度的关系图。

[0558] 方法细节:

[0559] 加入在100%DMSO中的化合物以便通过声波分配分析平板。

[0560] 将PI3K β 加入Tris缓冲液(50mM Tris pH7.4,0.05%CHAPS,2.1mM DTT和10mM MgCl₂)中并在加入含有PIP2和ATP的底物溶液之前使其与化合物预保温20分钟。通过加入激酶Glo检测溶液在80分钟后结束酶反应。使平板在室温下放置30分钟,然后在Pherastar Instrument(萤光ATP384程序)上读数,于最大孔上调定增益。该分析中DMSO、ATP和PIP2的最终浓度分别是1%、8 μ M和80 μ M。

[0561] 数据分析

[0562] 使用非线性回归程序包(将原始数据拟合到抑制剂浓度)的拟合对数曲线计算IC₅₀值。IC₅₀值是抑制50%酶活性的试验化合物的浓度。

[0563] (b)检测MDA-MB-468细胞中的phospho AKT(ser473)的操作规程

[0564] 通过自动细胞培养机器人(Seleco T)将MDA-MB-468细胞(人乳腺癌ATCC HTB 132)接种至Greiner 384孔黑色平底板中。也可以人工维持细胞并使用多点分液仪(multidrop)或Wellmate将其接种至平板中。以1500细胞/孔的量将细胞接种在含有10%FCS和1%谷氨酰胺的40 μ l DMEN中。使细胞平板在37℃保温箱中保温18小时。

[0565] 使用回声波分配器将化合物施加到细胞上,回声波分配器分配n_l量的化合物或DMSO。在一个板上施加12个浓度点范围(从30 μ M最高剂量起)的化合物,施加28种化合物。每个板有17个仅DMSO的正对照孔和被施加一定浓度的参考化合物(它们将敲除(knockout) pAKT信号)的16个负对照孔。

[0566] 使平板在37℃保温2小时,通过在通风厨中使用Wellmate加入10 μ l 3.7%甲醛溶液来固定细胞。

[0567] 为实现固定而停留30分钟后,除去固定液和介质并在通风厨中使用Tecan PW384板用Proclin PBS/A洗涤平板。使用Wellmate加入含有0.5% Tween20和1% marvel的40 μ l PBS来阻断和透化(permeabilise)孔,并在室温下保温60分钟。

[0568] 使用Tecan PW384平板洗涤器除去透化和阻断缓冲液,然后使用Wellmate加入20 μ l 第一抗体溶液。第一抗体溶液是兔抗-phospho AKT Ser 473(细胞信号技术(Cell signalling technologies)目录号#3787)在含有1%marvel(干燥的奶粉)的PBS/T中的1:500稀释液,将该第一抗体溶液在4℃保温过夜。

[0569] 使用Tecan PW384平板洗涤器用磷酸缓冲盐水+0.05%(v/v)Polysorbate 20和Proclin300(Supelco)洗涤平板三次。然后使用Wellmate向每个孔中加入20 μ l 第二抗体溶液并在室温下保温1小时。第二抗体溶液是Alexa Fluor 488抗-兔(Molecular Probes目录号A11008)稀释于磷酸缓冲盐水+含有1%marvel的0.05%(v/v)Polysorbate20中的1:1000

稀释液。如上洗涤平板三次,然后向每个孔中加入20 μ l PBS并用黑色平板密封物密封平板。

[0570] 尽快在Acumen读数器上对平板读数。使用该体系可产生IC₅₀值并通过对照孔确定平板的质量。每次都操作参考化合物以监控分析性能。

[0571] (c) 检测瑞士无胸腺nu/nu小鼠中phospho AKT(ser473)的操作规程

[0572] 可用人前列腺腺癌细胞系PC3(ATCC CRL1435)皮下移植瑞士无胸腺nu/nu小鼠以便确定PI3激酶抑制剂的抗肿瘤活性。第0天,在动物左侧皮下注射于50% Matrigel™(BD Biosciences#354234)中的1 $\times$ 10⁶细胞。当肿瘤达到~400-600mm³的体积并且处理开始时,将动物随机分成所需大小的组(典型地每处理组5只)。结束时获取肿瘤并在液氮中闪冻并保存在-80℃直到分析。

[0573] 于Fastprep管中向各肿瘤添加1ml裂解缓冲液加磷酸酶抑制剂Sigma#P2850、Sigma#P5726(1:100稀释的)和蛋白酶抑制剂Sigma#P8340(1:200稀释的)。在Fastprep机器上使肿瘤均化1分钟,然后在冰上放置10分钟。在冷却的离心机中以13,000rpm将样品离心10分钟。然后将变清澈的裂解物放入新的试管中,5 μ l用于进行蛋白质测定分析。所有的肿瘤样品都稀释成相同的浓度以便在4-15% NuPAGE Bis-Tris凝胶(Invitrogen)上每一泳道操作15 μ g(90分钟、于140伏)。随意排列样品以便使最大程度减小凝胶影响。在印迹到硝酸纤维素膜上之后,进行阻断1小时,然后与抗体(与全部AKT(CST#9272)或与phospho AKT-ser 473(CST#9271))的1:500稀释液一起保温过夜。在于室温下与抗-兔第二连接HRP的抗体(CST#7074)的1:2,000稀释液保温1小时之前,在PBST中三次洗涤印迹。阻断和抗体保温缓冲液是具有0.05% Polysorbate的PBS中的5%干燥奶粉。在PBS/T中三次洗涤印迹,然后使用Pierce West Dura ECL试剂盒和ChemiGenius显示印迹。量化带并对每一样品获得磷酸对总信号的比率。对照取平均值并针对平均的对照值归一各处理样品。

[0574] (d) 检测移植人前列腺癌细胞系PC3的瑞士无胸腺nu/nu小鼠中肿瘤生长抑制的操作规程

[0575] 可用人前列腺癌细胞系PC3(ATCC CRL1435)皮下移植瑞士无胸腺nu/nu小鼠以便确定PI3激酶抑制剂的抗肿瘤活性。第0天,在动物左侧皮下注射于50% Matrigel(BDM)中的1 $\times$ 10⁶细胞。当肿瘤达到~200-300mm³的体积并且处理开始时,将动物随机分成10-15只的组。通过口服、静脉内或腹膜内路线在合适的载体中以确定的剂量对动物施加化合物(和任选的cyp抑制剂例如1-氨基苯并三唑)2-4周。通常每周用卡尺测量肿瘤两次并使用椭圆公式($\pi/6 \times \text{宽度} \times \text{宽度} \times \text{长度}$)计算肿瘤的体积。

[0576] 虽然如预期的,式I的化合物的药理学性质随着结构变化而变化,但是,总地来说,在一个或多个以上的试验(a)和(b)中可证明在以下浓度或剂量下式I的化合物具有的活性:-

[0577] 试验(a):-对PI3K β 的IC₅₀,在例如1nM-25 μ M的范围内;

[0578] 试验(b):-MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的IC₅₀,在例如1nM-25 μ M的范围内;

[0579] 方便地,在一个或多个以上试验(a)和(b)中特定的本发明的化合物在以下浓度或剂量下具有活性:-

[0580] 试验(a):-对PI3K β 的IC₅₀,在例如1nM-10 μ M的范围内;

[0581] 试验(b):-MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的IC₅₀,在例如1nM-20 μ

M的范围内；

[0582] 方便地，在一个或多个以上试验(a)、(b)、(c)和(d)中特定的本发明的化合物在以下浓度或剂量下具有活性：-

[0583] 试验(a)：-对 P I3 K β 的 IC₅₀，在例如1nM-10 μ M的范围内；

[0584] 试验(b)：-MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的 IC₅₀，在例如1nM-20 μ M的范围内；

[0585] 试验(c)：-对体内phospho AKT(ser473)的抑制大于50%，在例如1-200mg/kg/天的范围内；

[0586] 试验(d)：-异种移植活性，在例如1-200mg/kg/天的范围内。

[0587] 例如，如实施例1.00公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性，对 P I3 K β 的 IC₅₀ 是约2nM；在试验(b)中具有活性，在MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的 IC₅₀ 是约9nM。

[0588] 例如，如实施例2.05公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性，对 P I3 K β 的 IC₅₀ 是约5nM；在试验(b)中具有活性，在MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的 IC₅₀ 是约17nM。

[0589] 例如，如实施例3.03公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性，对 P I3 K β 的 IC₅₀ 是约9nM；在试验(b)中具有活性，在MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的 IC₅₀ 是约35(37)nM。括号中给出的值是由比用于计算第一个值(为给定的实施例化合物所引用的值)更多数量的平行测定计算出的平均IC₅₀值。

[0590] 例如，如实施例3.04公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性，对 P I3 K β 的 IC₅₀ 是约11nM；在试验(b)中具有活性，在MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的 IC₅₀ 是约12nM。

[0591] 例如，如实施例3.06公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性，对 P I3 K β 的 IC₅₀ 是约6nM；在试验(b)中具有活性，在MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的 IC₅₀ 是约9nM。

[0592] 例如，如实施例3.06a公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性，对 P I3 K β 的 IC₅₀ 是约3.7 μ M；在试验(b)中具有活性，在MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的 IC₅₀ 是约13.5 μ M。

[0593] 例如，如实施例3.06b公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性，对 P I3 K β 的 IC₅₀ 是约2nM；在试验(b)中具有活性，在MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的 IC₅₀ 是约5(3)nM。括号中给出的值是由比用于计算第一个值(为给定的实施例化合物所引用的值)更多数量的平行测定计算出的平均IC₅₀值。

[0594] 例如，如实施例3.07公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性，对 P I3 K β 的 IC₅₀ 是约29nM；在试验(b)中具有活性，在MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的 IC₅₀ 是约0.58 μ M。

[0595] 例如，如实施例3.11公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性，对 P I3 K β 的 IC₅₀ 是约4nM；在试验(b)中具有活性，在MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的 IC₅₀ 是约27Nm。

[0596] 例如，如实施例4.02公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性，对 P I3 K β 的 IC₅₀

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

[0597] 例如,如实施例3.13a公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性,对PI3Kβ的IC₅₀是约4.5μM;在试验(b)中具有活性,在MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的IC₅₀是约4.3μM。

[0598] 例如,如实施例5.0a公开的色烯酮化合物在试验(a)中具有活性,对PI3Kβ的IC₅₀是约5nM;在试验(b)中具有活性,在MAD-MB-468细胞中对细胞phospho AKT(ser473)的IC₅₀是约15nM。

[0599] 例如,在实施例中公开的色烯酮化合物在试验(a)中于表A中所示的水平时具有活性。

[0600] 表A

[0601]

实施例号	PI3Kβ抑制, IC ₅₀ (μM)
1.00	0.002
1.01	0.001
1.02	0.002
2.00	0.009
2.01	0.007
2.02	0.007
2.03	0.006
2.04	0.004
2.05	0.005
2.06	0.006
2.07	0.005
2.08	0.007
3.00	0.007
3.01	0.006
3.02	0.011
3.03	0.009
3.03a	0.649

[0602]

实施例号	PI3Kβ抑制, IC ₅₀ (μM)
3.03b	0.003
3.04	0.011
3.04a	2.249
3.04b	0.003
3.05	0.006
3.06	0.006

3.06a	3.695
3.06b	0.002
3.07	0.029
3.08	0.011
3.09	0.004
3.10	0.004
3.11	0.004
3.12	0.007(0.005)*
3.13	0.006
3.13a	4.537
3.13b	0.004
3.14	0.004
3.15	0.01
3.16	0.005
3.17	0.006
3.18	0.01
3.19	0.005
3.20	0.005
3.21	0.114
3.22	0.004
3.23	0.013
3.24	0.006
3.25	0.212
3.26	0.004
3.27	0.009
3.28	0.004
3.29	0.005
3.30	0.004
3.31	0.006

[0603]

实施例号	PI3K β 抑制, IC ₅₀ (μ M)
3.32	0.008
3.33	0.005
3.34	0.004
3.35	0.031
3.36	0.024
3.37	0.012
3.38	0.017
3.39	0.021

3.40	0.043
3.41	0.014
4.01	0.004
4.02	0.004
4.03	0.004
4.04	0.004
4.05	0.008
4.06	0.004
4.07	0.004
4.08	0.005
4.09	0.003
4.10	0.005
4.11	0.002
4.12	0.004
4.13	0.009
4.14	0.004
4.15	0.004
4.16	0.009
4.17	0.005
4.18	0.004
4.19	0.023
4.20	0.005
4.21	0.004
4.22	0.004
4.23	0.003
4.24	0.004
4.25	0.005

[0604]

实施例号	PI3K β 抑制, IC ₅₀ (μ M)
4.26	0.004
5.0a	0.005
5.0b	1.236
5.01	0.008
5.02	0.007
5.03	0.007
6.0	0.005
7.0	0.011
7.0a	3.381
7.0b	0.005

7.01a	0.008
7.01b	4.315
7.02	0.004
8.0	0.003
8.01	0.005
8.02	0.002
9.0	0.005
9.01	0.004
9.01a	17.900
9.01b	0.003
9.02	0.011
9.02a	22.671
9.02b	0.007
9.03	0.064
10.01	0.012
10.02	0.011
10.03	0.009
11.00	0.021

[0605] *这是由比用于计算第一个值(为给定的实施例化合物所引用的值)更多数量的平行测定计算出的平均IC₅₀值。

[0606] 根据本发明的另一个方面,提供药物组合物,其包含与药学上可接受的稀释剂或载体结合的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0607] 本发明的组合物可以是适合口服(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散散剂或颗粒剂、糖浆剂或酏剂)、适合局部使用(例如作为乳膏、软膏、凝胶、或水性或油性溶液剂或混悬剂)、吸入给药(例如作为细碎的散剂或液态气溶胶)、吹入给药(例如作为细碎的散剂)或胃肠外给药(例如作为用于静脉内、皮下、腹膜内或肌肉内给药的无菌的水性或油性溶液剂)或作为用于直肠给药的栓剂的形式。

[0608] 可使用本领域中众所周知的常规药物赋形剂、通过常规程序来获得本发明的组合物。因此,预定用于口服的组合物可含有例如一种或多种着色剂、甜化剂、调味剂和/或保存剂。

[0609] 与一种或多种赋形剂混合以产生单一剂型的活性成分的量必须根据被治疗的主体和给药的具体途径而变化。例如,预定用于给人口服给药的制剂将通常含有与适当的和方便量的赋形剂混合的例如1mg至1g活性药剂(更适合地1至250mg、例如1至100mg),赋形剂的量可在总的组合物的约5至约98重量%范围内变化。

[0610] 用于治疗或预防性目的的式I的化合物的剂量大小当然将根据病状的性质和严重性、动物或病人的年龄和性别以及给药途径而变化(根据众所周知的医学原理)。

[0611] 在将式I的化合物用于治疗或预防性目的中,其通常将以这样的方式给药,使得接受例如1mg/kg至100mg/kg体重的每日剂量,(如果需要)分剂量给予。通常,当采用胃肠外途径时,将给药较低的剂量。因此,例如,对于静脉内给药,通常将使用例如1mg/kg至25mg/kg

体重范围内的剂量。类似地,例如,对于吸入给药,将使用例如1mg/kg至25mg/kg体重范围内的剂量。然而,优选口服,特别是片剂形式。典型地,单位剂型将含有约10mg至0.5g本发明的化合物。

[0612] 如上所述,已知PI 3-激酶通过介导癌细胞和其它细胞的增殖、介导生血管事件和介导癌细胞的运动性、迁移和侵袭力的作用中的一种或多种而有助于肿瘤生成。我们已发现,本发明的色烯酮衍生物具有有效的抗肿瘤活性,认为该活性是通过抑制一种或多种涉及信号转导步骤的I类PI 3-激酶(例如Ia类PI 3-激酶和/或Ib类PI 3-激酶)来获得,所述信号转导步骤导致肿瘤细胞的增殖和存活以及转移性肿瘤细胞的侵袭力和迁移能力。

[0613] 因此,本发明的衍生物作为抗肿瘤药是有价值的,特别地作为哺乳动物癌细胞的增殖、存活、运动性、传播和侵袭力的选择性抑制剂,导致肿瘤生长和存活的抑制和转移性肿瘤生长的抑制。特别地,本发明的色烯酮衍生物作为抗增殖和抗侵袭药在实体瘤疾病的防范和/或治疗中是有价值的。特别地,本发明的化合物预期可用于预防或治疗对一种或多种涉及信号转导步骤的PI 3-激酶(例如Ia类PI 3-激酶和/或Ib类PI 3-激酶)的抑制敏感的那些肿瘤,所述信号转导步骤导致肿瘤细胞的增殖和存活以及转移性肿瘤细胞的迁移能力和侵袭力。而且,本发明的化合物预期可用于预防或治疗单独或部分通过PI 3-激酶(例如Ia类PI 3-激酶和/或Ib类PI 3-激酶)的抑制来介导的那些肿瘤,即,化合物可用于在需要此类治疗的温血动物内产生PI 3-激酶抑制作用。

[0614] 如上文中所述,PI 3-激酶的抑制剂应该对以下疾病的治疗具有治疗价值:例如乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌;胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肠胃组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌;和白血病[包括急性淋巴细胞性白血病(ALL)和慢性粒细胞性白血病(CML)]、多骨髓瘤和淋巴瘤。

[0615] 根据本发明的另一个方面,提供用作温血动物例如人的药物的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

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

[0617] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供在防范和/或治疗实体瘤疾病中在温血动物例如人内用作抗侵袭性药的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0618] 根据本发明的另一个方面,提供如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐用于在温血动物例如人的体内产生抗增殖作用的用途。

[0619] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐用于生产用于在温血动物例如人的体内产生抗增殖作用的药物的用途。

[0620] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于在防范和/或治疗实体瘤疾病中在温血动物例如人内用作抗侵袭性药的药物中的用途。

[0621] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供在需要此类治疗的温血动物例如人的体内产生抗增殖作用的方法,所述方法包括向所述动物给药有效量的如上文中定义的式I的

色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0622] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供通过防范和/或治疗实体瘤疾病在需要此类治疗的温血动物例如人的体内产生抗侵袭作用的方法,所述方法包括向所述动物给药有效量的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0623] 根据本发明的另一个方面,提供用于预防或治疗温血动物例如人内癌症的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

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

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

[0626] 根据本发明的另一个方面,提供如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于预防或治疗温血动物例如人内实体瘤疾病的药物中的用途。

[0627] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供预防或治疗需要此类治疗的温血动物例如人内实体瘤疾病的方法,所述方法包括向所述动物给药有效量的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0628] 根据本发明的另一个方面,提供用于预防或治疗对涉及信号转导步骤的PI 3-激酶(例如Ia类酶和/或Ib类PI 3-激酶)的抑制敏感的那些肿瘤的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐,所述信号转导步骤导致肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭力和迁移能力。

[0629] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于预防或治疗对涉及信号转导步骤的PI 3-激酶(例如Ia类酶和/或Ib类PI 3-激酶)的抑制敏感的那些肿瘤的药物中的用途,所述信号转导步骤导致肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭力和迁移能力。

[0630] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供用于预防或治疗对涉及信号转导步骤的PI 3-激酶(例如Ia类酶和/或Ib类PI 3-激酶)的抑制敏感的那些肿瘤的方法,所述信号转导步骤导致肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭力和迁移能力,所述方法包括向所述动物给药有效量的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

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

[0632] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于提供PI 3-激酶抑制作用(例如Ia类PI 3-激酶或Ib类PI 3-激酶抑制作用)的药物中的用途。

[0633] 根据本发明的另一个方面,还提供用于提供PI 3-激酶抑制作用(例如Ia类PI 3-激酶或Ib类PI 3-激酶抑制作用)的方法,所述方法包括给药有效量的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0634] 如上文中所述,本发明的某些化合物抗Ia类PI 3-激酶的效力比抗Ib类PI 3-激酶或抗EGF受体酪氨酸激酶、VEGF受体酪氨酸激酶或Src非受体酪氨酸激酶的效力高很多。此

类化合物具有足够的抗Ia类PI 3-激酶的效力,使得可以足以抑制Ia类PI 3-激酶、同时显示极小的抗Ib类PI 3-激酶或抗EGF受体酪氨酸激酶、VEGF受体酪氨酸激酶或Src非受体酪氨酸激酶的活性的量使用这些化合物。此类化合物可用于选择性抑制Ia类PI 3-激酶并可用于有效地治疗例如Ia类PI 3-激酶驱动的肿瘤。

[0635] 根据本发明的该方面,提供用于提供选择性的Ia类PI 3-激酶抑制作用的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0636] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于提供选择性的Ia类PI 3-激酶抑制作用的药物中的用途。

[0637] 根据本发明的另一个方面,还提供用于提供选择性的Ia类PI 3-激酶抑制作用的方法,所述方法包括给药有效量的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0638] “选择性的Ia类PI 3-激酶抑制作用”表示式I的色烯酮衍生物抗Ia类PI 3-激酶的效力高于抗其它激酶的效力。特别地,本发明的一些化合物抗Ia类PI 3-激酶的效力高于抗其它激酶例如受体或非受体酪氨酸激酶或丝氨酸/苏氨酸激酶的效力。例如,本发明的选择性的Ia类PI 3-激酶抑制剂抗Ia类PI 3-激酶的效力比抗其它激酶的效力高至少5倍、方便地至少10倍、更方便地至少100倍。

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

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

[0641] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌的药物中的用途。

[0642] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肠胃组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌和治疗白血病(包括ALL和CML)、多骨髓瘤和淋巴瘤的药物中的用途。

[0643] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供用于治疗需要此类治疗的温血动物例如人内的乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌的方法,所述方法包括给药有效量的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0644] 根据本发明的该方面的另一个特征,提供用于治疗需要此类治疗的温血动物例如人内的胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肠胃组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌和治疗白血病(包括ALL和CML)、多骨髓瘤和淋巴瘤的方法,所述方法包括给药有效量的如上文中定义的式I的色烯酮衍生物或其药学上可接受的盐。

[0645] 如上文中所述,可部分通过一种或多种在给药式I的化合物之后在人体或动物体内形成的代谢物来发挥式I的化合物的体内作用。

[0646] 本发明的特定的化合物抗PI 3-激酶 β 的效力高于抗其它I类PI 3-激酶同工型例如 α 、 γ 和 δ 的效力。

[0647] 因此,本发明还提考虑抑制病人磷酸肌醇3-激酶 β 的方法,该方法包括向病人给药一定量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其有效地抑制病人的磷酸肌醇3-激酶 β 。

[0648] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是PI 3-激酶的抑制剂,对各种其它病状也具有潜在的治疗用途。例如,PI 3-激酶在促进血管树(vascular tree)的平滑肌(即血管平滑肌细胞)增生(Thyberg,1998,European Journal of Cell Biology 76(1):33-42)和肺的平滑肌(即气管平滑肌细胞)增生(Krymskaya,V.P.,BioDrugs,2007.21(2):85-95)中起重要作用。血管平滑肌细胞的过度增生在动脉粥样硬化斑的形成和侵入性血管程序之后的新内膜(neointima)增生的发展中起重要作用,Scwartz等人,1984,Progress in Cardiovascular Disease 26:355-372;Clowes等人,1978,Laboratory Investigations 39:141-150。而且,气管平滑肌细胞的过度增生导致在哮喘和慢性支气管炎的背景下发展COPD(慢性阻塞性肺病)。PI 3-激酶活性的抑制剂因此可用于预防血管再狭窄、粥样硬化和COPD。

[0649] PI 3-激酶还在调节肿瘤细胞中和这些细胞经历细胞程序死亡生长的倾向中起重要作用(Sellers等人,1999,The Journal of Clinical Investigation 104:1655-1661)。此外,通过脂质磷酸酶PTEN进行的PI 3-激酶脂质产物PI(3,4,5)P3和PI(3,4)P2的非受控的调节在许多人内恶性肿瘤的进程中起重要作用(Leevers等人,1999,Current Opinion in Cell Biology 11:219-225)。磷酸肌醇3-激酶 β (PI3K β)同工型的具体作用已在这些类型的癌症中有描述(Jia S等人,2008,Nature 454(7205):vv6-9;Wee等人,2008,PNAS 105(35):13057-62)。因此,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐(是PI 3-激酶的抑制剂)可用于治疗人内的肿瘤(neoplasm)。

[0650] PI 3-激酶在白血球功能(Fuller等人,1999,The Journal of Immunology 162(11):6337-6340;Eder等人,1998,The Journal of Biological Chemistry 273(43):28025-31)和淋巴细胞功能(Vicente-Manzanares等人,1999,The Journal of Immunology 163(7):4001-4012)中也起重要作用。例如,白血球附着于发炎的内皮涉及通过PI 3-激酶依赖性信号过程激活内源白血球整联蛋白。而且,嗜中性白细胞的氧化性爆发集落(Nishioka等人,1998,FEBS Letters 441(1):63-66和Condcliffe,A.M.,等人,Blood,2005.106(4):1432-40)和细胞骨架重组(Kirsch等人,1999,Proceedings National Academy of Sciences USA 96(11):6211-6216)似乎涉及PI 3-激酶信号传导。嗜中性白细胞迁移和定向运动也依赖于PI 3-激酶活性(Camps,M.等人,Nat Med,2005.11(9):p.936-43和Sadhu,C等人,J Immunol,2003.170(5):2647-54)。因此,PI 3-激酶的抑制剂可用于减少白血球在发炎位点的附着和激活并因此可用于治疗急性和/或慢性炎性病症。PI 3-激酶还在淋巴细胞增生和激活中起重要作用,Fruman等人,1999,Science 283(5400):393-397。考虑到淋巴细胞在自身免疫疾病中的重要作用,可使用PI 3-激酶活性抑制剂治疗此类病症。

[0651] 上文中定义的抗癌治疗可用作单独的疗法或者可包括除了本发明的化合物以外

的常规的外科手术或放射疗法或化学疗法。此类化学疗法可包括一种或多种以下种类的抗肿瘤药:-

[0652] (i)其它抗增殖的/抗肿瘤药物和它们的组合,如医学肿瘤学中使用的,例如烷基化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲);抗代谢物(例如吉西他滨和抗叶酸剂例如氟嘧啶(如5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、氨甲喋呤、阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素D和光辉霉素);抗有丝分裂药(例如长春花属生物碱(如长春新碱、长春花碱、长春地辛和长春瑞滨)和紫杉烷(如紫杉酚和泰索帝)和p10激酶抑制剂);和拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(如依托泊苷和替尼泊苷)、安吖啶、托泊替康和喜树碱)

[0653] (ii)细胞生长抑制药例如抗雌激素(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和呋啉昔芬)、抗雄激素(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑和依西美坦)和5 α -还原酶的抑制剂例如非那雄胺。

[0654] (iii)抗侵袭药【例如c-Src激酶家族抑制剂(如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530;国际专利申请W0 01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(dasatinib,BMS-354825;J.Med.Chem.,2004,47,6658-6661)和伯舒替尼(bosutinib)(SKI-606)) and 金属蛋白酶抑制剂(如马马司他、尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能的抑制剂或类肝素酶的抗体)】;

[0655] (iv)生长因子功能的抑制剂:例如此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗-erbB2抗体曲妥单抗[HerceptinTM]、抗-EGFR抗体帕尼单抗(panitumumab)、抗-ERBB1抗体西妥昔单抗[Erbix, C225]和由Stern等人,Critical reviews in oncology/haematology,2005,Vol.54,第11-29页公开的任意生长因子或生长因子受体单抗);此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib),ZD 1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼(erlotinib),OSI-774)和6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂(例如拉帕替尼(lapatinib)));肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;源自血小板的生长因子家族的抑制剂例如伊马替尼(imatinib)和/或尼罗替尼(nilotinib)(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如Ras/Raf信号抑制剂例如法尼基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(sorafenib)(BAY 43-9006)、替吡法尼(tipifarnib)(R1 15777)和洛那法尼(lonafarnib)(SCH66336))、通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI 3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素类生长因子)激酶抑制剂;极光激酶抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂例如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[0656] (v) 抗血管药例如抑制血管内皮生长因子的作用的那些【例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(Avastin™)和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂(例如凡德他尼(vandetanib)(ZD6474)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787)、舒尼替尼(sunitinib)(SU11248)、阿西替尼(axitinib)(AG-013736)、帕唑帕尼(pazopanib)(GW 786034)和4-(4-氟-2-甲基咪唑-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171;WO 00/47212中的实施例240)、化合物例如国际专利申请W097/22596、W0 97/30035、W0 97/32856和W0 98/13354中公开的那些、和通过其它机制起作用的化合物(例如利诺胺、整联蛋白 $\alpha\beta$ 3功能的抑制剂和血管抑素(angiostatin))】;

[0657] (vi) 血管破坏药例如Combretastatin A4和国际专利申请W0 99/02166、W0 00/40529、W0 00/41669、W0 01/92224、W0 02/04434和W0 02/08213中公开的化合物;

[0658] (vii) 内皮素受体拮抗剂,例如赛博特坦(zibotentan)(ZD4054)或阿曲生坦;

[0659] (viii) 反义疗法,例如针对以上所列目标的那些,例如ISIS 2503(一种抗-ras反义);

[0660] (ix) 基因治疗方法,包括例如代替异常的基因例如异常的p53或异常的BRCA1或BRCA2的方法、GDEPT(基因定向的酶前药疗法)法例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些、和增加病人对化疗或放射疗法耐受性的方法例如多药物抗性基因疗法;和

[0661] (x) 免疫疗法,包括例如增加病人肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内法(例如转染细胞因子例如白介素2、白介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)、降低T-细胞无反应性的方法、使用转染的免疫细胞例如细胞因子转染的树状细胞的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗个体基因型抗体的方法。

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

[0663] 因此,在本发明的另一个方面,提供与选自上文中(i)-(ix)下所列的一种的抗肿瘤药组合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0664] 在本发明的另一个方面,提供适用于治疗癌症的组合,所述组合包含如上文中定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐和任意一种以上(i)下所列的抗肿瘤药。

[0665] 在本发明的另一个方面,提供适用于治疗癌症的组合,所述组合包含如上文中定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐和紫杉烷例如紫杉酚或泰索帝(方便地泰索帝)。

[0666] 本文中,使用术语“组合”时,应该理解这是指同时、独立地或连续地给药。在本发明的一个方面,“组合”指同时给药。在本发明的另一个方面,“组合”指独立地给药。在本发明的另一个方面,“组合”指连续地给药。在连续地或单独地给药时,给药第二组分的延迟不应降低组合的有利作用。

[0667] 根据本发明的另一个方面,提供药物组合物,其包含与选自上文中(i)-(ix)下所列的一种的抗肿瘤药组合的并与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0668] 根据本发明的另一个方面,提供用于治疗癌症的药物组合物,其包含与选自上文中(i)-(ix)下所列的一种的抗肿瘤药组合的并与药学上可接受的稀释剂或载体结合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0669] 根据本发明的另一个特征,提供与选自上文中(i)-(ix)下所列的一种的抗肿瘤药组合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于温血动物例如人内的癌症的药物中的用途。

[0670] 因此,在本发明的附加的特征中,提供治疗需要此类治疗的温血动物例如人内的癌症的方法,所述方法包括向所述动物给药有效量的与选自上文中(i)-(ix)下所列的一种的抗肿瘤药组合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0671] 根据在本发明的另一个方面,提供包含与选自上文中(i)-(ix)下所列的一种的抗肿瘤药组合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒。

