



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I483939 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：099136762

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/14 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/10/27

歐洲專利局

09306017.6

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：巴蘭 伯納德 克里斯多夫 BARLAAM, BERNARD, CHRISTOPHE (FR)；迪格斯
賽巴斯提恩 路易士 DEGORCE, SEBASTIEN, LOUIS (FR)；摩根丁 雷米 羅
伯特 (FR)；波爾 派翠克 PLE, PATRICK (FR)；藍伯特 凡 德 柏普特 克里
斯丁 馬利 保羅 LAMBERT-VAN DER BREMPT, CHRISTINE, MARIE, PAUL
(BE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2006/0276470A1

Jia S. et al., "Truncated Title: p110 isoforms in cancer.", Curr
Opin Cell Biol. Apr 2009; 21(2): 199-208.

審查人員：李家旭

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：9 共 245 頁

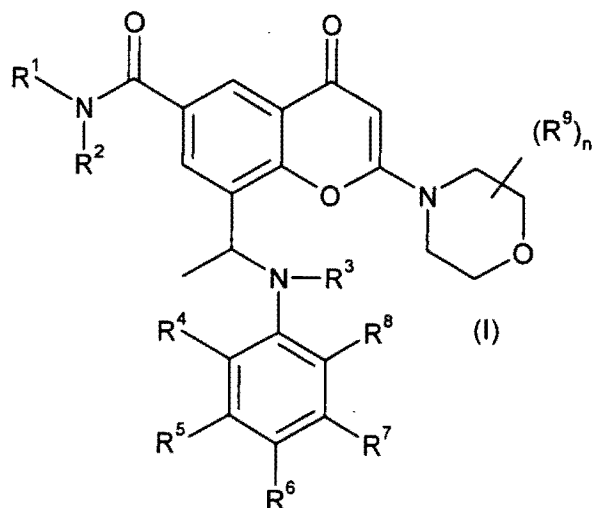
(54)名稱

色烯酮衍生物

CHROMENONE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於式 I 之色烯酮衍生物：

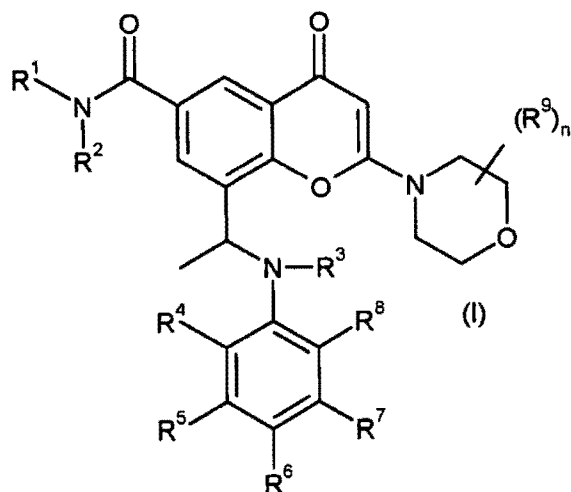


I

,

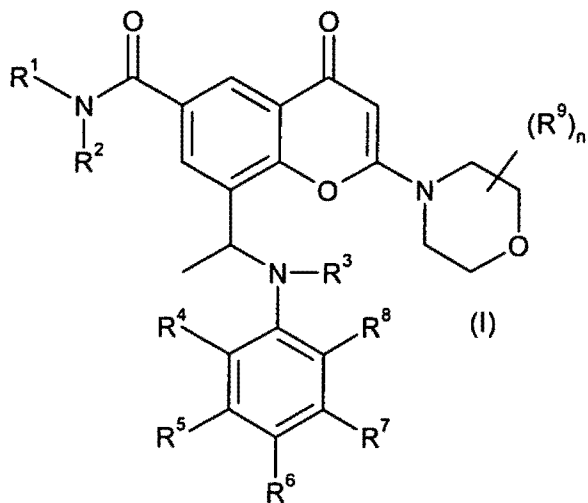
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 n 及 R^9 各自具有下文之描述中所定義之任何含義；其製備方法、含有其之醫藥組合物及其用於製造用以治療細胞增殖性病症之藥物的用途。

The invention concerns chromenone derivatives of Formula I



I

or a pharmaceutically-acceptable salts thereof, wherein each of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n and R^9 has any of the meanings defined hereinbefore in the description; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cell proliferative disorders.



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99136762

※ 申請日： 99.10.27 ※IPC 分類： C07C; C07D; A61K; A61P

一、發明名稱：(中文/英文)

色烯酮衍生物

CHROMENONE DERIVATIVES

C07D 413/14 (2006.01)

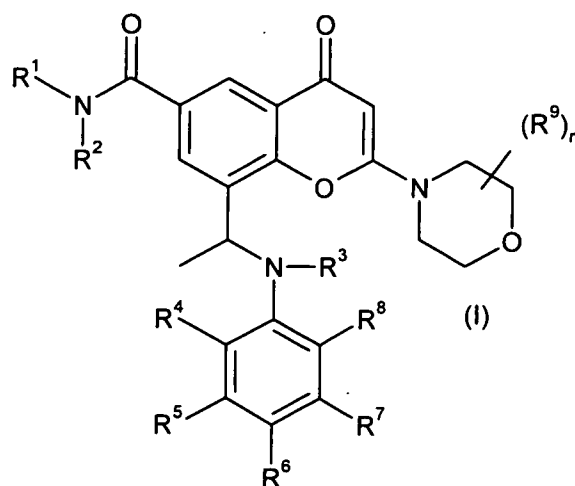
C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/537 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

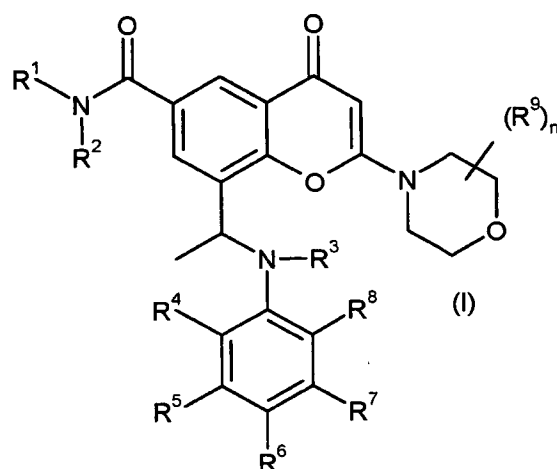
本發明係關於式I之色烯酮衍生物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 n 及 R^9 各自具有下文之描述中所定義之任何含義；其製備方法、含有其之醫藥組合物及其用於製造用以治療細胞增殖性病徵之藥物的用途。

三、英文發明摘要：

The invention concerns chromenone derivatives of Formula I



or a pharmaceutically-acceptable salts thereof, wherein each of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , n and R^9 has any of the meanings defined hereinbefore in the description; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cell proliferative disorders.

第 099136762 號專利申請案 100.6.15 修正頁
中文說明書替換頁(100 年 6 月)月 15 日 滿完

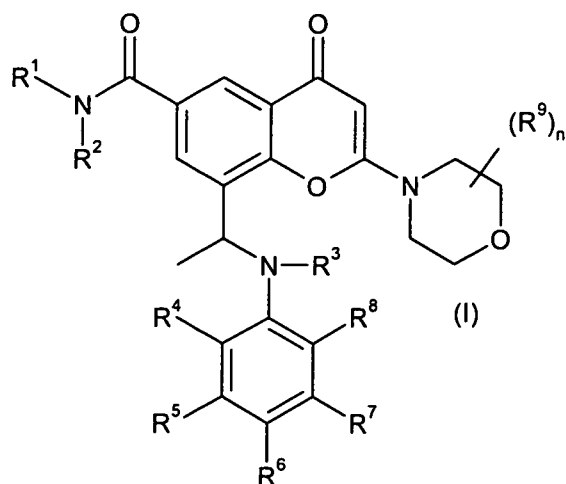
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (A) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於某些新穎色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有抗癌活性且因此適用於治療人體或動物體之方法中。本發明亦關於製造該等色烯酮衍生物之方法、含有其之醫藥組合物，及其在治療方法中之用途，例如用於製造用以預防或治療溫血動物(諸如人類)之癌症的藥物，包括用於預防或治療癌症。

本發明亦關於作為磷酸肌醇(phosphoinositide, PI)3-激酶 β 之選擇性抑制劑且例如適用於抗腫瘤療法之色烯酮衍生物。此外，本發明亦關於作為磷酸肌醇(PI)3-激酶 β 之選擇性抑制劑之本發明色烯酮衍生物在抗腫瘤療法中的用途。PI 3-激酶 β 之抑制劑可有效治療缺乏基因PTEN(染色體10上缺失之磷酸酶與張力蛋白同源物(phosphatase and tensin homologue))之腫瘤，且此係關於本發明之另一特徵。

【先前技術】

在癌症領域中，近年來已發現細胞可能由於其一部分DNA轉化成致癌基因而變成癌性，致癌基因為一種一旦活化即導致惡性腫瘤細胞形成之基因(Bradshaw, *Mutagenesis*, 1986, 1, 91)。若干該等致癌基因會產生肽之，其為生長因子之受體。生長因子受體複合物之活化隨後會增強細胞增殖。據悉，例如若干致癌基因編碼酪胺酸激酶且某些生長因子受體亦為酪胺酸激酶(Yarden等人，

Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443 ; Larsen 等人 , *Ann. Reports in Med. Chem.*, 1989, 第13章)。第一組待鑑別之酪胺酸激酶係由該等病毒致癌基因產生，例如 pp60^{v-Src} 酪胺酸激酶(另稱為 v-Src)，及正常細胞中之相應酪胺酸激酶，例如 pp60^{c-Src} 酪胺酸激酶(另稱為 c-Src)。

受體酪胺酸激酶在引發細胞複製之生物化學信號之傳輸方面較重要。其為跨越細胞膜之大型酶類，且具有針對諸如表皮生長因子(EGF)之生長因子的細胞外結合域及用作使蛋白質中之酪胺酸胺基酸磷酸化並因此影響細胞增殖之激酶的細胞內部分。已知各種類別之受體酪胺酸激酶(Wilks, *Advances in Cancer Research*, 1993, 60, 43-73)，此係基於結合於不同受體酪胺酸激酶之生長因子家族。類別包括I類受體酪胺酸激酶，其包含受體酪胺酸激酶之EGF家族，諸如EGF、TGF α 、Neu及erbB受體。

亦已知某些酪胺酸激酶屬於非受體酪胺酸激酶類別，其位於細胞內且涉及於生物化學信號之傳輸中，諸如影響腫瘤細胞活動、播散及侵襲以及隨後之轉移性腫瘤生長之生物化學信號。已知各種類別之非受體酪胺酸激酶，包括Src家族，諸如Src、Lyn、Fyn及Yes酪胺酸激酶。

此外，亦已知某些激酶屬於絲胺酸/蘇胺酸激酶類別，其位於細胞內及酪胺酸激酶活化之下游，且涉及於生物化學信號之傳輸中，諸如影響腫瘤細胞生長之生物化學信號。該等絲胺酸/蘇胺酸信號傳導路徑包括Raf-MEK-ERK級聯及PI 3-激酶下游之路徑，諸如PDK-1、AKT及

mTOR(Blume-Jensen及Hunter, *Nature*, 2001, **411**, 355)。

亦已知某些其他激酶屬於脂質激酶類別，其位於細胞內且亦涉及於生物化學信號之傳輸中，諸如影響腫瘤細胞生長及侵襲之生物化學信號。已知各種類別之脂質激酶，包括上述PI 3-激酶家族，或稱為磷脂酰肌醇-3-激酶家族。

現已充分瞭解，致癌基因及腫瘤抑制基因之失調(deregulation)促成惡性腫瘤形成，例如經由增強細胞增殖或增加細胞存活時間。現亦已知PI 3-激酶家族介導之信號傳導路徑在許多細胞過程(包括增殖及存活)中具有核心作用，且此等路徑之失調為廣泛人類癌症及其他疾病之致病因素(Katso等人，*Annual Rev. Cell Dev. Biol.*, 2001, **17**: 615-617；及Foster等人，*J. Cell Science*, 2003, **116**: 3037-3040)。

脂質激酶之PI 3-激酶家族為一組使磷脂酰肌醇(PI)之肌醇環之3-位磷酸化的酶。已知PI 3-激酶之三大組，其係根據其生理受質特異性來分類(Vanhaesebroeck等人，*Trends in Biol. Sci.*, 1997, **22**, 267)。III類PI 3-激酶僅使PI磷酸化。相比之下，II類PI 3-激酶使PI與PI 4-磷酸[下文縮寫為PI(4)P]磷酸化。I類PI 3-激酶使PI、PI(4)P及PI 4,5-雙磷酸[下文縮寫為PI(4,5)P₂]磷酸化，但據信僅PI(4,5)P₂為生理細胞受質。PI(4,5)P₂之磷酸化產生脂質第二信使PI 3,4,5-三磷酸[下文縮寫為PI(3,4,5)P₃]。此超家族中關係較遠緣之成員為IV類激酶，諸如mTOR及DNA依賴性激酶，其使蛋白質受質內之絲胺酸/蘇胺酸殘基磷酸化。此等脂質激

酶中研究最多且最為瞭解之激酶為I類PI 3-激酶。

I類PI 3-激酶為由p110催化次單元及調控次單元組成之雜二聚體，且該家族基於調控搭配物及調控機制而進一步分成Ia類酶及Ib類酶。Ia類酶包括PI 3-激酶 β 且由3種不同催化次單元(p110 α 、p110 β 及p110 δ)組成，該等催化次單元與5種不同調控次單元(p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 及p55 γ)二聚，其中所有催化次單元皆能夠與所有調控次單元相互作用，形成多種雜二聚體。Ia類PI 3-激酶一般對受體酪胺酸激酶之生長因子刺激作出反應，經由調控次單元SH2域與經活化受體或接附蛋白質(諸如IRS-1)之特異性磷酸基-酪胺酸殘基相互作用而活化。p110 α 與p110 β 均於所有細胞類型中組成性表現，而p110 δ 表現更侷限於白血球群體及一些上皮細胞。相比之下，單一Ib類酶由與p101調控次單元相互作用之p110 γ 催化次單元組成。此外，Ib類酶對G-蛋白偶合受體(GPCR)系統作出反應以及經由上述機制而活化。

現有大量證據表明，Ia類PI 3-激酶(包括PI 3-激酶 β)在多種人類癌症中直接或間接促成腫瘤形成(Vivanco及Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501)。舉例而言，p110 α 次單元在一些腫瘤中擴增，諸如卵巢腫瘤(Shayesteh等人, *Nature Genetics*, 1999, 21: 99-102)及子宮頸腫瘤(Ma等人, *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744)。p110 α 之催化位點內的活化突變與各種其他腫瘤相關，諸如結腸直腸區腫瘤以及乳房腫瘤與肺腫瘤(Samuels等人，

Science, 2004, **304**, 554)。亦已在諸如卵巢癌及結腸癌之癌症中鑑別出p85 α 中之腫瘤相關突變(Philp等人, **Cancer Research**, 2001, **61**, 7426-7429)。除直接作用以外, 據信Ia類PI 3-激酶之活化促成信號傳導路徑上游發生之腫瘤形成事件, 例如經由受體酪胺酸激酶、GPCR系統或整合素之配位體依賴性或非配位體依賴性活化(Vara等人, **Cancer Treatment Reviews**, 2004, **30**, 193-204)。該等上游信號傳導路徑之實例包括在多種腫瘤中使得PI 3-激酶介導之路徑活化的受體酪胺酸激酶Erb2之過度表現(Harari等人, **Oncogene**, 2000, **19**, 6102-6114), 及致癌基因Ras之過度表現(Kauffmann-Zeh等人, **Nature**, 1997, **385**, 544-548)。另外, Ia類PI 3-激酶可間接促成各種下游信號傳導事件所致之腫瘤形成。舉例而言, 催化PI(3,4,5)P3反轉化成PI(4,5)P2之PTEN腫瘤抑制因子磷酸酶之作用損失由於PI 3-激酶介導PI(3,4,5)P3產生的失調而與極為廣泛之腫瘤相關(Simpson及Parsons, **Exp. Cell Res.**, 2001, **264**, 29-41)。此外, 據信其他PI 3-激酶介導之信號傳導事件之作用增強促成多種癌症, 例如藉由Akt活化(Nicholson及Anderson, **Cellular Signalling**, 2002, **14**, 381-395)。

除了在腫瘤細胞中介導增殖及存活信號傳導方面之作用以外, 亦有充分證據表明Ia類PI 3-激酶亦將經由其在腫瘤相關基質細胞中發揮功能而促成腫瘤形成。舉例而言, 已知PI 3-激酶信號傳導在內皮細胞中對諸如VEGF之促血管生成因子作出反應而介導血管生成事件方面起重要作用

(Abid等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294-300)。由於I類PI 3-激酶亦涉及於活動及遷移中(Sawyer, *Expert Opinion Investig. Drugs*, 2004, 13, 1-19), 故PI 3-激酶抑制劑將經由抑制腫瘤細胞侵襲及轉移而提供治療效益。

另外, I類PI 3-激酶在調控具有PI 3-激酶活性之免疫細胞方面起重要作用, 從而促進發炎性細胞之促腫瘤形成作用(Coussens及Werb, *Nature*, 2002, 420, 860-867)。

此等發現表明, I類PI 3-激酶之藥理學抑制劑將對各種形式之癌症疾病, 包含諸如癌瘤及肉瘤之實體腫瘤以及白血病及淋巴惡性病的治療具有治療價值。詳言之, I類PI 3-激酶抑制劑將對例如以下疾病之治療具有治療價值: 乳癌、結腸直腸癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌及細支氣管肺泡癌)及前列腺癌, 以及膽管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、胃腸組織癌、食管癌、卵巢癌、胰臟癌、皮膚癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、子宮頸癌及外陰癌, 以及白血病(包括ALL及CML)、多發性骨髓瘤及淋巴瘤。

一般而言, 研究者已使用上述PI 3-激酶抑制劑LY294002及渥曼青黴素(wortmannin)來探究PI 3-激酶家族之生理學及病理學作用。雖然使用彼等化合物可能表明PI 3-激酶在細胞事件中之作用, 但其在PI 3-激酶家族內之選擇性不足以允許剖分家族成員之個別作用。出於此原因, 更有效且更具選擇性之醫藥PI 3-激酶抑制劑將適用於更全

面地瞭解PI 3-激酶功能並提供適用治療劑。

除腫瘤形成以外，有證據表明I類PI 3-激酶亦在其他疾病中起作用(Wymann等人，**Trends in Pharmacological Science**, 2003, **24**, 366-376)。Ia類PI 3-激酶與單一Ib類酶在免疫系統細胞中均具有重要作用(Koyasu, **Nature Immunology**, 2003, **4**, 313-319)，且因此其為發炎性及過敏性適應症之治療標靶。如先前所述，抑制PI 3-激酶亦適用於經由消炎作用或直接藉由影響心肌細胞來治療心血管疾病(Prasad等人，**Trends in Cardiovascular Medicine**, 2003, **13**, 206-212)。抑制PI 3-激酶亦適用於治療血栓形成。WO2004016607提供一種破壞高剪切條件下發生之血小板凝集及黏附的方法，以及一種抑制剪切誘導之血小板活化的方法，該兩種方法均包含投與選擇性PI 3-激酶 β 抑制劑。WO2004016607亦提供一種抗血栓形成方法，其包含投與有效量之選擇性PI 3-激酶 β 抑制劑。根據該方法，可藉由靶向對剪切誘導之血小板活化較重要之PI 3-激酶 β 來特異性地抑制血栓形成，而不影響正常止血。因此，該抗血栓形成方法並不涉及破壞正常止血所引起之副作用，諸如出血時間延長。

因而，預期I類PI 3-激酶抑制劑，包括PI 3-激酶 β 抑制劑，在多種疾病以及癌症之預防及治療方面具有價值。

【發明內容】

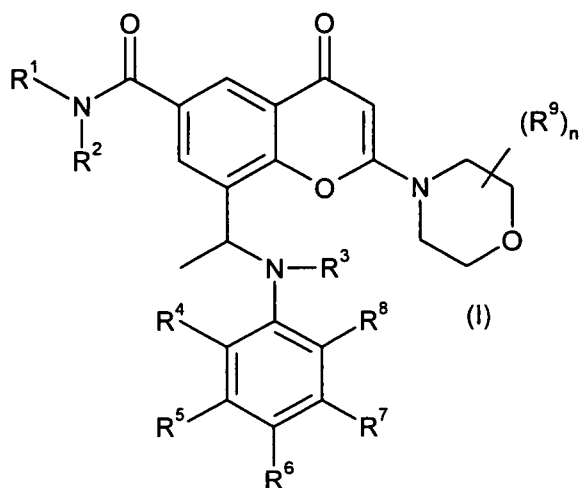
現已驚訝地發現，本發明化合物，亦即色烯酮衍生物具有有效抗腫瘤活性，從而適用於抑制由惡性疾病引起的不