[0672] 根据本发明的另一个方面,提供试剂盒,其包含:

[0673] a)第一单位剂型的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐;

[0674] b)第二单位剂型的选自上文中(i)-(ix)下所列的一种的抗肿瘤药;和

[0675] c)用于容纳所述第一和第二剂型的容器装置。

[0676] 虽然式I的化合物主要作为用于温血动物(包括人)的治疗剂是有价值的,但是,它们还可用于(无论何时需要它们)抑制包括PI 3-激酶 β 的I类PI 3-激酶(特别地Ia类PI 3-激酶和/或Ib类PI 3-激酶、更特别地Ia类PI 3-激酶)的作用。因此,它们可用于开发新型生物试验和研究新型药理学试剂的药理学标准。

[0677] 现在以下的实施例说明本发明,其中,普遍地:

[0678] (i)除非另外指出,在环境温度(即17-25°C范围中)下和惰性气体(例如氮气)气氛下实施操作;

[0679] (ii)通过旋转蒸发或利用Genevac设备在真空中实施蒸发并且在通过过滤除去残留固体后实施后处理程序;

[0680] (iii)在使用得自Merck,Darmstadt,Germany的预先包装的Merck正相Si60氧化硅柱体(粒度测定:15-40或40-63 μ m)的自动Armen Glider Flash:Spot II Ultimate(Armen Instrument,Saint-Ave,France)上进行急骤层析纯化;

[0681] (iv)在Waters仪器(600/2700或2525)上进行制备型层析,所述仪器上安装了ZMD或ZQ ESCi质谱仪和Waters X-Terra或Waters X-Bridge或Waters SunFire反相柱(C-18,5微米氧化硅,直径19mm、长度100mm、流速40mL/分钟),所述层析使用极性逐渐降低的水(含0.2%碳酸铵)和乙腈的混合物作为洗脱剂;

[0682] (v)得率(当出现时)不一定是可获得的最大值;

[0683] (vi)普遍地,通过核磁共振(NMR)光谱学确定式I的终产物的结构;在 δ 刻度上测定NMR化学位移值【使用Bruker Avance 500(500MHz)仪器测定质子磁共振波谱】;除非另外指出,测量在环境温度下进行;使用以下缩写:s,单峰;d,双峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;dd,双峰的双峰;ddd,双峰的双峰的双峰;dt,三重峰的双峰;bs,宽信号;

[0684] (vii)普遍地,也通过在液相色谱分析之后质谱分析(LCMS)表征式I的终产物;使用Waters Alliance HT(2790&2795)进行LCMS,Waters Alliance HT(2790&2795)上安装了ZQ ESCi或ZMD ESCi质谱仪和XBridge 5微米C-18柱(2.1 $\times$ 50mm),流速2.4mL/分钟,使用95%A+5%C至95%B+5%C的溶剂体系经历4分钟的时间,其中A=水、B=甲醇、C=1:1甲醇:水(含0.2%碳酸铵);

[0685] (viii)中间体通常不充分地表征,且通过薄层层析、质谱、HPLC和/或NMR分析评估

纯度;

[0686] (ix)通过将结晶材料的样品安装于Bruker单晶硅(SSC)圆片固定架上并在显微镜载片的帮助下将样品铺展成薄层来测定X-射线粉末衍射光谱(使用Bruker D4Analytical Instrument)。以每分钟30转数旋转样品(以提高计数统计)并用在40kV和40mA条件下操作的铜长-细聚焦管产生的波长为1.54198埃的X-射线照射。使对准的X-射线源通过自动可变分散缝(设定在V20)且引导反射的辐射通过5.89mm防散射缝隙和9.55mm检测器缝。在2°至40° 2 θ (θ - θ 模式)范围内,每0.00570° 2 θ 增量(持续扫描模式)使样品曝露0.03秒。运行时间是3分钟36秒。仪器安装了位置敏感检测器(Lynxeye)。通过用Diffraction+软件操作的De11 Optiplex 686 NT 4.0 Workstation进行采集控制和数据。X-射线粉末衍射领域的技术人员将认识到,峰的相对强度会受到例如尺寸大于30微米的粒子和非统一的纵横比(aspect ratio)(其可影响样品的分析)的影响。技术人员还将认识到,反射的位置会受到样品在衍射计中所在位置处的精确高度和衍射计的零点校准的影响。样品的表面平面性也会具有小的影响。因此,所示衍射图数据不应当作绝对的值;

[0687] (x)使用TA Instruments Q1000 DSC仪器进行差示扫描量热法。典型地,以恒定的每分钟10℃的加热速率、在25至300℃的温度范围内加热容纳在安装盖子的标准铝盘中的小于5mg的物质。以50mL/分钟的流速使用氮气吹扫气;和

[0688] (xi)使用以下缩写:

[0689]	aq.	水性的
[0690]	CDCl ₃	氘氯仿
[0691]	CHCl ₃	氯仿
[0692]	DCM	二氯甲烷
[0693]	DEA	二乙胺
[0694]	DIPEA	N-乙基-N-异丙基丙-2-胺
[0695]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0696]	DMSO	二甲基亚砷
[0697]	DSC	差示扫描量热法
[0698]	DTAD	(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯
[0699]	EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0700]	Ether	乙醚
[0701]	%ee	%对映体过量
[0702]	HOPQ	2-羟基-吡啶N-氧化物
[0703]	IPA	异丙醇
[0704]	MeCN	乙腈
[0705]	MeOH	甲醇
[0706]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0707]	NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
[0708]	sat.	饱和的
[0709]	sol.	溶液
[0710]	THF	四氢呋喃

[0711] TEA 三乙胺

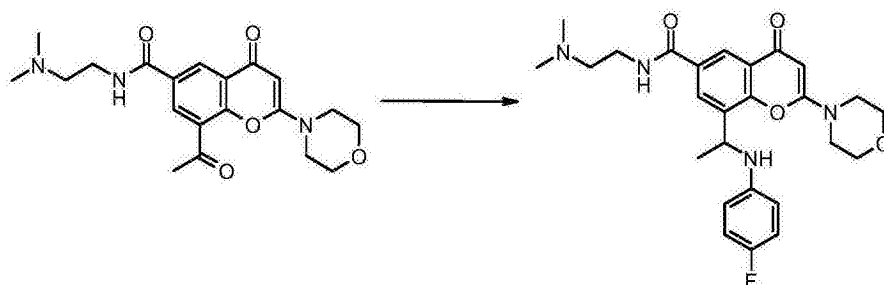
[0712] TBTU 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐

[0713] TSTU 2-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐。

[0714] 实施例1.00

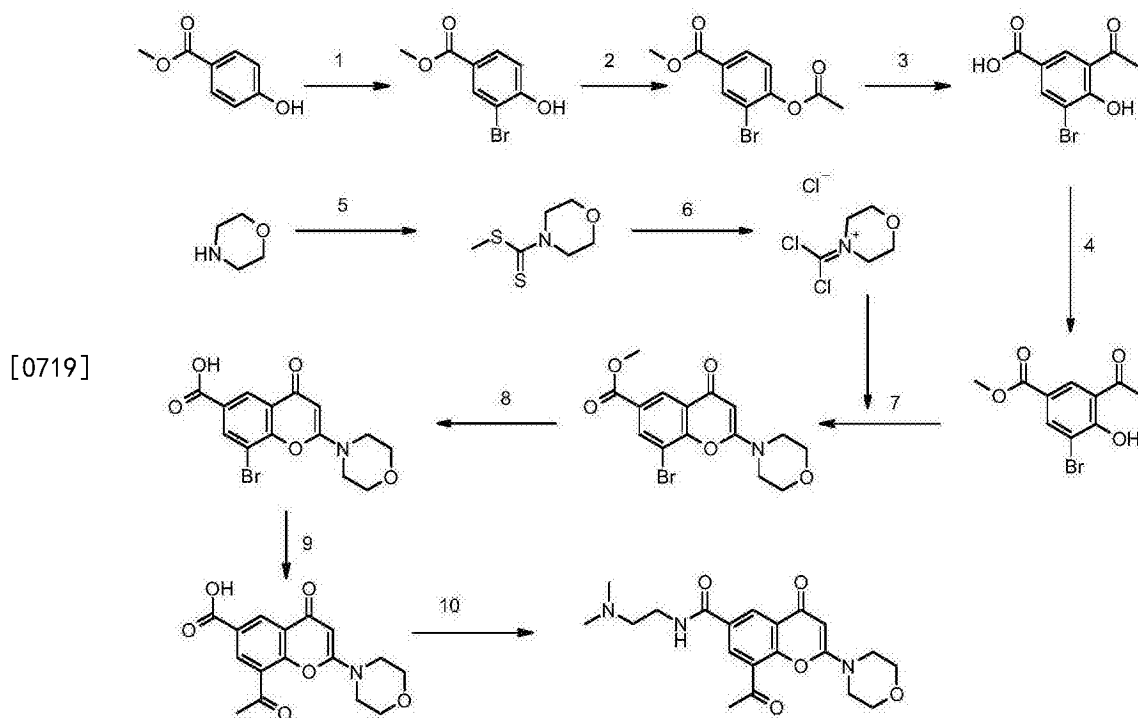
[0715] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0716]



[0717] 在氮气下于10℃下将氯化钛(IV)(0.129mL,0.13mmol)加入8-乙酰基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(100mg,0.26mmol)、4-氟苯胺(0.042mL,0.44mmol)和三乙胺(0.108mL,0.77mmol)在DCM(2mL)中的搅拌悬浮液中。在23℃下将所得溶液搅拌2天。加入饱和的碳酸钠溶液并用DCM提取。有机相用水和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩以提供粗制亚胺。用DCM和MeOH稀释亚胺并加入乙酸(0.030mL,0.52mmol)和氰基硼氢化钠(32.4mg,0.52mmol)。所得溶液在室温下搅拌30分钟。加入碳酸钠溶液并用DCM提取。有机相用水和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩至干。通过急骤层析纯化粗产品,所述层析在硅胶上进行、用含5%甲醇的DCM洗脱,随后用含5%甲醇氨(methanolic ammonia)(7N)的DCM洗脱。将溶剂蒸发至干,且在制备型HPLC上进行第二次纯化,使用Waters X-Terra反相柱(C-18,5微米氧化硅,直径为19mm,长度为100mm,流速为40mL/分钟)和极性逐渐减小的水(含有0.2%碳酸铵)和乙腈的混合物作为洗脱剂。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供白色固体,在MTBE中将该白色固体磨碎,然后在真空下干燥以提供N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(73.0mg,58.6%)。质谱: $M+H^+$ 483。核磁共振光谱:($CDCl_3$)1.60(d,3H),2.25(s,6H),2.50(t,2H),3.45-3.58(m,6H),3.79-3.89(m,4H),4.02(bs,1H),4.88-4.98(m,1H),5.56(s,1H),6.40(dd,2H),6.81(dd,2H),6.91(bs,1H),8.27(d,1H),8.34(d,1H)。

[0718] 按照如下制备用作原料的8-乙酰基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺:-



[0720] 步骤1

[0721] 在氮气和0℃下向4-羟基苯甲酸甲酯(180g, 1183mmol)在DCM(3L)中的搅拌悬浮液中滴加溴(64mL, 1242mmol), 且使反应混合物在室温下搅拌36小时。然后, 在保持温度为约15℃的同时加入硫代硫酸钠溶液(500mL, 10%的溶液), 随后加入MeOH(250mL)。用水、然后用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩至干, 以提供白色固体状的3-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(290g)。质谱: $[M-H]^-$ 229。

[0722] 步骤2

[0723] 向3-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(270g, 1168mmol)在DCM(1.5L)中的搅拌悬浮液中加入吡啶(150mL)。然后在室温和氮气下滴加乙酰氯(87mL, 1227mmol)。使该混合物在室温下搅拌2小时。然后加入水(1L), 随后加入HCl 2N直到pH为1。随后, 用水和盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥、过滤并蒸发至干, 以提供白色粉末状的4-乙酰氧基-3-溴苯甲酸甲酯(300g, 94%)。核磁共振光谱: (DMSO-d₆) 2.34(s, 3H), 3.87(s, 3H), 7.47(d, 1H), 8.01(dd, 1H), 8.20(d, 1H)。

[0724] 步骤3

[0725] 向4-乙酰氧基-3-溴苯甲酸甲酯(150g, 549.3mmol)中加入三氯化铝(220g, 1647.9mmol)并在没有溶剂的情况下于140℃下将该混合物加热3h。冷却至室温后, 立即粉碎该固体并在搅拌下小心地将其加入水(1.5L)中。然后加入HCl(250mL, 12N)并使搅拌维持30分钟。通过过滤收集所得固体, 用水(2×2L)洗涤固体并干燥过夜以提供黄色粉末状的3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸(120g, 84%)。质谱: $[M-H]^-$ 258。

[0726] 步骤4

[0727] 在氮气下向3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸(240g, 926mmol)在MeOH(2L)中的搅拌悬浮液中滴加二氯化硫(68mL, 926.5mmol), 在80℃将混合物加热3h。将反应混合物冷却至室温、浓缩、用DCM稀释。有机层用盐水洗涤、经硫酸镁干燥、过滤并浓缩以提供粗制化合物, 在氧化硅上、用70%DCM(于石油醚中)洗脱来纯化该粗制化合物。将溶剂蒸发至干以提供白

色粉末状的3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(108g,42.7%):质谱:[M-H]⁻229。

[0728] 步骤5

[0729] 在氮气下向吗啉(201mL,2295mmol)在水(2L)中的搅拌溶液中加入二硫化碳(0.138L,2295.67mmol)。然后,滴加氢氧化钠(96g,2410mmol于1L水中的溶液)。所得混合物在室温下搅拌1h,然后用冰浴冷却至5℃并滴加硫酸二甲酯(217mL,2295mmol)。混合物在室温下搅拌1h,通过过滤收集所得固体,用水(2×1L)洗涤该固体并在真空下于50℃经五氧化二磷干燥以得到吗啉-4-二硫代甲酸甲酯(360g,88%)。核磁共振光谱:(CDCl₃):2.68(s,3H),3.71-3.84(m,4H),4.02(bs,2H),4.30(bs,2H)。

[0730] 步骤6

[0731] 在2h时间内鼓泡氯气(455g,6417mmol)通过吗啉-4-二硫代甲酸甲酯(170g,959mmol)在DCM(1.5L)中的溶液,同时保持温度为约10-15℃。完成氯气添加后,维持另外的1.5小时的搅拌,同时发生沉淀。然后,使氮气通过混合物达30分钟。在氮气下通过过滤收集固体,用DCM洗涤并在冰箱中保存于氮气下。由此得到白色吸湿性固体状的4-(二氯亚甲基)吗啉-4-鎘氯化物(180g,92%)。

[0732] 步骤7

[0733] 在氮气下向3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(106g,388mmol)在甲苯(1L)中的搅拌溶液中滴加(二乙基氧鎘)三氟硼酸盐(0.201L,1630mmol)。在室温下搅拌所得溶液过夜,然后加入4-(二氯亚甲基)吗啉-4-鎘氯化物(143g,698mmol)并将混合物在90℃加热12h。冷却至室温后,立即加入二乙醚(1.5L)并通过过滤收集固体。然后,将该固体悬浮于MeOH(1L)中,并在50℃将混合物加热2h。

[0734] 冷却至室温后,通过过滤收集固体,然后溶解在DCM(1L)中并用水和饱和的碳酸氢钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥、过滤并蒸发至干以提供灰白色固体状的8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(68.0g,47.6%)。质谱:M+H⁺368。该中间体也可通过替代的路线(见下文)来制备。

[0735] 步骤8

[0736] 向8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.6g,4.35mmol)溶解在MeOH(30mL)中的搅拌悬浮液中加入氢氧化钠(4.35mL,8.69mmol)。在23℃下将所得悬浮液搅拌16h。用水稀释混合物并用HCl 2N将pH调节至3。通过过滤收集沉淀物、用水洗涤并经五氧化二磷干燥过夜以提供米色固体状的8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(1.30g,84%)。质谱:M+H⁺356。

[0737] 步骤9

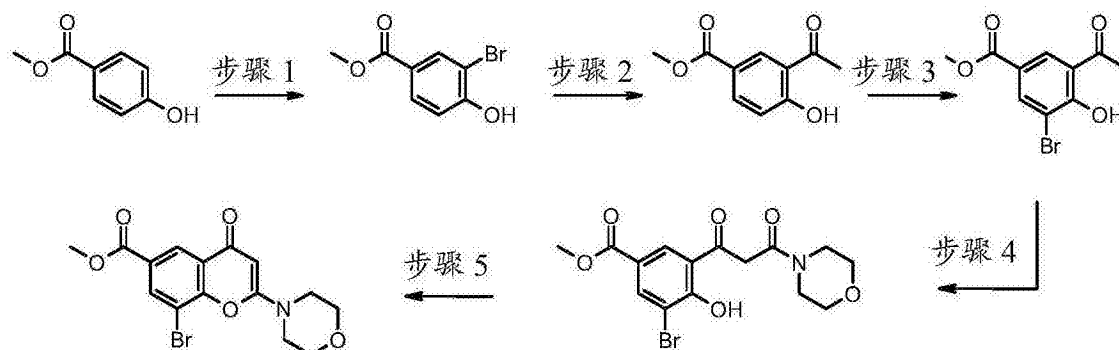
[0738] 向8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(215mg,0.61mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(0.226mL,0.67mmol)在1,4-二氧六环(5mL)中的搅拌混合物中加入双(三苯基膦)合二氯化钯(II)(12.78mg,0.02mmol)并用氮气净化该混合物。在100℃下将所得混合物搅拌3h。加入HCl 2N(0.5mL)并在50℃将反应混合物搅拌25分钟,然后让其冷却至室温并在真空下浓缩。用二乙醚和戊烷稀释产物以提供固体,通过过滤收集该固体并用乙醚/戊烷洗涤以提供米色固体状的8-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(200mg,104%)。质谱:M+H⁺318。

[0739] 步骤10

[0740] 在室温下向8-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(470mg, 1.48mmol)在DCM(10mL)中的悬浮液中加入DIPEA(0.284mL, 1.63mmol)和TSTU(491mg, 1.63mmol)。将混合物搅拌15分钟, 加入N1, N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.171mL, 1.56mmol)并使维持搅拌另外的1小时。使混合物吸附到硅胶上, 在硅胶上用含5%至10%甲醇的DCM、随后用含10%甲醇氨(7N)的DCM洗脱以通过急骤层析纯化该混合物。将溶剂蒸发至干以提供米色固体状的8-乙酰基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(352mg, 61.3%)。质谱: $M+H^+$ 388。

[0741] 制备8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯的替代的路线:

[0742]



[0743] 步骤1

[0744] 在0℃和N₂下向4-羟基苯甲酸甲酯(500g, 3286mmol)在DCM(4L)中的搅拌悬浮液中滴加溴(Dibromine)(0.185L, 3614.92mmol)。在RT下于N₂下(需要分离HBr)将混合物搅拌24h。然后, 在保持温度为约15℃的同时加入亚硫酸氢钠(62.5g, 329mmol)在2L水中的溶液, 随后加入500mL MeOH。用水和盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩至干, 以提供白色固体状的3-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(710g, 94%)。核磁共振光谱(CDCl₃): 3.89(s, 3H), 5.95(s, 1H), 7.05(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.19(d, 1H)。

[0745] 步骤2

[0746] 在氮气下向3-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(350g, 1514.87mmol)在乙醇(3L)中的脱气溶液中加入三乙胺(0.528L, 3787.17mmol)、1-(乙烯氧基)丁烷(0.588L, 4544.60mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(33.1g, 60.6mmol)和二乙酰氧基钯(8.50g, 37.9mmol)。在70℃加热混合物过夜。使反应冷却、过滤并浓缩滤出液。用DCM(2L)溶解所得固体并在搅拌下加入HC14N(1.14L, 4544mmol)。使搅拌维持2h, 分离有机相, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩以提供固体, 将该固体在二乙醚(5L)中搅拌2h。滤除固体并将滤液浓缩至干以提供米色粉末状的3-乙酰基-4-羟基苯甲酸甲酯(240g, 82%)。质谱: $[M-H]^-$ 193。

[0747] 步骤3

[0748] 在0℃向3-乙酰基-4-羟基苯甲酸甲酯(240g, 1236mmol)在DCM(2L)中的搅拌溶液中加入吡啶(0.400L, 4944mmol), 随后滴加溴(0.070L, 1360mmol)。在RT下将反应混合物搅拌2h, 然后冷却至5℃并滴加HC14N(0.927L, 3708mmol)。分离有机相, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩以提供棕色固体, 将该棕色固体在乙醚/石油醚(1:1, 1L)中搅拌1h。通过过滤收集固体并将其干燥以提供米色粉末状的3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(270g, 80%)。

[0749] 步骤4

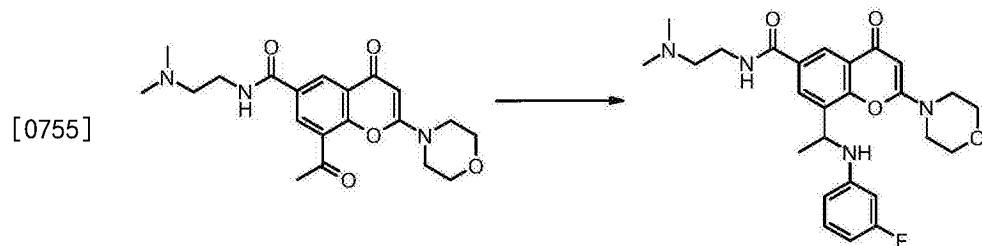
[0750] 在-65℃和氮气下向双(三甲基硅基)氨基锂(1.41L, 1406mmol)的溶液中滴加3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(120g, 439mmol)在THF(1.2L)中的溶液。使溶液升温至0℃并在此温度下保持1h。使溶液冷却至-65℃并加入吗啉-4-碳酰氯(0.055L, 483mmol)。在RT下将混合物搅拌2h, 然后冷却至-30℃, 加入DCM(1.5L)和水(1L), 随后通过滴加加入HCl 6N(500mL)、随后HCl 2N(300mL)直到pH为7, 用DCM(3×)提取该水溶液。合并的提取物经硫酸镁干燥并蒸发。粗制产物在MTBE中研磨以获得米色固体状的3-溴-4-羟基-5-(3-吗啉代-3-氧代丙酰基)苯甲酸甲酯(153g, 90%)。质谱: $M+H^+$ 388。

[0751] 步骤5

[0752] 在RT和氮气下向3-溴-4-羟基-5-(3-吗啉代-3-氧代丙酰基)苯甲酸甲酯(433g, 1122mmol, 来自数批的合并的物料)溶解在1,2-二氯乙烷(1L)中的搅拌溶液中加入三氟甲烷磺酸酐(0.755L, 4487mmol)(放热的)。将所得溶液在50℃搅拌过夜。部分蒸发混合物, 在0℃用MeOH(1.6L)稀释残留物(放热的)并在RT下搅拌1h。再次蒸发溶剂, 将残留物稀释于DCM中, 用饱和的碳酸钠水溶液终止反应并用DCM提取。合并的有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩以提供粗制产物。在MTBE(2×)、醋酸乙酯(1×)和MTBE(1×)下研磨该粗制物。将固体干燥以提供米色固体状的8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(208g, 50%)。质谱: $M+H^+$ 370。

[0753] 实施例1.01

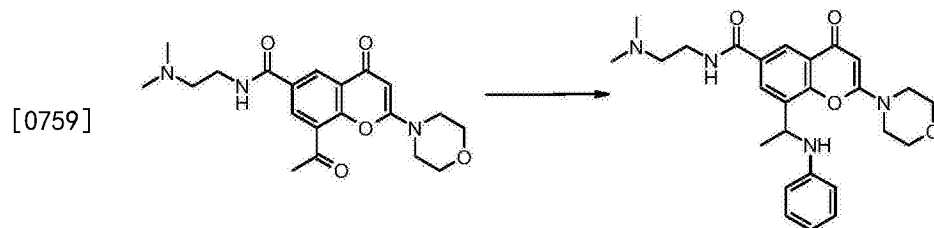
[0754] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(3-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0756] 使用类似于实施例1.00中所述的程序制备N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(3-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(28.0mg, 18.7%)。质谱: $M+H^+$ 483。核磁共振光谱: (CDCl₃) 1.62(d, 3H), 2.27(s, 6H), 2.52(t, 2H), 3.44-3.58(m, 6H), 3.78-3.89(m, 4H), 4.55(bs, 1H), 4.92-5.02(m, 1H), 5.56(s, 1H), 6.14(ddd, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.36(ddd, 1H), 6.95(bs, 1H), 7.03(dd, 1H), 8.28(d, 1H), 8.35(d, 1H)。

[0757] 实施例1.02

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

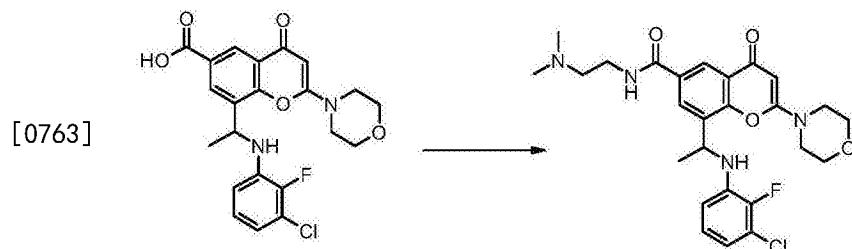


[0760] 使用类似于实施例1.00中所述的程序制备N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-

4-氧代-8-(1-(苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺(36.0mg, 25%)。质谱: $M+H^+$ 465。核磁共振光谱:($CDCl_3$) 1.62(d, 3H), 2.25(s, 6H), 2.49(t, 2H), 3.44-3.57(m, 6H), 3.75-3.86(m, 4H), 4.09(d, 1H), 4.95-5.05(m, 1H), 5.56(s, 1H), 6.58(d, 2H), 6.68(t, 1H), 6.90(bs, 1H), 7.11(dd, 2H), 8.30(d, 1H), 8.34(d, 1H)。

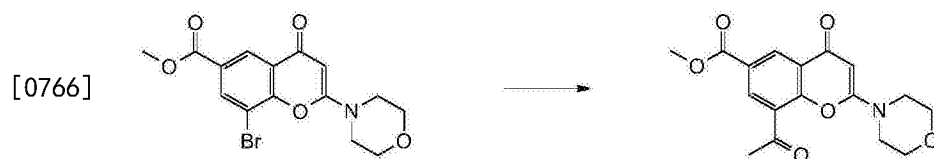
[0761] 实施例2.00

[0762] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



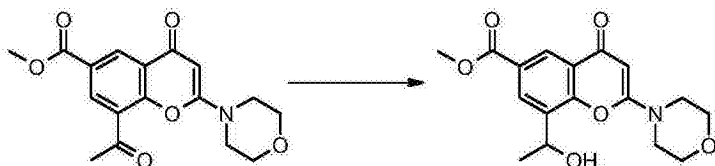
[0764] 在室温下将2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(73.3mg, 0.23mmol)加入8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(85mg, 0.19mmol)、4-甲基吗啉(0.052mL, 0.48mmol)和N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.025mL, 0.23mmol)溶解在NMP(1.2mL)中的搅拌溶液中。将所得溶液搅拌2h。使用Waters SunFire反相柱(C-18, 5微米氧化硅, 直径为19mm, 长度为100mm, 流速为40mL/分钟)和极性逐渐减小的水(含有0.2%碳酸铵)和乙腈的混合物作为洗脱剂, 通过制备型HPLC纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发、用二乙醚研磨并干燥以提供白色固体状的8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(59.2mg, 60.2%)。质谱: $M+H^+$ 517。核磁共振光谱:($DMSO-d_6$) 1.57(d, 3H), 2.15(s, 6H), 2.37(t, 2H), 3.26-3.34(m, 部分被 H_2O 遮盖, 2H), 3.50-3.62(m, 4H), 3.70-3.79(m, 4H), 5.03-5.12(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.34(dd, 1H), 6.49(d, 1H), 6.64(ddd, 1H), 6.82(d, 1H), 8.10(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.61(t, 1H)。

[0765] 按照如下制备用作原料的8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸:-



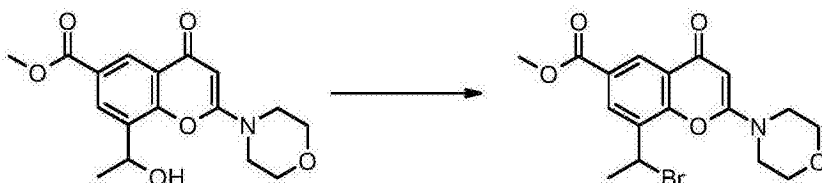
[0767] 向8-溴-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(40g, 108mmol, 如实施例1.00中所述)在二氧六环(300mL)中的搅拌悬浮液中加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(38.5mL, 114mmol)和双(三苯基膦)合二氯化钯(II)(3.05g, 4.35mmol)。用氮气吹扫该混合物并在90℃加热混合物过夜。加入更多的三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(20mL)和双(三苯基膦)合二氯化钯(II)(1.5g), 将反应混合物加热另外的3h。将混合物冷却至室温, 加入HCl 2N(81mL, 163mmol)并在45℃将深色的悬浮液加热30分钟。在真空中蒸发二氧六环, 将残留物溶解在DCM中, 加入饱和的碳酸氢钠溶液直到pH为4。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩以提供粗制化合物, 在二乙醚中研磨该粗制化合物、过滤并干燥以提供灰白色固体状的8-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(25.0g, 69.5%)。质谱: $M+H^+$ 332。

[0768]



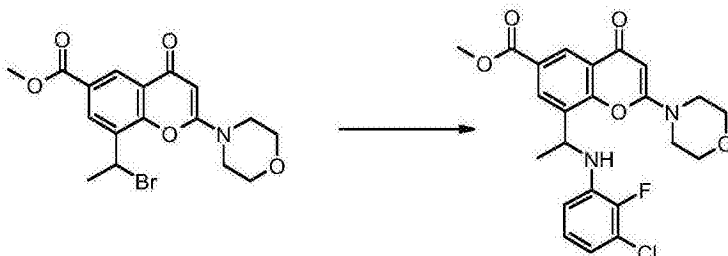
[0769] 在 -10°C 下向8-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(650mg, 1.96mmol)在甲醇(20mL)和DCM(10mL)中的溶液中加入硼氢化钠(82mg, 2.16mmol)。在 -10°C 搅拌15分钟后,用水(25mL)终止反应混合物的反应。除去挥发物且用DCM提取水层两次。合并的有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩。用二乙醚研磨残留物并通过过滤收集固体以提供棕色固体状的8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(500mg, 76%),其用于下一步时不再进一步纯化。质谱: $\text{M}+\text{H}^{+}$ 334。

[0770]



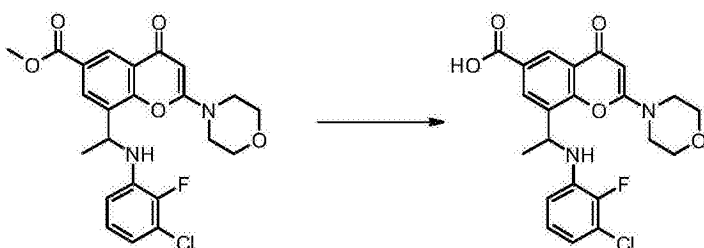
[0771] 在冰浴中于氮气下向8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(500mg, 1.50mmol)在DCM(10mL)中的搅拌悬浮液中加入三溴化磷(1.65mL, 1.65mmol)。将所得溶液在室温下搅拌24h。反应不完全,加入另外的三溴化磷(0.300mL, 0.30mmol)并将反应混合物搅拌另外的12h。蒸发溶剂,将残留物悬浮在水和冰中,小心加入碳酸钠溶液直到pH为6。通过过滤收集沉淀物,用水、然后用二乙醚洗涤并干燥以提供暗米色固体状的8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(470mg, 79%)。质谱: $\text{M}+\text{H}^{+}$ 398。

[0772]



[0773] 在室温下将3-氯-2-氟苯胺(0.239mL, 2.17mmol)加入8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(215mg, 0.54mmol)溶解在DCM(3mL)中的搅拌悬浮液中。将所得悬浮液搅拌16h,然后使温度提高至 50°C ,维持16。在硅胶上用含5%甲醇的DCM洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干以提供白色固体状的8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(206mg, 82%)。质谱: $\text{M}+\text{H}^{+}$ 461。

[0774]

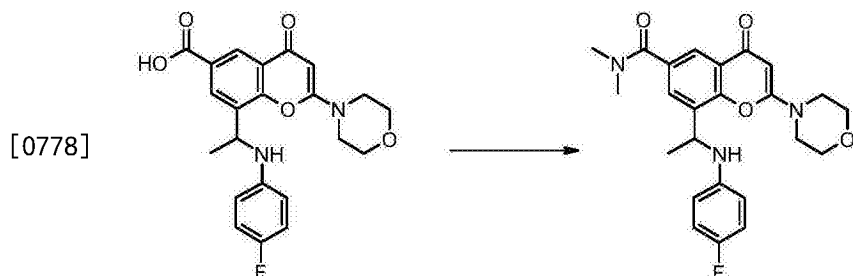


[0775] 向8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(200mg, 0.43mmol)溶解在MeOH(2mL)中的搅拌溶液中加入氢氧化钠(0.217mL, 0.43mmol)。

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

[0776] 实施例2.01

[0777] 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



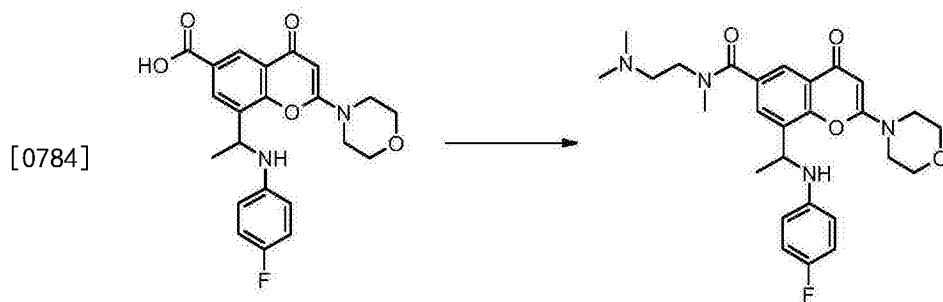
[0779] 使用类似于实施例2.00中所述的程序使8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(82mg, 0.20mmol)与二甲胺(0.119mL, 0.24mmol)反应,以提供白色固体状的8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(53mg, 60.7%)。质谱: $M+H^+$ 440。

[0780] 核磁共振光谱:(DMSO-d₆) 1.50(d, 3H), 2.66(s, 3H), 2.92(s, 3H), 3.50-3.65(m, 4H), 3.70-3.81(m, 4H), 4.92-5.02(m, 1H), 5.60(s, 1H), 6.27(d, 1H), 6.46(dd, 2H), 6.84(dd, 2H), 7.56(d, 1H), 7.77(d, 1H)。

[0781] 使用类似于实施例2.00中所述的程序制备用作原料的8-(1-(4-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸。质谱: $M+H^+$ 413。

[0782] 实施例2.02

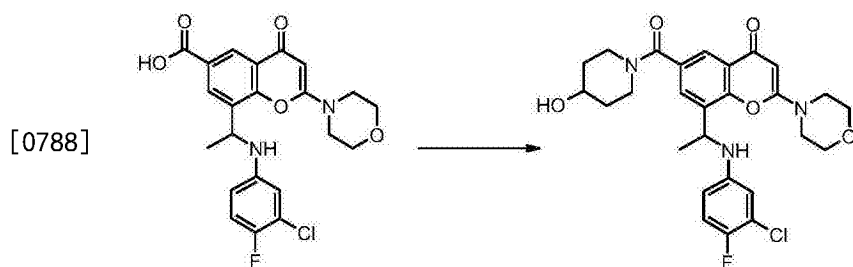
[0783] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0785] 使用类似于实施例2.00中所述的程序使8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(80mg, 0.19mmol)与N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(0.030mL, 0.23mmol)反应,以提供白色固体状的N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(15.0mg, 15.6%)。质谱: $M+H^+$ 497。核磁共振光谱:(DMSO-d₆) 1.49(d, 3H), 1.74(bs, 3H), 2.01(bs, 1H), 2.18(s, 3H), 2.66(bs, 1.5H), 2.89(bs, 2H), 3.05(bs, 1.5H), 3.47(bs, 1H), 3.50-3.64(m, 4H), 3.71-3.79(m, 4H), 4.93-5.01(m, 1H), 5.59(s, 1H), 6.29(bs, 1H), 6.46(dd, 2H), 6.84(dd, 2H), 6.54(d, 1H), 6.73(d, 1H)。

[0786] 实施例2.03

[0787] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮

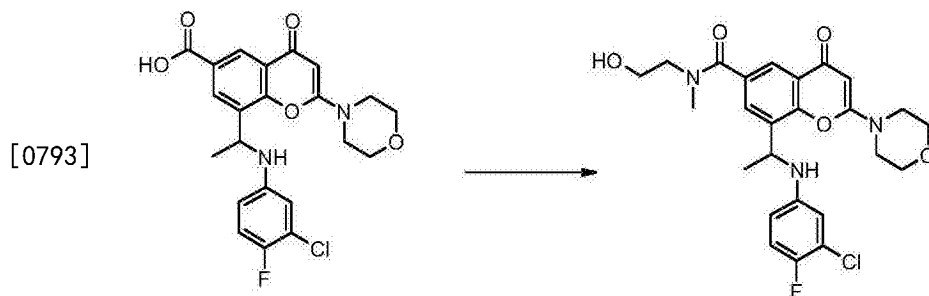


[0789] 使用类似于实施例2.00中所述的程序使8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(125mg, 0.28mmol)与哌啶-4-醇(34.0mg, 0.34mmol)反应, 以提供白色固体状的8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(110mg, 74.2%)。质谱: $M+H^+$ 530。核磁共振光谱: 在323°K下的(DMSO_d₆): 1.24 (bs, 2H), 1.51 (d, 3H), 2.99 (bs, 2H), 3.30 (bs, 2H), 3.37 (bs, 2H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 4H), 4.62 (d, 1H), 4.92-5.02 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.36-6.46 (m, 2H), 6.59 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.76 (d, 1H)。

[0790] 使用类似于实施例2.00中所述的程序制备用作原料的8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸。质谱: $M+H^+$ 447。

[0791] 实施例2.04

[0792] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0794] 使用类似于实施例2.00中所述的程序使8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(78mg, 0.17mmol)与2-(甲基氨基)乙醇(0.017mL, 0.21mmol)反应, 以提供白色固体状的8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(60.0mg, 68.2%)。质谱: $M+H^+$ 504。核磁共振光谱: 在323°K下的(DMSO_d₆): 1.51 (d, 3H), 2.82 (bs, 1.5H), 2.90 (bs, 1.5H), 3.42 (bs, 4H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 4H), 4.60 (bs, 1H), 4.92-5.01 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.42 (ddd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

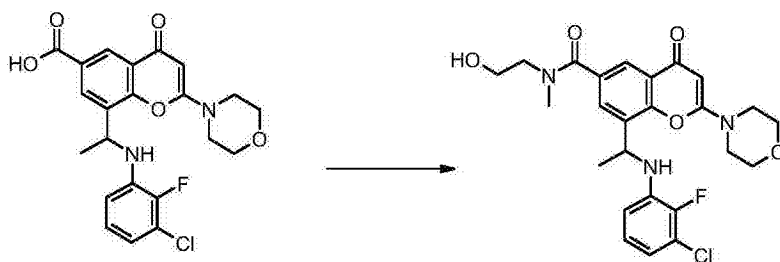
[0795] 使用类似于实施例2.0中所述的程序制备用作原料的8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸。质谱: $M+H^+$ 447。

[0796] 实施例2.05

[0797] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-

4H-色烯-6-甲酰胺

[0798]



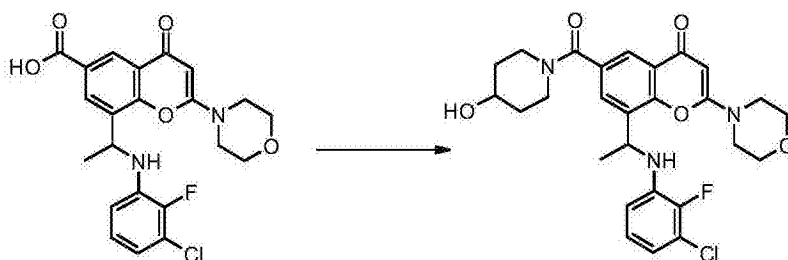
[0799] 使用类似于实施例2.00中所述的程序使8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(130mg, 0.29mmol)与2-(甲基氨基)乙醇(0.028mL, 0.35mmol)反应, 以提供白色固体状的8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(65.0mg, 44.3%)。质谱: $M+H^+$ 504。核磁共振光谱: (DMSO- d_6) 1.57(d, 3H), 2.76(s, 1.5H), 2.94(s, 1.5H), 3.07(bs, 1H), 3.27(bs, 1H), 3.45(bs, 1H), 3.51-3.64(m, 5H), 3.70-3.78(m, 4H), 4.69(bs, 0.5H), 4.78(ns, 0.5H), 5.08(bs, 1H), 5.60(s, 1H), 6.33-6.47(bs, 2H), 6.65(ddd, 1H), 6.83(dd, 1H), 7.60(bs, 0.5H), 7.61(bs, 0.5H), 7.79(bs, 0.5H), 7.81(bs, 0.5H)。

[0800] 使用类似于实施例2.00中所述的程序制备用作原料的8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸。质谱: $M+H^+$ 447。

[0801] 实施例2.06

[0802] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮

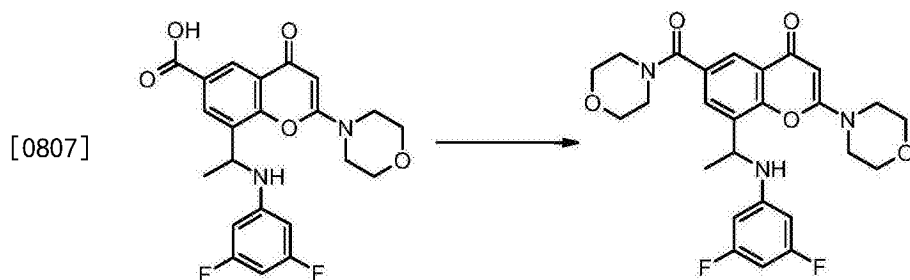
[0803]



[0804] 使用类似于实施例2.00中所述的程序使8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(130mg, 0.29mmol)与哌啶-4-醇(35.3mg, 0.35mmol)反应, 以提供白色固体状的8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(101mg, 65.5%)。质谱: $M+H^+$ 530。核磁共振光谱: 在323°K下的(DMSO- d_6): 1.24(bs, 2H), 1.62(d, 3H), 1.63(bs, 2H), 2.99(bs, 2H), 3.19(bs, 部分被H₂O遮盖, 2H), 3.49-3.63(m, 4H), 3.65-3.72(m, 1H), 3.72-3.78(m, 4H), 4.62(d, 1H), 5.04-5.13(m, 1H), 5.56(s, 1H), 6.28(d, 1H), 6.33(dd, 1H), 6.64(ddd, 1H), 6.82(ddd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.77(d, 1H)。

[0805] 实施例2.07

[0806] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮

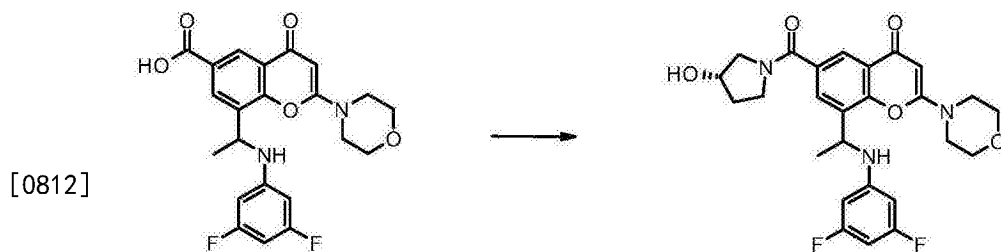


[0808] 将25℃的TSTU(84mg, 0.28mmol)加入8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(100mg, 0.14mmol)和DIPEA(0.049mL, 0.28mmol)溶解在DCM(1mL)中的体系中。在25℃下将所得溶液搅拌2h。然后加入吗啉(0.037mL, 0.42mmol), 在25℃将所得溶液搅拌30分钟, 然后浓缩。粗制物用1mL DMA稀释并通过制备型HPLC纯化, 所述纯化使用Waters X-Bridge反相柱(C-18, 5微米氧化硅, 直径为19mm, 长度为100mm, 流速为40mL/分钟)和极性逐渐减小的水(含有0.2%碳酸铵)和乙腈的混合物作为洗脱剂。将含有所需化合物的级分蒸发至干、在二乙醚中研磨并通过过滤收集, 以提供黄色固体状的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(吗啉-4-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(63.0mg, 90%)。质谱: $M+H^+$ 500。核磁共振光谱: (DMSO- d_6) 1.53(d, 3H), 3.11(bs, 2H), 3.37-3.71(m, 10H), 3.71-3.80(m, 4H), 4.98-5.07(m, 1H), 5.62(s, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.25(ddd, 1H), 6.97(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.82(d, 1H)。

[0809] 使用类似于实施例2.00中所述的程序制备用作原料的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸。

[0810] 实施例2.08

[0811] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(对映体2)



对映体 2

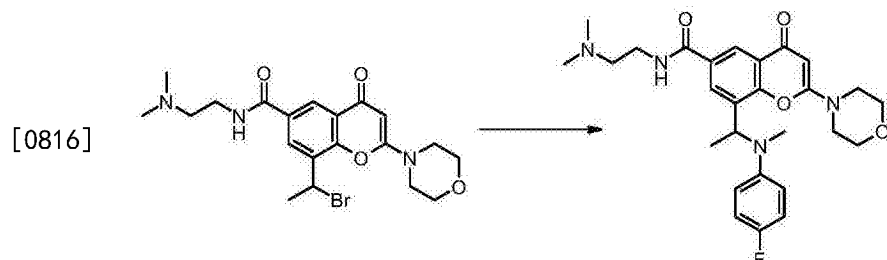
对映体 2

[0813] 将EDCI(102mg, 0.53mmol)一次加入于螺旋帽小瓶中的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(200mg, 0.35mmol, 对映体2) ($[\alpha]_{20}^D -102^\circ$, 在实施例7.0a中作为原料描述)、(S)-吡咯烷-3-醇(0.043mL, 0.53mmol)和HOPPO(47.1mg, 0.42mmol)溶解在DCM(2mL)中的体系中。在RT下将所得溶液搅拌5分钟, 随后在50℃搅拌30分钟。加入更多的EDCI(~50mg)以使反应完全。用10%柠檬酸水溶液、水、盐水洗涤该溶液并经硫酸镁干燥该溶液。蒸发溶剂, 粗制产物在硅胶(40g)上用含0-10% MeOH的DCM洗脱以通过急骤层析来纯化。将溶剂蒸发至干以提供灰白色泡沫状的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(95%)。质谱: $M+H^+$ 500。核磁共振光谱: (CDCl₃): 1.60(d, 3H), 1.89-2.11(m, 1H), 2.54(bs, 0.5H), 2.81(bs, 0.5H),

3.29-3.43(m, 2H), 3.51(bs, 4H), 3.64-3.78(m, 2H), 3.79-3.91(m, 5H), 4.42(bs, 0.5H), 4.54(bs, 0.5H), 4.59(bs, 0.5H), 4.70(bs, 0.5H), 4.87-4.95(m, 1H), 5.54(bs, 1H), 5.89-6.01(m, 2H), 6.09(dd, 1H), 7.85(s, 0.5H), 7.87(s, 0.5H), 8.18(bs, 0.5H), 8.25(bs, 0.5H)。

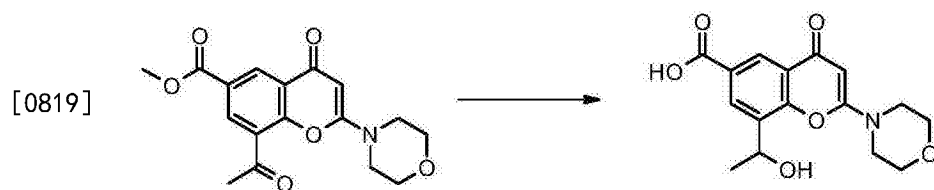
[0814] 实施例3.00

[0815] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

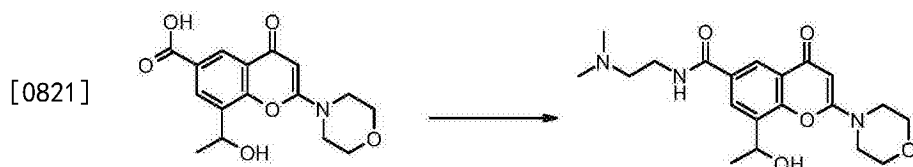


[0817] 在室温下将8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(85mg, 0.16mmol)和4-氟-N-甲基苄胺(0.077mL, 0.64mmol)在NMP(1mL)中的溶液搅拌4h,然后在45℃下搅拌1h。使反应混合物冷却至室温并通过制备型HPLC纯化,所述纯化使用Waters X-Bridge反相柱(C-18, 5微米氧化硅,直径为19mm,长度为100mm,流速为40mL/分钟)和极性逐渐减小的水(含有0.2%碳酸铵)和乙腈的混合物作为洗脱剂。将含有所需化合物的级分蒸发至干。残留物在二乙醚中研磨、通过过滤收集并干燥以提供白色固体状的N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(42.0mg, 53.1%)。质谱: $M+H^+$ 497。核磁共振光谱:($CDCl_3$) 1.66(d, 3H), 2.33(s, 6H), 2.33(bs, 2H), 2.60(bs, 2H), 2.61(s, 3H), 3.09-3.24(m, 4H), 3.44-3.57(m, 4H), 3.57-3.66(m, 2H), 5.36(q, 1H), 5.48(s, 1H), 6.75(dd, 2H), 6.77(dd, 2H), 7.14(bs, 1H), 8.33(s, 1H), 8.44(s, 1H)。

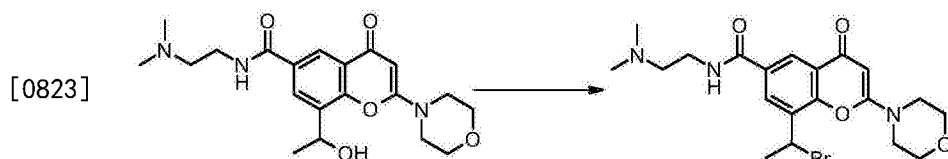
[0818] 按照如下制备用作原料的8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐:-



[0820] 在-15℃下向8-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(193mg, 0.41mmol, 如实施例2.00中所述)在甲醇(2mL)中的悬浮液中加入硼氢化钠(15.4mg, 0.41mmol)。在-15℃下将所得悬浮液搅拌20分钟。用2N NaOH水溶液(0.408mL, 0.82mmol)终止反应混合物的反应并耗时1h使其升温至室温。加入更多的NaOH(0.408mL, 0.82mmol)并使搅拌维持另外的15分钟。加入HCl(0.917mL, 1.83mmol)以便将pH调节至2-3。用约1mL的水稀释所得沉淀物,通过过滤收集该沉淀物、用醋酸乙酯和二乙醚洗涤并干燥至恒重,以提供橙色固体状的8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(122mg, 94%),该物料使用时不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 320。



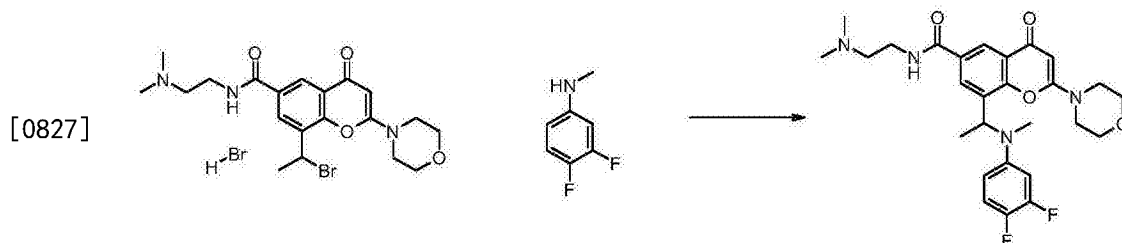
[0822] 在氮气下将25℃的TSTU(104mg, 0.34mmol)按份加入8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(110mg, 0.34mmol)和DIPEA(0.066mL, 0.38mmol)悬浮在DCM(1mL)中的体系中。在25℃下将所得混合物搅拌1.5h。然后加入N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.038mL, 0.34mmol)并在25℃将混合物搅拌30分钟。将混合物倾倒入硅胶柱上并用含5%甲醇氨(7N)的DCM洗脱以通过急骤层析纯化混合物。将溶剂蒸发至干, 残留物在二乙醚中研磨、通过过滤收集并干燥以便提供米白色固体状的N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(80mg, 0.205mmol, 59.6%)。质谱: $M+H^+$ 390。



[0824] 将1M三溴化磷在DCM(0.154mL, 0.15mmol)中的溶液滴加至N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(60mg, 0.15mmol)悬浮在DCM(1mL)中的体系中。在25℃将悬浮液搅拌4天。通过过滤收集所得沉淀物、用二乙醚洗涤并干燥以提供白色固体状的8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(98mg, >100%), 该物料使用时不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 454。

[0825] 实施例3.01

[0826] 8-(1-((3,4-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

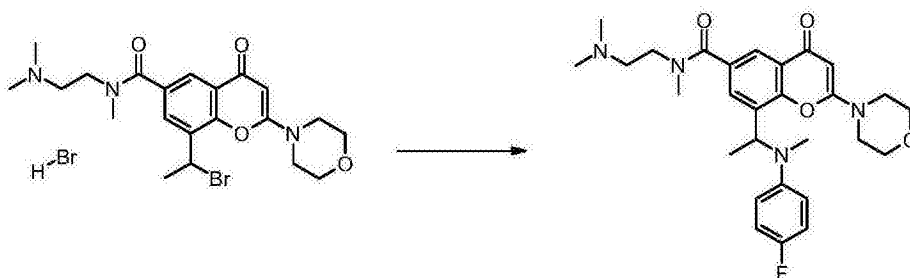


[0828] 使用类似于实施例3.00中所述的程序使3,4-二氟-N-甲基苯胺(161mg, 1.13mmol)与8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(150mg, 0.28mmol)反应, 以给出8-(1-((3,4-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(66.0mg, 45.6%)。质谱: $M+H^+$ 515。核磁共振光谱: (DMSO-d₆) 1.56(d, 3H), 2.18(s, 6H), 2.41(t, 2H), 2.63(s, 3H), 3.21-3.28(m, 2H), 3.34-3.41(m, 部分被H₂O遮盖, 4H), 3.41-3.49(m, 2H), 3.49-3.56(m, 2H), 5.53(q, 1H), 5.55(s, 1H), 6.61(d, 1H), 6.87(ddd, 1H), 7.24(dd, 1H), 8.09(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.74(t, 1H)。

[0829] 实施例3.02

[0830] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0831]



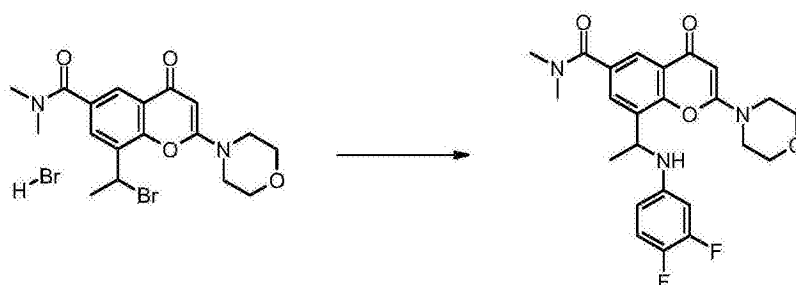
[0832] 使用类似于实施例3.00中所述的程序使4-氟-N-甲基苯胺(82mg, 0.66mmol)与8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(90mg, 0.16mmol)反应,以给出白色固体状的N-(2-(二甲基氨基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(39.0mg, 46.4%)。质谱: $M+H^+$ 511。核磁共振光谱:在323°K下的(DMSO d_6):1.55(d, 3H), 2.04(bs, 6H), 2.40(bs, 2H), 2.68(s, 3H), 2.93(s, 3H), 3.22-3.36(m, 4H), 3.37(bs, 2H), 3.44-3.58(m, 4H), 5.45(q, 1H), 5.50(s, 1H), 6.82(dd, 2H), 7.01(dd, 2H), 7.56(d, 1H), 7.83(d, 1H)。

[0833] 使用类似于实施例3.00中关于原料所述的程序制备作为原料的8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐,除了使用N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺代替N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺。

[0834] 实施例3.03

[0835] 8-(1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0836]



[0837] 使用类似于实施例3.00中所述的程序使3,4-二氟苯胺(0.105mL, 1.06mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(130mg, 0.27mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(35.0mg, 28.8%)。质谱: $M+H^+$ 458。核磁共振光谱:(DMSO d_6) 1.50(d, 3H), 2.70(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.50-3.63(m, 4H), 3.71-3.79(m, 4H), 4.92-5.01(m, 1H), 5.60(s, 1H), 6.25(d, 1H), 6.46(ddd, 1H), 6.54(d, 1H), 7.05(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 7.78(d, 1H)。

[0838] 使用以下条件、通过手性制备型HPLC拆分较大一批的以上外消旋化合物:

[0839] 柱子 CelluCoat 250 × 50 10 μ m
洗脱液 庚烷/EtOH/TEA 50/50/0.1

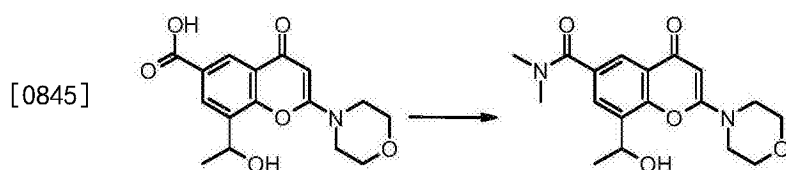
炉温 环境
 流量 118 mL/min
 [0840] 波长 300 nm
 样品浓度 50 mg/ml 庚烷/EtOH 1/1
 进样量 600 mg

[0841] 使用以上条件分离2.19g外消旋化合物以给出:

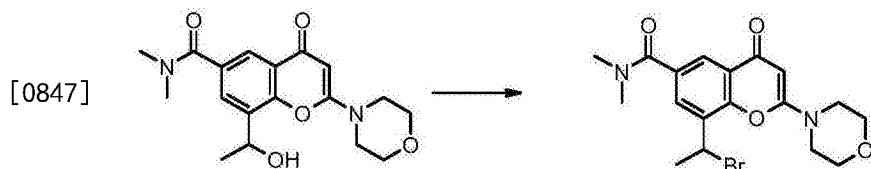
[0842] 第一洗脱对映体1100mg(实施例3.03a) $[\alpha]_{20}^D$: +119° (99.1% ee), 于MeCN中

[0843] 第二洗脱对映体1,090mg(实施例3.03b) $[\alpha]_{20}^D$: -120° (99.3% ee), 于MeCN中

[0844] 按照如下制备用作原料的8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐:



[0846] 在25℃和氮气下将TSTU(108mg, 0.36mmol)按份加入8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(115mg, 0.36mmol, 如实施例3.00中所述)和DIPEA(0.069mL, 0.40mmol)悬浮在DCM(1mL)中的体系中。在25℃下将所得混合物搅拌1.5h。然后加入二甲胺(0.180mL, 0.36mmol)并使搅拌维持附加的30分钟。将混合物倾倒入硅胶柱上并用含5%甲醇氨(7N)的二氯甲烷洗脱以通过急骤层析纯化混合物。蒸发溶剂至干。残留物在二乙醚中研磨、通过过滤收集并干燥以便提供灰白色固体状的8-(1-羟基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(123mg, 0.355mmol, 99%)。质谱: $M+H^+$ 347。

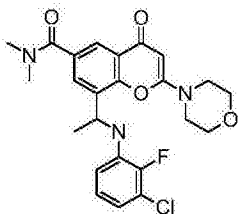


[0848] 将25℃的1M三溴化磷在CH₂Cl₂(0.346mL, 0.35mmol)中的溶液滴加至8-(1-羟基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(120mg, 0.35mmol)悬浮在DCM(1mL)中的体系中。在25℃将所得悬浮液搅拌4天。在乙醚中研磨所得胶状物以给出沉淀物, 通过过滤收集该沉淀物、用乙醚洗涤并干燥至恒重, 以提供白色固体状的8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(140mg, 82%), 该物料使用时不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 409。

[0849] 实施例3.04

[0850] 8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0851]



[0852] 使用类似于实施例3.00中所述的程序使3-氯-2-氟苯胺(0.179mL, 1.63mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(200mg, 0.41mmol, 如实施例3.03中所述)反应, 以给出白色固体状的8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(121mg, 62.6%)。质谱: $M+H^+$ 474。核磁共振光谱: (DMSO- d_6) 1.58(d, 3H), 2.70(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.50-3.64(m, 4H), 3.70-3.80(m, 4H), 5.05-5.15(m, 1H), 5.60(m, 1H), 6.37(dd, 1H), 6.44(d, 1H), 6.65(ddd, 1H), 6.83(dd, 1H), 7.60(d, 1H), 7.78(d, 1H)。

[0853] 使用以下条件、通过手性制备型HPLC拆分较大一批以上外消旋化合物:

柱子 Chiralpak IC 21 × 250mm, 5 μ m

[0854] 洗脱液 DCM/异丙醇 1:1

炉温 环境

流量 20 mL/min

波长 220 nm

[0855]