受控制之細胞增殖。在不希望暗示本發明所揭示之化合物僅藉由對單一生物過程之影響而具有藥理學活性的情況下，據信該等化合物經由抑制I類PI 3-激酶，尤其經由抑制Ia類PI 3-激酶及/或Ib類PI 3-激酶，更特定言之經由抑制Ia類PI 3-激酶(包括抑制PI 3-激酶 β)而提供抗腫瘤作用。

本發明化合物亦適用於抑制由各種非惡性疾病引起的不受控制之細胞增殖，該等疾病為諸如發炎性疾病(例如類風濕性關節炎及發炎性腸病)、纖維化疾病(例如肝硬化及肺纖維化)、絲球體腎炎、多發性硬化、牛皮癬、良性前列腺肥大(BPH)、皮膚過敏反應、血管疾病(例如動脈粥樣硬化及再狹窄)、過敏性哮喘、胰島素依賴性糖尿病、糖尿病性視網膜病變及糖尿病性腎病變。

一般而言，本發明化合物對I類PI 3-激酶、尤其Ia類PI 3-激酶(包括PI 3-激酶 β)具有有效抑制活性，而對酪胺酸激酶具有不太有效之抑制活性，該等酪胺酸激酶為諸如受體酪胺酸激酶，例如EGF受體酪胺酸激酶及/或VEGF受體酪胺酸激酶，或非受體酪胺酸激酶，諸如Src。此外，某些本發明化合物對I類PI 3-激酶、尤其對Ia類PI 3-激酶(包括PI 3-激酶 β)之效能與對EGF受體酪胺酸激酶或VEGF受體酪胺酸激酶或Src非受體酪胺酸激酶之效能相比實質上較佳。該等化合物對I類PI 3-激酶具有足夠效能，使得其可按足以抑制I類PI 3-激酶、尤其抑制Ia類PI 3-激酶(包括PI 3-激酶 β)之量使用，而對EGF受體酪胺酸激酶或VEGF受體酪胺酸激酶或Src非受體酪胺酸激酶顯示較小活性。

根據本發明之一態樣，提供一種式I之色烯酮衍生物：



其中：

R^1 為 H 或視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自鹵素、羥基或 (1-3C) 烷氧基之取代基取代之 (1-4C) 烷基；

R^2 為 (1-4C) 烷基或 (1-4C) 烷氧基，其中任一者均可視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自鹵素、羥基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基、氰基、(1-3C) 烷基胺基或二 [(1-3C) 烷基] 胺基之取代基取代；或

R^1 與 R^2 一起形成 3 至 8 員含氮雜環基環系統，其視情況含有 1 或 2 個選自氧、氮及硫之其他雜原子，其中環硫原子視情況經氧化形成 S-氧化物，該環視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自鹵素、羥基、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基、側氧基 (oxo)、羥基-(1-3C) 烷基、鹵素-(1-3C) 烷基及 (1-3C) 烷氧基-(1-3C) 烷基之取代基取代；

R^3 為 H 或 (1-3C) 烷基；

R^4 及 R^5 係獨立地選自 H、鹵素、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯

基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；或

R^4 與 R^5 一起形成苯基環、或者5或6員雜環基環、或者5或6員雜芳基環，其中該雜環基或雜芳基環含有1、2或3個選自氧及氮之雜原子，該苯基、雜環基或雜芳基環視情況經1、2或3個獨立地選自鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基之取代基取代；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；

n 為0、1、2、3或4；

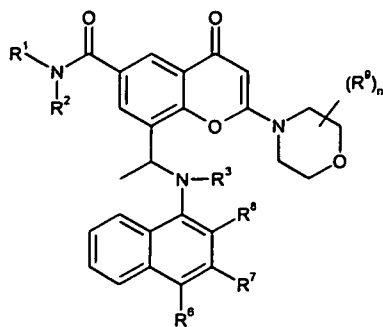
各 R^9 基團為(1-3C)烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。

在本說明書中，通用術語「(1-8C)烷基」包括直鏈與分支鏈烷基，諸如丙基、異丙基及第三丁基；以及(3-8C)環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基；以及(3-6C)環烷基-(1-2C)烷基，諸如環丙基甲基、2-環丙基乙基、環丁基甲基、2-環丁基乙基、環戊基甲基、2-環戊基乙基、環己基甲基及2-環己基乙基。然而，提及諸如「丙基」之個別烷基僅特定針對直鏈型式，提及諸如「異丙基」之個別分支鏈烷基僅特定針對分支鏈型式，且提及諸如「環戊基」之個別環烷基僅特定針對彼5員環。類似規定適用於其他通用術語，例如(1-6C)烷氧基包括(3-6C)環烷氧基及具有4至6個碳原子之環烷基-烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環丙基甲氧基、2-環丙基乙氧基、環丁基甲氧基、2-環丁基乙氧基及環戊基甲氧基；(1-

6C)烷基胺基包括(3-6C)環烷基胺基及具有4至6個碳原子之*N*-(環烷基烷基)胺基，例如甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、環丙基胺基、環丁基胺基、環己基胺基、環丙基甲基胺基、2-環丙基乙基胺基、環丁基甲基胺基、2-環丁基乙基胺基及環戊基甲基胺基；且二[(1-6C)烷基]胺基包括二[(3-6C)環烷基]胺基及其中環烷基烷基部分具有4至6個碳原子之二[環烷基烷基]胺基，例如二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、*N*-環丙基-*N*-甲基胺基、*N*-環丁基-*N*-甲基胺基、*N*-環己基-*N*-乙基胺基、*N*-環丙基甲基-*N*-甲基胺基、*N*-(2-環丙基乙基)-*N*-甲基胺基及*N*-環戊基甲基-*N*-甲基胺基。

熟習此項技術者應瞭解，本文中所用之術語「(1-6C)烷基」、「(1-4C)烷基」、「(1-3C)烷基」及「(1-2C)烷基」分別係指上文所定義之具有1至6個、1至4個、1至3個及1至2個碳原子之任何烷基。相同規定適用於本文中所用之其他術語，諸如「(1-6C)烷氧基」、「(1-4C)烷氧基」、「(1-3C)烷氧基」及「(1-2C)烷氧基」。

為避免疑義，當如上文所定義， R^4 與 R^5 基團一起形成苯基環、或者5或6員雜環基環、或者5或6員雜芳基環時，該環包括核心苯基之與 R^4 及 R^5 基團連接之碳原子。舉例而言，當 R^4 與 R^5 基團一起形成苯基環時，則直接連接至 $N(R^3)$ 基團之環系統將為萘基環：



類似地，當如上文所定義， R^4 與 R^5 基團一起形成吡啶基環時，則直接連接至 $N(R^3)$ 基團之環系統將為喹啉基或異喹啉基環。

應瞭解，在上文所定義之某些式I化合物可能因一或多個不對稱碳原子而以光學活性形式或外消旋形式存在的情況下，本發明在其定義中包括具有磷酸肌醇(PI)3-激酶抑制活性之任何此類光學活性形式或外消旋形式。光學活性形式之合成可藉由此項技術中熟知之標準有機化學技術來進行，例如藉由自光學活性起始物質合成或藉由解析外消旋形式。類似地，可使用標準實驗室技術評估上文所提及之活性。

本文所述化合物之特定對映異構體可能比該化合物之其他對映異構體更具活性。舉例而言，實例3.06之標題化合物之(+)對映異構體(亦即實例3.06a之化合物，其中(+)表示使用實例3.06a中所述之條件量測之旋光性)為具有較弱活性之對映異構體。為避免疑義，所述對掌性中心為基團甲基及 $-N(R^3)$ 苯基(R^4)(R^5)(R^6)(R^7)(R^8)所連接之碳原子。

因此，在本發明之另一態樣中，提供一種式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其中基團甲基及 $-N(R^3)$

苯基(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸)所連接之對掌性中心呈(R)-立體化學構型。在本發明之另一態樣中，提供一種式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其中基團甲基及-N(R³)苯基(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸)所連接之對掌性中心呈(S)-立體化學構型。

根據本發明之另一態樣，提供一種式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其為對映異構體過量(%ee)≥95%、≥98%或≥99%之單一對映異構體。在本發明之此態樣的一個實施例中，基團甲基及-N(R³)苯基(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸)所連接之對掌性中心呈(R)-立體化學構型。在本發明之此態樣的另一實施例中，基團甲基及-N(R³)苯基(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸)所連接之對掌性中心呈(S)-立體化學構型。

根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含式I之色烯酮衍生物，該衍生物為對映異構體過量(%ee)≥95%、≥98%或≥99%之單一對映異構體，或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。單一對映異構體之對映異構體過量(%ee)宜≥99%。在本發明之此態樣的一個實施例中，基團甲基及-N(R³)苯基(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸)所連接之對掌性中心呈(R)-立體化學構型。在本發明之此態樣的另一實施例中，基團甲基及-N(R³)苯基(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸)所連接之對掌性中心呈(S)-立體化學構型。

一些式(I)化合物可能展現多形現象。應瞭解，本發明涵

蓋任何多形形式或其混合物，該形式具有適用於抑制磷酸肌醇(PI)3-激酶活性之性質，此項技術中已熟知如何藉由下文所述之標準測試來測定多形形式抑制磷酸肌醇(PI)3-激酶活性之功效。

一般已知，可使用習知技術分析結晶物質，諸如X射線粉末繞射(下文稱為XRPD)分析、差示掃描熱量測定(下文稱為DSC)、熱解重量分析(下文稱為TGA)、漫反射紅外傅里葉變換(Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform, DRIFT)光譜分析、近紅外(NIR)光譜分析、溶液及/或固態核磁共振光譜分析。可藉由卡耳-費雪分析(Karl Fischer analysis)測定該等結晶物質之水含量。

舉例而言，實例3.06b之化合物展現多形現象且已鑑別出兩種結晶形式。

因此，本發明之另一態樣為(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之形式A，其中該化學名稱中之(-)-表示使用實例3.06b中所述之條件量測之旋光性。

因此，本發明之另一態樣為(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之形式B。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=7.9^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=16.7^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=7.9^\circ$ 及 16.7° 處具有至少兩個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=7.9^\circ$ 、 16.7° 、 20.3° 、 19.3° 、 13.2° 、 7.2° 、 19.5° 、 17.9° 、 23.0° 、 5.0° 處具有特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖與圖A中所示之X射線粉末繞射圖實質上相同。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=7.9^\circ\pm 0.5^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在

$2\theta=16.7^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 2θ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=7.9^{\circ}$ 及 16.7° 處具有至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm 0.5^{\circ}$ 2θ 。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=7.9^{\circ}$ 、 16.7° 、 20.3° 、 19.3° 、 13.2° 、 7.2° 、 19.5° 、 17.9° 、 23.0° 、 5.0° 處具有特異峰，其中該等值可 $\pm 0.5^{\circ}$ 2θ 。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=7.9^{\circ}$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=16.7^{\circ}$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=7.9^{\circ}$ 及 16.7° 處具有至少兩個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=7.9^\circ$ 、 16.7° 、 20.3° 、 19.3° 、 13.2° 、 7.2° 、 19.5° 、 17.9° 、 23.0° 、 5.0° 處具有特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖如圖A中所示。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=20.7^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=13.8^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=20.7^\circ$ 及 13.8° 處具有至少兩個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在約

$2\theta=20.7^\circ$ 、 13.8° 、 21.5° 、 19.6° 、 12.8° 、 15.4° 、 10.7° 、 8.5° 、 22.4° 處具有特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖與圖C中所示之X射線粉末繞射圖實質上相同。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.7^\circ\pm0.5^\circ$ 2θ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=13.8^\circ\pm0.5^\circ$ 2θ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.7^\circ$ 及 13.8° 處具有至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm0.5^\circ$ 2θ 。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.7^\circ$ 、 13.8° 、 21.5° 、 19.6° 、 12.8° 、 15.4° 、 10.7° 、 8.5° 、 22.4° 處具有特異峰，其中該等值可 $\pm0.5^\circ$ 2θ 。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.7^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=13.8^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.7^\circ$ 及 13.8° 處具有至少兩個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.7^\circ$ 、 13.8° 、 21.5° 、 19.6° 、 12.8° 、 15.4° 、 10.7° 、 8.5° 、 22.4° 處具有特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖如圖C中所示。

展現多形現象之化合物之另一實例為實例3.13b之化合物。

因此，本發明之另一態樣為(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉

基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之形式A，其中該化學名稱中之(-)-表示使用實例3.13b中所述之條件量測之旋光性。

因此，本發明之另一態樣為(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之形式B。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=20.0^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=18.0^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=20.0^\circ$ 及 18.0° 處具有至少兩個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=20.0^\circ$ 、 18.0° 、 14.0° 、 19.4° 、 23.2° 、 23.8° 、 10.8° 、 19.1° 、 11.2° 、 27.8° 處具有特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉

基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖與圖E中所示之X射線粉末繞射圖實質上相同。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.0^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 2θ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=18.0^{\circ}\pm 0.5^{\circ}$ 2θ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.0^{\circ}$ 及 18.0° 處具有至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm 0.5^{\circ}$ 2θ 。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.0^{\circ}$ 、 18.0° 、 14.0° 、 19.4° 、 23.2° 、 23.8° 、 10.8° 、 19.1° 、 11.2° 、 27.8° 處具有特異峰，其中該等值可 $\pm 0.5^{\circ}$ 2θ 。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-

甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.0^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=18.0^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.0^\circ$ 及 18.0° 處具有至少兩個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=20.0^\circ$ 、 18.0° 、 14.0° 、 19.4° 、 23.2° 、 23.8° 、 10.8° 、 19.1° 、 11.2° 、 27.8° 處具有特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式A，其X射線粉末繞射圖如圖E中所示。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=6.2^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉

基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=7.0^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=6.2^\circ$ 及 7.0° 處具有至少兩個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在約 $2\theta=6.2^\circ$ 、 7.0° 、 10.3° 、 22.4° 、 15.9° 、 20.4° 、 27.2° 、 12.4° 、 18.7° 、 12.8° 處具有特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖與圖G中所示之X射線粉末繞射圖實質上相同。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=6.2^\circ\pm 0.5^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=7.0^\circ\pm 0.5^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=6.2^\circ$ 及 7.0° 處具有至少兩個特異峰，其中該等值可 $\pm 0.5^\circ$ 2θ 。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=6.2^\circ$ 、 7.0° 、 10.3° 、 22.4° 、 15.9° 、 20.4° 、 27.2° 、 12.4° 、 18.7° 、 12.8° 處具有特異峰，其中該等值可 $\pm 0.5^\circ$ 2θ 。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=6.2^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=7.0^\circ$ 處具有至少一個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=6.2^\circ$ 及 7.0° 處具有至少兩個特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉

基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖在 $2\theta=6.2^\circ$ 、 7.0° 、 10.3° 、 22.4° 、 15.9° 、 20.4° 、 27.2° 、 12.4° 、 18.7° 、 12.8° 處具有特異峰。

根據本發明之另一態樣，提供(-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺之結晶形式，形式B，其X射線粉末繞射圖如圖G中所示。

應瞭解，X射線粉末繞射圖之 2θ 值可能因機器不同或因樣品不同而略有變化，且因此所引用之值不應視為絕對值。

據悉，可能視量測條件(諸如所用設備或機器)而定得到具有一或多個量測誤差之X射線粉末繞射圖。詳言之，一般已知X射線粉末繞射圖之強度可能視量測條件而波動。因此，應瞭解，除非另外說明，否則上述本發明之結晶形式並不限於提供與圖A、圖C、圖E及圖G中所示之X射線粉末繞射圖一致之X射線粉末繞射圖的晶體，且提供與此等圖中所示者實質上相同之X射線粉末繞射圖的任何晶體皆處於本發明之範疇內。熟習X射線粉末繞射技術者能夠判斷X射線粉末繞射圖之實質一致性。

熟習X射線粉末繞射技術者亦應認識到，相對峰強度可能受例如尺寸大於30微米之晶粒及非單一縱橫比影響，該等因素可能影響樣品分析。熟習此項技術者亦應認識到，反射位置可能受樣品在繞射儀中所處之確切高度及繞射儀

之零點校準影響。樣品之表面平坦度亦可能具有細微影響。因此，所呈現之繞射圖數據不應視為絕對值(參看 Jenkins, R及 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.及 Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures)。

一般而言，X射線粉末繞射圖中繞射角之量測誤差為約 $\pm 0.5^\circ 2\theta$ ，且當考察X射線粉末繞射數據時，應將該量測誤差度考慮在內。此外，應瞭解，強度可能視實驗條件及樣品製備(較佳定向)而波動。

特定本發明化合物為各實例之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中每一者皆提供本發明之另一獨立態樣。

根據本發明之另一態樣，提供一種式I之色烯酮衍生物，其可藉由遵循本文所揭示之實例中之任一者而獲得。

另一特徵為本文所界定之任何範疇，其限制條件為個別地摒棄特定實例，諸如實例1.00、實例2.00、實例3.00、實例4.00等。

應瞭解，上文所定義之某些式I化合物可展現互變異構現象。應瞭解，本發明在其定義中包括任何此類互變異構形式或其混合物，其具有磷酸肌醇(PI)3-激酶抑制活性且不僅限於結構式圖中所利用或實例中所命名之任一互變異構形式。一般而言，任何此類互變異構形式中僅一者於下文之實例中命名或於下文之任何相關結構式圖中呈現。

上文提及之通用基團之適合涵義包括下文所述之涵義。

式I之 R^1 與 R^2 基團所形成之3至8員含氮雜環基環系統之適合涵義為例如含氮非芳族飽和或部分飽和3至8員環，其視情況含有1或2個選自氧、氮及硫之其他雜原子，其中環硫原子視情況經氧化形成S-氧化物。適合實例包括氮雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫-1,4-噁嗪基、1,1-二側氧基四氫-1,4-噁嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基或四氫嘧啶基。在一組特定化合物中，雜環基環之特定實例包括氮雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶基、哌嗪基，且尤其包括氮雜環庚烷-1-基、1,4-氧氮雜環庚烷-4-基、氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、哌啶-1-基及哌嗪-1-基。

式I之 R^4 與 R^5 基團所形成之5至6員雜環基環之適合涵義為例如非芳族飽和或部分飽和5或6員環，其含有1、2或3個選自氧及氮之雜原子。適合實例包括四氫呋喃基、四氫哌喃基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、嗎啉基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基或四氫嘧啶基。

式I之 R^4 與 R^5 基團所形成之5至6員雜芳基環之適合涵義

為例如芳族5或6員單環，其具有1、2或3個選自氧及氮之環雜原子。適合實例包括呋喃基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基或1,3,5-三嗪基。

任何「R」基團(R^1 至 R^9)之適合涵義包括例如：

對於鹵素：	氟、氯、溴及碘；
對於(1-8C)烷基：	甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、環丁基、環己基、環己基甲基及2-環丙基乙基；
對於(2-8C)烯基：	乙烯基、異丙烯基、烯丙基及丁-2-烯基；
對於(2-8C)炔基：	乙炔基、2-丙炔基及丁-2-炔基；
對於(1-6C)烷氧基：	甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基；
對於(1-6C)烷基胺基：	甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基及丁基胺基；
對於二[(1-6C)烷基]胺基：	二甲基胺基、二乙基胺基、 <i>N</i> -乙基- <i>N</i> -甲基胺基及二異丙基胺基；
對於鹵素-(1-6C)烷基：	氯甲基、2-氯乙基、2-氯乙基、1-氯乙基、2,2-二氯乙基、2,2,2-三氯乙基、3-氯丙基、3-氯丙基、3,3-二氯丙基及3,3,3-三氯丙基；
對於羥基-(1-6C)烷基：	羥基甲基、2-羥基乙基、1-羥基乙基及3-羥基丙基；及
對於(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-乙氧基乙基及3-甲氧基丙基。