样品浓度 50 mg/mL 于 DCM/MeOH 1:1 中

进样量 100 mg

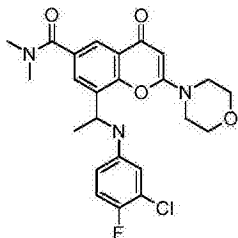
[0856] 使用以上条件分离1.8g外消旋化合物以给出:

[0857] 第一洗脱对映体741mg(实施例3.04a) $[\alpha]_{20}^D$: +159° (>98% ee), 于MeCN中

[0858] 第二洗脱对映体622mg(实施例3.04b) $[\alpha]_{20}^D$: -159° (>98% ee), 于MeCN中

[0859] 实施例3.05

[0860] 8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0861]

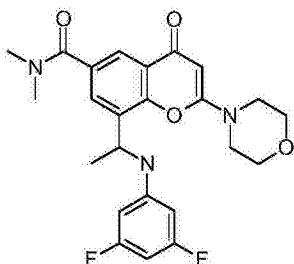
[0862] 使3-氯-4-氟苯胺(238mg, 1.63mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(200mg, 0.41mmol, 如实施例3.03中所述)反应, 以给出白色固体状的8-(1-(3-氯-4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(122mg, 63.1%)。质谱: $M+H^+$ 474。核磁共振光谱: (DMSO- d_6) 1.51(d, 3H), 2.70(s, 3H), 2.94(s, 3H), 3.50-3.64(m, 4H), 3.69-3.81(m, 4H), 4.94-5.05(m, 1H), 5.60(m, 1H), 6.47(ddd,

1H), 6.52(d, 1H), 6.67(dd, 1H), 7.05(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 7.79(d, 1H)。

[0863] 实施例3.06

[0864] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0865]



[0866] 在氮气下向8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(3.63g, 7.41mmol, 如实施例3.03中所述)在DMF(35mL)中的悬浮液中加入3,5-二氟苯胺(3.82g, 29.62mmol)。在50℃下将所得黄色溶液搅拌5h。将反应混合物浓缩至干,然后在硅胶上用含1-7%甲醇的DCM洗脱以通过急骤层析纯化反应混合物。将溶剂蒸发至干以提供淡黄色固体状的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(2.32g, 68.5%)。质谱: $M+H^+$ 458。核磁共振光谱:(DMSO- d_6) 1.52(d, 3H), 2.74(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.50-3.64(m, 4H), 3.70-3.79(m, 4H), 4.97-5.05(m, 1H), 5.60(m, 1H), 6.15(dd, 2H), 6.22(tt, 1H), 6.96(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.81(d, 1H)。

[0867] 使用以下条件、通过手性制备型HPLC拆分该外消旋化合物:

仪器	Gilson Prep (200mL 泵头(head))
柱子	Merck 50mm 20 μ m Chiralpak IC
洗脱液	MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.2
炉温	环境
[0868] 流量	60mL/min
波长	254nm
样品浓度	12mg/mL 于 MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.5 中
进样量	30mL
运行时间	50min

[0869] 第一洗脱对映体(保留时间(r.t.): 10.8min) 0.820g(实施例3.06a) $[\alpha]_{20}^D = +121.8^\circ$, 于EtOH中

[0870] 第二洗脱对映体(保留时间: 15.4min) 0.923g(实施例3.06b) $[\alpha]_{20}^D = -122.6^\circ$, 于EtOH中

[0871] 保留时间(r.t.)来自分析型HPLC柱手性分离(1mL/min, 20 μ m Chiralpak AD MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.5)。

[0872] 在乙醇中使第二流出对映体(实施例3.06b)结晶,之后在环境条件下干燥以得到A型物质。通过XRPD(见图A)确定该形式为晶体并且具有以下X-射线粉末衍射特征峰:

[0873]

角2 θ (2 θ)	强度%
7.9	100.0
16.7	9.2
20.3	8.0
19.3	7.7
13.2	7.3
7.2	6.8
19.5	6.4
17.9	5.8
23.0	5.8
5.0	5.5

[0874] 也进行了A型的DSC分析(图B),其显示在125.8℃处开始和在129.2℃处出峰的初始事件和随后的于223.8℃处开始并在226.7℃处出峰的熔化前的放热事件。

[0875] 通过在乙腈、醋酸乙酯或甲醇中将A型物质制浆来产生B型物质。伴随各给定的溶剂将约20mg原始物质置于带磁性转子的小瓶中,加入约2ml的溶剂,然后用盖子密封小瓶并将其放于磁性搅拌器板上搅拌。3天后从板上取下样品,除去盖子并将浆料在环境条件下干燥,随后用XRPD和DSC进行分析。通过XRPD(见图C)确定该形式(B型)为晶体并且看起来不同于A型。该形式具有以下X-射线粉末衍射特征峰:

[0876]

角2 θ (2 θ)	强度%
20.7	100

[0877]

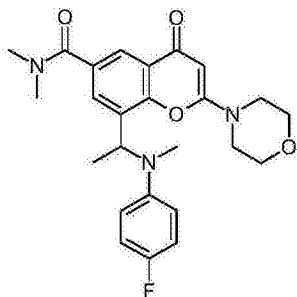
13.8	54.7
21.5	50.8
19.6	36.6
12.8	35.7
15.4	24.9
10.7	20.5
8.5	19.7
22.4	18.9

[0878] DSC分析(图D)显示B型物质的熔点225.8℃(开始)。

[0879] 实施例3.07

[0880] 8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0881]

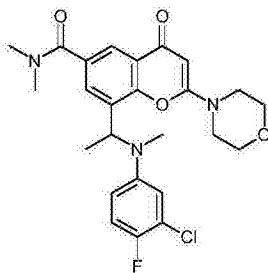


[0882] 使用类似于实施例3.00中所述的程序使4-氟-N-甲基苯胺(204mg, 1.63mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(200mg, 0.41mmol, 如实施例3.03中所述)反应, 以给出白色固体状的8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(96mg, 51.9%)。质谱: $M+H^+$ 454。核磁共振光谱: (DMSO-d₆) 1.55(d, 3H), 2.65(s, 3H), 2.89(s, 3H), 3.00(s, 3H), 3.20-3.27(m, 2H), 3.27-3.33(m, 部分被H₂O遮盖, 2H), 3.42-3.48(ms, 2H), 3.48-3.56(m, 2H), 5.48(q, 1H), 5.54(s, 1H), 6.83(dd, 2H), 7.04(dd, 1H), 7.65(d, 2H), 7.86(d, 1H)。

[0883] 实施例3.08

[0884] 8-(1-((3-氯-4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0885]



[0886] 使用类似于实施例3.00中所述的程序使3-氯-4-氟-N-甲基苯胺(260mg, 1.63mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(200mg, 0.41mmol, 如实施例3.03中所述)反应, 以给出白色固体状的8-(1-((3-氯-4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(107mg, 53.7%)。质谱: $M+H^+$ 488。核磁共振光谱: (DMSO-d₆) 1.55(d, 3H), 2.63(s, 3H), 2.91(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.20-3.29(m, 2H), 3.30-3.37(m, 部分被H₂O遮盖, 2H), 3.42-3.49(ms, 2H), 3.49-3.57(m, 2H), 5.54(s, 1H), 5.55(q, 1H), 6.79(dd, 1H), 6.98(dd, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.68(d, 1H), 7.87(d, 1H)。

[0887] 实施例3.09-3.13

[0888] 为了制备实施例3.09至3.13的化合物(显示于表I中), 将适当的苯胺(1.20mmol)和8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(0.123g, 0.3mmol)悬浮于NMP(1.0mL)中并密封在试管内。用氩气吹扫反应物并于75℃加热15h的时间期间。使用Waters X-Bridge反相柱(C-18, 5微米氧化硅, 直径为19mm, 长度为100mm, 流速为40mL/分钟)和极性逐渐减小的水(含有0.2%碳酸铵)和乙腈的混合物作为洗脱剂, 通过制备型HPLC纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发至干。

[0889] 表I

[0890]

实 施 例	结 构	试 剂 名 称	产 物	产 物 质 量 (g)	得 率 (%)	MH +
-------------	--------	------------------	--------	-------------------------	---------------	---------

[0891]

3.0 9		3-氯苯胺	8-(1-(3-氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	0.068	49.7	456
3.1 0		2,3-二氟苯胺	8-(1-(2,3-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	0.059	43.0	458
3.1 1		3,4,5-三氟苯胺	N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(3,4,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺	0.074	51.9	476
3.1 2		3-氟苯胺	8-(1-(3-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	0.094	71.3	440
3.1 3		3,4,5-三氟苯胺	N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺	0.049	74	476

[0892] 注意 以下给出这些产物的进一步的表征数据。

[0893] 实施例3.09:

[0894] 核磁共振光谱:(CDCl₃)1.62(d,3H),2.85(s,3H),3.06(s,3H),3.42-3.55(m,4H),3.76-3.77(m,4H),4.14(d,1H),4.90-5.00(m,1H),5.54(s,1H),6.34(dd,1H),6.45(dd,1H),6.64(dd,1H),7.01(dd,1H),7.71(d,1H),8.12(d,1H)。

[0895] 实施例3.10:

[0896] 核磁共振光谱:(CDCl₃)1.67(d,3H),2.86(s,3H),3.07(s,3H),3.44-3.57(m,4H),3.79-3.88(m,4H),4.38(bs,1H),4.94-5.02(m,1H),5.55(s,1H),6.08(dd,1H),6.48(dd,1H),6.74(dd,1H),7.71(d,1H),8.12(d,1H)。

[0897] 实施例3.11:

[0898] 核磁共振光谱:(CDCl₃)1.56(d,3H),2.91(s,3H),3.07(s,3H),3.45-3.59(m,4H),3.78-3.92(m,4H),4.39(d,1H),4.77-4.88(m,1H),5.55(s,1H),6.01(dd,2H),7.70(d,1H),8.12(d,1H)。

[0899] 实施例3.12:

[0900] 核磁共振光谱:(CDCl₃)1.60(d,3H),2.85(s,3H),3.06(s,3H),3.45-3.55(m,4H),3.76-3.87(m,4H),4.22(d,1H),4.89-4.99(m,1H),5.55(s,1H),6.13(ddd,1H),6.26(dd,1H),6.36(ddd,1H),7.04(dd,1H),7.73(d,1H),8.11(d,1H)。

[0901] 实施例3.13:

[0902] 核磁共振光谱:(CDCl₃):1.67(d,3H),2.92(s,3H),3.09(s,3H),3.46-3.58(m,4H),3.81-3.90(m,4H),4.53(bs,1H),4.88-4.96(m,1H),5.56(s,1H),5.80-5.88(m,1H),6.17-6.27(m,1H),7.71(d,1H),8.13(d,1H)。

[0903] 制备更大的一批该化合物并按以下条件分离对映体:

[0904]

仪器	Kronlab
柱子	Amicon 100mm Chiralpak IC 20 μ m
洗脱液	DCM/EtOH/HOAc/TEA 50/50/0.2/0.1

[0905]

炉温	环境
流量	350ml/min
波长	254nm
样品浓度	4.0g/100mL于DCM/MeOH 50/50中
进样量	50mL
运行时间	20min

[0906] 使用以上条件以两次进样层析分离4.2g实施例3.13的化合物。将各对映体溶解在MeOH中并加在SCX柱上。用MeOH冲洗柱子,然后用含7M氨水的MeOH洗脱产物。蒸发溶剂,得到的玻璃,用MTBE(75mL)制浆48h直到它全部转变成白色粉末状固体。通过过滤收集该粉末状固体、用MTBE洗涤并于50℃在真空下干燥。

[0907] 第一洗脱对映体:分离出2.0g,[α]_D²⁰:+50°,于DCM中(对映体1),实施例3.13a。

[0908] 第二洗脱对映体:分离出1.9g,[α]_D²⁰:-50°,于DCM中(对映体2),实施例3.13b。

[0909] 在DCM中使第二洗脱对映体(实施例3.13b)结晶,之后在环境条件下干燥以得到A型物质。通过XRPD(见图E)确定该形式为晶体并且具有以下X-射线粉末衍射特征峰:

[0910]

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

[0911] 还进行A型的DSC分析(图F),其显示该物质具有156.0℃(开始)的熔点。

[0912] 通过在水/甲醇混合物中将A型物质制浆来产生B型物质。将约20mg原始物质置于带磁性转子的小瓶中,加入约100mL的甲醇和2mL的水,然后用盖子密封小瓶并将其放于磁性搅拌器板上搅拌。3天后从板上取下样品,除去盖子并使浆料在环境条件下干燥,随后用XRPD和DSC进行分析。通过XRPD(见图G)确定该形式(B型)为晶体并且看起来不同于A型。该形式具有以下X-射线粉末衍射特征峰:

[0913]

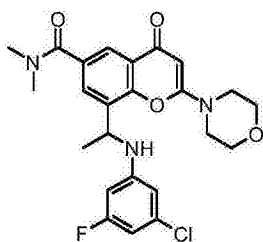
角2 θ (2 θ)	强度%
6.2	100.0
7.0	20.4
10.3	10.0
22.4	8.3
15.9	7.7
20.4	7.5
27.2	6.9
12.4	6.6
18.7	6.3
12.8	6.3

[0914] 该物质在98.6℃(开始)处开始去溶剂化(见图H),热解重量分析显示该物质具有与1:1的甲醇溶剂合物一致的质量损失(图I)。

[0915] 实施例3.14

[0916] 8-(1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0917]

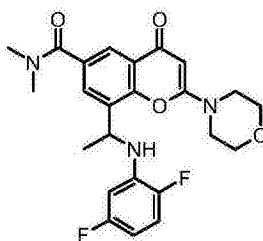


[0918] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氯-5-氟苯胺(0.074mL, 0.73mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(0.09g, 0.18mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(0.065g, 75%)。质谱: $M+H^+$ 474。核磁共振光谱($CDCl_3$): 1.61(d, 3H), 2.90(bs, 3H), 3.09(bs, 3H), 3.46-3.55(m, 4H), 3.80-3.88(m, 4H), 4.35(d, 1H), 4.88-4.96(m, 1H), 5.56(s, 1H), 6.03(ddd, 1H), 6.27(dd, 1H), 6.39(ddd, 1H), 7.70(d, 1H), 8.12(d, 1H)。

[0919] 实施例3.15

[0920] 8-(1-(2,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0921]

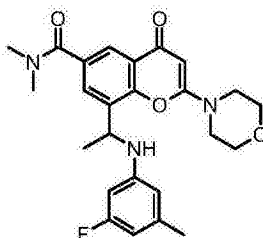


[0922] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使2,5-二氟苯胺(0.074mL, 0.73mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(0.09g, 0.18mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(2,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(0.055g, 66%)。质谱: $M+H^+$ 458。核磁共振光谱:($DMSO-d_6$: 1.57(d, 3H), 2.72(bs, 3H), 2.94(bs, 3H), 3.51-3.64(m, 4H), 3.71-3.78(m, 4H), 5.02-5.11(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.19-1.33(m, 2H), 6.43(d, 1H), 7.01-7.09(m, 1H), 7.60(d, 1H), 7.79(d, 1H)。

[0923] 实施例3.16

[0924] 8-(1-(3-氟-5-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0925]



[0926] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氟-5-甲基苯胺(0.091mL, 0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(0.1g, 0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-氟-5-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-

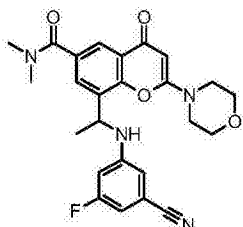
吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(0.053g, 57%)。质谱: $M+H^+$ 454。

[0927] 核磁共振光谱($CDCl_3$): 1.60(d, 3H), 2.20(s, 3H), 2.87(bs, 3H), 3.07(bs, 3H), 3.45-3.54(m, 4H), 3.79-3.85(m, 4H), 4.11(d, 1H), 4.90-4.97(m, 1H), 5.55(s, 1H), 5.92(ddd, 1H), 6.12(s, 1H), 6.20(d, 1H), 7.73(d, 1H), 8.12(d, 1H)。

[0928] 实施例3.17

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

[0930]

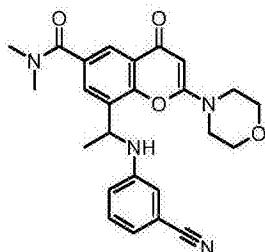


[0931] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氨基-5-氟苄腈(0.111g, 0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(0.1g, 0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-氰基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(0.052g, 55%)。质谱: $M+H^+$ 465。核磁共振光谱($CDCl_3$): 1.62(d, 3H), 2.92(bs, 3H), 3.08(bs, 3H), 3.45-3.58(m, 4H), 3.82-3.91(m, 4H), 4.61(d, 1H), 4.88-4.97(m, 1H), 5.57(s, 1H), 6.36(ddd, 1H), 6.49(dd, 1H), 6.65(ddd, 1H), 7.70(d, 1H), 8.14(d, 1H)。

[0932] 实施例3.18

[0933] 8-(1-(3-氰基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0934]



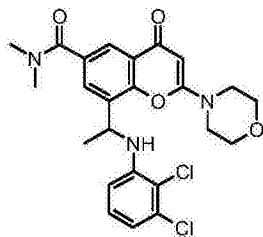
[0935] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氨基-5-氟苄腈(96mg, 0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(0.1g, 0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-氰基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(44mg, 48%)。质谱: $M+H^+$ 447。

[0936] 核磁共振光谱($CDCl_3$): 1.63(d, 3H), 2.88(bs, 3H), 3.07(bs, 3H), 3.45-3.58(m, 4H), 3.81-3.88(m, 4H), 4.35(d, 1H), 4.91-4.99(m, 1H), 5.57(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.70(dd, 1H), 6.96(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.71(d, 1H), 8.13(d, 1H)。

[0937] 实施例3.19

[0938] 8-(1-(2,3-二氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0939]



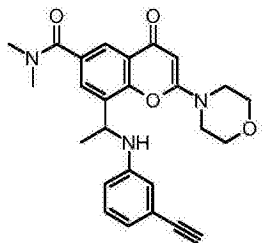
[0940] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使2,3-二氯苯胺(0.097mL,0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(0.1g,0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(2,3-二氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(51mg,51%)。质谱: $M+H^+$ 490。

[0941] 核磁共振光谱($CDCl_3$):1.69(d,3H),2.85(s,3H),3.07(s,3H),3.47-3.56(m,4H),3.79-3.88(m,4H),4.86(d,1H),4.93-5.02(m,1H),5.56(s,1H),6.19(d,1H),6.78(dd,1H),6.89(dd,1H),7.66(d,1H),8.12(d,1H)。

[0942] 实施例3.20

[0943] 8-(1-(3-乙炔基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0944]



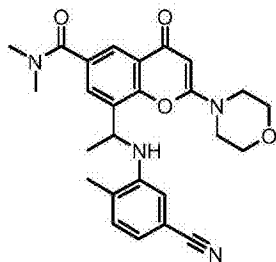
[0945] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-乙炔基苯胺(0.083mL,0.73mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(0.09g,0.18mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-乙炔基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(52mg,64%)。质谱: $M+H^+$ 446。

[0946] 核磁共振光谱($DMSO-d_6$):1.52(d,3H),2.68(bs,3H),2.93(bs,3H),3.50-3.64(m,4H),3.69-3.79(m,4H),3.99(s,1H),4.98-5.06(m,1H),5.60(s,1H),6.46-6.54(m,2H),6.57-6.63(m,2H),7.00(dd,1H),7.56(d,1H),7.78(d,1H)。

[0947] 实施例3.21

[0948] 8-(1-(5-氰基-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0949]

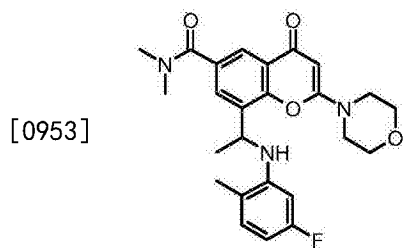


[0950] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氨基-4-甲基苄腈(108mg,0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg,

0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(5-氰基-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(50mg,53%)。质谱: $M+H^+$ 461。核磁共振光谱:(DMSO d_6):1.62(d,3H),2.30(s,3H),2.69(bs,3H),2.93(bs,3H),3.51-3.64(m,4H),3.70-3.80(m,4H),5.00-5.08(m,1H),5.56(d,1H),5.61(s,1H),5.96(dd,1H),6.24(ddd,1H),6.96(dd,1H),7.58(d,1H),7.79(d,1H)。

[0951] 实施例3.22

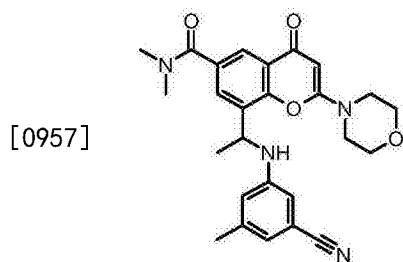
[0952] 8-(1-(5-氟-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0954] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使5-氟-2-甲基苯胺(102mg,0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg,0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(5-氟-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(56mg,61%)。质谱: $M+H^+$ 454。核磁共振光谱:(DMSO d_6):1.60(d,3H),2.20(s,3H),2.69(bs,3H),2.93(bs,3H),3.53-3.65(m,4H),3.72-3.80(m,4H),5.08-5.18(m,1H),5.62(s,1H),5.73(d,1H),6.52(d,1H),6.92(dd,1H),7.18(dd,1H),7.58(d,1H),7.80(d,1H)。

[0955] 实施例3.23

[0956] 8-(1-(3-氰基-5-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



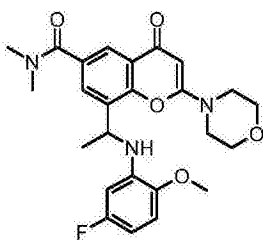
[0958] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氨基-5-甲基苄腈(108mg,0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg,0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-氰基-5-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(45mg,48%)。质谱: $M+H^+$ 461。

[0959] 核磁共振光谱(DMSO d_6):1.53(d,3H),2.16(s,3H),2.71(bs,3H),2.94(bs,3H),3.51-3.64(m,4H),3.69-3.80(m,4H),5.00-5.10(m,1H),5.61(s,1H),6.60(s,1H),6.67(s,1H),6.73(d,1H),6.74(s,1H),7.54(d,1H),7.79(d,1H)。

[0960] 实施例3.24

[0961] 8-(1-(5-氟-2-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0962]

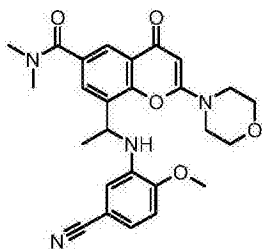


[0963] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使5-氟-2-甲氧基苯胺(115mg, 0.82mmol)与8-(1-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg, 0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(5-氟-2-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(54mg, 56%)。质谱: $M+H^+$ 470。核磁共振光谱:(DMSO- d_6): 1.58(d, 3H), 2.71(bs, 3H), 2.94(bs, 3H), 3.51-3.64(m, 4H), 3.70-3.78(m, 4H), 3.82(s, 3H), 4.97-5.06(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.73(d, 1H), 6.74(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.79(d, 1H)。

[0964] 实施例3.25

[0965] 8-(1-(5-氰基-2-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0966]

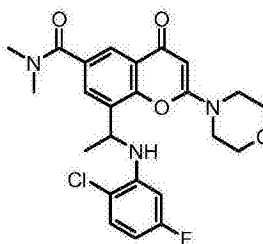


[0967] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氨基-4-甲氧基苕腈(121mg, 0.82mmol)与8-(1-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg, 0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(5-氰基-2-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(50mg, 51%)。质谱: $M+H^+$ 477。核磁共振光谱:(DMSO- d_6): 1.60(d, 3H), 2.72(bs, 3H), 2.94(bs, 3H), 3.51-3.65(m, 4H), 3.71-3.80(m, 4H), 3.92(s, 3H), 5.05-5.13(m, 1H), 5.61(s, 1H), 5.86(d, 1H), 6.57(d, 1H), 6.98(d, 1H), 7.03(dd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.79(d, 1H)。

[0968] 实施例3.26

[0969] 8-(1-(2-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0970]

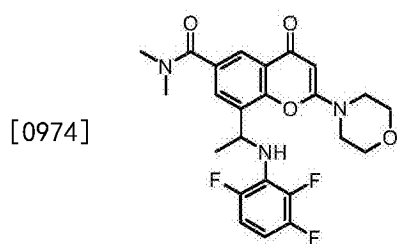


[0971] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使2-氯-5-氟苯胺(119mg, 0.82mmol)与8-(1-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg,

0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(2-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(45mg,47%)。质谱: $M+H^+$ 474。核磁共振光谱:(DMSO d_6): 1.62(d,3H),2.74(bs,3H),2.94(bs,3H),3.51-3.65(m,4H),3.69-3.79(m,4H),5.06-5.16(m,1H),5.61(s,1H),5.99(d,1H),6.27(dd,1H),6.40(ddd,1H),7.30(dd,1H),7.59(d,1H),7.80(d,1H)。

[0972] 实施例3.27

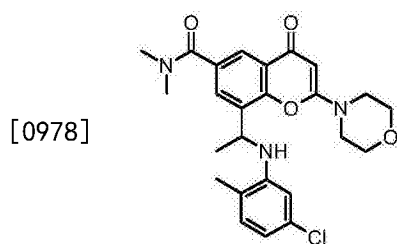
[0973] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,6-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺



[0975] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使2,3,6-三氟苯胺(0.086mL,0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg,0.20mmol)反应,以给出白色固体状的N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(2,3,6-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺(42mg,43%)。质谱: $M+H^+$ 476。核磁共振光谱:(DMSO d_6): 1.56(d,3H),2.75(bs,3H),2.97(bs,3H),3.50-3.59(m,4H),3.69-3.80(m,4H),5.38-5.47(m,1H),5.57(s,1H),6.05(d,1H),6.60-6.70(m,1H),6.86-6.96(m,1H),7.73(d,1H),7.76(d,1H)。

[0976] 实施例3.28

[0977] 8-(1-(5-氯-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

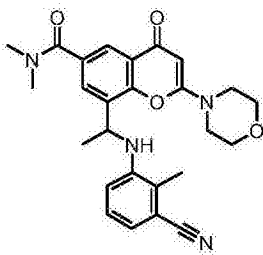


[0979] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使5-氯-2-甲基苯胺(0.098mL,0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg,0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(5-氯-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(56mg,58%)。质谱: $M+H^+$ 470。核磁共振光谱(DMSO d_6): 1.61(d,3H),2.21(s,3H),2.71(bs,3H),2.93(bs,3H),3.52-3.65(m,4H),3.70-3.80(m,4H),5.03-5.11(m,1H),5.55(d,1H),5.62(s,1H),6.19(d,1H),6.49(dd,1H),6.97(d,1H),7.62(d,1H),7.79(d,1H)。

[0980] 实施例3.29

[0981] 8-(1-(3-氰基-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0982]

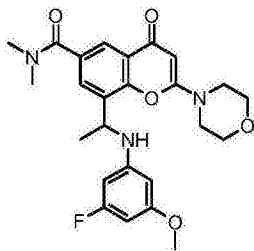


[0983] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氨基-2-甲基苄胺(108mg, 0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg, 0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-氰基-2-甲基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(52mg, 55%)。质谱: $M+H^+$ 461。核磁共振光谱(DMSO- d_6): 1.61(d, 3H), 2.45(s, 3H), 2.65(bs, 3H), 2.92(bs, 3H), 3.50-3.64(m, 4H), 3.70-3.79(m, 4H), 5.05-5.14(m, 1H), 5.61(s, 1H), 5.81(d, 1H), 6.46(d, 1H), 6.92(d, 1H), 7.02(dd, 1H), 7.56(d, 1H), 7.78(d, 1H)。

[0984] 实施例3.30

[0985] 8-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0986]

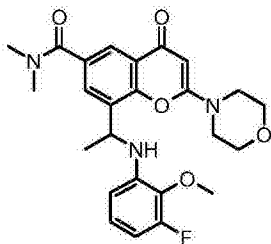


[0987] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氟-5-甲氧基苯胺(115mg, 0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-5-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg, 0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(60mg, 63%)。质谱: $M+H^+$ 470。核磁共振光谱(DMSO- d_6): 1.50(d, 3H), 2.74(bs, 3H), 2.94(bs, 3H), 3.50-3.63(m, 4H), 3.61(s, 3H), 3.68-3.79(m, 4H), 4.94-5.03(m, 1H), 5.60(s, 1H), 5.87(dd, 1H), 5.88(s, 1H), 5.93(ddd, 1H), 6.63(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.79(d, 1H)。

[0988] 实施例3.31

[0989] 8-(1-(3-氟-2-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[0990]

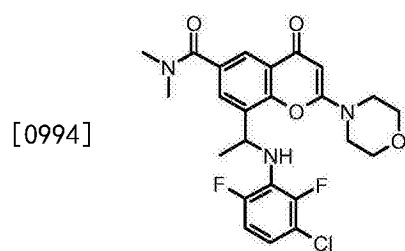


[0991] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氟-2-甲氧基苯胺(115mg, 0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg,

0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(57mg,60%)。质谱: $M+H^+$ 470。核磁共振光谱:(DMSO d_6):1.59(d,3H),2.70(bs,3H),2.93(bs,3H),3.50-3.63(m,4H),3.71-3.79(m,4H),3.83(s,3H),5.02-5.11(m,1H),5.60(s,1H),5.95(d,1H),6.11(d,1H),6.39(dd,1H),6.72(ddd,1H),7.59(d,1H),7.78(d,1H)。

[0992] 实施例3.32

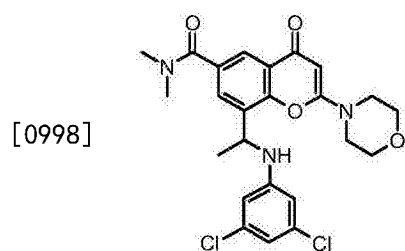
[0993] 8-(1-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[0995] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氯-2,6-二氟苯胺(133mg,0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg,0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(47mg,47%)。质谱: $M+H^+$ 492。核磁共振光谱:(DMSO d_6):1.56(d,3H),2.74(bs,3H),2.97(bs,3H),3.50-3.58(m,4H),3.70-3.80(m,4H),5.37-5.46(m,1H),5.57(s,1H),5.99(d,1H),6.81(ddd,1H),6.94(ddd,1H),7.72(d,1H),7.76(d,1H)。

[0996] 实施例3.33

[0997] 8-(1-(3,5-二氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

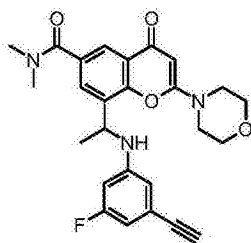


[0999] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3,5-二氯苯胺(132mg,0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg,0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3,5-二氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(75mg,75%)。质谱: $M+H^+$ 490。核磁共振光谱:(DMSO d_6):1.52(d,3H),2.75(bs,3H),2.95(bs,3H),3.51-3.63(m,4H),3.70-3.78(m,4H),5.01-5.09(m,1H),5.61(s,1H),6.50(s,2H),6.61(s,1H),6.91(d,1H),7.54(d,1H),7.81(d,1H)。

[1000] 实施例3.34

[1001] 8-(1-(3-乙炔基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1002]