式I化合物之適合醫藥學上可接受之鹽為例如式I化合物之酸加成鹽，例如與如下無機酸或有機酸形成之酸加成

鹽，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸或檸檬酸；或例如具有足夠酸性之式I化合物之鹽，例如鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽或鎂鹽，或銨鹽；或與如下有機鹼形成之鹽，諸如甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、嗎啉或參(2-羥基乙基)胺。式I化合物之另一適合之醫藥學上可接受之鹽為例如在投與式I化合物之後於人體或動物體內形成之鹽。

應進一步瞭解，式I化合物之適合醫藥學上可接受之溶劑合物亦構成本發明之一態樣。適合醫藥學上可接受之溶劑合物為例如水合物，諸如半水合物、單水合物、二水合物或三水合物或其替代量。

應進一步瞭解，式I化合物之適合醫藥學上可接受之前藥亦構成本發明之一態樣。因此，本發明化合物可以前藥形式投與，該前藥即為在人體或動物體內分解以釋放本發明化合物之化合物。前藥可用於改變本發明化合物之物理性質及/或藥物動力學性質。當本發明化合物含有可連接改性基團之適合基團或取代基時，可形成前藥。前藥之實例包括：可活體內裂解之酯衍生物，其可於式I化合物中之羧基或羥基處形成；及可活體內裂解之醯胺衍生物，其可於式I化合物中之羧基或胺基處形成。

因此，當可藉由有機合成獲得時及當可在人體或動物體內經由前藥裂解獲得時，本發明包括如上文所定義之彼等式I化合物。因此，本發明包括以有機合成方式產生之彼等式I化合物以及在人體或動物體內經由前驅化合物代謝

而產生之該等化合物，亦即式I化合物可為以合成方式產生之化合物或以代謝方式產生之化合物。

式I化合物之適合醫藥學上可接受之前藥為基於合理醫學判斷，適合投與人體或動物體而無不合需要之藥理學活性且無不當毒性者。

各種形式之前藥已描述於例如以下文獻中：

a) **Methods in Enzymology**, 第42卷，第309-396頁，K. Widder等人編(Academic Press, 1985)；

b) **Design of Pro-drugs**, H. Bundgaard 編(Elsevier, 1985)；

c) **A Textbook of Drug Design and Development**, Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard編，第5章「Design and Application of Pro-drugs」，H. Bundgaard, 第113-191頁(1991)；

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

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

f) N. Kakeya等人，**Chem. Pharm. Bull.**, 32, 692 (1984)；

g) T. Higuchi及V. Stella, 「Pro-Drugs as Novel Delivery Systems」, A.C.S. Symposium Series, 第14卷；及

h) E. Roche (編), 「Bioreversible Carriers in Drug Design」, Pergamon Press, 1987。

具有羧基之式I化合物之適合醫藥學上可接受之前藥為

例如其可活體內裂解之酯。含有羧基之式I化合物之可活體內裂解之酯為例如在人體或動物體內裂解產生母酸的醫藥學上可接受之酯。羧基之適合醫藥學上可接受之酯包括(1-6C)烷基酯，諸如甲酯、乙酯及第三丁酯；(1-6C)烷氧基甲酯，諸如甲氧基甲酯；(1-6C)烷鹽氧基甲酯，諸如特戊鹽氧基甲酯、3-酞酯；(3-8C)環烷基羧氧基-(1-6C)烷基酯，諸如環戊基羧氧基甲酯及1-環己基羧氧基乙酯；2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯基甲酯，諸如5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基甲酯；及(1-6C)烷氧基羧氧基-(1-6C)烷基酯，諸如甲氧基羧氧基甲酯及1-甲氧基羧氧基乙酯。

具有羥基之式I化合物之適合醫藥學上可接受之前藥為例如其可活體內裂解之酯或醚。含有羥基之式I化合物之可活體內裂解之酯或醚為例如在人體或動物體內裂解產生母羥基化合物的醫藥學上可接受之酯或醚。針對羥基之適合醫藥學上可接受之酯形成基團包括無機酯，諸如磷酸酯(包括胺基磷酸環酯)。針對羥基之其他適合之醫藥學上可接受之酯形成基團包括(1-10C)烷鹽基，諸如乙鹽基、苯甲鹽基、苯乙鹽基及經取代之苯甲鹽基及苯鹽乙基；(1-10C)烷氧基羧基，諸如乙氧基羧基、*N,N*-[二(1-4C)烷基]胺甲鹽基、2-二烷基胺基乙鹽基及2-羧基乙鹽基。苯乙鹽基及苯甲鹽基上之環取代基之實例包括胺基甲基、*N*-烷基胺基甲基、*N,N*-二烷基胺基甲基、(N-嗎啉基)甲基、哌嗪-1-基甲基及4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。針對羥基之適合醫藥學上可接受之醚形成基團包括 α -鹽氧基烷基，諸如乙鹽氧

基甲基及特戊醯氧基甲基。

具有羧基之式I化合物之適合醫藥學上可接受之前藥為例如其可活體內裂解之醯胺、或其酯，例如與以下各物形成之醯胺：胺，諸如氨；(1-4C)烷基胺，諸如甲胺；二(1-4C)烷基胺，諸如二甲胺、*N*-乙基-*N*-甲胺或二乙胺；(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基胺，諸如2-甲氧基乙胺；苯基-(1-4C)烷基胺，諸如苯甲胺；及胺基酸，諸如甘胺酸。

具有胺基之式I化合物之適合醫藥學上可接受之前藥為例如其可活體內裂解之醯胺衍生物。由胺基形成之適合醫藥學上可接受之醯胺包括例如與如下(1-10C)烷醯基形成之醯胺，諸如乙醯基、苯甲醯基、苯乙醯基及經取代之苯甲醯基及苯乙醯基。苯乙醯基及苯甲醯基上之環取代基之實例包括胺基甲基、*N*-烷基胺基甲基、*N,N*-二烷基胺基甲基、(N-嗎啉基)甲基、哌嗪-1-基甲基及4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。

可藉由在投與式I化合物之後於人體或動物體內形成一或多種代謝物而部分發揮式I化合物之活體內作用。如上文所述，亦可經由前驅化合物(前藥)代謝而發揮式I化合物之活體內作用。

為避免疑義，應瞭解，若在本說明書中某一基團經「上文所定義」修飾，則該基團涵蓋首次出現且最廣泛之定義以及對彼基團之每一及所有特定定義。

新穎的特定本發明化合物包括例如式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其中，除非另外說明，否則

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 n 及 R^9 各自具有上文或下文段落(a)至(ii)中所定義之任何含義：

(a) R^1 為H或(1-4C)烷基；

(b) R^1 為H；

(c) R^1 為(1-4C)烷基；

(d) R^1 為甲基或乙基；

(e) R^1 為H、甲基或乙基；

(f) R^1 為甲基；

(g) R^2 為(1-4C)烷基，其視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基胺基或二[(1-3C)烷基]胺基取代；

(h) R^2 為(1-3C)烷基，其視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷氧基或二[(1-3C)烷基]胺基取代；

(i) R^2 為(1-3C)烷基，其視情況經鹵素、羥基、甲氧基或N,N-二甲基胺基取代；

(j) R^2 為甲基、乙基、丙基、2-氟乙基、2-羥基乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、環丙基甲基或1-(N,N-二甲基胺基)乙基；

(k) R^2 為甲基；

(l) R^1 與 R^2 均為甲基；

(m) R^1 與 R^2 一起形成4至7員含氮雜環基環系統，其視情況含有1個選自氧、氮及硫之其他雜原子，其中環硫原子視情況經氧化形成S-氧化物，該環視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羥基-(1-3C)烷基取

代；

- (n) R^1 與 R^2 一起形成含氮雜環基環系統，其係選自氮雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶基及哌嗪基，該環視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羥基-(1-3C)烷基取代；
- (o) R^1 與 R^2 一起形成含氮雜環基環系統，其係選自氮雜環庚烷-1-基、1,4-氧氮雜環庚烷-4-基、氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、哌啶-1-基及哌嗪-1-基，該環視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羥基-(1-3C)烷基取代；
- (p) R^3 為 H 或 甲基；
- (q) R^3 為 H；
- (r) R^3 為 甲基；
- (s) R^4 及 R^5 係獨立地選自 H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；
- (t) R^4 及 R^5 係獨立地選自 H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基及氰基；
- (u) R^4 及 R^5 係獨立地選自 H 或 鹵素；
- (v) R^4 及 R^5 係獨立地選自 H、氟或氯；
- (w) R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自 H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基及氰基；
- (x) R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自 H 或 鹵素；
- (y) R^6 為 H 且 R^7 及 R^8 係獨立地選自 H、氟或氯；

(z) R^6 及 R^8 為H且 R^4 、 R^5 及 R^7 為鹵素；

(aa) R^6 及 R^8 為H且 R^4 、 R^5 及 R^7 為氟；

(bb) R^4 、 R^6 及 R^8 為H且 R^5 及 R^7 為鹵素；

(cc) R^4 、 R^6 及 R^8 為H且 R^5 及 R^7 為氟；

(dd) n為0；

(ee) n為0或1；

(ff) n為1；

(gg) R^9 為甲基或乙基；

(hh) R^9 為甲基；或

(ii) n為1且 R^9 為位於嗎啉環之2-位的甲基。

一組特定本發明化合物為上文式I之色烯酮衍生物，其中：

R^1 為H或(1-4C)烷基；

R^2 為(1-4C)烷基，其視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基胺基或二[(1-3C)烷基]胺基取代；或

R^1 與 R^2 一起形成4至7員含氮雜環基環系統，其視情況含有1個選自氧、氮及硫之其他雜原子，其中環硫原子視情況經氧化形成S-氧化物，該環視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羥基-(1-3C)烷基取代；

R^3 為H或甲基；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；

n 為 0；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一組特定本發明化合物為上文式 I 之色烯酮衍生物，其中：

R^1 為 H、甲基或乙基；

R^2 為 (1-4C) 烷基，其視情況經鹵素、羥基、(1-3C) 烷氧基、氰基、(1-3C) 烷基胺基或二[(1-3C) 烷基]胺基取代；或

R^1 與 R^2 一起形成含氮雜環基環系統，其係選自氮雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啉基及哌嗪基，該環視情況經鹵素、羥基、(1-3C) 烷基、(1-3C) 烷氧基或羥基-(1-3C) 烷基取代；

R^3 為 H；

R^4 及 R^5 係獨立地選自 H、氟或氯；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自 H 或鹵素；

n 為 0；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一組特定本發明化合物為上文式 I 之色烯酮衍生物，其中：

R^1 及 R^2 如以上段落 (a) 至 (g) 及 (m) 至 (o) 中之任一者適當定義；

R^3 如以上段落 (p) 至 (q) 中之任一者適當定義；

R^4 及 R^5 如以上段落 (s)、(u) 至 (v) 中之任一者適當定義，且尤其如以上段落 (u) 至 (v) 中之任一者所定義；

R^6 、 R^7 及 R^8 如以上段落 (x) 至 (y) 中之任一者適當定義；且

n 如以上段落 (dd) 適當定義。

另一組特定本發明化合物為上文式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 及 R^2 如以上段落(a)至(o)中之任一者適當定義，尤其如以上段落(l)所定義；

R^3 如以上段落(p)至(r)中之任一者適當定義；

R^4 及 R^5 如以上段落(s)至(v)中之任一者適當定義，且尤其如以上段落(v)所定義；

R^6 、 R^7 及 R^8 如以上段落(w)至(cc)中之任一者適當定義，且尤其如以上段落(z)至(cc)中之任一者所定義；且

n及 R^9 如以上段落(dd)至(ii)中之任一者適當定義。

另一組特定本發明化合物為上文式I之色烯酮衍生物，其中：

R^1 為H、甲基或乙基；

R^2 為甲基、乙基、環丙基甲基、2-氟乙基、2-羥基乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基或2-(二甲基胺基)乙基；或

R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之含氮雜環基環系統，其係選自氮雜環庚烷-1-基、1,4-氧氮雜環庚烷-4-基、氮雜環丁烷-1-基、3-氟氮雜環丁烷-1-基、3-羥基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基、(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基、(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、哌啉-1-基、4-羥基哌啉-1-基、4-甲氧基哌啉-1-基、哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基；

R^3 為H或甲基；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H、氟或氯；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自H、氟或氯；

n 為0；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一組特定本發明化合物為上文式I之色烯酮衍生物，其中：

R^1 為甲基；

R^2 為甲基；或

R^1 與 R^2 一起形成吡咯啉-1-基環；

R^3 為H；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H或氟；

R^6 為H；

R^7 及 R^8 係獨立地選自H、氟或氯；

n 為0；或其醫藥學上可接受之鹽。

一組特定本發明化合物為上文式I之色烯酮衍生物，其中：

R^1 為H或(1-4C)烷基；

R^2 為(1-4C)烷基，其視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基胺基或二[(1-3C)烷基]胺基取代；或

R^1 與 R^2 一起形成4至7員含氮雜環基環系統，其視情況含有1個選自氧、氮及硫之其他雜原子，其中環硫原子視情況經氧化形成S-氧化物，該環視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羥基-(1-3C)烷基取代；

R^3 為H或甲基；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯

基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；

n 為0或1；

各 R^9 基團為甲基；或其醫藥學上可接受之鹽。

一組特定本發明化合物為上文式I之色烯酮衍生物，其中：

R^1 為甲基；

R^2 為甲基或(2-羥基)乙基；或

R^1 與 R^2 一起形成6員含氮雜環基環系統，該環系統視情況經羥基取代；

R^3 為H或甲基；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H或鹵素；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自H或鹵素；

n 為1；

R^9 為位於嗎啉環之2-位的甲基；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一組特定本發明化合物為上文式I之色烯酮衍生物，其中：

R^1 為H、甲基或乙基；

R^2 為(1-3C)烷基，其視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基胺基或二[(1-3C)烷基]胺基取代；或

R^1 與 R^2 一起形成含氮雜環基環系統，其係選自氮雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、嗎啉

基、硫代嗎啉基、哌啶基及哌嗪基，該環視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羥基-(1-3C)烷基取代；

R^3 為 H；

R^4 及 R^5 係獨立地選自 H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自 H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；

n 為 0 或 1；

各 R^9 基團為 (1-3C) 烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一組特定本發明化合物為上文式 I 之色烯酮衍生物，其中：

R^1 為 H、甲基或乙基；

R^2 為甲基、乙基、環丙基甲基、2-氟乙基、2-羥基乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基或 2-(二甲基胺基)乙基；或

R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之含氮雜環基環系統，其係選自氮雜環庚烷-1-基、1,4-氧氮雜環庚烷-4-基、氮雜環丁烷-1-基、3-氟氮雜環丁烷-1-基、3-羥基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基、(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基、(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、哌啶-1-基、4-羥基哌啶-1-基、4-甲氧基哌啶-1-基、哌嗪-1-基或 4-甲基哌嗪-1-基；

R^3 為 H 或 甲基；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基及氰基；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自H、氟、氯、甲基、乙炔基、甲氧基及氰基；

n 為0或1；

R^9 為甲基；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一組特定本發明化合物為上文式I之色烯酮衍生物，其中：

R^1 為甲基；

R^2 為甲基；

R^3 為H或甲基；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H或氟；

R^6 為H；

R^7 及 R^8 係獨立地選自H或氟；

n 為0；或其醫藥學上可接受之鹽。

特定本發明化合物為例如下文所述之實例中所揭示之式I之色烯酮衍生物。

舉例而言，特定本發明化合物為選自以下任一者的式I之色烯酮衍生物：

N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-(3-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-

(苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-6-(嗎啉-4-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-((3,4-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,4-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉

基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-((4-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-((3-氯-4-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3-氯苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(2,3-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(3,4,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二乙基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(吡咯

啖-1-羰基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(哌嗪-1-羰基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(硫代嗎啉-4-羰基)-4H-色烯-4-酮；

6-(氮雜環庚烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

6-(氮雜環丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(哌啶-1-羰基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-乙基-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(3-羥基氮雜環丁烷-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(3-氟氮雜環丁烷-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-2-(N-嗎

啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-N-丙基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N-乙基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N-(2-氟乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N-(3-甲氧基丙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-6-((R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-6-((S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

N-(環丙基甲基)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-羰基)-4H-色烯-4-酮；及

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-羰

基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，特定本發明化合物為選自以下任一者的式I之色烯酮衍生物：

8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,4-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-(3,4-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-(3,4-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺；

N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-((1R)-1-(2,3,5-三
 氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺；

N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-((1S)-1-(2,3,5-三
 氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3-氯-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉
 基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-(3-氯-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-
 嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-(3-氯-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-
 嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-
 (N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲
 基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲
 基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-
 羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌
 啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌
 啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)
 -N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

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(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

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(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4H-色烯-4-酮；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4H-色烯-4-酮；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4H-色烯-4-酮；

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；及

8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，特定本發明化合物為選自以下任一者的式I之色烯酮衍生物：

8-((1R)-1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-(3,4-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-((1R)-1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-(3-氯-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-

((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1R)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4H-色烯-4-酮；及

8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，特定本發明化合物為選自以下任一者的式I之色烯酮衍生物：

8-((1S)-1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-(3,4-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-((1S)-1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-(3-氯-5-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮；

8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

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(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；

8-((1S)-1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4H-色烯-4-酮；及

8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；或

其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，特定本發明化合物為實例 3.06b 之化合物；或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，特定本發明化合物為 (-)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化學名稱中之 (-)- 表示使用實例 3.06b 中所述之條件量測之旋光性。

根據本發明之另一態樣，特定本發明化合物為 8-((1R)-1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，特定本發明化合物為 8-((1S)-1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，特定本發明化合物為實例 3.13b 之化合物；或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，特定本發明化合物為 (-)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化學名稱中之 (-)- 表示使用實例 3.13b 中所述之條件量測之旋光性。

根據本發明之另一態樣，特定本發明化合物為 N,N-二甲

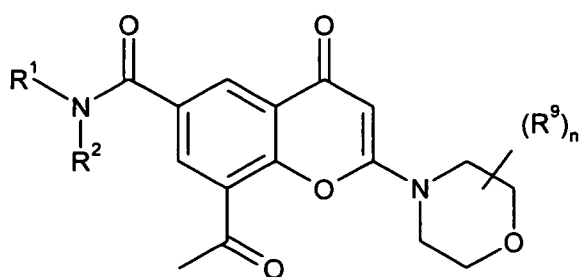
基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-((1R)-1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，特定本發明化合物為N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-((1S)-1-(2,3,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣提供一種製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法。由以下代表性方法變型來說明適合方法，其中，除非另外說明，否則 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義。必需之起始物質可由標準有機化學程序獲得。該等起始物質之製備係與以下代表性方法相結合並於隨附實例中描述。或者，必需之起始物質可由有機化學工作者之一般技術範圍內所說明之程序的類似程序來獲得。

適合之方法變型包括例如以下：

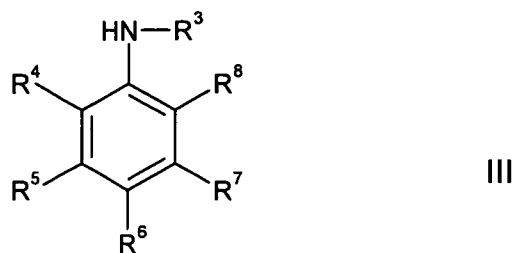
(a)宜在適合活化試劑存在下，使式II化合物：



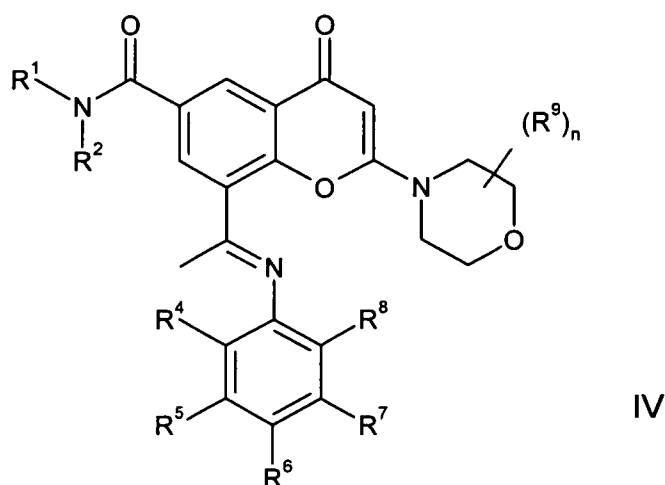
II

其中 R^1 、 R^2 、 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義，但必要時需保護所存在之任何官能基；在適合鹼存在下與式III之