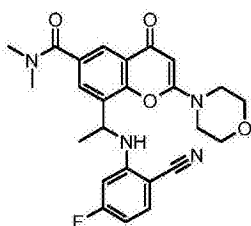


[1003] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-乙炔基-5-氟苯胺(165mg, 1.22mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg, 0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-乙炔基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(80mg, 56%)。质谱: $M+H^+$ 464。核磁共振光谱:(DMSO- d_6): 1.52(d, 3H), 2.72(bs, 3H), 2.94(bs, 3H), 3.50-3.63(m, 4H), 3.69-3.78(m, 4H), 4.12(s, 1H), 4.98-5.07(m, 1H), 5.66(s, 1H), 6.31(d, 1H), 6.40(d, 1H), 6.46(s, 1H), 6.81(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.80(d, 1H)。

[1004] 实施例3.35

[1005] 8-(1-(2-氰基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1006]

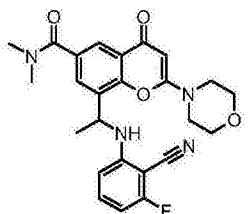


[1007] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使2-氨基-4-氟苄腈(111mg, 0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg, 0.20mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(2-氰基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(40mg, 42%)。质谱: $M+H^+$ 465。核磁共振光谱:(DMSO- d_6): 1.62(d, 3H), 2.76(bs, 3H), 2.96(bs, 3H), 3.49-3.64(m, 4H), 3.67-3.79(m, 4H), 5.12-5.22(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.35(dd, 1H), 6.52(ddd, 1H), 6.88(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.68(d, 1H), 7.82(d, 1H)。

[1008] 实施例3.36

[1009] 8-(1-(2-氰基-3-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1010]



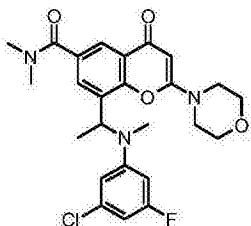
[1011] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使2-氨基-6-氟苄腈(111mg, 0.82mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(100mg, 0.20mmol)反应。

[1012] 在硅胶上用含0至10%甲醇的DCM洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。蒸发溶剂至干。所得油从醋酸乙酯中结晶以给出白色固体状的8-(1-(2-氰基-3-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(45.0mg, 64.3%)。质谱: $M+H^+$ 465。核磁共振光谱:(DMSO d_6): 1.61(d, 3H), 2.74(bs, 3H), 2.95(bs, 3H), 3.49-3.62(m, 4H), 3.69-3.77(m, 4H), 5.17-5.26(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.33(d, 1H), 6.56(dd, 1H), 6.99(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.69(d, 1H), 7.81(d, 1H)。

[1013] 实施例3.37

[1014] 8-(1-((3-氯-5-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1015]

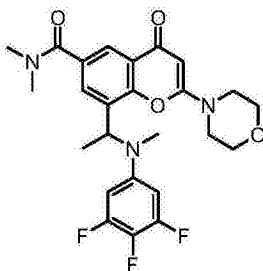


[1016] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3-氯-5-氟-N-甲基苯胺(195mg, 1.22mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(150mg, 0.31mmol)反应,以给出白色固体状的8-(1-(3-氯-5-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(38mg, 25%)。质谱: $M+H^+$ 488。核磁共振光谱(DMSO d_6): 1.55(d, 3H), 2.61(s, 3H), 2.93(bs, 3H), 3.01(bs, 3H), 3.20-3.27(m, 2H), 3.33-3.37(m部分被H₂O遮盖, 2H), 3.42-3.48(m, 2H), 3.49-3.55(m, 2H), 5.55(s, 1H), 5.61(q, 1H), 6.61(d, 1H), 6.66(d, 1H), 6.75(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.89(d, 1H)。

[1017] 实施例3.38

[1018] N,N-二甲基-8-(1-(甲基(3,4,5-三氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1019]



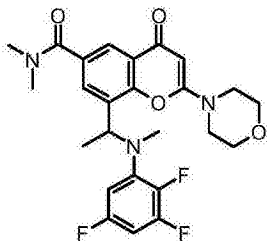
[1020] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使3,4,5-三氟-N-甲基苯胺(197mg, 1.22mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(150mg, 0.31mmol)反应,以给出白色固体状的N,N-二甲基-8-(1-(甲基(3,4,5-三氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(54.0mg, 36.1%)。质谱: $M+H^+$ 490。核磁共振光谱(DMSO d_6): 1.54(d, 3H), 2.62(s, 3H), 2.91(bs, 3H), 3.00(bs, 3H), 3.24-3.31(m, 部分被H₂O遮盖, 2H), 3.33-3.42(m, 部分被H₂O遮盖, 2H), 3.45-3.52(m, 2H), 3.52-3.60(m, 2H), 5.55q, 1H), 5.56(s, 1H), 6.73(d, 1H), 6.75(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.89(d, 1H)。

[1021] 实施例3.39

[1022] N,N-二甲基-8-(1-(甲基(2,3,5-三氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色

烯-6-甲酰胺

[1023]



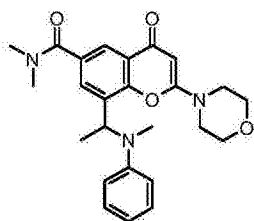
[1024] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使2,3,5-三氟-N-甲基苯胺(197mg, 1.22mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(150mg, 0.31mmol)反应,以给出白色固体状的N,N-二甲基-8-(1-(甲基(2,3,5-三氟苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(12mg, 8%)。质谱: $M+H^+$ 490。

[1025] 核磁共振光谱(DMSO- d_6): 1.63(d, 3H), 2.67(s, 3H), 2.92(bs, 3H), 3.02(bs, 3H), 3.18-3.26(m, 2H), 3.22-3.37(m, 部分被H₂O遮盖, 2H), 3.49-3.56(m, 2H), 3.56-3.63(m, 2H), 5.38(q, 1H), 5.53(s, 1H), 6.68-6.75(m, 1H), 6.88-6.96(m, 1H), 7.78(d, 1H), 7.86(d, 1H)。

[1026] 实施例3.40

[1027] N,N-二甲基-8-(1-(甲基(苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1028]

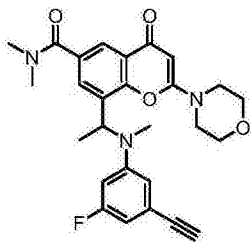


[1029] 使用类似于实施例3.03中所述的程序使N-甲基苯胺(153mg, 1.43mmol)与8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(175mg, 0.36mmol)反应,以给出白色固体状的N,N-二甲基-8-(1-(甲基(苯基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(57mg, 37%)。质谱: $M+H^+$ 436。核磁共振光谱(DMSO- d_6): 1.57(d, 3H), 2.65(s, 3H), 2.90(bs, 3H), 3.00(bs, 3H), 3.16-3.22(m, 2H), 3.23-3.31(m, 部分被H₂O遮盖, 2H), 3.36-3.42(m, 2H), 3.42-3.49(m, 2H), 5.52(s, 1H), 5.55(q, 1H), 6.66(t, 1H), 6.84(d, 2H), 7.19(t, 2H), 7.67(d, 1H), 7.87(d, 1H)。

[1030] 实施例3.41

[1031] 8-(1-((3-乙炔基-5-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

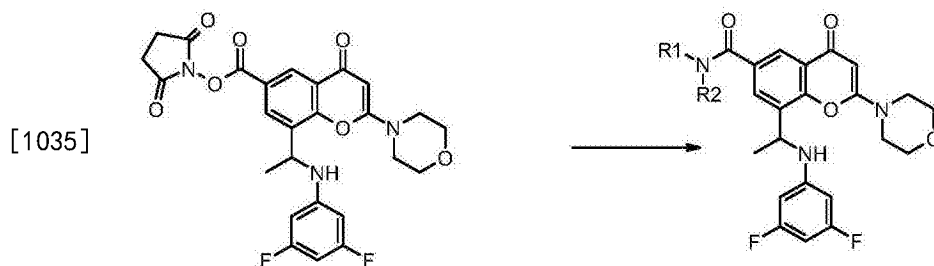
[1032]



[1033] 在50℃将8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

(185mg, 0.37mmol)、N,N-二乙基苯胺(174 μ l, 1.10mmol)和3-乙炔基-5-氟-N-甲基苯胺(60mg, 0.40mmol)在DMF(1043 μ l)中的体系搅拌2天。使用类似于实施例3.03中所述的程序进行纯化以便给出白色固体状的8-(1-((3-乙炔基-5-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(60mg, 34%)。质谱: $M+H^+$ 478。核磁共振光谱(DMSO-d₆): 1.55(d, 3H), 2.62(s, 3H), 2.92(bs, 3H), 3.01(bs, 3H), 3.18-3.27(m, 2H), 3.28-3.33(m, 部分被H₂O遮盖, 2H), 3.40-3.48(m, 2H), 3.48-3.57(m, 2H), 4.21(s, 1H), 5.54(q, 1H), 5.62(s, 1H), 6.52(d, 1H), 6.73(d, 1H), 6.80(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.89(d, 1H)。

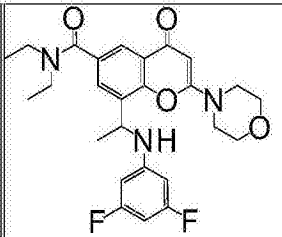
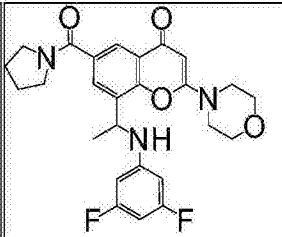
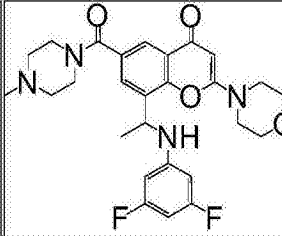
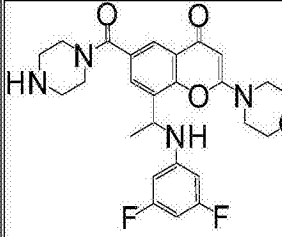
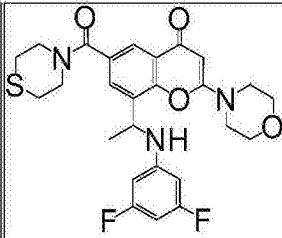
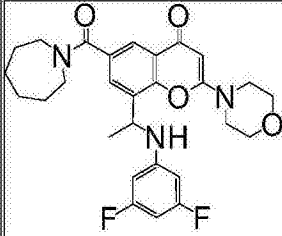
[1034] 实施例4.0-4.26



[1036] 将0.17mmol以上制备的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的溶液引入26个试管中,每一个试管含有用于各实施例化合物的适当的胺(0.51mmol)(如表II中以“试剂名称”命名的栏中显示的)。所得溶液在35℃下搅拌2h、浓缩至干并用DMF(1.5mL)稀释。使用Waters X-Bridge反相柱(C-18,5微米氧化硅,直径为19mm,长度为100mm,流速为40mL/分钟)和极性逐渐减小的水(含有0.2%碳酸铵)和乙腈的混合物作为洗脱剂,通过制备型HPLC纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供所需的产物。

[1037] 表II

[1038]

实施例	结构	试剂名称	产物	产物质量 (mg)	得率 %	MH+
4.01		二乙胺	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-N,N-二 乙基-2-吗啉代-4-氧 代-4H-色烯-6-甲酰 胺	46	56.2	486
4.02		吡咯烷	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-2-吗啉 代-6-(吡咯烷-1-羰 基)-4H-色烯-4-酮	54	65.1	484
4.03		1-甲基哌嗪	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-6-(4-甲 基哌嗪-1-羰基)-2-吗 啉代-4H-色烯-4-酮	60	68.3	513
4.04		哌嗪-1-甲酸叔 丁酯 (2步)	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-2-吗啉 代-6-(哌嗪-1-羰 基)-4H-色烯-4-酮	39	46.0	499
4.05		硫代吗啉	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-2-吗啉 代-6-(硫代吗啉-4-羰 基)-4H-色烯-4-酮	52	58.6	516
4.06		氮杂环庚烷	6-(氮杂环丁烷-1-羰 基)-8-(1-(3,5-二氟苯 基氨基)乙基)-2-吗 啉代-4H-色烯-4-酮	56	64.1	512

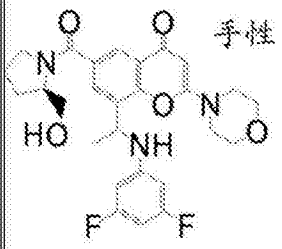
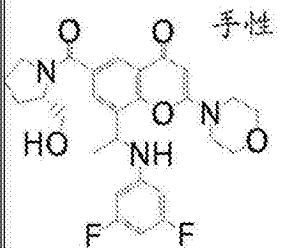
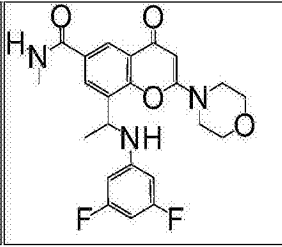
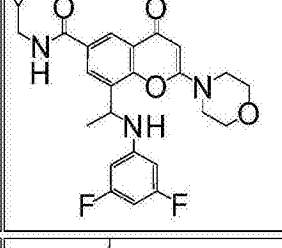
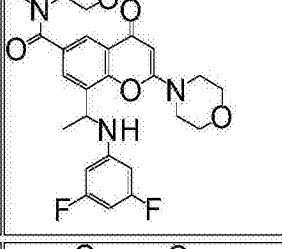
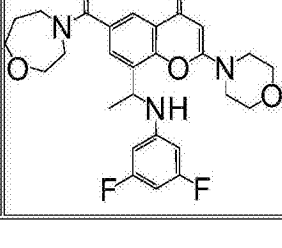
[1039]

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

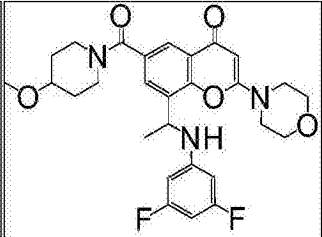
[1040]

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

[1041]

4.20		(R)-吡咯烷-2-基 甲醇	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙 基)-6-((R)-2-(羟基甲 基)吡咯烷-1-羧 基)-2-吗啉代-4H-色 烯-4-酮	53	60.7	514
4.21		(S)-吡咯烷-2-基 甲醇	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙 基)-6-((S)-2-(羟基甲 基)吡咯烷-1-羧 基)-2-吗啉代-4H-色 烯-4-酮	52	59.3	514
4.22		甲胺	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-N-甲基 -2-吗啉代-4-氧代 -4H-色烯-6-甲酰胺	22	29.5	444
4.23		环丙基甲胺	N-(环丙基甲 基)-8-(1-(3,5-二氟苯 基氨基)乙基)-2-吗 啉代-4-氧代-4H-色 烯-6-甲酰胺	53	63.8	484
4.24		2-甲氧基-N-甲 基乙胺	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-N-(2-甲 氧基乙基)-N-甲基 -2-吗啉代-4-氧代 -4H-色烯-6-甲酰胺	53	62.4	502
4.25		1,4-氧杂氮杂环 庚烷盐酸盐	8-(1-(3,5-二氟苯基 氨基)乙基)-2-吗啉 代-6-(1,4-氧杂氮杂 环庚烷-4-羧基)-4H- 色烯-4-酮	49	56.3	514

[1042]

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

[1043] 注意;以下给出这些产物的进一步的表征数据。

[1044] 实施例4.01:核磁共振光谱:在353°K下的(DMSO_d₆):1.01(t,6H),1.56(d,3H),3.25(bs,4H),3.52-3.65(m,4H),3.73-3.81(m,4H),4.98-5.06(m,1H),5.55(s,1H),6.11-6.22(m,3H),6.72(d,1H),7.54(d,1H),7.78(d,1H)。

[1045] 实施例4.02:核磁共振光谱:在323°K下的(DMSO_d₆):1.52(d,3H),1.66-1.78(m,2H),1.78-1.91(m,2H),3.07-3.23(m,2H),3.37-3.49(m,部分被H₂O遮盖,2H),3.51-3.64(m,4H),3.69-3.81(m,4H),4.98-5.08(m,1H),5.61(s,1H),6.16(dd,2H),6.24(ddd,1H),6.97(d,1H),7.67(d,1H),7.93(d,1H)。

[1046] 实施例4.03:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.52(d,3H),1.93(bs,1H),2.08(bs,1H),2.14(s,3H),2.41(bs,2H),3.05(bs,2H),3.50-3.64(m,5H),3.68(bs,1H),3.72-3.80(ms,4H),4.98-5.06(m,1H),5.62(s,1H),6.15(dd,2H),6.25(ddd,1H),6.98(d,1H),7.46(d,1H),7.78(d,1H)。

[1047] 实施例4.04:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.52(d,3H),2.43(bs,2H),2.69(bs,2H),3.00(bs,2H),3.46(bs,部分被H₂O遮盖,2H),3.50-3.65(m,5H),3.70-3.79(m,4H),4.97-5.05(m,1H),5.61(s,1H),6.14(dd,2H),6.24(ddd,1H),6.98(d,1H),7.47(d,1H),7.78(d,1H)。

[1048] 按照如下除去羧酸叔丁酯保护基:用10%柠檬酸溶液(pH~4)和水洗涤原始溶液,经硫酸镁干燥并浓缩。加入HCl(4N于二氧六环中;1066μl,4.27mmol),将混合物在室温下搅拌30分钟。在真空下除去挥发性物质,将残留物溶解至含10%甲醇氨的DCM(5mL)中。通过过滤除去不溶物,浓缩滤液,如上所述通过制备型HPLC纯化粗制产物。

[1049] 实施例4.05:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.52(d,3H),2.32(bs,2H),2.66(bs,2H),3.45(bs,部分被H₂O遮盖,1H),3.50-3.64(m,5H),3.68(bs,1H),3.70-3.81(m,4H),3.96(bs,1H),4.96-5.06(m,1H),5.61(s,1H),6.14(dd,2H),6.25(ddd,1H),6.96(d,1H),7.51(d,1H),7.80(d,1H)。

[1050] 实施例4.06:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.11-1.22(m,1H),1.22-1.32(m,1H),1.32-1.43(m,2H),1.44-1.55(m,2H),1.52(d,3H),1.62-1.73(m,2H),3.03-3.12(m,2H),3.37-3.45(m,部分被H₂O遮盖,1H),3.51-3.70(m,5H),3.71-3.79(m,4H),4.97-5.06(m,1H),5.61(s,1H),6.14(dd,2H),6.23(ddd,1H),6.98(d,1H),7.45(d,1H),7.73(d,1H)。

[1051] 实施例4.07:核磁共振光谱:在323°K下的(DMSO_d₆):1.54(d,3H),2.90(bs,3H),3.20(bs,部分被H₂O遮盖,2H),3.47(bs,2H),3.51-3.64(m,4H),3.71-3.79(m,4H),4.61(bs,1H),4.97-5.05(m,1H),5.58(s,1H),6.15(dd,2H),6.20(ddd,1H),6.83(d,1H),7.58(d,1H),7.84(d,1H)。

[1052] 实施例4.08:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.51(d,3H),2.17-2.28(m,2H),3.49-3.64(m,4H),3.70-3.79(m,4H),3.97-4.09(m,2H),4.09-4.20(m,2H),4.97-5.06(m,1H),5.62(s,1H),6.15(dd,2H),6.23(ddd,1H),7.04(d,1H),7.79(d,1H),8.03(d,1H)。

[1053] 实施例4.09:核磁共振光谱:在323°K下的(DMSO_d₆):1.27(bs,2H),1.54(d,3H),1.64(bs,2H),3.04(bs,2H),3.49(bs,1H),3.52-3.62(m,4H),3.63(bs,1H),3.66-3.74(bs,1H),3.72-3.80(m,4H),4.66(d,1H),4.97-5.05(m,1H),5.58(s,1H),6.15(dd,2H),6.20(ddd,1H),6.86(d,1H),7.53(d,1H),7.80(d,1H)。

[1054] 实施例4.10:核磁共振光谱:在323°K下的(DMSO_d₆):1.39(bs,4H),1.54(d,3H),1.54-4.64(m,2H),3.31(bs,部分被H₂O遮盖,4H),3.49-3.66(m,4H),3.68-3.84(m,4H),4.96-5.07(m,1H),5.58(s,1H),6.14(dd,2H),6.20(ddd,1H),6.86(d,1H),7.52(d,1H),7.79(d,1H)。

[1055] 实施例4.11:核磁共振光谱:在323°K下的(DMSO_d₆):0.96(bs,3H),1.54(d,3H),2.85(bs,3H),3.23(bs,部分被H₂O遮盖,2H),3.51-3.65(m,4H),3.75-3.82(m,4H),4.97-5.06(m,1H),5.58(s,1H),6.15(dd,2H),6.20(ddd,1H),6.86(d,1H),7.54(s,1H),7.79(d,1H)。

[1056] 实施例4.12:核磁共振光谱:在323°K下的(DMSO_d₆):1.53(d,3H),3.51-3.64(m,4H),3.71-3.80(m,4H),3.84(bs,2H),4.19-4.32(m,2H),4.43-4.52(m,1H),4.97-5.06(m,1H),5.59(s,1H),5.63(d,1H),6.16(dd,2H),6.20(ddd,1H),6.92(d,1H),7.80(s,1H),8.05(d,1H)。

[1057] 实施例4.13:核磁共振光谱:在323°K下的(DMSO_d₆):1.53(d,3H),3.52-3.66(m,4H),3.71-3.82(m,4H),4.04-4.24(m,2H),4.29-4.51(m,2H),4.98-5.09(m,1H),5.39(ddd,1H),5.59(s,1H),6.17(dd,2H),6.20(ddd,1H),6.91(d,1H),7.81(s,1H),8.06(d,1H)。

[1058] 实施例4.14:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.53(d,3H),3.27-3.33(m,2H),3.47-3.52(m,2H),3.52-3.63(m,4H),3.70-3.79(m,4H),4.73(t,1H),4.96-5.04(m,1H),5.62(s,1H),6.15(dd,2H),6.22(ddd,1H),7.03(d,1H),8.08(s,1H),8.38(d,1H),8.69(t,1H)。

[1059] 实施例4.15:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.52(d,3H),3.26(s,3H),3.35-3.42(m,部分被H₂O遮盖,2H),3.42-3.48(m,2H),3.50-3.64(m,4H),3.70-3.79(m,4H),4.96-5.05(m,1H),5.62(s,1H),6.14(dd,2H),6.22(ddd,1H),7.03(d,1H),8.07(s,1H),8.37(d,1H),8.78(t,1H)。

[1060] 实施例4.16:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)0.88(t,3H),1.47-1.58(m,2H),1.52(d,3H),3.13-3.24(m,2H),3.50-3.64(m,4H),3.70-3.79(m,4H),4.96-5.05(m,1H),5.62(s,1H),6.14(dd,2H),6.22(ddd,1H),7.03(d,1H),8.07(s,1H),8.36(d,1H),8.73(t,1H)。

[1061] 实施例4.17:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.11(t,3H),1.51(d,3H),3.21-3.30(m,2H),3.50-3.64(m,4H),3.69-3.80(m,4H),4.96-5.04(m,1H),5.62(s,1H),6.14(dd,2H),6.22(ddd,1H),7.03(d,1H),8.07(s,1H),8.35(d,1H),8.74(t,1H)。

[1062] 实施例4.18:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.52(d,3H),3.48-3.64(m,6H),3.70-3.78(m,4H),4.53(dt,2H),4.96-5.04(m,1H),5.62(s,1H),6.14(dd,2H),6.22(ddd,1H),7.03(d,1H),8.09(d,1H),8.39(d,1H),8.96(t,1H)。

[1063] 实施例4.19:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.52(d,3H),1.70-1.79(m,2H),3.23(s,3H),3.24-3.30(m,2H),3.36-3.42(m,部分被H₂O遮盖,2H),3.50-3.63(m,4H),3.71-3.78(m,4H),4.96-5.04(m,1H),5.62(s,1H),6.14(dd,2H),6.22(ddd,1H),7.03(d,1H),8.06(d,1H),8.35(d,1H),8.73(t,1H)。

[1064] 实施例4.20:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.54(d,3H),1.56-1.98(m,4H),2.75-3.47(m,2H),3.48-3.65(m,6H),3.68-3.82(m,4H),4.11(bs,1H),4.76-4.86(m,1H),4.95-5.07(m,1H),5.61(s,1H),6.15(dd,2H),6.23(ddd,1H),6.93-7.02(m,1H)7.64(s,0.5H),7.68(s,0.5H),7.95(s,1H)。

[1065] 实施例4.21:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.54(d,3H),1.56-1.98(m,4H),2.75-3.47(m,2H),3.48-3.65(m,6H),3.68-3.82(m,4H),4.11(bs,1H),4.76-4.86(m,1H),4.95-5.07(m,1H),5.61(s,1H),6.15(dd,2H),6.23(ddd,1H),6.93-7.02(m,1H)7.64(s,0.5H),7.68(s,0.5H),7.95(s,1H)。

[1066] 实施例4.22:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)1.51(d,3H),1.75(d,3H),3.51-3.62(m,4H),3.71-3.78(m,4H),4.96-5.04(m,1H),5.61(s,1H),6.14(dd,2H),6.22(ddd,1H),7.03(d,1H),8.07(d,1H),8.33(d,1H),8.67(q,1H)。

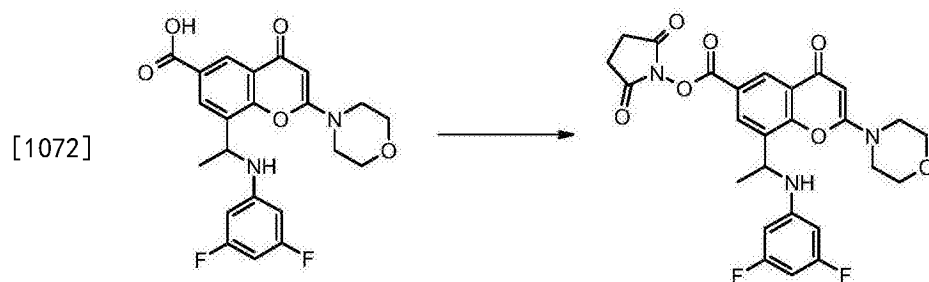
[1067] 实施例4.23:核磁共振光谱:(DMSO_d₆)0.18-0.27(m,2H),0.39-0.48(m,2H),0.98-1.08(m,1H),1.51(d,3H),3.08-3.16(m,2H),3.51-3.64(m,4H),3.71-3.80(m,4H),4.97-5.06(m,1H),5.63(s,1H),6.15(dd,2H),6.23(ddd,1H),7.05(d,1H),8.09(d,1H),8.38(d,1H),8.86(t,1H)。

[1068] 实施例4.24:核磁共振光谱:在323°K下的(DMSO_d₆):1.52(d,3H),2.89(s,3H),3.02-3.50(m,部分被H₂O遮盖,7H),3.50-3.68(m,4H),3.71-3.80(m,4H),5.01(bs,1H),5.63(s,1H),6.14(dd,2H),6.23(ddd,1H),6.98(d,1H),7.52(d,1H),7.78(d,1H)。

[1069] 实施例4.25:核磁共振光谱:在323°K下的(DMSO_d₆):1.43(bs,2H),1.55(d,3H),1.87(bs,1H),3.27-3.89(m,15H),4.97-5.06(m,1H),5.59(s,1H),6.15(dd,2H),6.21(ddd,1H),6.87(d,1H),7.54(d,1H),7.80(d,1H)。

[1070] 实施例4.26:核磁共振光谱:在323°K下的(DMSO_d₆):1.34(bs,2H),1.51(d,3H),1.72(bs,2H),3.08(bs,2H),3.25(s,3H),3.36-3.44(m,1H),(m,4H),3.67(bs,2H),3.69-3.82(m,4H),4.97-5.07(m,1H),5.58(s,1H),6.15(dd,2H),6.21(ddd,1H),6.86(d,1H),7.52(d,1H),7.80(d,1H)。

[1071] 按照如下制备用作制备实施例4.01-4.26的化合物的原料的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸2,5-二氧化吡咯烷-1-基酯:-



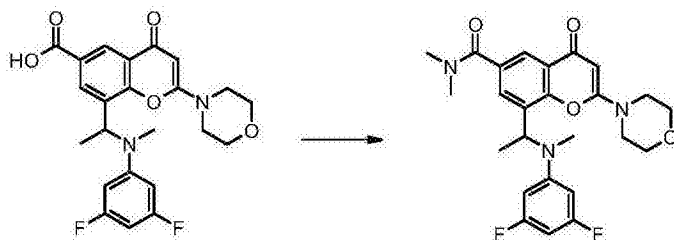
[1073] 在室温下将TSTU(2.098g,6.97mmol)加入8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(使用类似于实施例2.00中关于合成8-(1-(3-氯-2-氟苯基

氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸所述的程序来制备;2.5g,3.49mmol)和DIPEA(1.214mL,6.97mmol)在DCM(25mL)中的体系中。将所得溶液搅拌2h。该中间体的溶液原样用于下一步骤。

[1074] 实施例5.0

[1075] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

[1076]



[1077] 在RT下将2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(2.134g,7.09mmol)一次加入8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(2.1g,4.73mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.646mL,9.45mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中并于RT下搅拌90分钟。然后加入二甲胺(4.73mL,9.45mmol),在RT下将反应混合物搅拌30分钟。加入水和DCM,有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩。在硅胶上用DCM/MeCN(1:1)、随后用含0至10%MeOH的DCM洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干以提供泡沫,使该泡沫从醋酸乙酯(10mL)中结晶。加入乙醚(10mL)以完成结晶,通过过滤收集白色固体并将其干燥以给出8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(1.65g,74%)。质谱: $M+H^+$ 472。核磁共振光谱(DMSO- d_6):1.55(d,3H),2.63(s,3H),2.92(bs,3H),3.01(bs,3H),3.21-3.29(m,2H),3.31-3.39(m,部分被H₂O遮盖,2H),3.41-3.49(m,2H),3.49-3.57(m,2H),5.55(s,1H),5.58(q,1H),6.40(t,1H),6.53(d,2H),7.70(d,1H),7.89(d,1H)。

[1078] 使用以下条件、通过手性制备型HPLC拆分该外消旋化合物:

[1079]

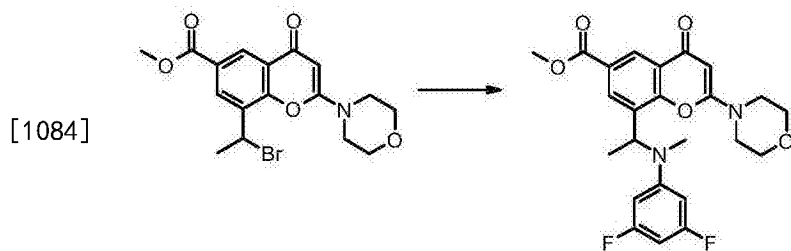
柱子	Chiralpak IA;21×250mm,5 μ
洗脱液	CO ₂ /MeOH 75:25
炉温	40℃
流量	60mL/min
波长	220nm
样品浓度	50mg/mL于MeOH中
进样量	50mg

[1080] 使用以上条件分离1.5g外消旋体以给出:

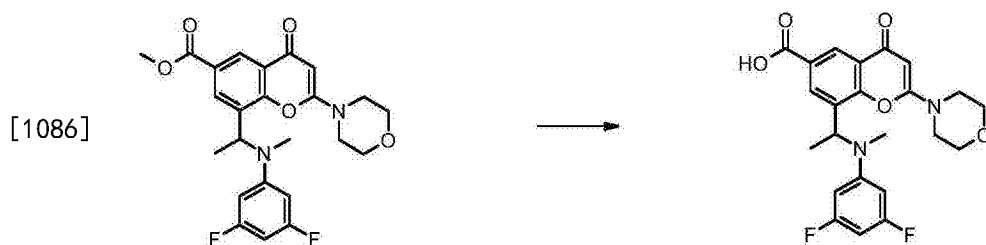
[1081] 第一洗脱对映体0.7g(ee>98%)(实施例5.0a)[α]_{D²⁰}:+5°,于MeCN中

[1082] 第二洗脱对映体0.7g(ee>98%)(实施例5.0b)[α]_{D²⁰}:-5°,于MeCN中

[1083] 按照如下制备用作原料的8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸:-



[1085] 将碘化钾(1.521g, 9.16mmol)加入8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(3.3g, 8.33mmol, 如实施例2.00中所述)和3,5-二氟-N-甲基苯胺(3.58g, 24.99mmol)在 CHCl_3 (16mL)和MeOH(4mL)中的悬浮液中。在RT下搅拌混合物度过周末。将反应混合物浓缩至干,用二乙醚研磨所得深色的油以给出固体(通过过滤收集该固体)。将该固体悬浮在水中并用2N NaOH将pH调节至6-7。过滤该粗制产物并用乙醚洗涤,干燥,在硅胶上用含0至10%MeOH的DCM洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干以提供白色固体状的8-(1-(3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(3.1g, 81%)。质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 459。



[1087] 将2N NaOH(6.54mL, 13.1mmol)滴加至8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(3g, 6.54mmol)在THF(30mL)/MeOH(30mL)中的搅拌悬浮液中。在RT下将所得溶液搅拌过夜。用水稀释反应混合物,用2M HCl水溶液将pH调节至3。除去溶剂,通过过滤收集白色沉淀、用水洗涤并干燥,然后用醋酸乙酯和乙醚洗涤以提供8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(2.5g, 86%),其使用时不再进一步纯化。质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 445。

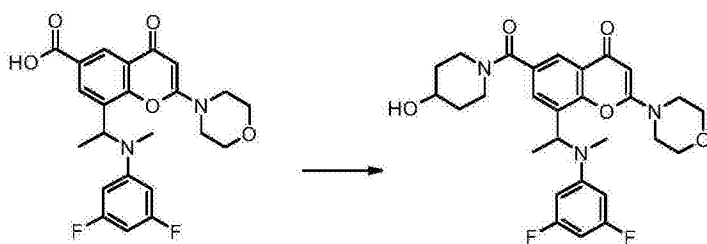
[1088] 还可以使用以下替代的方法来制备实施例5.0a的化合物:

[1089] 在 -60°C 和氩气下将双(三甲基硅基)氨基锂(1N, 在THF中)(26.2mL, 26.23mmol)加入8-(1-((3,5-二氟苯基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(6g, 13.12mmol, 如实施例3.06b中所述的制备; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -122.6^\circ$ 于EtOH中)溶解在无水THF(60mL)中的搅拌溶液中。通过15分钟的时间段使浅红色的溶液升温至 -10°C ,然后冷却至 -60°C ,之后加入硫酸二甲酯(2.482mL, 26.23mmol)。使所得浅黄色的溶液升温至 0°C 并搅拌15分钟。将反应混合物再冷却至 -10°C ,之后加入饱和的 NH_4Cl 水溶液(30mL),随后用DCM提取。在硅胶上用含0至15%EtOH的DCM/醋酸乙酯(1/1)、随后用含15%EtOH的DCM洗脱以通过急骤层析纯化该粗制产物(7g)。将溶剂蒸发至干以提供灰白色泡沫状的所述化合物(4.2g, 8.91mmol, 67.9%)。

[1090] 实施例5.01

[1091] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮

[1092]

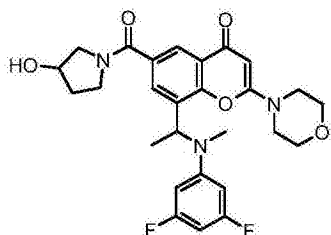


[1093] 将2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(113mg, 0.35mmol)加入8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(130mg, 0.29mmol)、4-甲基吗啉(0.080mL, 0.73mmol)和哌啶-4-醇(36mg, 0.35mmol)溶解在NMP(1.2mL)中的搅拌溶液中。在23℃下将所得溶液搅拌2h。使用Waters SunFire系统通过制备型HPLC纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发、用乙醚研磨并干燥以提供白色固体状的8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(90mg, 58%)。质谱: $M+H^+$ 528。核磁共振光谱(在323°K下的DMSO d_6): 1.38(bs, 2H), 1.57(d, 3H), 1.75(bs, 2H), 2.66(s, 3H), 3.23-3.30(m, 2H), 3.30-3.38(m, 2H), 3.61(m, 4H), 3.65(bs, 4H), 3.71-3.79(m, 1H), 4.66(d, 1H), 5.52(s, 1H), 5.54(q, 1H), 6.36(t, 1H), 6.50(d, 2H), 7.62(d, 1H), 7.87(d, 1H)。

[1094] 实施例5.02

[1095] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮

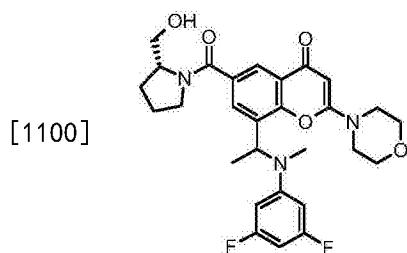
[1096]



[1097] 使用类似于实施例5.01中所述的程序制备该化合物。使用吡咯烷-3-醇(0.028mL, 0.35mmol)代替哌啶-4-醇以给出白色固体状的8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(80mg, 53%)。质谱: $M+H^+$ 514。核磁共振光谱(在323°K下的DMSO d_6): 1.57(d, 3H), 1.82(bs, 1H), 1.96(bs, 1H), 2.63(s, 1.5H), 2.65(s, 1.5H), 3.22-3.62(m, 12H), 4.25(bs, 0.5H), 4.33(bs, 0.5H), 4.86(bs, 0.5H), 4.92(bs, 0.5H), 5.51(s, 1H), 5.56(q, 1H), 6.36(t, 1H), 6.51(d, 2H), 7.76(d, 0.5H), 7.78(bs, 0.5H), 8.02(bs, 1H)。

[1098] 实施例5.03

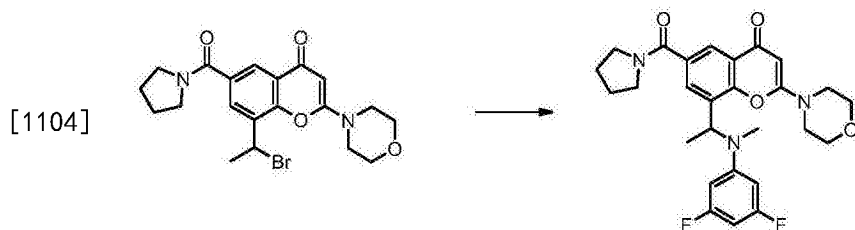
[1099] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-((R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮



[1101] 使用类似于实施例5.01中所述的程序制备该化合物。使用(R)-吡咯烷-2-基甲醇(0.035mL,0.35mmol)代替哌啶-4-醇以给出白色固体状的8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-((R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(81mg,53%)。质谱: $M+H^+$ 528。核磁共振光谱(在323°K下的DMSO d_6):1.57(d,3H),1.72(bs,1H),1.83-2.01(m,3H),2.61(s,1.5H),2.65(s,1.5H),3.22-3.68(m,12H),4.17(bs,1H),4.68(bs,1H),5.51(s,0.5H),5.52(s,0.5H),5.53-5.60(m,1H),6.36(t,1H),6.47-6.55(m,2H),6.74(s,0.5H),6.78(s,0.5H),8.01(bs,1H)。

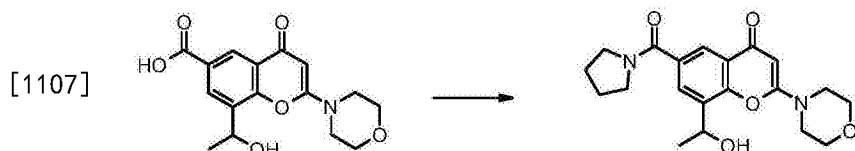
[1102] 实施例6.0

[1103] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮



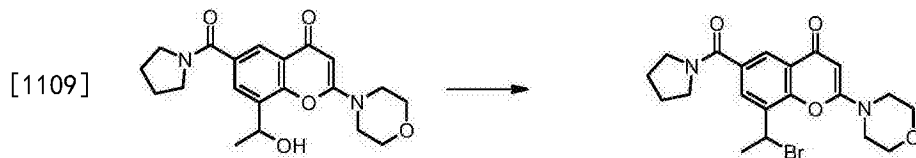
[1105] 在20℃下将3,5-二氟-N-甲基苯胺(222mg,1.55mmol)、8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮氢溴酸盐(200mg,0.39mmol)和碘化钾(64.3mg,0.39mmol)在CHCl₃(0.8mL)和MeOH(0.2mL)中的体系搅拌25h。将反应混合物浓缩至干,用DCM(30mL)稀释,用水、盐水洗涤并经硫酸镁干燥并浓缩以提供粗制产物。在硅胶上用含2至4%MeOH的DCM洗脱以通过急骤层析进行纯化。将溶剂蒸发至干以提供泡沫,将泡沫溶解在乙腈-水中并在真空下浓缩以给出白色固体状的8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮(115mg,60%)。质谱: $M+H^+$ 498。核磁共振光谱(DMSO d_6):1.56(d,3H),1.78-1.93(m,4H),2.62(s,3H),3.23-3.29(m,2H),3.35-3.56(m,10H),5.55(s,1H),5.59(q,1H),6.40(t,1H),6.53(d,2H),7.79(d,1H),8.01(d,1H)。

[1106] 按照如下制备用作原料的8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮氢溴酸盐:-



[1108] 在氮气下将25℃的2-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(3.34g,11.09mmol)分几部分加入8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(1.77g,5.54mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(2.028mL,11.64mmol)悬浮在DCM(15mL)

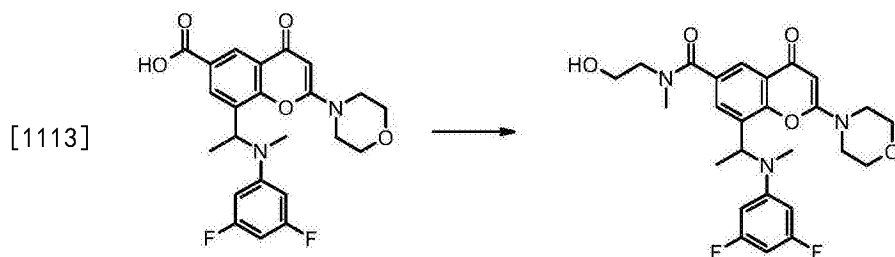
中的体系中。在25℃下将所得混合物搅拌5h。然后将吡咯烷(1.388mL, 16.63mmol)加入混合物中,在25℃将所得混合物搅拌过夜。将混合物倾倒入硅胶柱上并用含2-7%甲醇氨(7N)的DCM洗脱以通过急骤层析纯化混合物。将溶剂蒸发至干,残留物在醋酸乙酯(10mL)中研磨、通过过滤收集并干燥以便提供米色固体状的8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮(1.66g, 80%)。质谱: $M+H^+$ 373。



[1110] 在氮气下将10℃的三溴化磷(0.491mL, 5.22mmol)在1,2-二氯乙烷(4mL)中的溶液滴加入8-(1-羟基乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮(1.62g, 4.35mmol)悬浮在1,2-二氯乙烷(18mL)中的体系中。在50℃下将所得悬浮液搅拌1h。在搅拌下使反应混合物冷却至RT并用二乙醚(18mL)稀释。通过过滤收集沉淀物、用二乙醚洗涤并干燥至恒重以提供白色固体状的8-(1-溴乙基)-2-吗啉代-6-(吡咯烷-1-羰基)-4H-色烯-4-酮(2.45g, 100%)氢溴酸盐,其使用时不再进一步纯化。核磁共振光谱(DMSO- d_6): 1.79-1.93(m, 4H), 2.11(d, 3H), 3.37-3.44(m, 2H), 3.46-3.53(m, 2H), 3.57-3.70(m, 4H), 3.73-3.80(m, 4H), 5.66(s, 1H), 5.92(q, 1H), 7.99-8.03(m, 2H)。

[1111] 实施例7.0

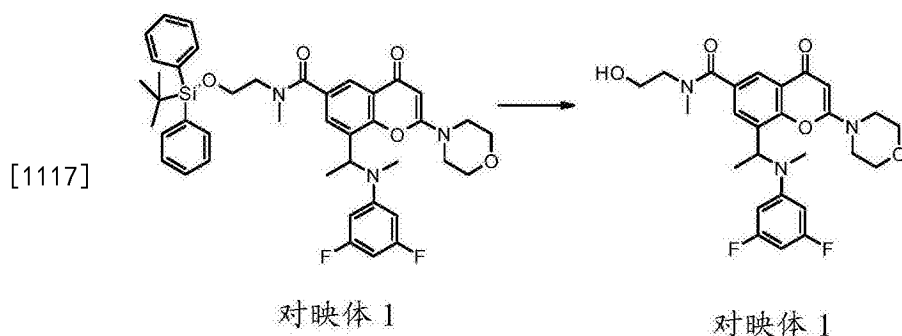
[1112] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[1114] 将TBTU(108mg, 0.34mmol)一次加入8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(125mg, 0.28mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.103mL, 0.59mmol)和2-(甲基氨基)乙醇(0.027mL, 0.34mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中。在RT下将所得溶液搅拌2h。过滤反应混合物,使用反相柱(C-18, 5微米氧化硅,直径为19mm,长度为100mm,流速为40mL/分钟)和极性逐渐减小的水(含有0.2%碳酸铵)和乙腈的混合物作为洗脱剂,通过制备型HPLC纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供灰白色固体状的8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(90mg, 64%)。质谱: $M+H^+$ 502。核磁共振光谱(在323°K下的DMSO- d_6): 1.58(d, 3H), 2.65(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.23-3.40(m, 5H), 3.4-3.71(m, 7H), 4.74(bs, 1H), 5.52(s, 1H), 5.57(q, 1H), 6.38(t, 1H), 6.53(d, 2H), 7.74(bs, 1H), 7.93(s, 1H)。

[1115] 实施例7.0a:

[1116] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(对映体1)



[1118] 在RT和氮气下将四丁基氟化铵(0.568mL, 0.57mmol)加入N-(2-(叔丁基二苯基硅氧基)乙基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺对映体1(210mg, 0.28mmol)溶解在THF(2mL)中的搅拌溶液中, 所得溶液搅拌16h。将混合物蒸发至干, 用DCM稀释并用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥、过滤并浓缩。在硅胶上用含5至10% MeOH的DCM洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干, 在乙醚/戊烷中研磨胶状物, 通过过滤收集固体并干燥, 以给出白色固体状的8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺对映体(79mg, 56%)。质谱: $M+H^+$ 502。[α]_D²⁰: -9° 于MeCN中。

[1119] 按照如下制备用作原料的N-(2-(叔丁基二苯基硅氧基)乙基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺对映体1:-



[1121] 向2-(甲基氨基)乙醇(2.14mL, 26.6mmol)在DCM(60mL)中的溶液中加入三乙胺(4.1mL, 29.3mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(1.63g, 13.3mmol)和叔丁基氯二苯基硅烷(7.6mL, 29.3mmol)。在40℃搅拌反应物过夜。冷却至RT后, 用水(20mL)和乙醚(100mL)终止反应。有机相用水和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩, 以提供粗制产物, 其在硅胶上用含0至10% MeOH的DCM洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干以提供无色油状的2-(叔丁基二苯基硅氧基)-N-甲基乙胺(4.4g, 53%)。核磁共振光谱(DMSO-d₆): 0.99(s, 9H), 2.27(s, 3H), 2.63(t, 2H), 3.68(t, 2H), 7.40-7.49(m, 6H), 7.60-7.65(m, 4H)。

[1122] 如实施例2.00中所述制备8-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸, 使用以下条件、通过手性制备型HPLC分离两种对映体:

[1123]

仪器	Kronlab
----	---------

[1124]

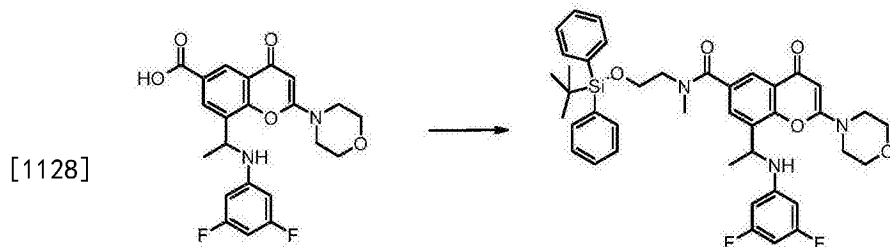
柱子	100mm Chiralpak IC 20 μ m
洗脱液	DCM/IPA/HOAc/TEA 50/50/0.2/0.1
炉温	环境
流量	350ml/min
波长	254nm, 280nm
样品浓度	4.5g/100mL于DCM/IPA 50/50中

进样量	100mL
运行时间	40min

[1125] 使用以上条件分离48.1g外消旋化合物以给出:

[1126] 第一洗脱对映体24g(浓度76%), $[\alpha]_{20}^D$:+115°,于MeCN中(对映体1)

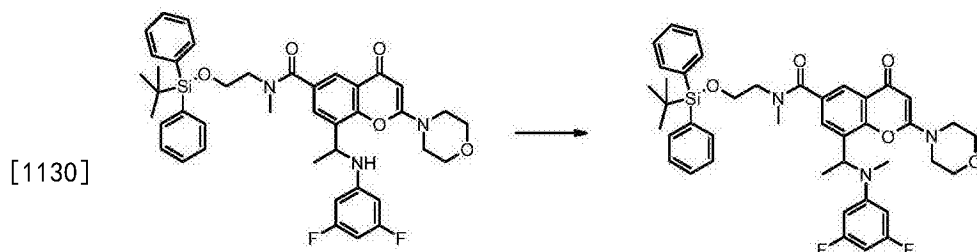
[1127] 第二洗脱对映体24.1g(浓度81%), $[\alpha]_{20}^D$:-102°,于MeCN中(对映体2)



对映体 1

对映体 1

[1129] 在氩气下将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(135mg,0.71mmol)一次加入8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(200mg,0.35mmol,对映体1; $[\alpha]_{20}^D$:+115°)、2-(叔丁基二苯基硅氧基)-N-甲基乙胺(221mg,0.71mmol)和2-羟基-吡啶-N-氧化物(78mg,0.71mmol)溶解在DCM(2mL)中的体系中。在RT下将所得溶液搅拌过夜。将溶液蒸发至干,加入水并用DCM提取产物。有机相用盐水洗涤并经硫酸镁干燥,将溶剂蒸发以提供白色固体状的N-(2-(叔丁基二苯基硅氧基)乙基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(94%)。质谱: $M+H^+$ 726。



对映体 1

对映体 1

[1131] 将双(三甲基硅基)氨基锂(0.539mL,0.54mmol)加入N-(2-(叔丁基二苯基硅氧基)乙基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(230mg,0.32mmol)溶解在无水THF(3mL)中的搅拌溶液中。在-20℃和氮气下将溶液搅拌10分钟的时间。向混合物中加入硫酸二甲酯(0.051mL,0.54mmol),在氮气下耗时1h30使所得悬浮液升温至RT。加入饱和的NH₄Cl水溶液并用DCM提取反应混合物。合并的有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩。用DCM稀释粗制产物,在硅胶上用含4%乙醇的DCM洗脱以通过急骤层析纯化该粗制产物。将溶剂蒸发至干以提供白色固体状的N-(2-(叔丁基二苯基硅氧基)乙基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺对映体1(210mg,90%)。质谱: $M+H^+$ 740、

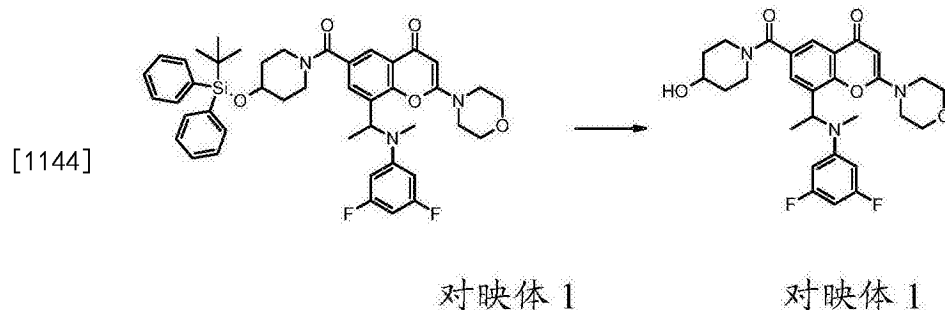
[1132] 实施例7.0b

[1133] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-吗啉代-

(叔丁基二苯基硅氧基)哌啶-1-羰基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮对映体2。质谱： $M+H^+$ 766。

[1142] 实施例7.01b

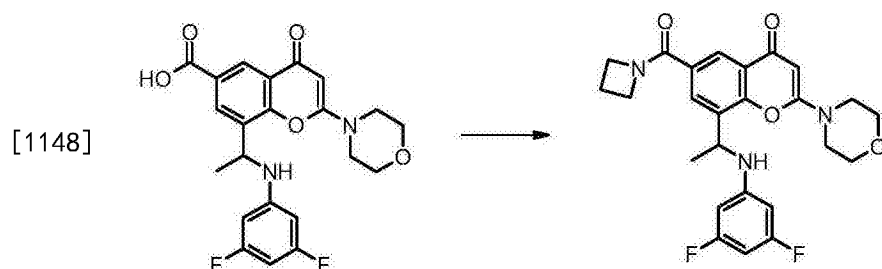
[1143] 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(对映体1)



[1145] 使用类似于实施例7.01a中所述的程序来制备该化合物,所不同的是手性酸原料是来自实施例7.0a的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸对映体($[\alpha]_{20}^D: +115^\circ$)。由此得到:白色固体状的8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮对映体1(45mg, 69%)。 $[\alpha]_{20}^D: -3^\circ$, 于MeCN中。质谱： $M+H^+$ 528。

[1146] 实施例7.02

[1147] 6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(对映体2)



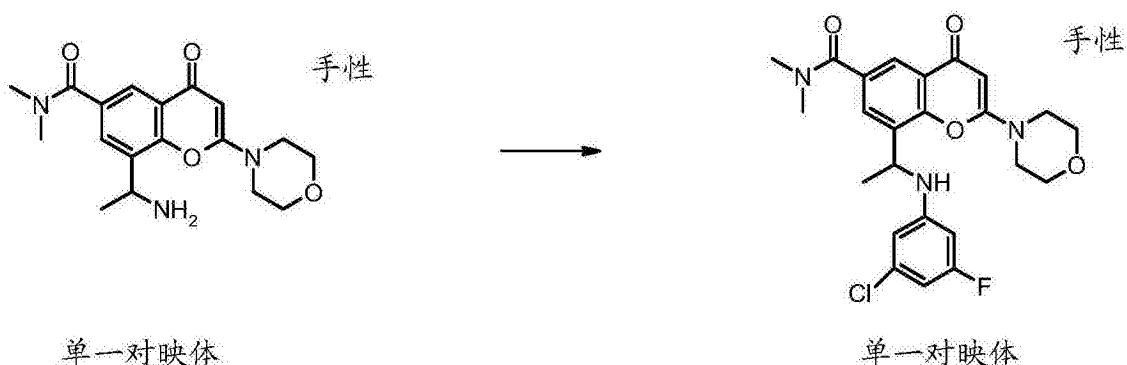
[1149] 在RT和氮气下将2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(409mg, 1.36mmol)分几部分加入8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸的对映体2($[\alpha]_{20}^D: -102^\circ$, 对映体2, 见实施例7.0a)(450mg, 1.05mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.310mL, 1.78mmol)在DCM(5mL)中的悬浮液中。在RT下将所得混合物搅拌4h。然后向混合物中加入氮杂环丁烷(0.211mL, 3.14mmol), 维持搅拌过夜。用DMF稀释混合物并浓缩以除去DCM。在Waters X-Bridge系统上通过制备型HPLC纯化反应混合物。将各级分蒸发至干以提供白色固体状的6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-吗啉代-4H-色烯-4-酮(300mg, 61%)。质谱： $M+H^+$ 470。 $[\alpha]_{20}^D: -113^\circ$, 于MeCN中。核磁共振光谱(DMSO- d_6): 1.50(d, 3H), 2.18-2.28(m, 2H), 3.50-3.63(m, 4H), 3.69-3.78(m, 4H), 3.98-4.07(m, 2H), 4.09-4.19(m, 2H), 4.97-5.05(m, 1H), 5.61(s, 1H), 6.15(d, 2H), 6.21(t, 1H), 7.03(d, 1H), 7.79(d, 1H), 8.02(d, 1H)。

[1150] 实施例8.0

[1151] 8-(1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲

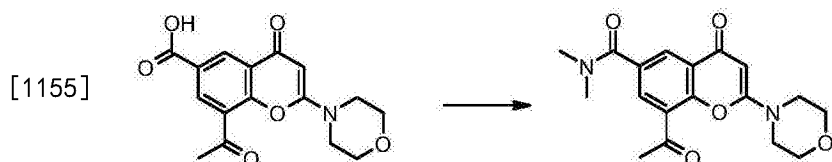
酰胺(单种对映体)

[1152]



[1153] 向8-(1-氨基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(350mg, 1.01mmol, 单一对映体, $[\alpha]_{20}^D: +35^\circ$ 于乙腈中)、碳酸铯(1288mg, 3.95mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(147mg, 0.25mmol)和1-溴-3-氯-5-氟苯(467mg, 2.23mmol)在脱气的1,4-二氧六环(2ml)中的混合物中,加入三(二亚苄基丙酮)合二钯(70mg, 0.08mmol)。在密封的容器中于95℃将该悬浮液加热16h。通过dicalite(一种过滤机预涂层)薄垫料过滤反应混合物并在减压下浓缩。在硅胶上用含0至8%异丙醇的DCM洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干,用二乙醚-DCM(9:1)研磨产物、通过过滤收集并干燥,以提供透明黄色固体状的8-(1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(320mg, 67%)。质谱: $M+H^+$ 474。 $[\alpha]_{20}^D: -138^\circ$ 。核磁共振光谱(DMSO- d_6): 1.52(d, 3H), 2.75(bs, 3H), 2.95(bs, 3H), 3.49-3.63(m, 4H), 3.70-3.79(m, 4H), 4.98-5.07(m, 1H), 5.60(s, 1H), 6.23(d, 1H), 6.42(d, 1H), 6.43(ddd, 1H), 6.94(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.80(d, 1H)。

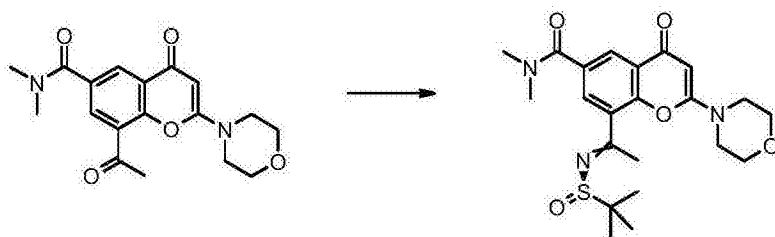
[1154] 按照如下制备用作原料的8-(1-氨基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(单一对映体, $[\alpha]_{20}^D: +35^\circ$ 于乙腈中):-



[1156] 将N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(9.4mL, 53.9mmol)加入8-乙酰基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(5.7g, 18mmol)在DCM(100mL)中的体系中。5分钟后,加入二甲胺盐酸盐(2.9g, 35.9mmol)和2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(6.92g, 21.6mmol)。用DCM稀释混合物、用NaHCO₃洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩,以提供粗制产物,其在硅胶上用含0至5%MeOH的DCM洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干以提供黄色固体状的8-乙酰基-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(2.75g, 46%)。

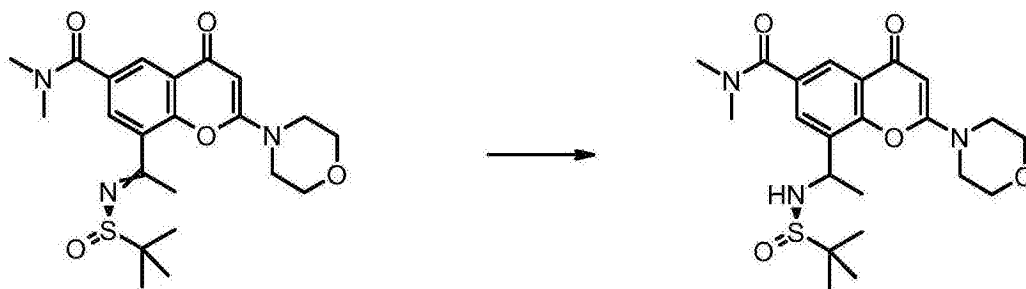
[1157] 质谱: $M+H^+$ 345。

[1158]

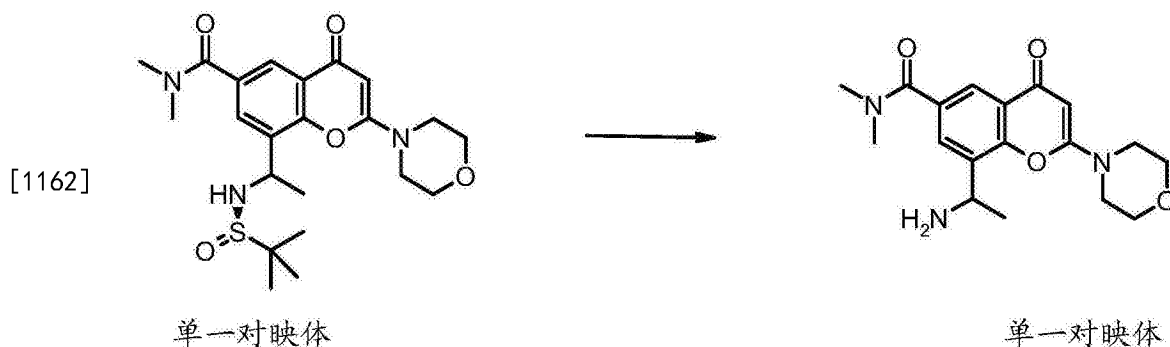


[1159] 在氮气下将四乙氧基钛(12.5g, 46.5mmol)加入8-乙酰基-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(4g, 11.6mmol)和(R)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺(2.48g, 20.4mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中。在回流下将所得混合物搅拌24h。使反应混合物冷却至RT, 用盐水(100mL)终止反应并用醋酸乙酯稀释。通过经过硅藻土的过滤除去沉淀物并用醋酸乙酯洗涤沉淀物。分离各相并用醋酸乙酯提取水相。合并有机相, 用水(两次)和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩至干以提供2g所需的产物。通过DCM提取从水相中回收更多的产物(2.8g)。将这2批合并以给出黄色泡沫状的8-(1-(叔丁基亚磺酰氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(4.5g, 87%), 其在下一步中使用不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 448。