胺衍生物反應：



其中 R^3 為 H 且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 具有上文所定義之任何含義，但必要時需保護任何官能基；得到式 IV 之中間化合物：



接著由適合還原劑還原該中間化合物，形成式 I 化合物，隨後移除所存在之任何保護基。

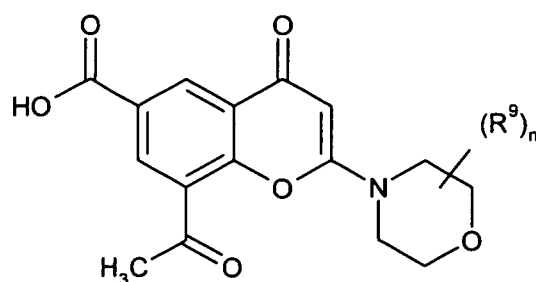
適於該反應之活化試劑包括例如路易斯酸 (Lewis acid)，諸如四氯化錫 (IV)、三氯化鋁 (III) 或四氯化鈦 (IV)。適合催化劑宜為四氯化鈦 (IV)。

該反應宜在適合鹼存在下進行，諸如有機鹼，諸如吡啶、4-二甲基胺基吡啶、三乙胺或 *N*-甲基嗎啉。適合鹼宜為三乙胺。

該反應宜在諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、鹵化溶劑(諸如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳)之適合溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 -50°C 至 100°C 範圍內、較佳 0°C 至 30°C 範圍內之溫度下進行。

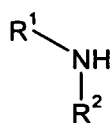
適合還原劑為金屬硼氫化物，諸如氰基三氫硼酸鈉。該還原反應宜在諸如醇(諸如甲醇或乙醇)或含醇溶劑混合物之適合溶劑或稀釋劑存在下，一般在諸如乙酸之弱酸存在下進行。該反應宜在例如 0°C 至 30°C 範圍內之溫度下進行。

式II化合物可例如由以下方式製備：使式V化合物：



V,

其中 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義，但必要時需保護所存在之任何官能基；在諸如 TSTU(四氫硼酸 2-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲)之適合偶合劑存在下，與式VI之胺化合物進行交叉偶合反應：



VI,

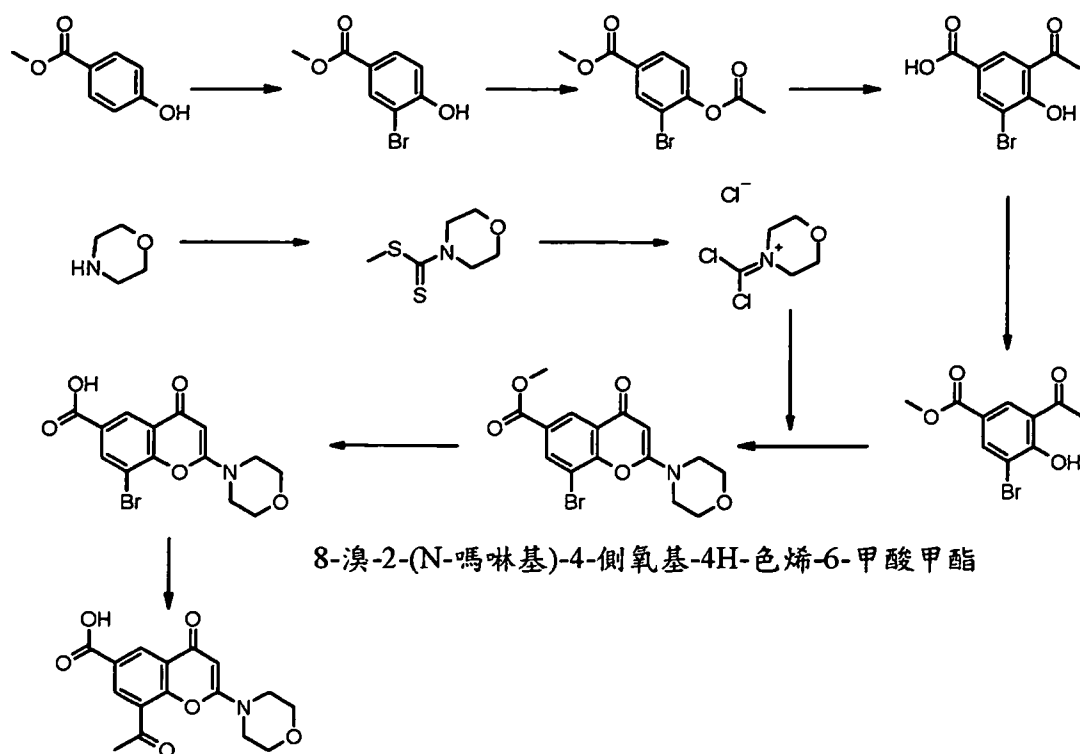
其中 R^1 及 R^2 具有上文所定義之任何含義，隨後移除所存在之任何保護基。

該反應宜在適合鹼存在下進行。適合鹼為例如有機胺鹼，諸如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、三乙胺、*N*-甲基嗎啉、二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、二異丙基乙胺；或例如鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，例如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈣。

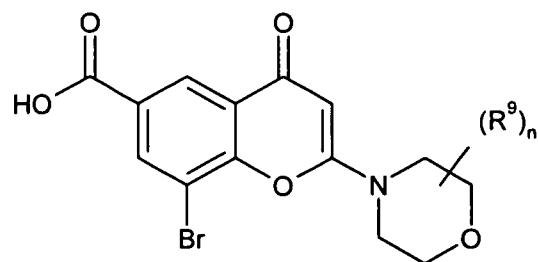
該反應宜在諸如 N,N -二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、鹵化溶劑(諸如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳)之適合惰性溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 -50°C 至 100°C 範圍內、較佳 0°C 至 30°C 範圍內之溫度下進行。

式III化合物可由習知程序獲得，或市售可得，獲知於文獻中，或其可由此項技術中已知之標準方法製備。

式V化合物可由本文之實例1.00中所述之程序的類似程序獲得，在實例1.00中提供製備起始物質8-乙醯基- N -(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N -嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之方法。詳言之，式V化合物可由根據以下流程之程序獲得：



舉例而言，式V化合物可由以下方式製備：使式VII化合物：



VII ,

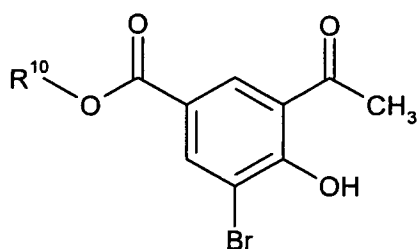
其中n及 R^9 具有上文所定義之任何含義，但必要時需保護所存在之任何官能基；在施蒂勒(Stille)型條件(關於該等條件之更多細節，參看例如「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」，第2版，Armin Meijere, François Diederich編，Wiley-VCH，2004，第1卷，第125頁)下，與

諸如三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷之適合錫烷反應，隨後移除所存在之任何保護基。

適於該反應之催化劑包括例如金屬催化劑，諸如鈀(0)、鈀(II)，例如肆(三苯基膦)鈀(0)、氯化鈀(II)、溴化鈀(II)、氯化雙(三苯基膦)鈀(II)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀。視情況，可藉由使一或多種以上催化劑與三烷基膦(諸如三-*N*-丁基膦或三環己基膦)反應而就地形成催化劑。

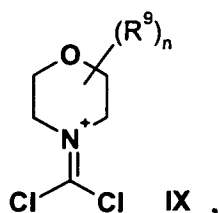
該反應宜在諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯之適合溶劑或稀釋劑存在下及在例如 20°C 至 150°C 範圍內、較佳 60°C 至 120°C 範圍內之溫度下進行。

式 VII 化合物可例如由以下方式製備：使式 VIII 化合物：



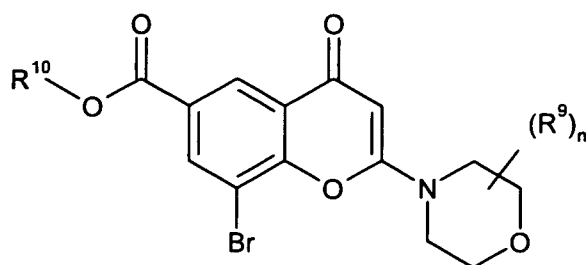
VIII ,

其中 R^{10} 為 (1-6C) 烷基，以甲基或乙基為宜；在諸如路易斯酸(諸如三氯化硼合二乙醚)之適合活化劑存在下與式 IX 化合物反應：



IX ,

其中 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義，得到式 VIIIa 化合物：



VIIIa ,

隨後可使用皂化反應形成式 VII 化合物。

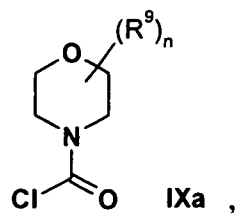
式 VIII 化合物與式 IX 化合物之反應宜在諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、鹵化溶劑(諸如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳)之適合溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 20°C 至 150°C 範圍內、較佳 60°C 至 120°C 範圍內之溫度下進行。

皂化反應可例如藉由在諸如甲醇、或乙醇與水之混合物、或諸如四氫呋喃或二噁烷之水可混溶性溶劑的適合溶劑中，在 0°C 至 100°C 範圍內、較佳 20°C 至 40°C 範圍內之溫度下，用諸如氫氧化鋰、氫氧化鉀或氫氧化鈉之鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物處理來進行。

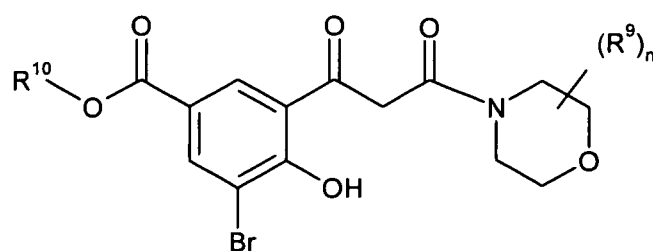
式 VIII 化合物已描述於文獻 (Ger. Offen, DE 4318756, 1994 及 Aust. J. Chem. 2003, 56, 1099) 中，或其可由此項技術中已知之標準方法製備。

或者，可由根據以下流程之程序獲得式 VIIIa 化合物，

其中 R^{10} 為 (1-6C) 烷基，以甲基或乙基為宜；在諸如強鹼 (諸如雙(三甲基矽烷基)胺基鋰) 之適合活化劑存在下與式 IXa 化合物反應：



其中 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義，得到式 VIIIb 化合物：



VIIIb ,

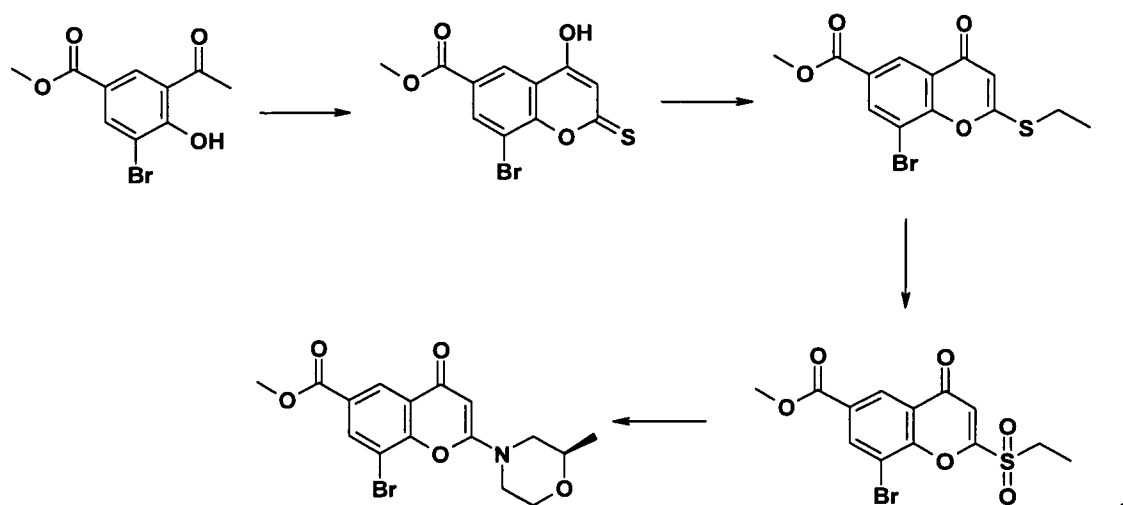
隨後可進行閉環反應，形成式 VIIIa 化合物。

式 VIII 化合物與式 IXa 化合物之反應宜在諸如四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯或二甲苯之適合溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 -100°C 至環境溫度範圍內、較佳 -80°C 至 20°C 範圍內之溫度下進行。

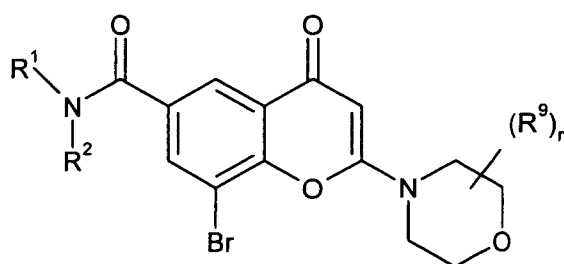
用以將式 VIIIb 化合物轉化成式 VIIIa 化合物之閉環反應可例如藉由在諸如二氯乙烷之適合溶劑中，在例如 0°C 至 100°C 範圍內、宜在 20°C 至 60°C 範圍內之溫度下，用諸如

三氟甲烷磺酸酐之脫水劑處理來進行。

或者，可根據以下流程製備式 VIIIa 化合物，該流程已更詳細地描述於本文之實例 9.0 中，實例 9.0 描述 8-溴-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯之製備：



或者，式 II 化合物可例如由以下方式製備：使式 XVI 化合物：



XVI,

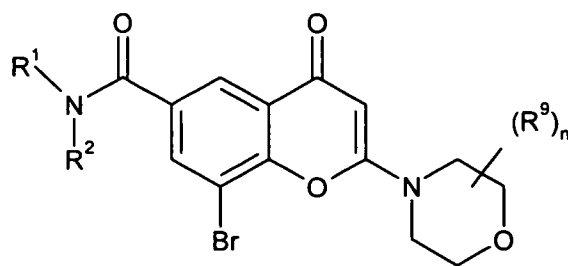
其中 R^1 、 R^2 、 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義，但必要時需保護所存在之任何官能基；在施蒂勒型條件(關於該等條件之更多細節，參看例如「Metal-Catalyzed Cross-

Coupling Reactions」，第2版，Armin Meijere, François Diederich編，Wiley-VCH, 2004, 第1卷，第125頁)下，與諸如三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷之適合錫烷反應，隨後移除所存在之任何保護基。

適於施蒂勒反應之催化劑包括例如金屬催化劑，諸如鈀(0)、鈀(II)，例如肆(三苯基膦)鈀(0)、氯化鈀(II)、溴化鈀(II)、氯化雙(三苯基膦)鈀(II)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀。視情況，可藉由使一或多種以上催化劑與三烷基膦(諸如三-*N*-丁基膦或三環己基膦)反應而就地形成催化劑。

該反應宜在諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯之適合溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 20°C 至 150°C 範圍內、宜在 60°C 至 120°C 範圍內之溫度下進行。

或者，式II化合物可例如由以下方式製備：使式XVI化合物：



XVI,

其中 R^1 、 R^2 、 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義，但必要

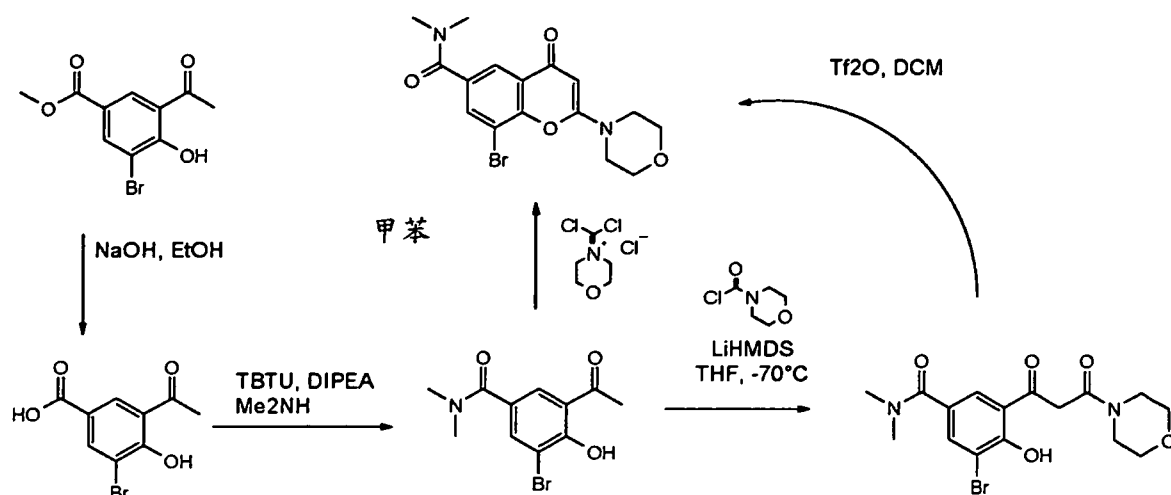
時需保護所存在之任何官能基；在赫克(Heck)型條件下與諸如(1-乙烯氧基)丁烷之適合烯烴反應，隨後移除所存在之任何保護基。

適於赫克反應之催化劑包括例如金屬催化劑，諸如鈀(0)、鈀(II)，例如肆(三苯基膦)鈀(0)、氯化鈀(II)、溴化鈀(II)、氯化雙(三苯基膦)鈀(II)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀；視情況，可藉由使一或多種以上催化劑與三烷基膦(諸如三-*N*-丁基膦或三環己基膦)反應而就地形成催化劑。

在雙(1,3-二苯基膦基)丙烷存在下，催化劑宜為乙酸鈀(II)。

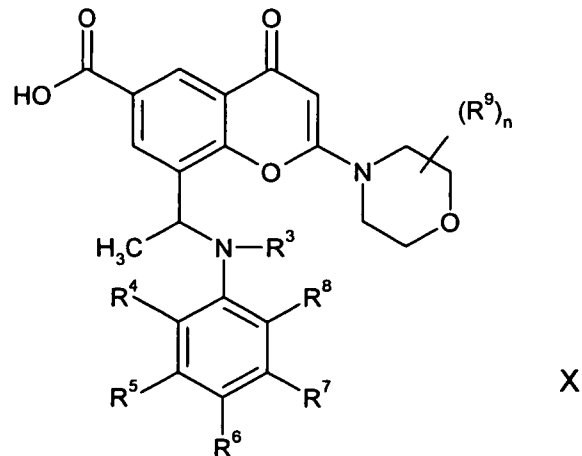
該反應宜在諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯或醇之適合溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 20°C 至 150°C 範圍內之溫度下進行。宜使用乙二醇且在 90°C 至 130°C 之溫度下進行該反應。

可用於合成諸如 8-溴-*N,N*-二甲基-2-(嗎啉-4-基)-4-側氧基-4*H*-色烯-6-甲醯胺之式 XVI 化合物之方法流程之一實例如下：

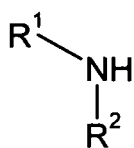


其中 DCM 為二氯甲烷，LiHMDS 為雙(三甲基矽烷基)胺基鋰，EtOH 為乙醇，DIPEA 為二異丙基乙胺，THF 為四氫呋喃，Tf₂O 為三氟甲烷磺酸酐，且 TBTU 為四氟硼酸 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異錄。

(b) 宜在如上文所定義之適合催化劑存在下，宜在適合鹼存在下，使式 X 化合物：



其中 R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及 R⁸、n 及 R⁹ 具有上文所定義之任何含義，但必要時需保護任何官能基；在諸如 TSTU(四氟硼酸 2-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)-1,1,3,3-四甲基異錄)或 TBTU(四氟硼酸 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異錄)之適合偶合劑存在下，與式 VI 之胺進行交叉偶合反應：



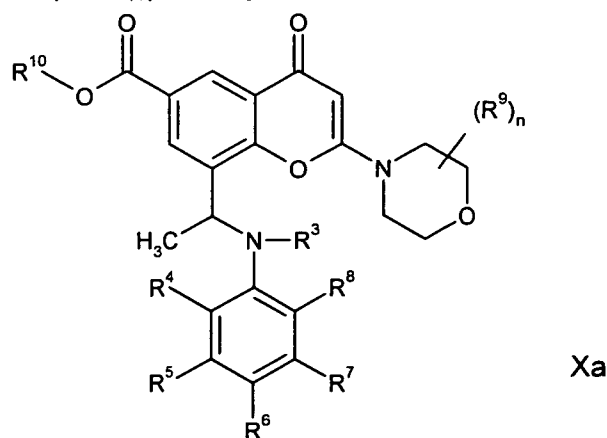
VI,

其中 R^1 及 R^2 具有上文所定義之任何含義，但必要時需保護任何官能基；隨後移除所存在之任何保護基。

該反應宜在適合鹼存在下進行。適合鹼為例如有機胺鹼，諸如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、三乙胺、*N*-甲基嗎啉、二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、二異丙基乙胺，或例如鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物，例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀。

該反應宜在諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺、*N*-甲基吡咯啉酮、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、鹵化溶劑(諸如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳)之適合惰性溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 -50°C 至 100°C 範圍內、較佳 0°C 至 30°C 範圍內之溫度下進行。

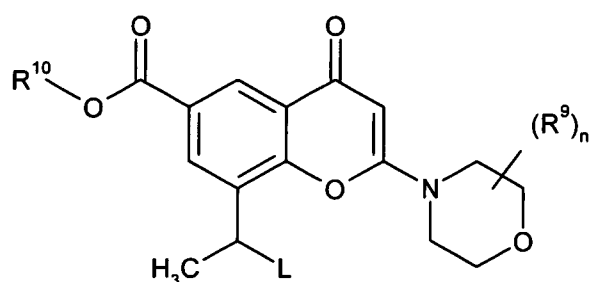
式 X 化合物可例如藉由式 Xa 化合物之皂化反應來製備：



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義，且 R^{10} 為 (1-6C) 烷基，以甲基或乙基為宜。

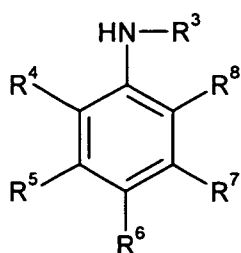
皂化反應可例如藉由在諸如乙醇與水之混合物、或諸如四氫呋喃或二噁烷之水可混溶性溶劑的適合溶劑中，在 0°C 至 100°C 範圍內、較佳 20°C 至 40°C 範圍內之溫度下，用諸如氫氧化鋰、氫氧化鉀或氫氧化鈉之鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物處理式 Xa 化合物來進行。

式 Xa 化合物可例如由以下方式製備：宜在如上文所定義之適合催化劑存在下，使式 XI 化合物：



XI ,

其中 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義， R^{10} 為 (1-6C) 烷基，以甲基或乙基為宜，且 L 為可置換基團；與式 III 之胺衍生物反應：



III ,

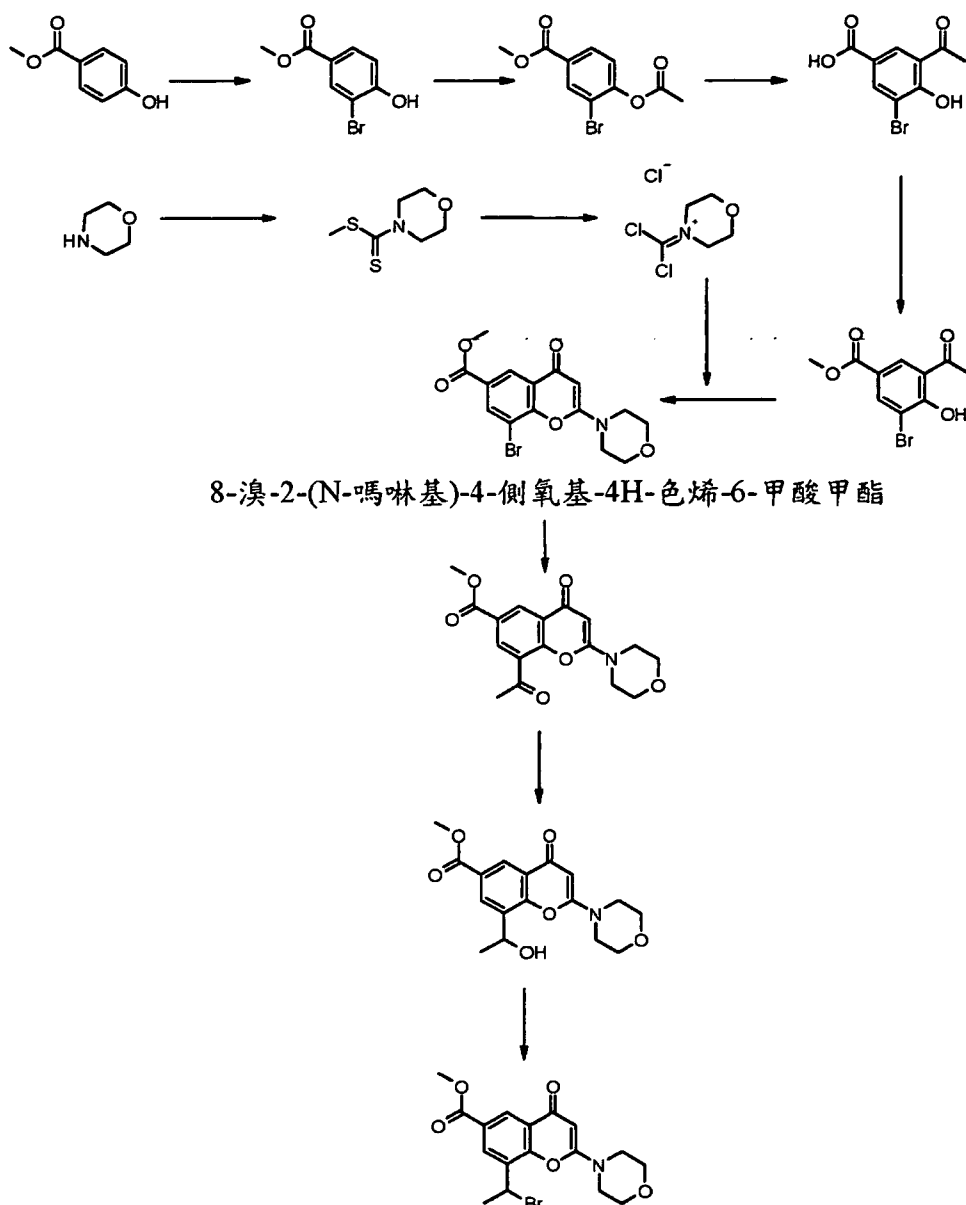
其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 具有上文所定義之任何含

義，隨後移除所存在之任何保護基。

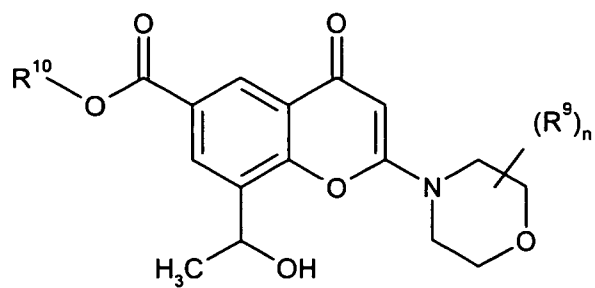
適合之可置換基團L為例如鹵素基團，諸如氯基、溴基、碘基、三氟甲烷磺醯基或甲烷磺醯基。可置換基團L宜為溴基。

該反應宜在諸如*N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、鹵化溶劑(諸如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳)之適合惰性溶劑或稀釋劑存在下，及在例如-50℃至100℃範圍內、較佳0℃至30℃範圍內之溫度下進行。

式XI化合物可由本文之實例2.00中所述之程序的類似程序獲得，在實例2.00中提供製備起始物質8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-2-(*N*-嗎啉基)-4-側氧基-4*H*-色烯-6-甲酸之方法。詳言之，式XI化合物可由根據以下流程之程序獲得：



舉例而言，式XI化合物可由以下方式製備：使式XII化合物：

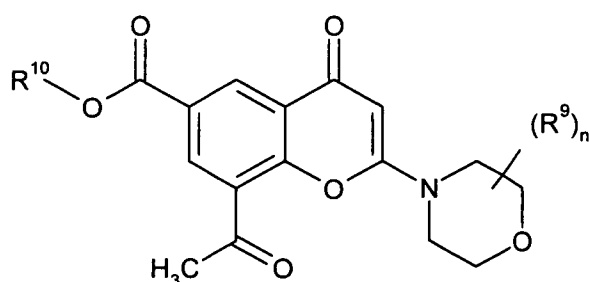


XII，

其中 n 及 R^9 具有任何含義，且 R^{10} 為 (1-6C) 烷基，以甲基或乙基為宜；與諸如鹵化劑 (例如溴化劑，諸如三溴化磷) 之試劑反應。

該反應宜在諸如 N,N -二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、鹵化溶劑 (諸如 DCM、三氯甲烷或四氯化碳) 之適合惰性溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 -50°C 至 100°C 範圍內、較佳 0°C 至 30°C 範圍內之溫度下進行。

式 XII 化合物可例如由以下方式製備：使式 XIII 化合物：



XIII ,

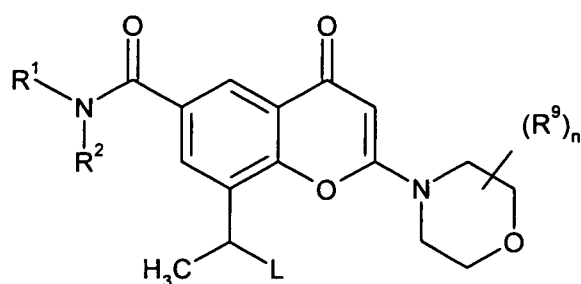
其中 n 及 R^9 具有任何含義，且 R^{10} 為 (1-6C) 烷基，以甲基或乙基為宜；與諸如氫化物 (例如硼氫化物衍生之試劑，諸如硼氫化鈉) 之還原劑反應。

該反應宜在諸如醇 (甲醇、乙醇) 或含醇溶劑混合物之適合溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 -50°C 至 50°C 範圍內、較佳 0°C 至 20°C 範圍內之溫度下進行。

式 XIII 化合物可藉由在施蒂勒型條件下使用方法變型 (a) 中所報導之條件使式 VIIIa 化合物與諸如三丁基 (1-乙氧基

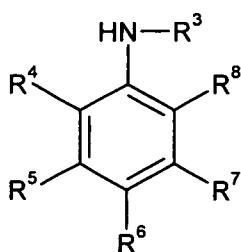
乙烯基)錫烷之適合錫烷偶合來獲得。或者，式XIII化合物可藉由在赫克型條件(參看方法變型(a)中所報導之條件)下使式VIIIa化合物與諸如(1-乙烯氧基)丁烷之適合烯烴偶合來獲得。

(c)宜在上文方法變型(b)中所定義之適合催化劑存在下，使式XIV化合物：



XIV ,

其中 R^1 、 R^2 、 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義，但必要時需保護所存在之任何官能基，且 L 為可置換基團；與式III之胺衍生物反應：



III ,

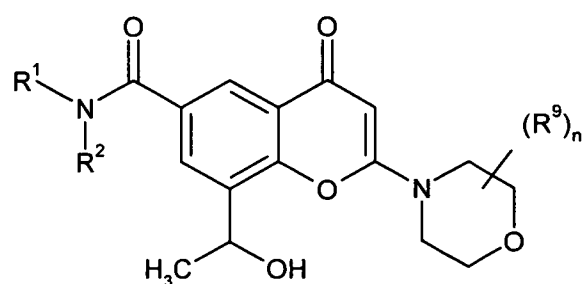
其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 具有上文所定義之任何含義，隨後移除所存在之任何保護基。

適合之可置換基團 L 為例如鹵素基團，諸如氯基、溴基、碘基、甲烷磺醯基或三氟甲烷磺醯基。可置換基團 L

宜為溴基。

該反應宜在諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺、*N*-甲基吡咯啉酮、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、鹵化溶劑(諸如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳)之適合惰性溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 -50°C 至 100°C 範圍內、較佳 0°C 至 50°C 範圍內之溫度下進行。適合惰性溶劑宜為 *N,N*-二甲基甲醯胺。

式 XIV 化合物可例如由以下方式製備：宜在如上文所定義之適合催化劑存在下，使式 XV 化合物：

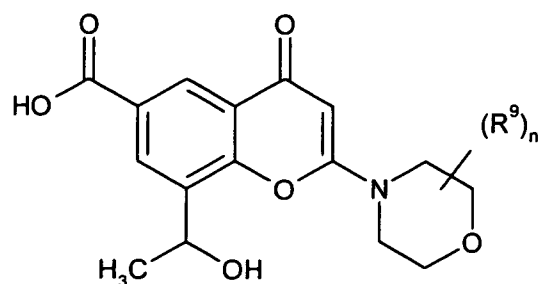


XV ,

其中 R^1 、 R^2 、 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義；與諸如鹵化劑(例如溴化劑，諸如三溴化磷)之試劑反應。該反應宜在諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、鹵化溶劑(諸如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳)之適合惰性溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 -50°C 至 100°C 範圍內、較佳 0°C 至 30°C 範圍內之溫度下進行。

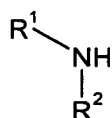
式 XV 化合物可例如由以下方式製備：宜在上文方法變型(b)中所定義之適合催化劑存在下，宜在適合鹼存在下，

使式 XVa 化合物：



XVa ,

其中 n 及 R^9 具有上文所定義之任何含義，但必要時需保護所存在之任何官能基；在諸如 TSTU(四氟硼酸 2-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲)或 TBTU(四氟硼酸 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲)之適合偶合劑存在下，與式 VI 之胺進行交叉偶合反應：



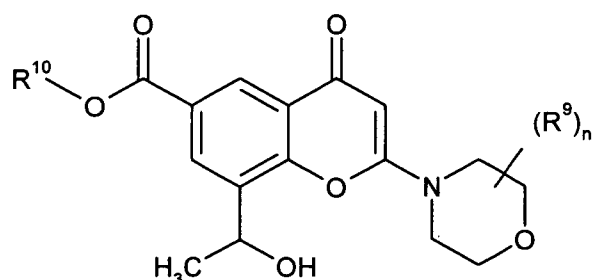
VI ,

其中 R^1 及 R^2 具有上文所定義之任何含義，但必要時需保護任何官能基；隨後移除所存在之任何保護基。

該反應宜在適合鹼存在下進行。適合鹼為例如有機胺鹼，諸如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、*N*-甲基嗎啉、二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、二異丙基乙胺，或例如鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物，例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀。

該反應宜在諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺、*N*-甲基吡咯啶酮、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、鹵化溶劑(諸如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳)之適合惰性溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 -50°C 至 100°C 範圍內、較佳 0°C 至 30°C 範圍內之溫度下進行。

式 XVa 化合物可例如藉由式 XII 化合物之皂化反應來製備：



XII,

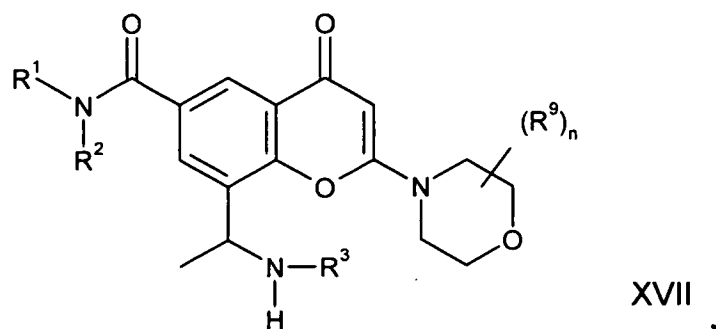
其中 n 及 R^9 具有任何含義，且 R^{10} 為 (1-6C) 烷基，以甲基或乙基為宜。

皂化反應可例如藉由在諸如甲醇、或乙醇與水之混合物、或諸如四氫呋喃或二噁烷之水可混溶性溶劑的適合溶劑中，在 0°C 至 100°C 範圍內、較佳 20°C 至 40°C 範圍內之溫度下，用諸如氫氧化鋰、氫氧化鉀或氫氧化鈉之鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物處理式 XII 化合物來進行。

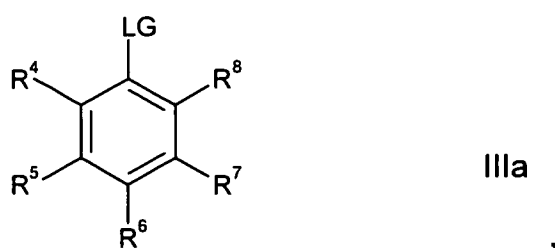
或者，式 XV 化合物可例如藉由式 II 化合物之還原反應來製備，在該反應中採用適合還原劑，諸如金屬硼氫化物，

諸如硼氫化鈉。該反應宜在諸如醇(諸如甲醇或乙醇)或含醇溶劑混合物之適合溶劑或稀釋劑存在下，一般在諸如乙酸之弱酸存在下進行。該反應宜在例如0°C至30°C範圍內之溫度下進行。

(d) 使式XVII化合物：



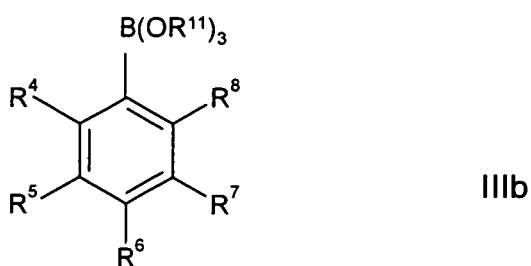
其中R¹、R²、R³、n及R⁹具有上文所定義之任何含義，但需保護所存在之任何官能基；與式IIIa化合物反應：



其中R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及R⁸具有上文所定義之任何含義，且LG為適合離去基，諸如鹵素基團，諸如氯基、溴基、碘基(以溴基或碘基為宜)；隨後移除所存在之任何保護基。

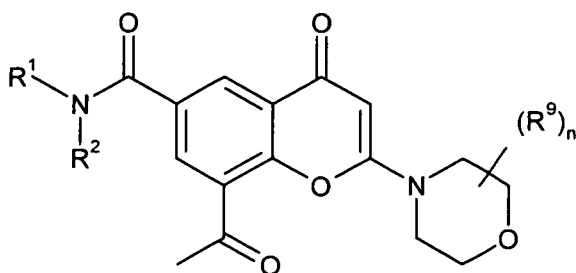
此類型之適合反應在「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」，第2版，Armin Meijere, François Diederich編，Wiley-VCH, 2004，第1卷，第699頁中描述為鈀型偶合布赫瓦爾德(Buchwald)反應。

或者，式I化合物可藉由陳林(Chan-Lam)偶合型反應製備，其中式XVII化合物與式IIIb化合物反應：



其中R¹¹為(1-3C)烷基或H。此類反應宜由銅源來催化，諸如乙酸銅(II)之DCM溶液，且經由在環境溫度下曝露於大氣氧來進行(Tetrahedron Letters, 1998, 2933)。

式XVII化合物可例如由以下方式製備：使式II化合物：

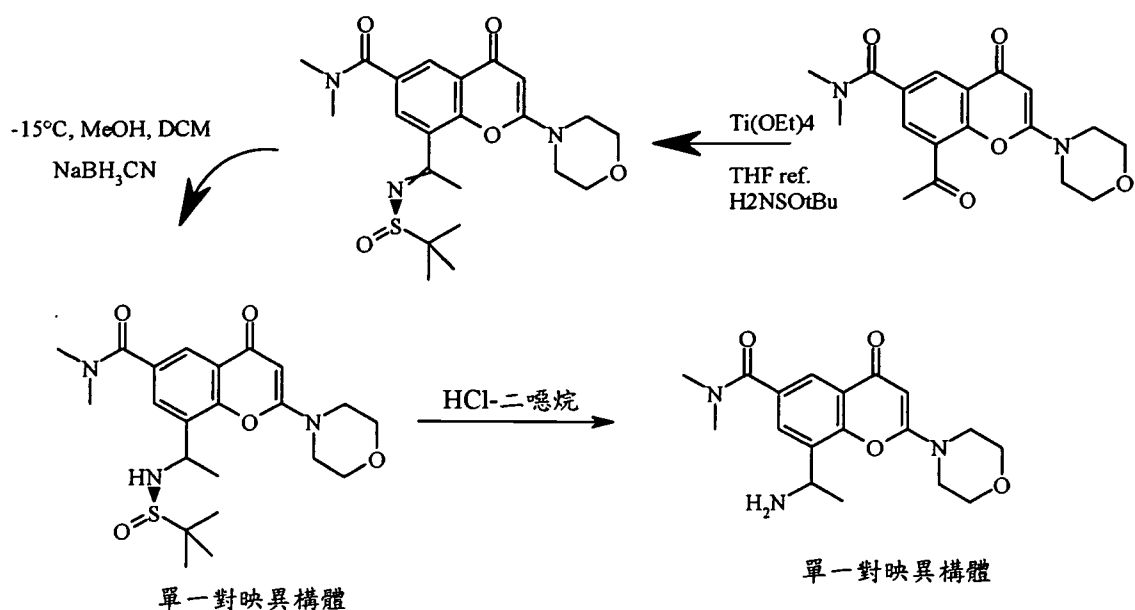


II ,

其中R¹、R²、n及R⁹具有上文所定義之任何含義，但必要時需保護所存在之任何官能基；在還原劑存在下與式R₃NH₂之胺或等效物進行還原胺化反應，其中R³具有上文所定義之任何含義；隨後移除所存在之任何保護基。