[1160]



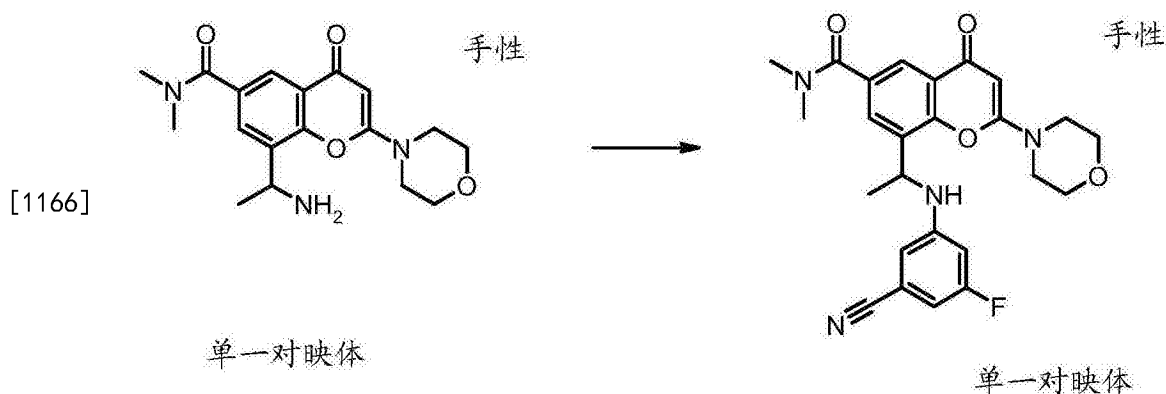
[1161] 将8-(1-(叔丁基亚磺酰氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺稀释于DCM(35mL)和MeOH(35mL)中, 在-15℃下加入乙酸(4.6mL, 80.4mmol)和氰基硼氢化钠(1.9g, 30.2mmol)。在-15℃下将所得混合物搅拌5h, 随后使其升温至0℃。在0℃加入 Na_2CO_3 的饱和水溶液直到pH约为8-9并用DCM($\times 2$)提取。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。在硅胶(SiO_2 柱子、15-40 μm 、150g Merck)上用含5至15% EtOH的DCM洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。含有不纯产物的级分浓缩并使用相同的系统再纯化。合并含有纯的8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺的级分并将溶剂蒸发至干以提供2.48g(5.52mmol, 54.9%)白色泡沫。合并含有非对映异构体的混合物的级分、浓缩并在Waters X-Bridge系统上通过制备型HPLC纯化。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供另一批白色泡沫状的8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(0.25g, 0.556mmol, 5.53%)。合并这两批(2.48g)和(0.25g)以给出8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(2.73g, 60%, 非对映异构体过量> 95%)。质谱: $M+H^+$ 450。



[1163] 将在二氧六环中的氯化氢4M(15mL, 60.1mmol)加入8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(2.7g, 6.0mmol)溶解在二氧六环(40mL)中的体系中。所得白色悬浮液在RT下搅拌1h,通过过滤收集固体、用二乙醚洗涤并干燥。将其溶解在5%甲醇氨(7N)在DCM(200mL)中的溶液中并搅拌5分钟。通过过滤除去沉淀物(NH₄Cl),将滤液浓缩至干以便提供灰白色固体状的8-(1-氨基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(单一对映体, 1.85g, 89%)。质谱: M+H⁺ 346。[α]_D²⁰: +35°, 于乙腈中。

[1164] 实施例8.01

[1165] 8-(1-(3-氰基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(单一对映体)



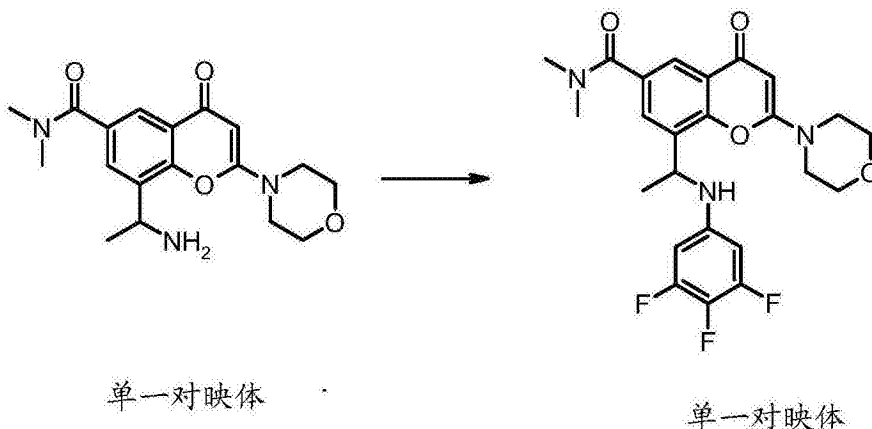
[1167] 使用类似于实施例8.00中所述的程序使8-(1-氨基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(300mg, 0.87mmol, [α]_D²⁰: +35°, 于乙腈中)与3-溴-5-氟苄腈(382mg, 1.91mmol)反应。在硅胶上用含0至5% MeOH的DCM洗脱来进行急骤层析,随后在Waters X-Bridge系统上进行制备型HPLC以实施纯化。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供透明白色固体状的8-(1-(3-氰基-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(330mg, 82%)。质谱: M+H⁺ 465。

[1168] [α]_D²⁰: -128°, 于MeCN中。核磁共振光谱(CDC1₃): 1.51(d, 3H), 2.91(s, 3H), 3.09(s, 3H), 3.44-3.60(m, 4H), 3.78-3.93(m, 4H), 4.85-4.94(m, 1H), 5.17(d, 1H), 5.56(s, 1H), 6.38(ddd, 1H), 6.51(s, 1H), 6.61(d, 1H), 7.70(d, 1H), 8.12(d, 1H)。

[1169] 实施例8.02

[1170] N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(3,4,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺(单一对映体)

[1171]

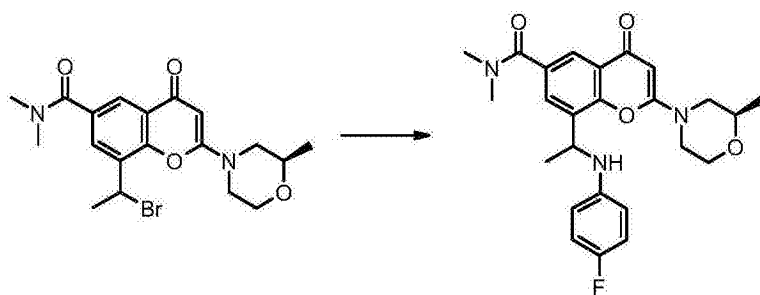


[1172] 在烧瓶中称8-(1-氨基乙基)-N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(232mg, 0.67mmol, $[\alpha]_{20}^D: +35^\circ$, 于乙腈中)、3,4,5-三氟苯基硼酸(236mg, 1.34mmol)、二乙酰氧基铜水合物(148mg, 0.74mmol)和分子筛 $4\text{\AA}$ (1g)。加入二氯乙烷(4mL), 随后加入吡啶(0.109mL, 1.34mmol), 在RT和氧气气氛下将所得混合物搅拌2天。用DCM稀释混合物, 通过硅藻土(celite)垫料过滤, 滤液用0.5N NaOH水溶液洗涤, 用DCM提取水相。合并的有机相经硫酸镁干燥并浓缩。在硅胶上用含0至10% MeOH的醋酸乙酯/DCM(1:1)洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干以提供白色泡沫状的N,N-二甲基-2-吗啉代-4-氧代-8-(1-(3,4,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲酰胺单一对映体(100mg, 31%)。质谱: $M+H^+$ 476。 $[\alpha]_{20}^D: -108^\circ$, 于MeCN中。核磁共振光谱(CDCl₃): 1.56(d, 3H), 2.91(s, 3H), 3.09(s, 3H), 3.47-3.56(m, 4H), 3.82-3.90(m, 4H), 4.35(d, 1H), 4.79-4.88(m, 1H), 5.56(s, 1H), 6.03(dd, 2H), 7.70(d, 1H), 8.12(d, 1H)。

[1173] 实施例9.0

[1174] 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

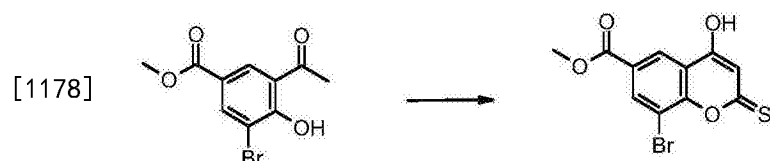
[1175]



[1176] 在RT下将8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(150mg, 0.30mmol)和4-氟苯胺(0.113mL, 1.19mmol)在DMA(1mL)中的体系搅拌4h。过滤反应混合物, 使用反相柱(C-18, 5微米氧化硅, 直径为19mm, 长度为100mm, 流速为40mL/分钟)和极性逐渐减小的水(含有0.2%碳酸铵)和乙腈的混合物作为洗脱剂, 通过制备型HPLC纯化反应混合物。在硅胶上用含0至10% MeOH的DCM洗脱以通过急骤层析进行进一步纯化。将溶剂蒸发至干以提供油状物, 其用戊烷研磨以给出白色固体状的8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(80mg, 59%)。核磁共振光谱(DMSO-d₆): 1.16(d, 3H), 1.50(d, 3H), 2.66(bs, 3H), 2.81(ddd, 1H), 2.93(bs, 3H), 3.14(ddd, 1H), 3.57-3.70(m, 2H), 3.87-4.03(m, 3H), 4.93-5.01(m, 1H),

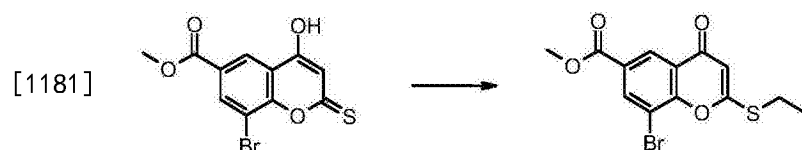
5.62(s, 1H), 6.24-6.29(m, 1H), 6.43-6.50(m, 2H), 6.85(t, 2H), 7.55(d, 0.5H), 7.56(d, 0.5H), 7.77(d, 1H)。

[1177] 按照如下制备用作原料的8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐:-

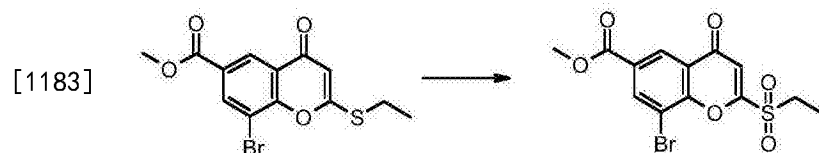


[1179] 耗时15分钟的时间,在-50℃和氮气下向3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(75g, 258mmol)在THF(350mL)中的悬浮液中加入双(三甲基硅基)氨基钠(1M于THF中)(904mL, 903.58mmol)。使该深色溶液升温至-5-0℃并搅拌1h。在-20℃下向该溶液中一次加入二硫化碳(24.8mL, 413mmol)。使混合物升温至RT并搅拌24h。

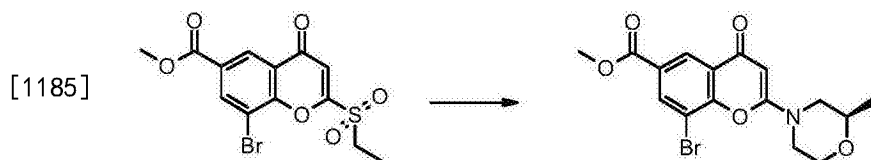
[1180] 将反应混合物冷却至-50℃,用15% H_2SO_4 水溶液(750mL)慢慢使反应终止(需要捕集形成的 H_2S)。用醋酸乙酯3次提取反应物。有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩。残留物用DCM(500mL)研磨、通过过滤收集、用乙醚洗涤并在真空下干燥,以给出黄色固体状的8-溴-4-羟基-2-硫代-2H-色烯-6-甲酸甲酯(33.5g, 41%)。蒸发滤液,用醋酸乙酯(300mL)研磨所得深色胶状物质以给出固体,该固体通过过滤收集、用乙醚洗涤并在真空下干燥以给出第二批橙色固体状的8-溴-4-羟基-2-硫代-2H-色烯-6-甲酸甲酯(17.5g, 22%)。质谱: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 314, 针对这两批。



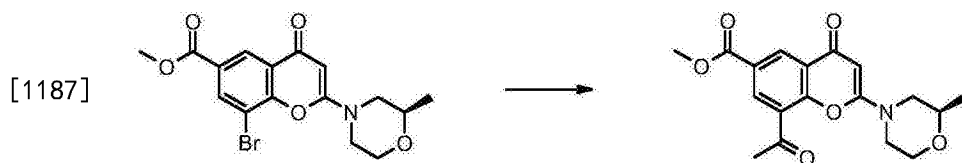
[1182] 在氩气下向8-溴-4-羟基-2-硫代-2H-色烯-6-甲酸甲酯(2.3g, 7.30mmol)和碳酸钾(1.21g, 8.76mmol)在丙酮(100mL)中的搅拌悬浮液中加入碘乙烷(2.04mL, 25.54mmol)。在60℃下将所得混合物搅拌2h。在真空中浓缩混合物,将残留物分配在水和DCM中。将水层提取到DCM中,合并有机层提取物,用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并蒸发。在硅胶上用含0至10%醋酸乙酯的DCM洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干以提供橙色固体状的8-溴-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.8g, 72%)。质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 343。



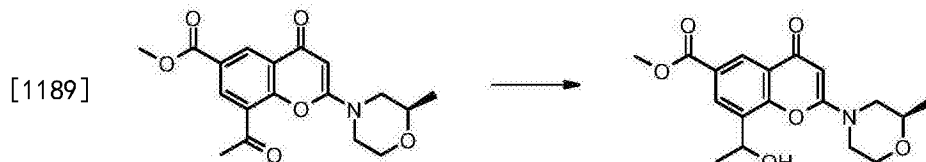
[1184] 向8-溴-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.8g, 5.24mmol)在DCM(40mL)中的搅拌溶液中滴加3-氯苯并过酸(3-chlorobenzoperoxoic acid)(2.59g, 10.49mmol),同时用冷水浴使温度保持在约20℃,然后在RT将其搅拌2h。将溶液冷却至-15℃,滤除固体并用冷的DCM清洗固体。然后,滤液用硫代硫酸钠五水合物(0.651g, 2.62mmol)在30mL H_2O 中的溶液洗涤,并用 NaHCO_3 溶液两次洗涤。有机相经硫酸镁干燥并蒸发以提供红色粉末状的8-溴-2-(乙基磺酰基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.85g, 94%),其大约由70:30砒/亚砒混合物组成并原样用于下一步。



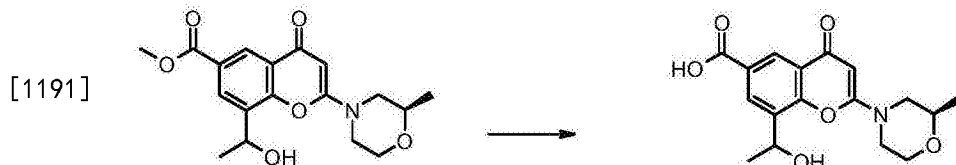
[1186] 在10℃和氩气下,将(R)-2-甲基吗啉盐酸盐(0.436g,3.17mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.184mL,6.80mmol)在DCM(5mL)中的混合物滴加至8-溴-2-(乙基磺酰基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(0.85g,2.27mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中。在RT下将所得溶液搅拌3h。用1M HCl终止反应混合物的反应,分离各相,有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩,以提供粗制产物,其在硅胶上用含0至10%MeOH的DCM洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干以便在用乙醚研磨后提供淡黄色泡沫状的8-溴-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(0.760g,88%)。质谱: $M+H^+$ 382。在进入下一步之前以类似规模重复该反应。



[1188] 将8-溴-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.45g,3.79mmol)、双(三苯基膦)合二氯化钯(II)(0.107g,0.15mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(1.346mL,3.98mmol)在1,4-二氧六环(20mL)中的体系脱气、用氩气吹扫并加热至90℃,保持4h。冷却至RT后,加入HCl 2N(1.9mL,3.79mmol)并将混合物搅拌1h。浓缩反应混合物、悬浮于水中、用NaHCO₃中和并用DCM提取。合并的有机相用水和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩。用正庚烷研磨粗制产物,过滤,用乙醚再研磨、过滤并干燥以给出灰色固体状的8-乙酰基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.15g,88%)。质谱: $M+H^+$ 346。

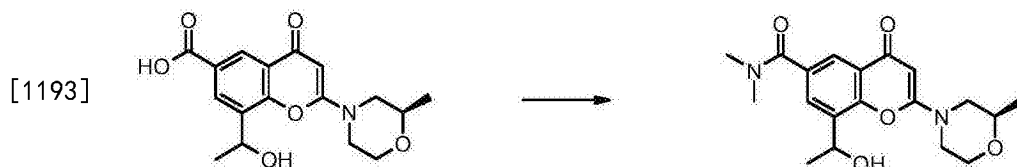


[1190] 在-10℃下向8-乙酰基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.15g,3.33mmol)在MeOH(20mL)/DCM(10mL)中的溶液中加入硼氢化钠(0.139g,3.66mmol)。15分钟后用水(50mL)终止反应混合物的反应。除去挥发物且用DCM两次提取水层。合并的有机相用盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩。用MTBE/DCM(9/1)研磨残留物并通过过滤收集固体以给出灰色固体状的8-(1-羟基乙基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.0g,86%),其用于下一步时不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 348。

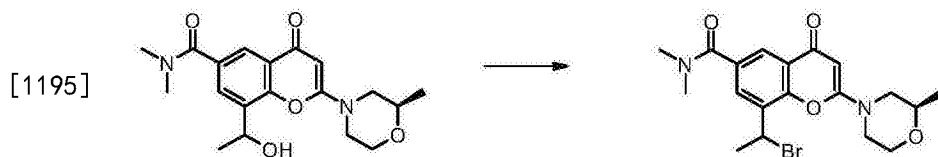


[1192] 将NaOH(3.56mL,7.11mmol)加入至8-(1-羟基乙基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(988mg,2.84mmol)在MeOH(10mL)/水(10mL)中的搅拌悬浮液中。所

得混合物在RT下搅拌1h,然后用2N HCl水溶液(7.68mL,7.68mmol)酸化至pH2-3。通过过滤收集所得沉淀物、用二乙醚洗涤并干燥以提供灰色固体状的8-(1-羟基乙基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(900mg,>95%),该物料使用时不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 334。



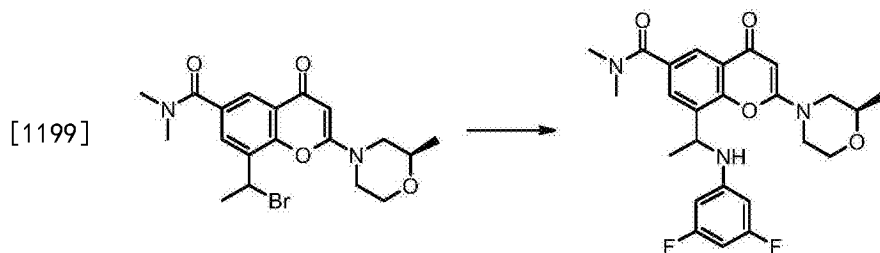
[1194] 在10℃和氮气下将2-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(2.38g,3.96mmol)分几部分加入8-(1-羟基乙基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(0.88g,2.64mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.380mL,7.92mmol)悬浮在DCM(15mL)中的体系中。在RT下将所得混合物搅拌2h。然后在10℃加入二甲胺(3.96mL,7.92mmol),在RT将所得混合物搅拌过夜。将混合物倾倒入硅胶柱上并用含0-10%甲醇氨(7N)的DCM洗脱以通过急骤层析纯化混合物。将溶剂蒸发至干以提供泡沫,使该泡沫从醋酸乙酯中结晶,通过过滤收集该固体并在真空炉中干燥至恒重,以提供白色固体状的8-(1-羟基乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(0.800g,84%)。质谱: $M+H^+$ 361。



[1196] 在氮气下将10℃的三溴化磷(0.215mL,2.29mmol)在1,2-二氯乙烷(1mL)中的溶液滴加入8-(1-羟基乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(750mg,2.08mmol)悬浮在1,2-二氯乙烷(9mL)中的体系中。在50℃下将所得悬浮液搅拌1h。在搅拌下使反应混合物冷却至RT并用二乙醚(40mL)稀释。通过过滤收集沉淀物、用二乙醚洗涤并干燥至恒重,以提供白色固体状的8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(1.3g,124%),该物料使用时不再进一步纯化。质谱: $M+H^+$ 424。

[1197] 实施例9.01

[1198] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[1200] 如实施例9.0中所述的,使8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺氢溴酸盐(1g,1.98mmol)和3,5-二氟苯胺(1.024g,7.93mmol)在DMA

(5mL)中反应,以给出8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(0.550g,57%)。质谱: $M+H^+$ 472。核磁共振光谱(DMSO d_6): 1.16(d,3H),1.52(d,3H),2.74(bs,3H),2.75-2.84(m,1H),2.95(bs,3H),3.08-3.16(m,1H),3.56-3.68(m,2H),3.86-4.04(m,3H),4.97-5.08(m,1H),5.62(s,1H),6.12-6.19(m,2H),6.22(t,1H),6.93(d,0.5H),6.94(d,0.5H),6.54(d,0.5H),6.55(d,0.5H),7.81(s,1H)。

[1201] 使用以下条件通过手性制备型HPLC纯化以上非对映异构体的混合物(495mg):

[1202]

柱子	CelluCoat 250×50 10 μ m
洗脱液	正庚烷/IPA/TEA 50/50/0.1

[1203]

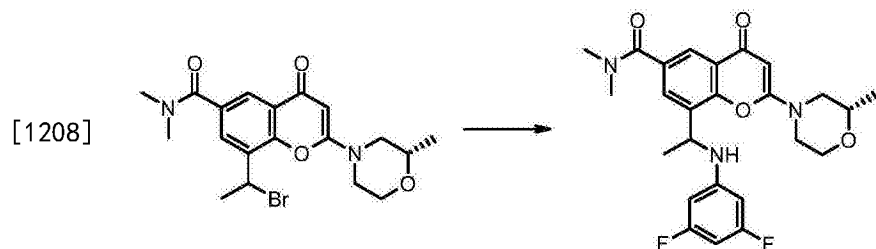
炉温	环境
流量	120mL/min
波长	270nm
样品浓度	50mg/ml EtOH/DCM 1:1
进样量	495mg

[1204] 第一洗脱非对映异构体234mg(实施例9.01a)[α] $^{D_{20}}$:+136°,于MeCN中

[1205] 第二洗脱非对映异构体240mg(实施例9.01bb)[α] $^{D_{20}}$:-99°,于MeCN中

[1206] 实施例9.02

[1207] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[1209] 在50℃下将8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(670mg,1.42mmol)和3,5-二氟苯胺(736mg,5.70mmol)在DMA(4mL)中的溶液搅拌4h,然后在RT下过周末。用醋酸乙酯稀释反应混合物,用饱和的碳酸氢钠水溶液和水和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩,以提供粗制产物,其在硅胶上用含0至10%MeOH的DCM洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干,所得泡沫用二乙醚研磨以提供白色固体,其通过过滤收集并在真空下干燥以给出8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(400mg,60%)。质谱: $M+H^+$ 472。核磁共振光谱:(CDCl $_3$): 1.25(d,3H),1.61(d,部分被H $_2$ O遮盖,3H),2.83(ddd,1H),2.90(bs,3H),3.08(bs,3H),3.18(ddd,1H),3.63-3.82(m,4H),4.02(ddd,1H),4.37(bs,1H),4.88-4.97(m,1H),5.55(s,1H),5.97(d,2H),6.13(t,1H),7.72(d,1H),8.12(d,1H)。

[1210] 使用以下条件通过手性制备型HPLC纯化以上非对映异构体的混合物(370mg):

[1211]

柱子	Chiralpak IC 20×250mm,10 μ m
----	----------------------------------

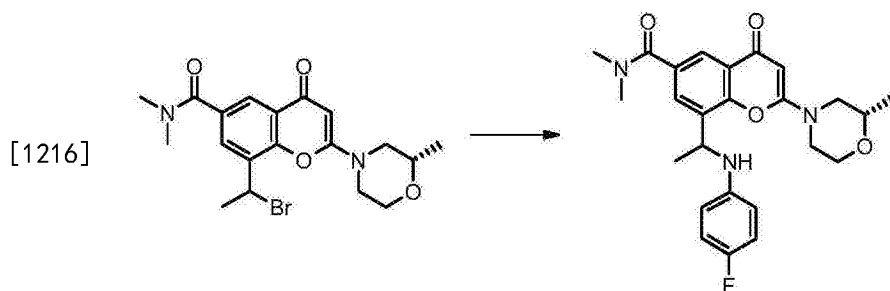
洗脱液	DCM/IPA 6:4
炉温	环境
流量	20mL/min
波长	280nm
样品浓度	110mg/mL于DCM/MeOH 6:4中
进样量	55mg

[1212] 第一洗脱非对映异构体122mg(实施例9.02a)[α]_{D²⁰}:+111°,于MeCN中

[1213] 第二洗脱非对映异构体105mg(实施例9.01bb)[α]_{D²⁰}:-163°,于MeCN中

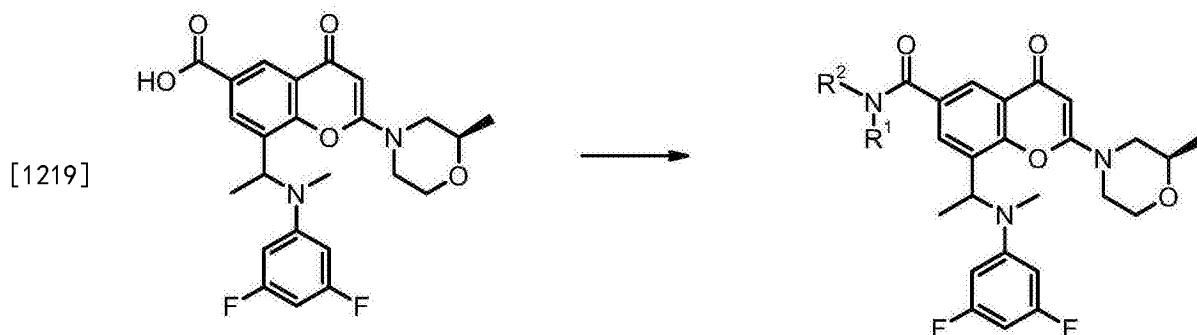
[1214] 实施例9.03

[1215] 8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺



[1217] 在50℃下将8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(110mg,0.20mmol)和4-氟苯胺在DMA(1mL)中的体系搅拌5h。在Waters X-Bridge系统上通过制备型HPLC纯化反应混合物。浓缩含有所需化合物的级分。在二乙醚和石油醚中研磨所得胶状物质,通过过滤收集所得固体并干燥以便提供白色固体状的8-(1-(4-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(45mg,51%)。质谱: $M+H^+$ 545。核磁共振光谱:(CDCl₃):1.25(d,1.5H),1.26(d,1.5H),1.61(d,3H),2.77-2.88(m,1H),2.83(bs,3H),3.06(bs,3H),3.13-3.22(m,1H),3.64-3.82(m,4H),3.97(bs,1H),3.98-4.06(m,1H),4.91(q,1H),5.56(s,1H),6.37-6.43(m,2H),6.82(t,2H),7.73(d,1H),8.11(d,1H)。

[1218] 实施例10.0



[1220] 为了制备实施例10.01至10.03的化合物(显示于表III中),向所需胺试剂(-,0.30mmol)、8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(125mg,0.27mmol)和4-甲基吗啉(0.066mL,0.60mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中一次加入TBTU(96mg,0.30mmol)。在RT下将所得溶液搅拌过夜。过滤反应混合物并

在Waters X-Bridge系统上通过制备型HPLC纯化。将含有所需化合物的级分蒸发至干。

[1221] 表III

[1222]

实施例	胺试剂	结构	产物	产物质量	得率	MH ⁺
10.01	二甲胺		8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	83 mg	63%	486

[1223]

10.02	2-(甲基氨基)乙醇		8-(1-(3,5-二氟苯基)(甲基氨基)乙基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺	79 mg	56%	516
10.03	哌啶-4-醇		8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基氨基)乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基吗啉代)-4H-色烯-4-酮	85 mg	58%	542

[1224] 注意 以下给出这些产物的进一步的表征数据。

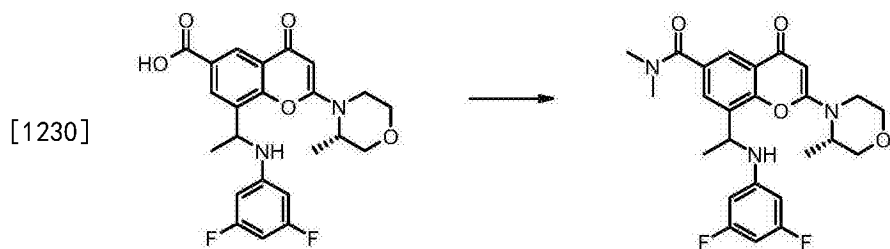
[1225] 实施例10.01:在323°K下的DMSO_d₆:1.01(d,1.5H),1.02(d,1.5H),1.57(d,3H),2.63(s,1.5H),2.67(s,1.5H),2.65-2.71(m,0.5H),2.74-2.83(m,0.5H),2.98(bs,6H),3.31-3.55(m,2H),3.61-3.81(m,4H),5.56(s,1H),5.59(q,1H),6.37(t,1H),6.57(d,2H),7.70(s,1H),7.92(s,1H)。

[1226] 实施例10.02:在323°K下的DMSO_d₆:1.01(d,1.5H),1.02(d,1.5H),1.56(d,3H),2.46-2.51(m,0.5H),2.61(s,1.5H),2.64(s,1.5H),2.64-2.71(m,0.5H),2.74-2.82(m,0.5H),2.94-3.00(m,0.5H),3.00(bs,3H),3.27-3.90(m,9H),4.74(t,1H),5.55(s,1H),5.59(q,1H),6.37(t,1H),6.55(d,2H),7.74(bs,1H),7.93(s,1H)。

[1227] 实施例10.03:在323°K下的DMSO_d₆:1.02(d,1.5H),1.05(d,1.5H),1.39(bs,2H),1.58(d,3H),1.79(bs,2H),2.48-2.55(m,部分被DMSO_d₆遮盖,0.5H),2.64(s,1.5H),2.66-2.71(m,0.5H),2.67(s,1.5H),2.76-2.84(m,0.5H),2.95-3.03(m,0.5H),3.21(bs,部分被H₂O遮盖,2H),3.31-3.56(m,2H),3.63-3.81(m,4H),3.84(bs,2H),4.69(d,1H),5.56(s,1H),5.58(q,1H),6.37(t,1H),6.53(d,2H),7.64(bs,1H),7.89(s,1H)。