若式I化合物為單一光學活性對映異構體(對掌性中心為基團甲基及-N-苯基(R⁴)(R⁵)(R⁶)(R⁷)(R⁸)所連接之碳原子)，則可利用以下流程中所概述之程序的類似程序來製

備式 XVII 化合物 (關於此流程之特定實例之更多細節，參看本文之實例 8.00)：



其中 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 為四乙醇鈦(IV)，(R)- H_2NSOtBu 為 (R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺，DCM 為二氯甲烷，MeOH 為甲醇，且 THF 為四氫呋喃。

舉例而言，式 XVII 之單一光學活性對映異構體可藉由使式 II 化合物與 R_3NH_2 之對掌性等效物 (諸如對掌性亞磺醯胺，例如 (R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺) 反應得到相應亞胺來製備。此反應宜在路易斯酸存在下進行，諸如四乙醇鈦(IV)。該反應宜在諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、鹵化溶劑 (諸如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳) 之適合惰性溶劑或稀釋劑存在下，及在例如 -50°C 至 100°C 範圍內、較佳 0°C 至 30°C 範圍內之溫度下進行。

接著，使用諸如硼氫化物 (例如氰基硼氫化鈉) 之還原劑

還原相應亞胺，隨後移除所存在之任何保護基。該反應宜在弱酸存在下進行。適合弱酸為例如乙酸。該反應宜在醇(諸如甲醇或乙醇)或醇混合物，及諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、鹵化溶劑(諸如二氯甲烷、三氯甲烷或四氯化碳)之適合惰性溶劑或稀釋劑存在下，及在 -50°C 至 20°C 範圍內、較佳在 -15°C 左右之溫度下進行。

應瞭解，上述方法變型中之方法步驟之其他排列亦有可能。舉例而言，可使用方法變型(a)至(d)中所述之程序的類似程序製備式I化合物，但其中該程序中之最後步驟為引入嗎啉- $(\text{R}^9)_n$ 基團。

應瞭解，若需要，則可將上述任何方法所獲得之任何式I化合物轉化成另一式I化合物。舉例而言，可藉由用烷基化劑進行烷基化，將 R^3 為 H 之式I化合物轉化成 R^3 為 (1-3C) 烷基之式I化合物。舉例而言，若 R^3 為甲基，則可使用諸如硫酸二甲酯或碘化甲烷之適合烷基化劑。該反應可在諸如雙(三甲基矽烷基)胺基鈉之強鹼存在下，視情況在適合冠醚(例如對於鈉，1,4,7,10,13-五氧雜環十五烷，亦稱為15-冠-5)存在下，在低溫(-78°C 至 0°C)下，於諸如 THF 之惰性溶劑中進行。

當需要式I之色烯酮衍生物之醫藥學上可接受之鹽，例如酸加成鹽時，其可藉由例如使該色烯酮衍生物與適合酸反應而獲得。

當需要式I之色烯酮衍生物之醫藥學上可接受之前藥

時，其可使用習知程序獲得。舉例而言，式I之色烯酮衍生物之可活體內裂解之酯可藉由例如使含有羧基之式I化合物與醫藥學上可接受之醇反應，或藉由使含有羥基之式I化合物與醫藥學上可接受之羧酸反應而獲得。舉例而言，式I之色烯酮衍生物之可活體內裂解之醯胺可藉由例如使含有羧基之式I化合物與醫藥學上可接受之胺反應，或藉由使含有胺基之式I化合物與醫藥學上可接受之羧酸反應而獲得。

熟習有機合成技術者亦應瞭解，可藉由標準芳族取代反應將某些環取代基引入本發明化合物中，或在上文提及之方法之前或在上文提及之方法之後立即藉由習知官能基修飾來產生該等環取代基，且因而該等環取代基包括在本發明之方法態樣中。該等反應及修飾包括例如藉助於芳族取代反應、取代基還原、取代基烷基化、取代基醯化、取代基醯胺化及取代基氧化來引入取代基。用於該等程序之試劑及反應條件在化學技術中為熟知的。芳族取代反應之特定實例包括使用濃硝酸引入硝基；在弗里德-克雷夫茨條件(Friedel Crafts condition)下使用例如醯基鹵化物及路易斯酸(諸如三氯化鋁)引入醯基；在弗里德-克雷夫茨條件下使用烷基鹵化物及路易斯酸(諸如三氯化鋁)引入烷基；及引入鹵素基團。修飾之特定實例包括藉由例如用鎳催化劑進行催化氫化或在鹽酸存在下伴隨加熱用鐵處理來將硝基還原成胺基；將烷硫基氧化成烷基亞磺醯基或烷基磺醯基。

亦應瞭解，在上文提及之一些反應中，可能必需或需要保護化合物中之任何敏感性基團。必需或需要保護之情況及用於保護之適合方法為熟習此項技術者所知。可根據標準規範(關於說明，參看 T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991)使用習知保護基。因此，若反應物包括諸如胺基、羧基或羥基之基團，則在本文提及之一些反應中可能需要保護該基團。

胺基或烷基胺基之適合保護基為例如鹽基，例如烷鹽基，諸如乙鹽基；烷氧基羰基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基；芳基甲氧基羰基，例如苯甲氧基羰基；或芳鹽基，例如苯甲鹽基。上述保護基之脫除保護基條件必然隨保護基之選擇而變化。因此，舉例而言，可例如藉由用諸如鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)之適合鹼水解來移除諸如烷鹽基或烷氧基羰基或芳鹽基之鹽基。或者，可例如藉由用如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸之適合酸處理來移除諸如第三丁氧基羰基之鹽基，且可例如藉由在諸如鈀/碳之催化劑上進行氫化或藉由用例如參(三氟乙酸)硼之路易斯酸處理來移除諸如苯甲氧基羰基之芳基甲氧基羰基。一級胺基之適合替代保護基為例如酞鹽基，其可藉由用例如二甲基胺基丙胺之烷基胺或用肼處理而移除。

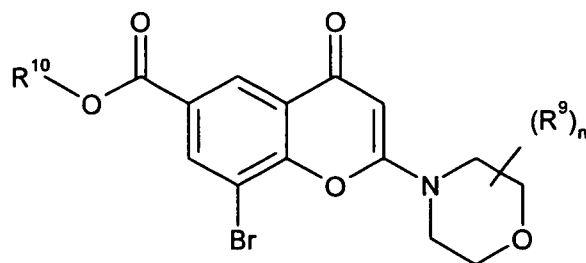
羥基之適合保護基為例如鹽基，例如烷鹽基，諸如乙鹽基；芳鹽基，例如苯甲鹽基；或芳基甲基，例如苯甲基。上述保護基之脫除保護基條件必然隨保護基之選擇而變

化。因此，舉例而言，可例如藉由用諸如鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰或氫氧化鈉)之適合鹼水解來移除諸如烷醯基或芳醯基之醯基。或者，可例如藉由在諸如鈀/碳之催化劑上進行氫化來移除諸如苯甲基之芳基甲基。

羧基之適合保護基為例如酯化基團，例如甲基或乙基，其可例如藉由用諸如氫氧化鈉之鹼水解而移除；或例如第三丁基，其可例如藉由用例如有機酸(諸如三氟乙酸)之酸處理而移除；或例如苯甲基，其可例如藉由在諸如鈀/碳之催化劑上進行氫化而移除。

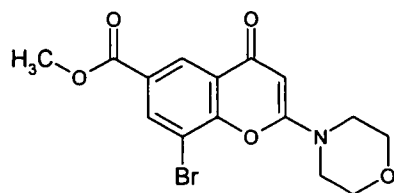
可在合成中之任何適宜階段，使用化學技術中熟知之習知技術移除保護基。

本文所定義之某些中間物(例如式II、IV、V、VII、VIIIa、VIIIb、X、Xa、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVa、XVI、XVII之化合物)為新穎的且提供此等中間物作為本發明之另一特徵。舉例而言，式VIIIa化合物(其中n、 R^9 及 R^{10} 具有上文所定義之任何含義)可適用作製備特定本發明化合物之中間物：



VIIIa。

此外，以下化合物可適用作製備特定本發明化合物之中間物：



8-溴-2-嗎啉-4-基-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯。

生物檢定

以下檢定可用於量測本發明化合物作為PI3激酶抑制劑、作為MAD-MB-468細胞中磷酸基AKT(ser473)之活體外抑制劑、作為瑞士無胸腺nu/nu小鼠中磷酸基AKT(ser473)之活體內抑制劑、及作為移植有人類前列腺腺癌細胞株PC3之瑞士無胸腺nu/nu小鼠中腫瘤生長之活體內抑制劑的作用。

(a) 活體外酶抑制檢定

在基於激酶Glo之酶活性檢定中使用人類重組酶評估對PI3K β 、PI3K α 、PI3K γ 及PI3K δ 之抑制。該檢定量測與酶PIP2及ATP以及化合物一起培育後ATP之消耗。在反應結束時，藉由添加激酶Glo試劑偵測ATP，在此，Ultra Glo™螢光素酶(Promega)使用ATP作為受質來催化螢光素單氧化及光產生。用激酶Glo Plus試劑量測之發光與已完成之激酶反應中殘餘之ATP量之間存在直接關係，且發光與激酶活性呈逆相關。測試12種不同化合物濃度，且將對PI3K β 、PI3K α 、PI3K γ 及PI3K δ 之抑制的原始數據相對於

抑制劑濃度進行繪圖。

方法細節：

藉由聲學分配(acoustic dispensing)將含化合物之100% DMSO添加至檢定板中。

添加含PI3K β 之Tris緩衝液(50 mM Tris pH7.4、0.05% CHAPS、2.1 mM DTT及10 mM MgCl₂)，且與化合物一起預培育20分鐘，接著添加含有PIP2及ATP之受質溶液。80分鐘後，藉由添加激酶Glo偵測溶液終止酶反應。使板在室溫下靜置30分鐘，接著在最大孔上設定增益，於Pherastar儀器(Luminescence ATP 384程式)上讀數。在該檢定中DMSO、ATP及PIP2之最終濃度分別為1%、8 μ M及80 μ M。

數據分析

將原始數據與抑制劑濃度擬合，使用擬合至非線性回歸套件之對數曲線計算IC₅₀值。IC₅₀值為測試化合物抑制50%酶活性之濃度。

(b) 偵測MAD-MB-468細胞中磷酸基AKT(*ser473*)之方案

由自動細胞培養機器人(SeleC T)將MDA-MB-468細胞(人類乳腺癌ATCC HTB 132)接種至Greiner 384孔黑色平底板中。亦可手動維持細胞，且使用多站式分液器(multidrop)或Wellmate將其接種至板中。細胞於40 μ l含有10% FCS及1%麩醯胺酸之DMEN中以1500個細胞/孔接種。在37°C培育箱中培育細胞板18小時。

使用Echo聲學分配器將化合物投配至細胞上，該分配器

分配nl量之化合物或DMSO。在12點濃度範圍內自30 μ M之最高劑量投配化合物，在一個板上投配28種化合物。每個板中有17個陽性對照孔僅投配DMSO，且16個陰性對照孔已投配一定濃度的將剔除pAKT信號之參考化合物。

在37°C下將板培育2小時，藉由在通風櫥中使用Wellmate添加10 μ l 3.7%甲醛溶液來固定細胞。

固定30分鐘後，移除固定劑及培養基，且在通風櫥中使用Tecan PW384板洗滌器用Proclin PBS/A洗滌該等板。

藉由使用Wellmate添加40 μ l含有0.5% Tween20及1% marvel之PBS來阻斷並滲透各孔，且在室溫下培育60分鐘。

使用Tecan PW384板洗滌器移除滲透及阻斷緩衝液，接著使用Wellmate添加20 μ l一次抗體溶液。一次抗體溶液為兔抗磷酸基AKT Ser 473(Cell signalling technologies，目錄號3787)於含有1% Marvel(乾奶粉)之PBS/T中之1:500稀釋液，且在4°C下培育隔夜。

使用Tecan PW384板洗滌器，用磷酸鹽緩衝生理食鹽水+0.05%(v/v)聚山梨醇酯20及Proclin300(Supelco)洗滌板3次。接著，使用Wellmate向各孔中添加20 μ l二次抗體溶液且在室溫下培育1小時。二次抗體溶液為Alexa Fluor 488抗兔(Molecular Probes，目錄號A11008)稀釋於含有1% Marvel之磷酸鹽緩衝生理食鹽水+0.05%(v/v)聚山梨醇酯20中之1:1000稀釋液。如先前洗滌板3次，接著向各孔中添加20 μ l PBS且用黑色板密封件將板密封。

儘快在 Acumen 讀取器上對板進行讀數。使用此系統可生成 IC₅₀ 值，且由對照孔確定板品質。每次均操作參考化合物以監測檢定效能。

(c) 偵測瑞士無胸腺 *nu/nu* 小鼠中磷酸基 AKT(*ser473*) 之方案

瑞士無胸腺 *nu/nu* 小鼠可皮下移植有人類前列腺腺癌細胞株 PC3(ATCC CRL1435) 以測定 PI3 激酶抑制劑之抗腫瘤活性。第 0 天，在動物左肋處皮下注射含 1×10^6 個細胞之 50% MatrigelTM(BD Biosciences, 354234 號)。當腫瘤體積達到約 400-600 mm³ 時，將動物隨機分成所需群組大小(通常為 5 隻/治療組)，且開始處理。在結束時獲取腫瘤，且在液氮中快速冷凍並儲存於 -80°C 下直至分析。

向 Fastprep 管中之各腫瘤中添加 1 ml 溶解緩衝液以及磷酸酶抑制劑 Sigma P2850 號、Sigma P5726 號(1:100 稀釋)及蛋白酶抑制劑 Sigma P8340 號(1:200 稀釋)。在 Fastprep 機器上使腫瘤均化 1 分鐘，接著置於冰上 10 分鐘。在冷卻之離心機中以 13,000 rpm 使樣品旋轉 10 分鐘。接著，將澄清之溶解產物置於新管中，且取出 5 µl 用於蛋白質測定檢定。將所有腫瘤樣品稀釋至相同濃度，以便在 140 伏特下於 4-15% NuPAGE Bis-Tris 凝膠(Invitrogen)上每個泳道操作 15 µg，持續 90 分鐘。樣品為隨機的，以使凝膠效應降至最小。在印漬於硝化纖維素膜上之後，將其阻斷 1 小時，接著與針對總 AKT(CST, 9272 號)或磷酸基 AKT-*ser473*(CST, 9271 號)之抗體的 1:500 稀釋液一起培育隔夜。在 PBST 中洗滌墨點 3 次，接著在室溫下與抗兔二次 HRP 連

接抗體(CST, 7074號)之1:2,000稀釋液一起培育1小時。阻斷及抗體培育緩衝液為5%乾奶粉於含0.05%聚山梨醇酯之PBS中之溶液。在PBS/T中洗滌墨點3次，接著使用Pierce West Dura ECL套組及ChemiGenius觀測。對色帶進行定量，且獲得各樣品之磷酸基與總信號之比率。求取對照之平均值，且將各處理樣品針對平均對照值進行校正。

(d) 偵測移植有人類前列腺腺癌細胞株PC3之瑞士無胸腺nu/nu小鼠中腫瘤生長抑制情況之方案

瑞士無胸腺nu/nu小鼠可皮下移植有人類前列腺腺癌細胞株PC3(ATCC CRL1435)以測定PI3激酶抑制劑之抗腫瘤活性。第0天，在動物之左肋處皮下注射含 1×10^6 個細胞之50% Matrigel(BDM)。當腫瘤體積達到約200-300 mm³時，將動物隨機分成10-15隻之群組，且開始處理。由經口、靜脈內或腹膜內途徑以規定劑量向動物給與含化合物(及視情況選用之cyp抑制劑，諸如1-胺基苯并三唑)之適合媒劑，持續2至4週。通常每週由測徑規量測腫瘤兩次，且使用橢圓形公式($\pi/6 \times \text{寬度} \times \text{寬度} \times \text{長度}$)計算腫瘤體積。

雖然式I化合物之藥理學性質如所預期隨結構變化而變化，但一般而言，可在上述測試(a)及(b)中之一或多者中顯示式I化合物在以下濃度或劑量下具有活性：

測試(a)： 對PI3K β 之IC₅₀在例如1 nM-25 μ M範圍內；

測試(b)： 對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之IC₅₀在例如1 nM-25 μ M範圍內；

在上述測試(a)及(b)中之一或多者中，特定本發明化合

物宜在以下濃度或劑量下具有活性：

測試(a)： 對PI3K β 之IC₅₀在例如1 nM-10 μ M範圍內；

測試(b)： 對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之IC₅₀在例如1 nM-20 μ M範圍內；

在 上 述 測 試 (a)、(b)、(c)及(d)中之一或多者中，特定本發明化合物宜在以下濃度或劑量下具有活性：

測試(a)： 對PI3K β 之IC₅₀在例如1 nM-10 μ M範圍內；

測試(b)： 對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之IC₅₀在例如1 nM-20 μ M範圍內；

測試(c)： 對活體內磷酸基AKT(ser473)>50%之抑制在例如1-200毫克/公斤/天範圍內；

測試(d)： 異種移植活性在例如1-200毫克/公斤/天範圍內。

舉例而言，如實例1.00所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對PI3K β 之IC₅₀為約2 nM；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之IC₅₀為約9 nM。

舉例而言，如實例2.05所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對PI3K β 之IC₅₀為約5 nM；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之IC₅₀為約17 nM。

舉例而言，如實例3.03所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對PI3K β 之IC₅₀為約9 nM；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之IC₅₀為約35(37) nM。括號中提供之值為由與用於計算針對既定實例化合物所引用之第一值相比較多

之重複實驗數計算的平均 IC_{50} 值。

舉例而言，如實例3.04所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對 $PI3K\beta$ 之 IC_{50} 為約11 nM；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之 IC_{50} 為約12 nM。

舉例而言，如實例3.06所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對 $PI3K\beta$ 之 IC_{50} 為約6 nM；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之 IC_{50} 為約9 nM。

舉例而言，如實例3.06a所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對 $PI3K\beta$ 之 IC_{50} 為約3.7 μ M；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之 IC_{50} 為約13.5 μ M。

舉例而言，如實例3.06b所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對 $PI3K\beta$ 之 IC_{50} 為約2 nM；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之 IC_{50} 為約5(3) nM。括號中提供之值為由與用於計算針對既定實例化合物所引用之第一值相比較多之重複實驗數計算的平均 IC_{50} 值。

舉例而言，如實例3.07所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對 $PI3K\beta$ 之 IC_{50} 為約29 nM；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之 IC_{50} 為約0.58 μ M。

舉例而言，如實例3.11所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對PI3K β 之IC₅₀為約4 nM；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之IC₅₀為約27 nM。

舉例而言，如實例4.02所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對PI3K β 之IC₅₀為約4 nM；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之IC₅₀為約1(2) nM。括號中提供之值為由與用於計算針對既定實例化合物所引用之第一值相比較多之重複實驗數計算的平均IC₅₀值。

舉例而言，如實例3.13a所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對PI3K β 之IC₅₀為約4.5 μ M；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之IC₅₀為約4.3 μ M。

舉例而言，如實例5.0a所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中具有活性，其對PI3K β 之IC₅₀為約5 nM；且在測試(b)中具有活性，其對MAD-MB-468細胞中之細胞磷酸基AKT(ser473)之IC₅₀為約15 nM。

舉例而言，實例中所揭示之色烯酮化合物在測試(a)中在表A所說明之濃度(level)下具有活性。

表 A

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

實例編號	PI3K β 抑制，IC ₅₀ (μ M)
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
3.32	0.008
3.33	0.005
3.34	0.004
3.35	0.031
3.36	0.024
3.37	0.012

實例編號	PI3K β 抑制，IC ₅₀ (μ M)
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
4.26	0.004

實例編號	PI3K β 抑制，IC ₅₀ (μ M)
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

*此為由與用於計算針對既定實例化合物所引用之第一值
相比較多之重複實驗數計算的平均IC₅₀值。

根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明組合物可呈適於口服使用之形式(例如錠劑、口含錠、硬膠囊或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散性散劑或顆粒劑、糖漿或酏劑)、適於局部使用之形式(例如乳膏、軟膏、凝膠劑，或水性或油性溶液或懸浮液)、適於藉由吸入投藥之形式(例如細粉狀散劑或液體氣霧劑)、適於藉由吹入投藥之形式(例如細粉狀散劑)或適於非經腸投藥之形式(例如供靜脈內、皮下、腹膜內或肌肉內給藥之無菌水性或油性溶液)，或供直腸給藥之栓劑形式。

本發明組合物可由習知程序，使用此項技術中熟知之習知醫藥賦形劑獲得。因此，欲口服使用之組合物可含有例如一或多種著色劑、甜味劑、調味劑及/或防腐劑。

與一或多種賦形劑組合產生單一劑型之活性成分的量必然視所治療之宿主及特定投藥途徑而變化。舉例而言，欲經口投與人類之調配物一般將含有例如1 mg至1 g活性劑(1 mg至250 mg更適合，例如1 mg至100 mg)，與適當及適宜量之賦形劑混合，該量可在總組合物之約5重量%至約98重量%之間變化。

根據所熟知之醫學原理，式I化合物達成治療或預防目的之劑量大小自然將隨疾病病況之性質及嚴重度、動物或患者之年齡及性別以及投藥途徑而變化。

在使用式I化合物達成治療或預防目的時，一般將以接受例如1毫克/公斤體重至100毫克/公斤體重範圍內之日劑量進行投藥，需要時以分次劑量形式給藥。一般而言，當採用非經腸途徑時，將投與較低劑量。因此，舉例而言，對於靜脈內投藥，一般將使用在例如1毫克/公斤體重至25毫克/公斤體重範圍內之劑量。類似地，對於藉由吸入投藥，將使用在例如1毫克/公斤體重至25毫克/公斤體重範圍內之劑量。然而，經口投藥較佳，尤其以錠劑形式。單位劑型通常將含有約10 mg至0.5 g本發明化合物。

如上所述，已知PI 3-激酶經由一或多種介導癌細胞及其他細胞增殖、介導血管生成事件及介導癌細胞活動、遷移及侵襲之作用而促成腫瘤形成。已發現，本發明之色烯酮衍生物具有有效抗腫瘤活性，據信該活性係經由抑制一或多種I類PI 3-激酶(諸如Ia類PI 3-激酶及/或Ib類PI 3-激酶)而獲得，該等I類PI 3-激酶涉及於信號轉導步驟中，從而導致腫瘤細胞增殖及存活以及轉移性腫瘤細胞能夠侵襲及遷移。

因此，本發明之衍生物具有作為抗腫瘤劑之價值，詳言之，作為哺乳動物癌細胞增殖、存活、活動、播散及侵襲之選擇性抑制劑，從而抑制腫瘤生長及存活並抑制轉移性腫瘤生長。特定言之，本發明之色烯酮衍生物在實體腫瘤疾病之遏制及/或治療中具有作為抗增殖劑及抗侵襲劑之價值。特定言之，預期本發明化合物適用於預防或治療對多種PI 3-激酶(諸如Ia類PI 3-激酶及Ib類PI 3-激酶)中之一

或多者之抑制具敏感性的彼等腫瘤，該等PI 3-激酶涉及於信號轉導步驟中，從而導致腫瘤細胞增殖及存活以及轉移性腫瘤細胞能夠遷移及侵襲。此外，預期本發明化合物適用於預防或治療僅藉由或部分藉由抑制PI 3-激酶(諸如Ia類PI 3-激酶及Ib類PI 3-激酶)而介導之彼等腫瘤，亦即該等化合物可用於在需要該治療之溫血動物中產生PI 3-激酶抑制作用。

如上所述，PI 3-激酶抑制劑對例如以下疾病之治療應具有治療價值：乳癌、結腸直腸癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌及細支氣管肺泡癌)及前列腺癌，以及膽管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、胃腸組織癌、食管癌、卵巢癌、胰臟癌、皮膚癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、子宮頸癌及外陰癌，以及白血病[包括急性淋巴球性白血病(ALL)及慢性骨髓性白血病(CML)]、多發性骨髓瘤及淋巴瘤。

根據本發明之另一態樣，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作溫血動物(諸如人類)之藥物。

根據本發明之另一態樣，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在溫血動物(諸如人類)中產生抗增殖作用。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在溫血動物(諸如人類)中作為遏制及/或治療實體腫瘤疾病

之抗侵襲劑。

根據本發明之另一態樣，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於在溫血動物(諸如人類)中產生抗增殖作用。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以在溫血動物(諸如人類)中產生抗增殖作用之藥物。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以在溫血動物(諸如人類)中作為遏制及/或治療實體腫瘤疾病之抗侵襲劑的藥物。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供一種在有治療需要之溫血動物(諸如人類)中產生抗增殖作用之方法，其包含投與該動物有效量之如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供一種在有治療需要之溫血動物(諸如人類)中藉由遏制及/或治療實體腫瘤疾病而產生抗侵襲作用的方法，其包含投與該動物有效量之如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

根據本發明之另一態樣，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於預防或治療溫血動物(諸如人類)之癌症。

根據本發明之另一態樣，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以預防或治療溫血動物(諸如人類)之癌症的藥物。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供一種預防或治療有治療需要之溫血動物(諸如人類)之癌症的方法，其包含投與該動物有效量之如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以預防或治療溫血動物(諸如人類)之實體腫瘤疾病的藥物。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供一種預防或治療有治療需要之溫血動物(諸如人類)之實體腫瘤疾病的方法，其包含投與該動物有效量之如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於預防或治療對PI 3-激酶(諸如Ia類酶及/或Ib類PI 3-激酶)之抑制具敏感性的彼等腫瘤，該等PI 3-激酶涉及於信號轉導步驟中，從而導致腫瘤細胞能夠增殖、存活、侵襲及遷移。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以預防或治療對PI 3-激酶(諸如Ia類酶及/或Ib類PI 3-激酶)之抑制具敏感性之彼等腫瘤的藥物，該等PI

3-激酶涉及於信號轉導步驟中，從而導致腫瘤細胞能夠增殖、存活、侵襲及遷移。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供一種預防或治療對PI 3-激酶(諸如Ia類酶及/或Ib類PI 3-激酶)之抑制具敏感性之彼等腫瘤的方法，該等PI 3-激酶涉及於信號轉導步驟中，從而導致腫瘤細胞能夠增殖、存活、侵襲及遷移，該方法包含投與該動物有效量之如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於提供PI 3-激酶抑制作用(諸如Ia類PI 3-激酶或Ib類PI 3-激酶抑制作用)。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以提供PI 3-激酶抑制作用(諸如Ia類PI 3-激酶或Ib類PI 3-激酶抑制作用)之藥物。

根據本發明之另一態樣，亦提供一種提供PI 3-激酶抑制作用(諸如Ia類PI 3-激酶或Ib類PI 3-激酶抑制作用)之方法，其包含投與有效量之如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

如上所述，某些本發明化合物對Ia類PI 3-激酶之效能實質上優於對Ib類PI 3-激酶或對EGF受體酪胺酸激酶、VEGF受體酪胺酸激酶或Src非受體酪胺酸激酶之效能。該等化合物對Ia類PI 3-激酶具有足夠效能，使其可按足以抑制Ia

類PI 3-激酶之量使用，而對Ib類PI 3-激酶或對EGF受體酪胺酸激酶、VEGF受體酪胺酸激酶或Src非受體酪胺酸激酶顯示較小活性。該等化合物可能適用於選擇性抑制Ia類PI 3-激酶且可能適用於有效治療例如Ia類PI 3-激酶誘發之腫瘤。

根據本發明之此態樣，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於提供選擇性Ia類PI 3-激酶抑制作用。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以提供選擇性Ia類PI 3-激酶抑制作用的藥物。

根據本發明之另一態樣，亦提供一種提供選擇性Ia類PI 3-激酶抑制作用之方法，其包含投與有效量之如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

「選擇性Ia類PI 3-激酶抑制作用」意謂式I之色烯酮衍生物對Ia類PI 3-激酶比對其他激酶有效。詳言之，一些本發明化合物對Ia類PI 3-激酶比對諸如受體或非受體酪胺酸激酶或絲胺酸/蘇胺酸激酶之其他激酶有效。舉例而言，本發明之選擇性Ia類PI 3-激酶抑制劑對Ia類PI 3-激酶之效能為對其他激酶之效能的至少5倍，宜為至少10倍，更宜為至少100倍。

根據本發明之另一特徵，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療乳

癌、結腸直腸癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌及細支氣管肺泡癌)及前列腺癌。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療膽管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、胃腸組織癌、食管癌、卵巢癌、胰臟癌、皮膚癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、子宮頸癌及外陰癌，以及白血病(包括ALL及CML)、多發性骨髓瘤及淋巴瘤。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療乳癌、結腸直腸癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌及細支氣管肺泡癌)及前列腺癌的藥物。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供如上文所定義之式I之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療以下疾病之藥物：膽管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、胃腸組織癌、食管癌、卵巢癌、胰臟癌、皮膚癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、子宮頸癌及外陰癌，以及白血病(包括ALL及CML)、多發性骨髓瘤及淋巴瘤。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供一種治療有治療需要之溫血動物(諸如人類)之乳癌、結腸直腸癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌及細支氣管肺泡癌)及前列腺癌的方法，其包含投與有效量之如上文所定義之式I之

色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之此態樣之另一特徵，提供一種治療有治療需要之溫血動物(諸如人類)之以下疾病的方法：膽管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、胃腸組織癌、食管癌、卵巢癌、胰臟癌、皮膚癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、子宮頸癌及外陰癌，以及白血病(包括 ALL 及 CML)、多發性骨髓瘤及淋巴瘤，該方法包含投與有效量之如上文所定義之式 I 之色烯酮衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

如上所述，可藉由在投與式 I 化合物之後於人體或動物體內形成一或多種代謝物而部分發揮式 I 化合物之活體內作用。

特定本發明化合物對 PI 3-激酶 β 之效能優於對其他 I 類 PI 3-激酶同功異型物(諸如 α 、 γ 及 δ)之效能。

因此，本發明亦涵蓋一種抑制患者中之磷酸肌醇 3-激酶 β 之方法，其包含投與患者一定量的有效抑制患者中之磷酸肌醇 3-激酶 β 之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

作為 PI 3-激酶抑制劑之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽在多種其他疾病病況中亦具有潛在治療用途。舉例而言，PI 3-激酶在促進血管樹中之平滑肌(亦即血管平滑肌細胞)增殖 (Thyberg, 1998, *European Journal of Cell Biology* 76(1):33-42) 及肺中之平滑肌(氣管平滑肌細胞)增殖 (Krymskaya, V.P., *BioDrugs*, 2007. 21(2): 85-95) 方面起重要作用。血管平滑肌細胞過度增殖在動脈粥樣硬化斑塊之形成及侵襲性血管程序後新生內膜肥大之發展方面起重

要作用，Scwartz等人，1984, *Progress in Cardiovascular Disease* 26:355-372；Clowes等人，1978, *Laboratory Investigations* 39:141-150。此外，氣管平滑肌細胞過度增殖導致在哮喘及慢性支氣管炎之背景下COPD發展。因此，PI 3-激酶活性抑制劑可用於預防血管再狹窄、動脈粥樣硬化及COPD。

PI 3-激酶亦在調控腫瘤細胞及此等細胞經歷細胞凋亡性生長之趨向方面起重要作用(Sellers等人，1999, *The Journal of Clinical Investigation* 104:1655-1661)。另外，脂質磷酸酶PTEN對PI 3-激酶脂質產物PI(3,4,5)P₃及PI(3,4)P₂不受控制之調控在人類之許多惡性腫瘤之進程中起重要作用(Leevers等人，1999, *Current Opinion in Cell Biology* 11:219-225)。磷酸肌醇3-激酶β(PI3Kβ)同功異型物之特定作用在此等類型之癌症中已有描述(Jia S等人，2008, *Nature* 454(7205):776-9；Wee等人，2008, *PNAS* 105(35):13057-62)。因此，作為PI 3-激酶抑制劑之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療人類之贅瘤。

PI 3-激酶亦在白血球功能(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)及淋巴細胞功能(Vicente-Manzanares等人，1999, *The Journal of Immunology* 163(7):4001-4012)方面起重要作用。舉例而言，白血球黏附於發炎內皮涉及經由PI 3-激酶依賴性信號傳導過程活化內源性白血球整合素。此外，嗜

中性白血球中之氧化爆發(oxidative burst)(Nishioka等人，1998, *FEBS Letters* 441(1):63-66及Condliffe, A.M.等人，*Blood*, 2005. 106(4):1432-40)及細胞骨架重組裝(Kirsch等人，1999, *Proceedings National Academy of Sciences USA* 96(11):6211-6216)似乎涉及PI 3-激酶信號傳導。嗜中性白血球遷移及定向運動亦依賴於PI 3-激酶活性(Camps, M.等人，*Nat Med*, 2005. 11(9): 第936-43頁及Sadhu, C.等人，*J Immunol*, 2003. 170(5): 2647-54)。因而，PI 3-激酶抑制劑可適用於減少白血球在炎症部位之黏附及活化，且因此可用於治療急性及/或慢性發炎性病徵。PI 3-激酶亦在淋巴細胞增殖及活化方面起重要作用，Fruman等人，1999, *Science* 283 (5400): 393-397。考慮到淋巴細胞在自體免疫性疾病中之重要作用，PI 3-激酶活性抑制劑可用於治療該等病徵。

上文定義之抗癌治療可用作單一療法，或除本發明化合物以外亦可包括習知外科手術或放射線療法或化學療法。該化學療法可包括一或多種以下類別之抗腫瘤劑：

(i)腫瘤內科中所用之其他抗增殖性/抗贅生性藥物及其組合，諸如烷基化劑(例如順鉑(cis-platin)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺、氮芥(nitrogen mustard)、美法倫(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、替莫唑胺(temozolamide)及亞硝基脲)；抗代謝物(例如吉西他濱(gemcitabine)，及抗葉酸劑，諸如氟嘧啶，如5-氟尿嘧啶

及喃氟啉 (tegafur)、雷替曲賽 (raltitrexed)、甲胺喋呤 (methotrexate)、阿糖胞苷及羥基脲)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環黴素 (anthracycline)，如阿德力黴素 (adriamycin)、博萊黴素 (bleomycin)、小紅莓 (doxorubicin)、道諾黴素 (daunomycin)、表柔比星 (epirubicin)、伊達比星 (idarubicin)、絲裂黴素 C (mitomycin-C)、放線菌素 D (dactinomycin) 及光神黴素 (mithramycin))；抗有絲分裂劑 (例如長春花生物鹼，如長春新鹼 (vincristine)、長春鹼 (vinblastine)、長春地辛 (vindesine) 及長春瑞賓 (vinorelbine)，及紫杉類 (taxoid)，如紫杉醇 (taxol) 及紫杉德 (taxotere)，及 polo 激酶抑制劑)；及拓撲異構酶抑制劑 (例如表鬼白毒素 (epipodophyllotoxin)，如依託泊苷 (etoposide) 及替尼泊甙 (teniposide)、安吖啶 (amsacrine)、拓撲替康 (topotecan) 及喜樹鹼 (camptothecin))；

(ii) 細胞生長抑制劑，諸如抗雌激素 (例如他莫西芬 (tamoxifen)、氟維司群 (fulvestrant)、托瑞米芬 (toremifene)、雷諾昔酚 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene) 及艾多昔芬 (iodoxyfene))、抗雄激素 (例如比卡魯胺 (bicalutamide)、氟他胺 (flutamide)、尼魯胺 (nilutamide) 及醋酸環丙孕酮 (cyproterone acetate))、LHRH 拮抗劑或 LHRH 促效劑 (例如戈舍瑞林 (goserelin)、亮丙瑞林 (leuprorelin) 及布舍瑞林 (buserelin))、孕激素 (例如醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、芳香酶抑制劑 (例如阿那曲唑 (anastrozole)、來曲唑 (letrozole)、維拉唑 (vorazole) 及依

西美坦 (exemestane)) 及 5 α 還原酶抑制劑 (諸如非那雄安 (finasteride)) ;

(iii) 抗侵襲劑 [例如 c-Src 激酶家族抑制劑, 如 4-(6-氯-2,3-亞甲二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氫哌喃-4-基氧基喹唑啉 (AZD0530; 國際專利申請案 WO 01/94341)、*N*-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基胺基}噻唑-5-甲醯胺 (達沙替尼 (dasatinib), BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) 及 博舒替尼 (bosutinib, SKI-606), 及金屬蛋白酶抑制劑, 如馬立馬司他 (marimastat), 尿激酶纖溶酶原活化劑受體功能抑制劑或乙醯肝素酶 (Heparanase) 之抗體);

(iv) 生長因子功能抑制劑: 舉例而言, 該等抑制劑包括生長因子抗體及生長因子受體抗體 (例如抗 erbB2 抗體曲妥珠單抗 (trastuzumab) [HerceptinTM]、抗 EGFR 抗體帕尼單抗 (panitumumab)、抗 erbB1 抗體西妥昔單抗 (cetuximab) [Erbix, C225], 及 Stern 等人, Critical reviews in oncology/haematology, 2005, 第 54 卷, 第 11-29 頁所揭示之任何生長因子抗體或生長因子受體抗體; 該等抑制劑亦包括酪胺酸激酶抑制劑, 例如表皮生長因子家族之抑制劑 (例如 EGFR 家族酪胺酸激酶抑制劑, 諸如 *N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-(*N*-嗎啉基)丙氧基)喹唑啉-4-胺 (吉非替尼 (gefitinib), ZD1839)、*N*-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺 (埃羅替尼 (erlotinib), OSI-774) 及 6-丙烯醯胺基-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-(*N*-嗎啉基)丙氧基)-喹唑

啉-4-胺(CI 1033)；erbB2酪胺酸激酶抑制劑，諸如拉帕替尼(lapatinib)；肝細胞生長因子家族之抑制劑；胰島素生長因子家族之抑制劑；血小板源性生長因子家族之抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib)及/或尼洛替尼(nilotinib，AMN107)；絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑(例如Ras/Raf信號傳導抑制劑，諸如法呢基轉移酶抑制劑，例如索拉非尼(sorafenib，BAY 43-9006)、替皮法尼(tipifarnib，R115777)及洛那法尼(lonafarnib，SCH66336))、經由MEK及/或AKT激酶進行細胞信號傳導之抑制劑、c-Kit抑制劑、abl激酶抑制劑、PI3激酶抑制劑、Plt3激酶抑制劑、CSF-1R激酶抑制劑、IGF受體(胰島素樣生長因子)激酶抑制劑；極光激酶抑制劑(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528及AX39459)；及細胞週期蛋白(cyclin)依賴性激酶抑制劑，諸如CDK2及/或CDK4抑制劑；

(v)抗血管生成劑，諸如抑制血管內皮生長因子之作用的藥劑[例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝伐單抗(bevacizumab，Avastin™)；及例如VEGF受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如凡德他尼(vandetanib，ZD6474)、凡塔藍尼(vatalanib，PTK787)、舒尼替尼(sunitinib，SU11248)、阿西替尼(axitinib，AG-013736)、帕唑帕尼(pazopanib，GW 786034)及4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171；WO 00/47212中之實例240)；諸如國際專利申請案WO97/22596、WO

97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354中所揭示之化合物；及經由其他機制起作用之化合物(例如三羧胺基喹啉(linomide)、整合素 $\alpha v\beta 3$ 功能抑制劑及血管抑制素(angiostatin))]