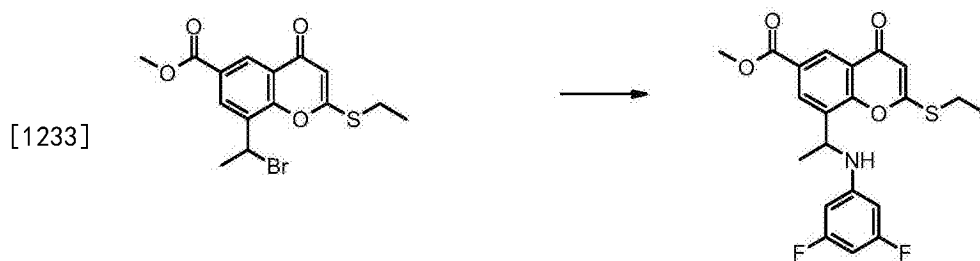
[1228] 实施例11

[1229] 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺

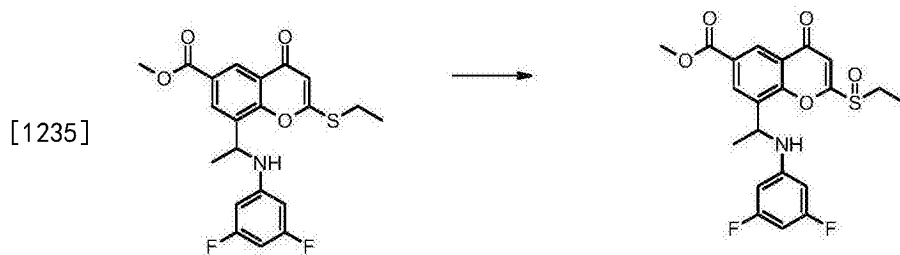


[1231] 将2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(55.6mg,0.17mmol)一次加入8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(70mg,0.16mmol)、二甲胺(0.095mL,0.19mmol)和4-甲基吗啉(0.038mL,0.35mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中。在RT下将所得溶液搅拌1h。使用反相柱(C-18,5微米氧化硅,直径为19mm,长度为100mm,流速为40mL/分钟)和极性逐渐减小的水(含有0.2%碳酸铵)和乙腈的混合物作为洗脱剂,通过制备型HPLC纯化反应混合物。将含有所需化合物的级分蒸发至干以提供残留物,该残留物用Et₂O研磨、过滤并干燥,以给出淡橙色固体状的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酰胺(45mg,61%)。质谱: $M+H^+$ 471。核磁共振光谱:(CDCl₃):1.37(d,1.5H),1.41(d,1.5H),1.59(d,1.5H),1.60(d,1.5H),2.89(s,1.5H),2.91(s,1.5H),3.08(s,3H),3.35-3.43(m,1H),3.52-3.69(m,2H),3.75-3.83(m,2H),3.98-4.09(m,2H),4.52(d,1H),4.85-4.96(m,1H),5.53(s,1H),5.97(d,2H),6.11(t,1H),7.71(d,0.5H),7.73(d,0.5H),8.13(d,1H)。

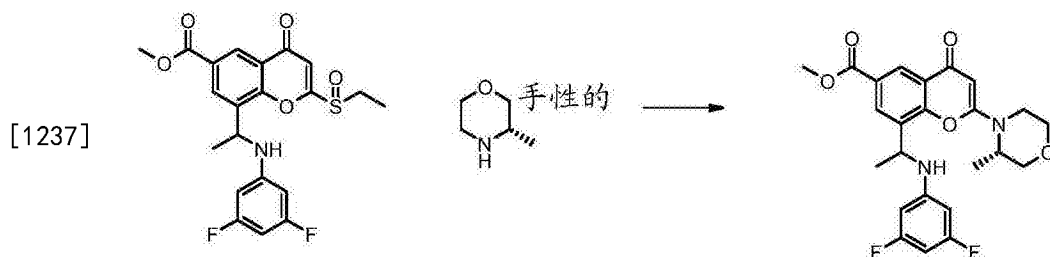
[1232] 按照如下制备用作原料的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸:-



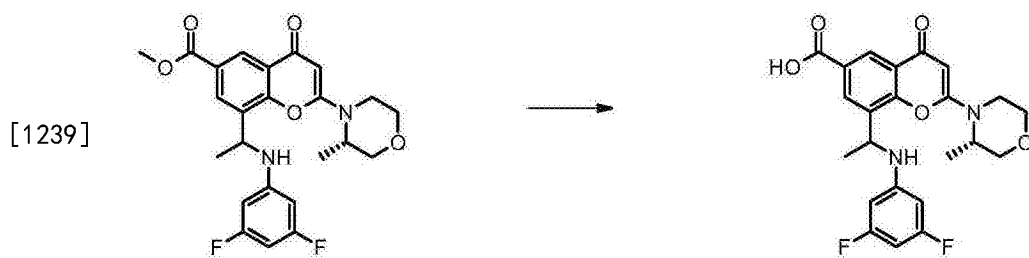
[1234] 在50℃将8-溴-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(850mg,2.29mmol,如实施例9中所述的制备)和3,5-二氟苯胺(621mg,4.81mmol)在DMA(10mL)中的体系搅拌过夜。用水/醋酸乙酯稀释反应混合物。有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。在硅胶上用含0至25%醋酸乙酯的二氯甲烷洗脱以通过急骤层析纯化粗制产物。将溶剂蒸发至干以提供灰白色固体状的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(550mg,57%)。质谱: $M+H^+$ 420。



[1236] 在用水/冰浴冷却下,向8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(乙硫基)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(475mg,1.13mmol)在DCM(10mL)中的搅拌悬浮液中一次加入3-氯苯并过酸(326mg,1.13mmol)。在RT下将所得混合物搅拌1h。将悬浮液冷却至-15℃并过滤,固体用冷的DCM(5mL)洗涤。然后,用饱和的硫代硫酸钠五水合物水溶液(10mL)以及饱和的NaHCO₃溶液和水的混合物(1:1,15mL)洗涤滤液。滗析出有机层、经MgSO₄干燥并蒸发,以提供微红色泡沫状的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(乙基亚磺酰)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(500mg,100%)。质谱: $M+H^+$ 436。



[1238] 在RT下将(S)-3-甲基吗啉(87mg,0.86mmol)加入8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(乙基亚磺酰)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(250mg,0.57mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.150mL,0.86mmol)在乙腈(3mL)中的搅拌溶液中。在75℃下将所得棕色混合物搅拌7h。浓缩反应混合物、用DCM稀释、用1M盐酸和盐水洗涤、经硫酸镁干燥并浓缩,以提供粗制产物,其在硅胶上用含0至5%MeOH的DCM洗脱以通过急骤层析纯化。将溶剂蒸发至干以提供黄色泡沫状的8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(90mg,34%)。质谱: $[M-H]^-$ 457。



[1240] 将2N NaOH(0.206mL,0.41mmol)加入8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸甲酯(90mg,0.20mmol)在MeOH(1mL)/THF(1mL)中的搅拌悬浮液中并用冰-水浴冷却。在RT下将所得悬浮液搅拌2h。反应未完全,因此将温度升高至35℃并搅拌附加的1小时。用冰浴冷却反应混合物,用1M盐酸将pH调节至2-3并蒸发挥发性物质。通过过滤收集所得沉淀、干燥并用二乙醚研磨,通过过滤收集固体并在真空下再次干燥以给出8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-((S)-3-甲基吗啉代)-4-氧代-4H-色烯-6-甲酸(75mg,86%)。质谱: $M+H^+$ 445。

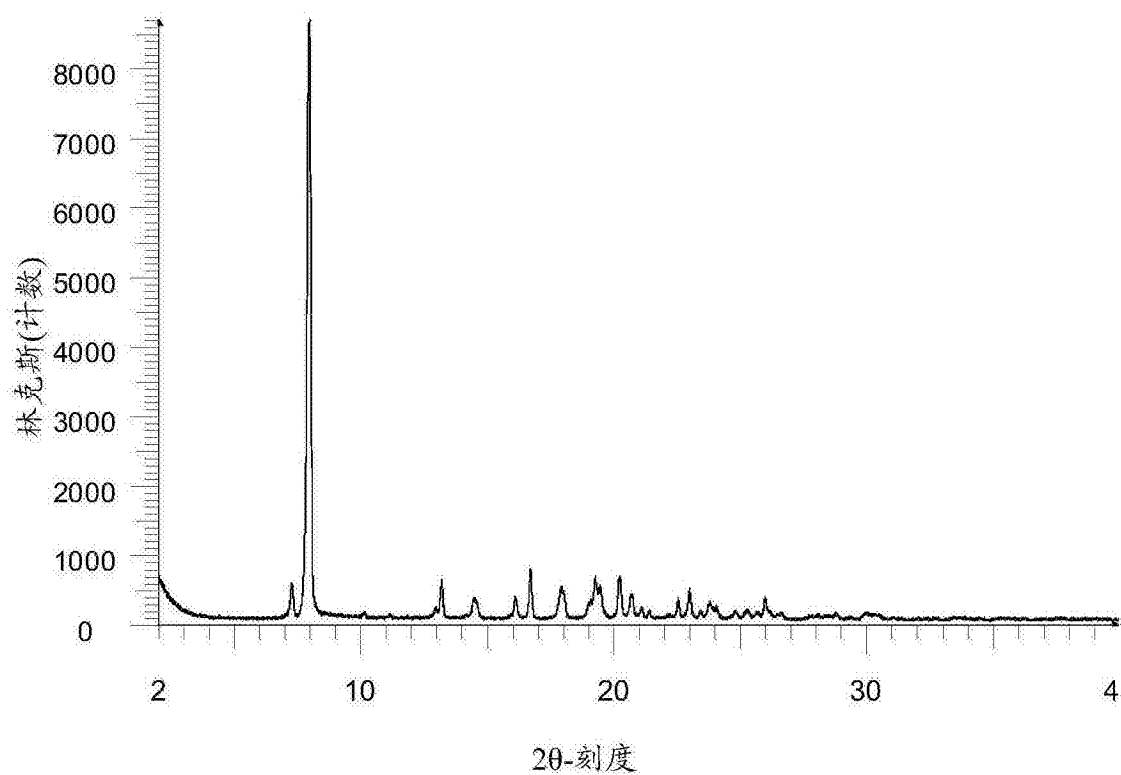


图1:实施例3.06b的A型的X-射线粉末衍射图

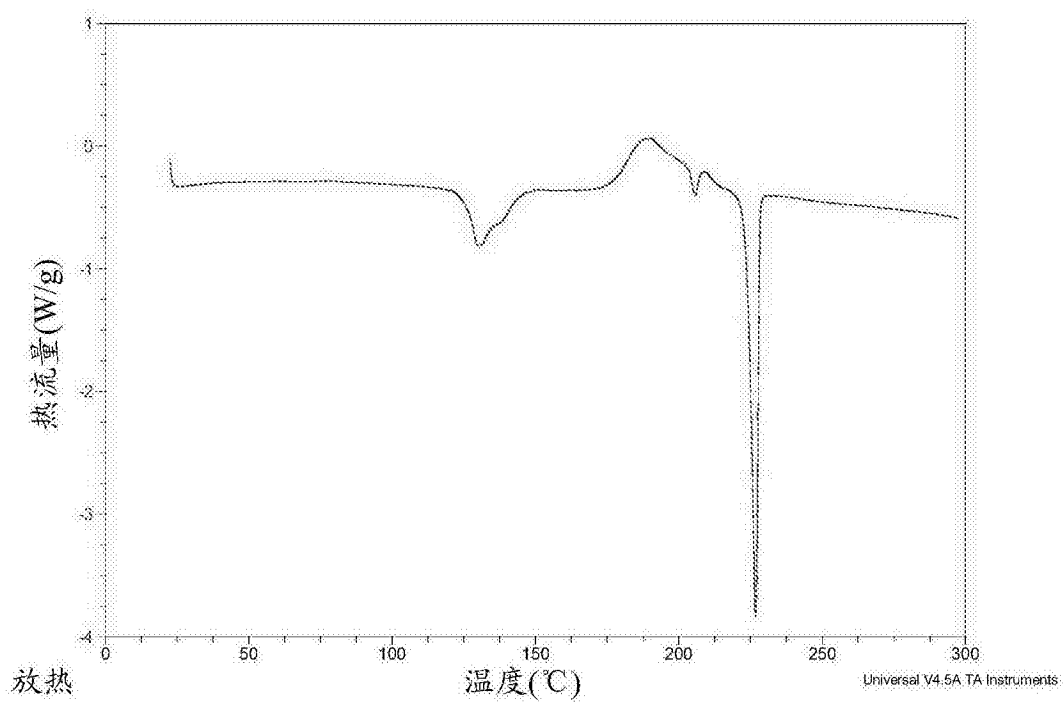


图2:实施例3.06b的A型的DSC温谱图

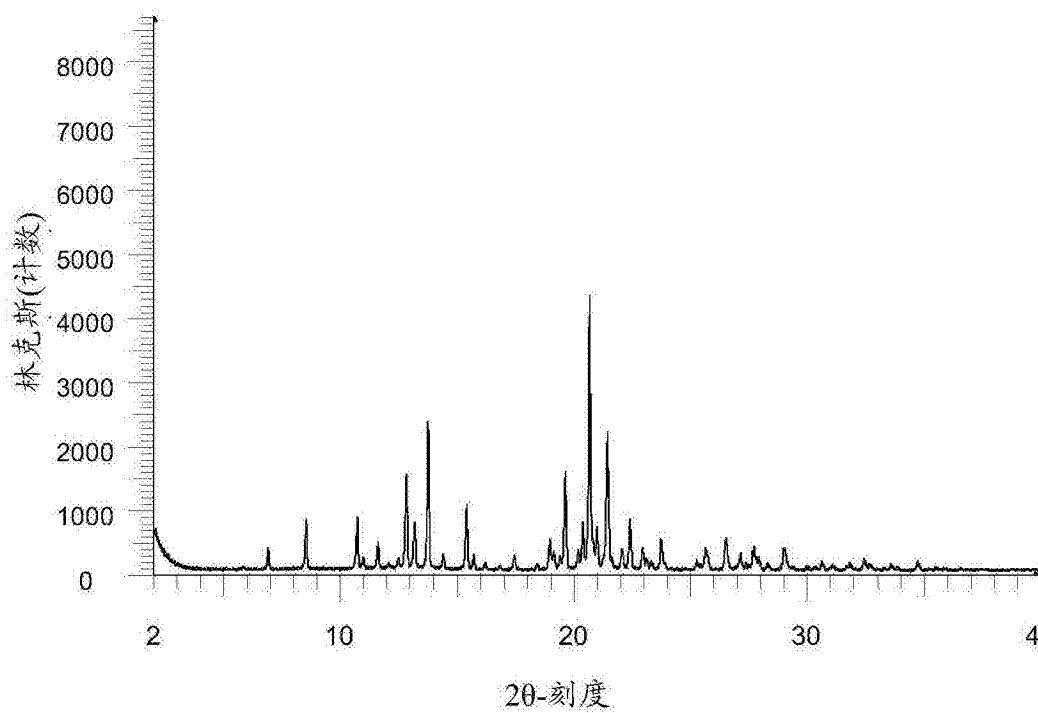


图3:实施例3.06b的B型的X-射线粉末衍射图

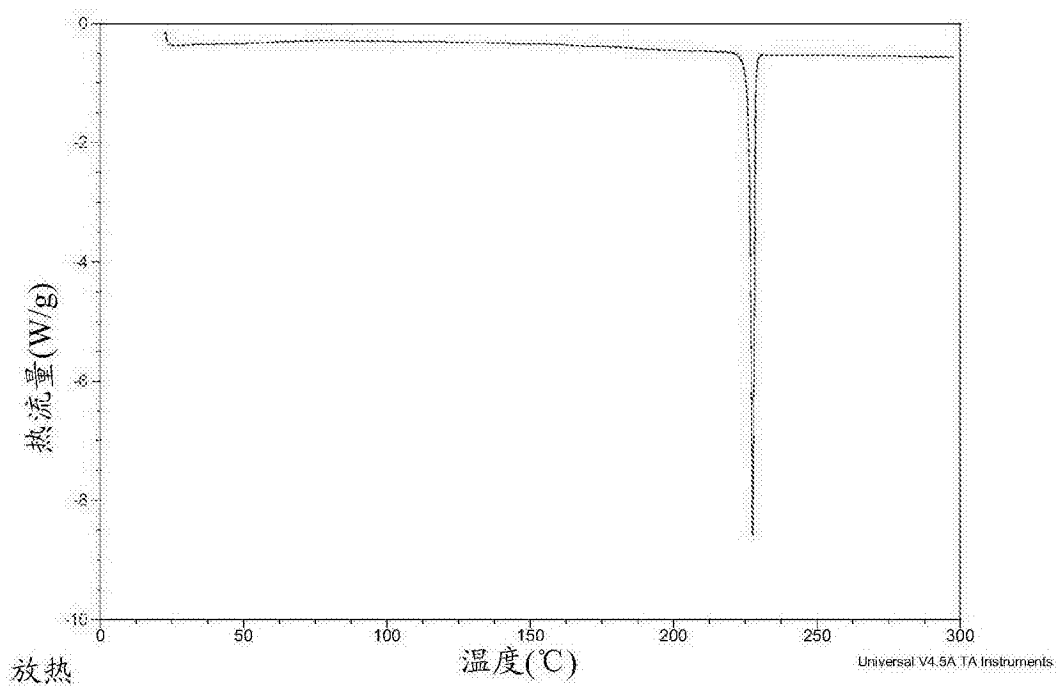


图4:实施例3.06b的B型的DSC温谱图

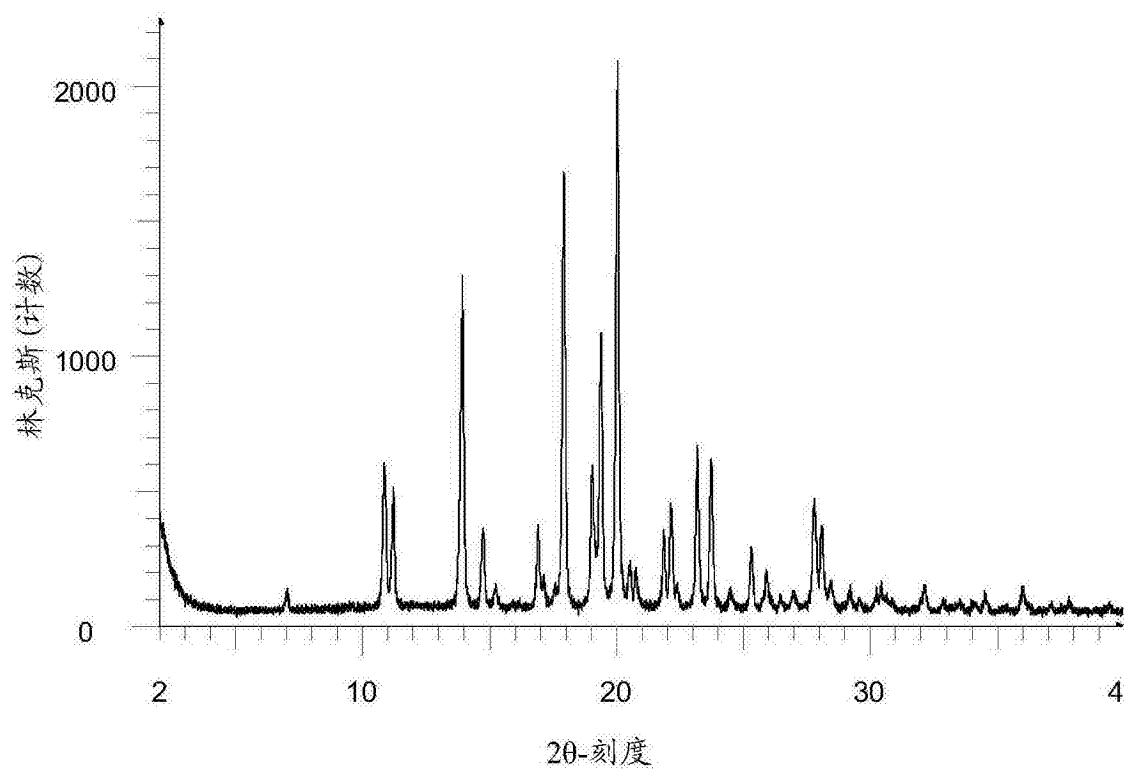


图5:实施例3.13b的A型的X-射线粉末衍射图

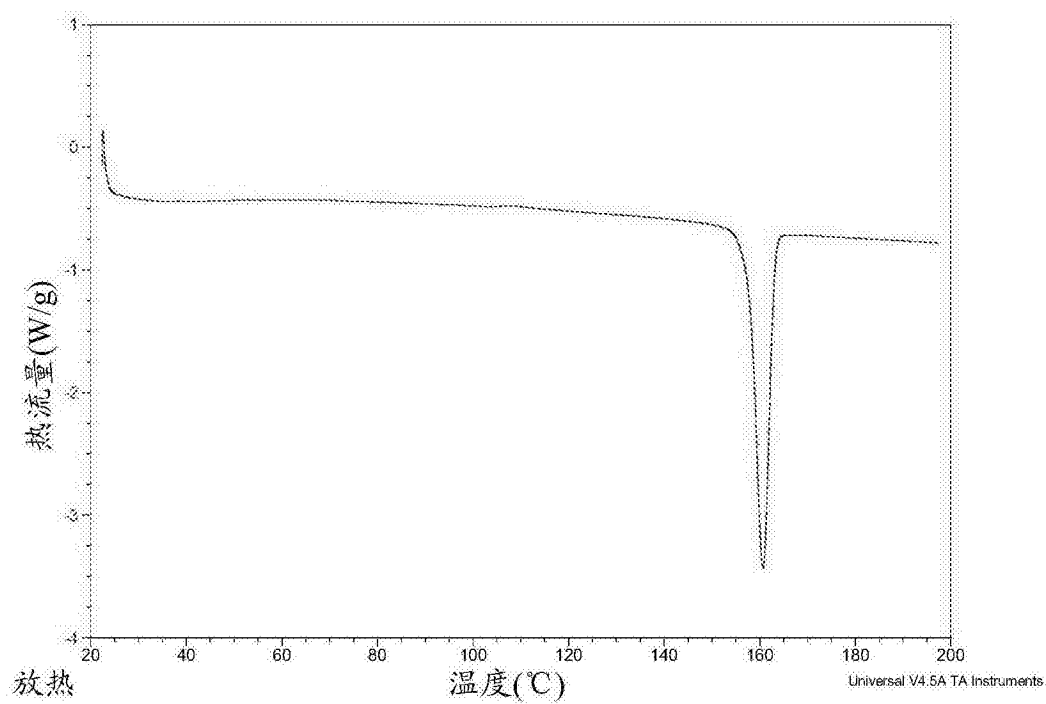


图6:实施例3.13b的A型的DSC温谱图

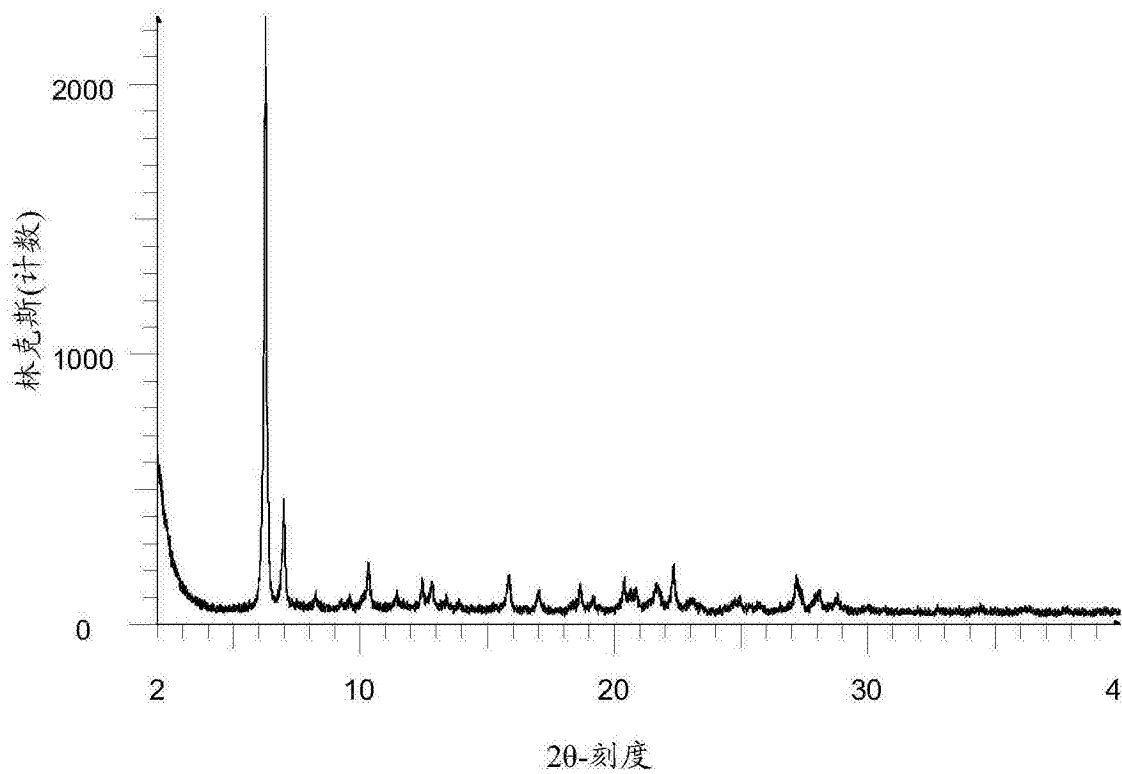


图7:实施例3.13b的B型的X-射线粉末衍射图

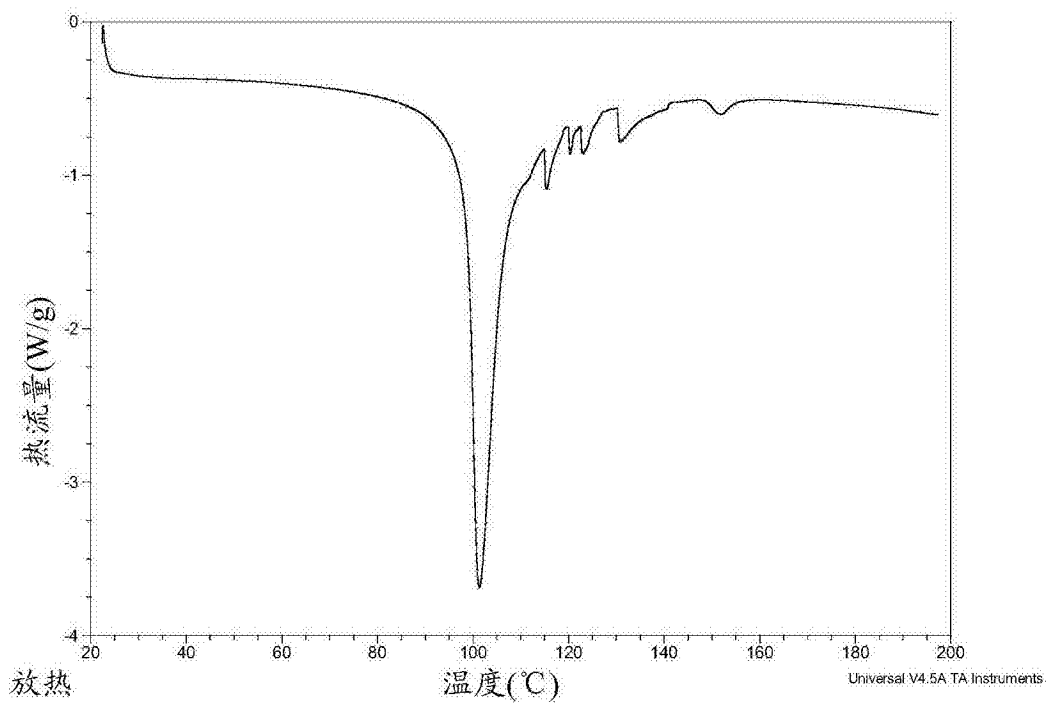


图8:实施例3.13b的B型的DSC温谱图

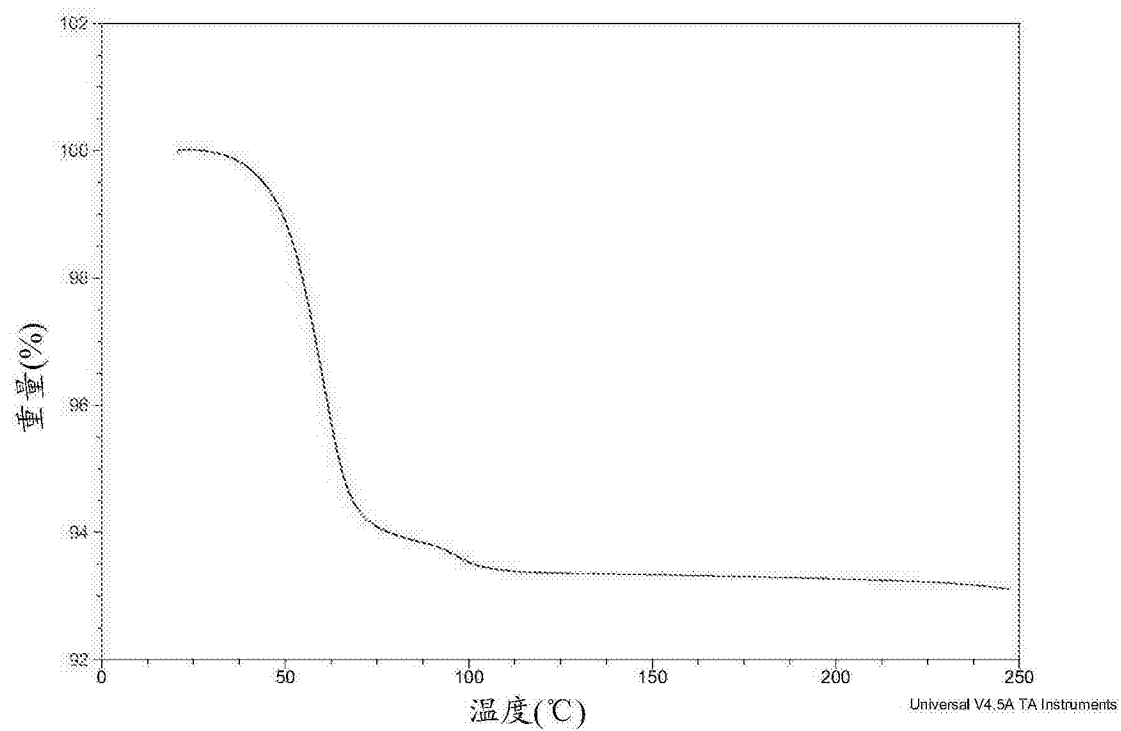


图9:实施例3.13b的B型的TGA温谱图