(vi)血管損傷劑，諸如康貝塔他汀A4(Combretastatin A4)及國際專利申請案WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213中所揭示之化合物；

(vii)內皮素(endothelin)受體拮抗劑，例如茲博特坦(zibotentan，ZD4054)或阿曲生坦(atrasentan)；

(viii)反義療法，例如針對上文所列之標靶的反義療法，諸如ISIS 2503(抗ras反義療法)；

(ix)基因療法，包括例如置換異常基因(諸如異常p53或異常BRCA1或BRCA2)之方法；GDEPT(基因導向酶前藥療法)方法，諸如使用胞嘧啶去胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶之方法；以及增強患者對化學療法或放射線療法之耐受性的方法，諸如多重耐藥性基因療法；及

(x)免疫療法，包括例如增加患者腫瘤細胞之免疫原性的離體及活體內方法，諸如以諸如介白素2、介白素4或顆粒球巨噬細胞群落刺激因子之細胞激素轉染；減少T細胞無因變性(anergy)之方法；使用諸如細胞激素轉染之樹突狀細胞之經轉染免疫細胞的方法；使用細胞激素轉染之腫瘤細胞株的方法；及使用抗個體基因型抗體(anti-idiotypic antibody)之方法。

根據本發明之此態樣，提供一種適合用於治療癌症之組合，其包含如上文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及在上文之(i)-(ix)下所列之任一抗腫瘤劑。

因此，在本發明之另一態樣中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自上文之(i)-(ix)下所列之一者的抗腫瘤劑之組合。

在本發明之另一態樣中，提供一種適合用於治療癌症之組合，其包含如上文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及在上文之(i)下所列之任一抗腫瘤劑。

在本發明之另一態樣中，提供一種適合用於治療癌症之組合，其包含如上文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及紫杉類，諸如紫杉醇或紫杉德，以紫杉德為宜。

本文中若使用術語「組合」，則應瞭解，此係指同時、個別或依序投藥。在本發明之一態樣中，「組合」係指同時投藥。在本發明之另一態樣中，「組合」係指個別投藥。在本發明之另一態樣中，「組合」係指依序投藥。若依序或個別投藥，則投與第二組分之延遲不應損失該組合之有利作用。

根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自上文之(i)-(ix)下所列之一者的抗腫瘤劑之組合，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

根據本發明之另一態樣，提供一種用於治療癌症之醫藥

組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自上文之(i)-(ix)下所列之一者的抗腫瘤劑之組合，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

根據本發明之另一特徵，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自上文之(i)-(ix)下所列之一者的抗腫瘤劑之組合的用途，其係用於製造供溫血動物(諸如人類)之癌症用的藥物。

因此，在本發明之另一特徵中，提供一種治療有治療需要之溫血動物(諸如人類)之癌症的方法，其包含投與該動物有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自上文之(i)-(ix)下所列之一者的抗腫瘤劑之組合。

根據本發明之另一態樣，提供一種套組，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自上文之(i)-(ix)下所列之一者的抗腫瘤劑之組合。

根據本發明之另一態樣，提供一種套組，其包含：

a)式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其呈第一單位劑型；

b)選自上文之(i)-(ix)下所列之一者的抗腫瘤劑，其呈第二單位劑型；及

c)容器構件，其用於容納該第一劑型及該第二劑型。

雖然式I化合物主要具有作為用於溫血動物(包括人類)之治療劑的價值，但在需要抑制I類PI 3-激酶、尤其Ia類PI 3-激酶及/或Ib類PI 3-激酶(更特定言之，Ia類PI 3-激酶，包括PI 3-激酶 β)之作用時，其亦適用。因此，式I化合物

適用作用於開發新生物學測試及探索新藥理學藥劑的藥理學標準物。

【實施方式】

現將以下列實例說明本發明，在該等實例中，一般而言：

(i)除非另外說明，否則在環境溫度下，亦即在17°C至25°C範圍內之溫度下，及在諸如氮氣之惰性氣體氛圍下進行操作；

(ii)藉由旋轉蒸發或在真空中利用 Genevac設備進行蒸發，且在過濾移除殘餘固體後進行處理程序；

(iii)在自動化 Armen Glider Flash上進行急驟層析純化：Spot II Ultimate(Armen Instrument, Saint-Ave, France)，使用獲自 Merck(Darmstadt, Germany)之預裝填 Merck正相 Si60二氧化矽筒(粒度分析：15-40 μm 或40-63 μm)；

(iv)在配備有 ZMD或 ZQ ESCi質譜儀及 Waters X-Terra或 Waters X-Bridge或 Waters SunFire逆相管柱(C-18，5微米二氧化矽，直徑19 mm，長度100 mm，流動速率40 mL/min)之 Waters儀器(600/2700或2525)上，使用水(含0.2%碳酸銨)與乙腈之極性遞減混合物作為溶離劑進行製備型層析；

(v)產率(若提供)未必為可達到之最大值；

(vi)一般而言，藉由核磁共振(NMR)光譜分析確認式I之最終產物之結構；在 δ 量表上量測NMR化學位移值[使用 Bruker Avance 500(500 MHz)儀器確定質磁共振光譜]；除非另外說明，否則在環境溫度下進行量測；已使用以下縮

寫：s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；dd，雙組雙重峰；ddd，雙組雙重雙重峰；dt，雙組三重峰；bs，寬信號；

(vii)一般而言，亦藉由質譜分析-液相層析聯用(LCMS)表徵式I之最終產物；使用配備有Waters ZQ ESCi或ZMD ESCi質譜儀及X Bridge 5 μ m C-18管柱(2.1 $\times$ 50 mm)之Waters Alliance HT(2790及2795)，以2.4 mL/min之流動速率，使用經4分鐘95% A+5% C至95% B+5% C之溶劑系統進行LCMS，其中A=水，B=甲醇，C=1:1 甲醇:水(含0.2% 碳酸銨)；

(viii)一般不充分表徵中間物，且藉由薄層層析、質譜、HPLC及/或NMR分析評估純度；

(ix)藉由將結晶物質之樣品安放於Bruker單晶矽(SSC)晶圓黏片上且藉助於顯微鏡載片將樣品展開成薄層來(使用Bruker D4分析儀)測定X射線粉末繞射光譜。使樣品以30轉/分鐘旋轉(以改良計數統計)，且用在40 kV及40 mA下操作之銅製細長聚焦管所產生之波長為1.5418埃之X射線照射。使準直之X射線源穿過設定在V20下之自動可變發散狹縫且引導反射輻射穿過5.89 mm防散射狹縫及9.55 mm偵測器狹縫。在2°至40° 2 θ 範圍內以 θ - θ 模式每0.00570° 2 θ 增量使樣品曝露0.03秒(連續掃描模式)。操作時間為3分36秒。該儀器配備有位置敏感性偵測器(Lynxeye)。藉助於用Diffrac+軟體操作之Dell Optiplex 686 NT 4.0工作站進行控制及資料擷取。熟習X射線粉末繞射技術者應認識到，

相對峰強度可能受例如尺寸大於30微米之晶粒及非單一縱橫比影響，該等因素可能影響樣品分析。熟習此項技術者亦應認識到，反射位置可能受樣品在繞射儀中所處之確切高度及繞射儀之零點校準影響。樣品之表面平坦度亦可能具有細微影響。因此，所呈現之繞射圖數據不應視為絕對值；

(x)使用TA Instruments Q1000 DSC儀器進行差示掃描熱量測定。通常以10°C/分鐘之恆定加熱速率，在25°C至300°C之溫度範圍內，加熱配備有蓋子之標準鋁盤中所含之不足5 mg之物質。以50 mL/min之流動速率使用採用氮氣之淨化氣體；及

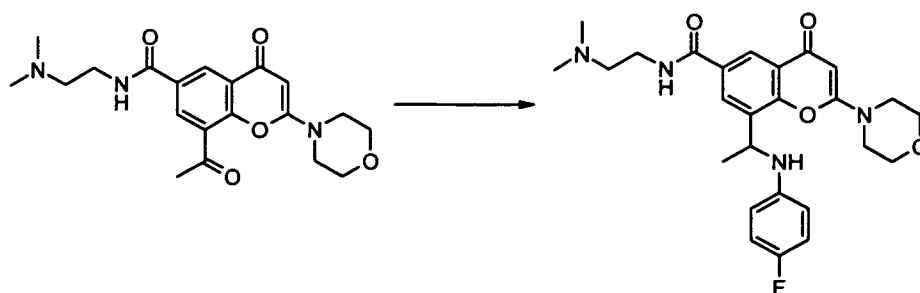
(xi) 已使用以下縮寫：

aq.	水溶液
CDCl_3	氘化三氯甲烷
CHCl_3	三氯甲烷
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	N-乙基-N-異丙基丙-2-胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DSC	差示掃描熱量測定
DTAD	(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二-第三丁酯
EDCI	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
Ether	乙醚

%ee	%對映異構體過量
HOPO	2-羥基-吡啶n-氧化物
IPA	異丙醇
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MTBE	甲基第三丁基醚
NMP	1-甲基-2-吡咯啉酮
sat.	飽和
sol.	溶液
THF	四氫呋喃
TEA	三乙胺
TBTU	四氟硼酸2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四 甲基異鎂
TSTU	四氟硼酸2-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)-1,1,3,3-四甲 基異鎂。

實例 1.00

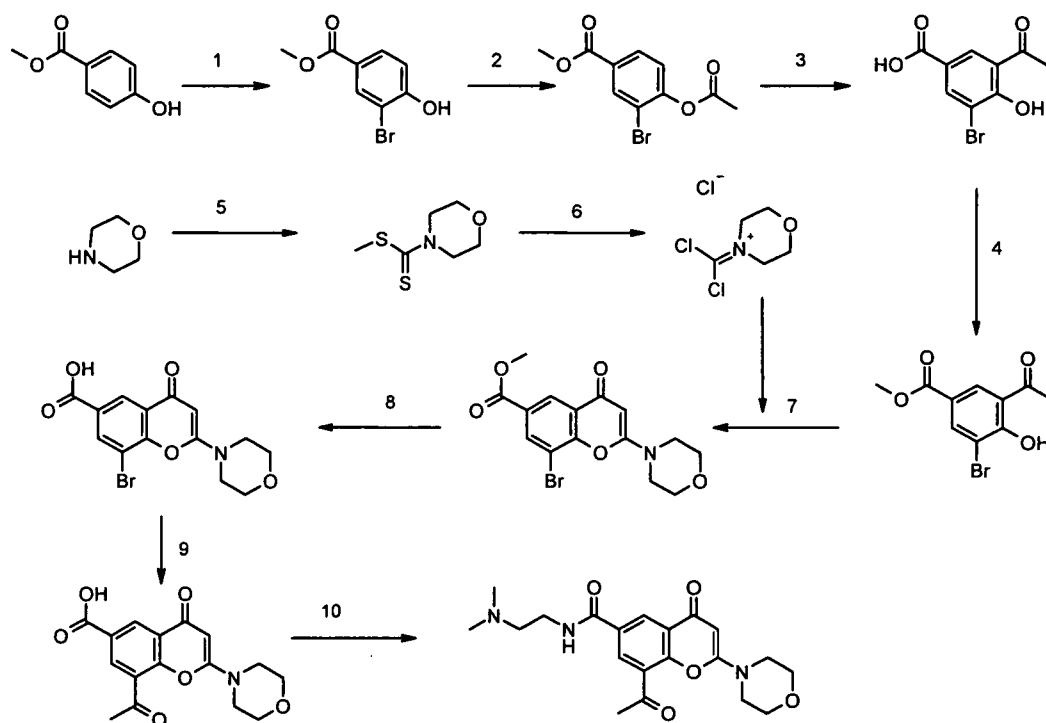
N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



在 10°C、氮氣下，向 8-乙醯基-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(100 mg, 0.26 mmol)、4-氟苯胺(0.042 mL, 0.44 mmol)及三乙胺(0.108 mL, 0.77 mmol)於 DCM(2 mL)中之攪拌懸浮液中添加氯化鈦(IV)(0.129 mL, 0.13 mmol)。在 23°C 下攪拌所得溶液 2 天。添加碳酸鈉飽和溶液且用 DCM 萃取。用水、鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥且濃縮，獲得粗亞胺。用 DCM 及 MeOH 稀釋亞胺，且添加乙酸(0.030 mL, 0.52 mmol)及氰基三氫硼酸鈉(32.4 mg, 0.52 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液 30 分鐘。添加碳酸鈉溶液且用 DCM 萃取。用水、鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥，且濃縮至乾燥。藉由用 5% 甲醇之 DCM 溶液、繼之以 5% 甲醇氬(7 N)之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，且在製備型 HPLC 上使用 Waters X-Terra 逆相管柱(C-18, 5 微米二氧化矽，直徑 19 mm，長度 100 mm，流動速率 40 mL/min)及水(含 0.2% 碳酸銨)與乙腈之極性遞減混合物作為溶離劑進行二次純化。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得白色固體，在 MTBE 中濕磨該固體，接著在真空下乾燥，獲得 N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(73.0 mg, 58.6%)。質譜：M+H⁺ 483。NMR 光譜：(CDCl₃) 1.60 (d, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.50 (t, 2H), 3.45-3.58 (m, 6H), 3.79-3.89 (m, 4H), 4.02 (bs, 1H), 4.88-4.98 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.40 (dd, 2H), 6.81 (dd, 2H), 6.91

(bs, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.34 (d, 1H)。

用作起始物質之 8-乙醯基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺如下製備：



步驟 1

在氮氣及 0°C 下，向 4-羥基苯甲酸甲酯 (180 g, 1183 mmol) 於 DCM (3 L) 中之攪拌懸浮液中逐滴添加溴 (64 mL, 1242 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物 36 小時。接著添加硫代硫酸鈉溶液 (500 mL, 10% 溶液)，同時保持溫度在 15°C 左右，接著添加 MeOH (250 mL)。依序用水、鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾燥，獲得呈白色固體狀之 3-溴-4-羥基苯甲酸甲酯 (290 g)。質譜：[M-H]⁻ 229。

步驟 2

向 3-溴-4-羥基苯甲酸甲酯 (270 g, 1168 mmol) 於 DCM

(1.5 L)中之攪拌懸浮液中添加吡啶(150 mL)。接著，在室溫及氮氣下逐滴添加乙醯氯(87 mL, 1227 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。接著依序添加水(1 L)、2 N HCl，直至pH值為1。接著用水、鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發至乾燥，獲得呈白色粉末狀之4-乙醯氧基-3-溴苯甲酸甲酯(300 g, 94%)。NMR光譜：(DMSO-d₆) 2.34 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H)。

步驟3

向4-乙醯氧基-3-溴苯甲酸甲酯(150 g, 549.3 mmol)中添加三氯化鋁(220 g, 1647.9 mmol)，且在無溶劑之情況下於140°C下加熱混合物3小時。冷卻至室溫後，即壓碎固體且在攪拌下小心添加至水(1.5 L)中。接著添加HCl(250 mL, 12 N)，且維持攪拌30分鐘。藉由過濾收集所獲得之固體，用水(2×2 L)洗滌，且乾燥隔夜，獲得呈黃色粉末狀之3-乙醯基-5-溴-4-羥基苯甲酸(120 g, 84%)。質譜：[M-H]⁻ 258。

步驟4

在氮氣下，向3-乙醯基-5-溴-4-羥基苯甲酸(240 g, 926 mmol)於MeOH(2 L)中之攪拌懸浮液中逐滴添加二氯化硫(68 mL, 926.5 mmol)，且在80°C下加熱混合物3小時。使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，用DCM稀釋。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，獲得粗化合物，在二氧化矽上用70% DCM之石油醚溶液溶離來純化該化

物。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈白色粉末狀之3-乙醯基-5-溴-4-羥基苯甲酸甲酯(108 g，42.7%)。質譜： $[M-H]^-$ 229。

步驟5

在氮氣下，向嗎啉(201 mL，2295 mmol)於水(2 L)中之攪拌溶液中添加二硫化碳(0.138 L，2295.67 mmol)。接著逐滴添加氫氧化鈉(96 g，2410 mmol，於1 L水中之溶液)。在室溫下攪拌所得混合物1小時，接著用冰浴冷卻至5°C，且逐滴添加硫酸二甲酯(217 mL，2295 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，藉由過濾收集所獲得之固體，用水(2×1 L)洗滌，且在50°C、真空下經五氧化二磷乾燥，獲得嗎啉-4-二硫代甲酸甲酯(360 g，88%)。NMR光譜： $(CDCl_3)$ 2.68 (s, 3H), 3.71-3.84 (m, 4H), 4.02 (bs, 2H), 4.30 (bs, 2H)。

步驟6

經2小時，使氯氣(455 g，6417 mmol)鼓泡通過嗎啉-4-二硫代甲酸甲酯(170 g，959 mmol)於DCM(1.5 L)中之溶液，同時保持溫度在10-15°C左右。氯添加完畢後，即再維持攪拌1.5小時，同時出現沈澱。接著使氮氣通過混合物30分鐘。藉由在氮氣下過濾收集固體，用DCM洗滌且在氮氣下儲存於冰箱中。由此獲得呈白色吸濕性固體狀之4-(二氯亞甲基)嗎啉-4-鎘氯化物(180 g，92%)。

步驟7

在氮氣下，向3-乙醯基-5-溴-4-羥基苯甲酸甲酯(106 g，

388 mmol)於甲苯(1 L)中之攪拌溶液中逐滴添加 (二乙基氧鎢離子基)三氟硼酸鹽(0.201 L, 1630 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，接著添加4-(二氯亞甲基)嗎啉-4-鎢氯化物(143 g, 698 mmol)，且在90°C下加熱混合物12小時。冷卻至室溫後，即添加乙醚(1.5 L)且藉由過濾收集固體。接著使此固體懸浮於MeOH(1 L)中且在50°C下加熱混合物2小時。

冷卻至室溫後，即藉由過濾收集固體，接著溶解於DCM(1 L)中且用水及碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且蒸發至乾燥，獲得呈灰白色固體狀之8-溴-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(68.0 g, 47.6%)。質譜： $M+H^+$ 368。此中間物亦可經由替代途徑製備(參看下文)。

步驟8

向8-溴-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.6 g, 4.35 mmol)溶解於MeOH(30 mL)中之攪拌懸浮液中添加氫氧化鈉(4.35 mL, 8.69 mmol)。在23°C下攪拌所得懸浮液16小時。用水稀釋混合物，且用2 N HCl將pH值調整至3。藉由過濾收集沈澱物，用水洗滌且經五氧化二磷乾燥隔夜，獲得呈米色固體狀之8-溴-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(1.30 g, 84%)。質譜： $M+H^+$ 356。

步驟9

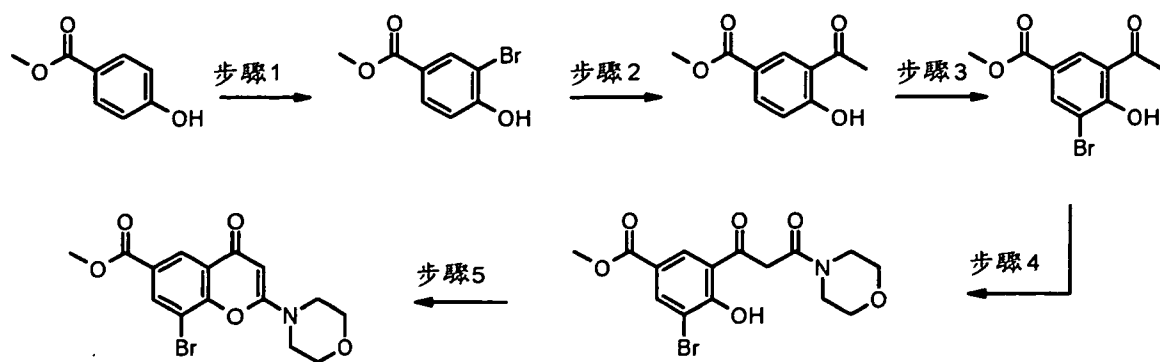
向8-溴-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(215 mg, 0.61 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(0.226

mL, 0.67 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌混合物中添加氯化雙(三苯基膦)鉀(II)(12.78 mg, 0.02 mmol), 且用氮氣淨化混合物。在100°C下攪拌所得混合物3小時。添加2 N HCl(0.5 mL), 且在50°C下攪拌反應混合物25分鐘, 接著冷卻至室溫並在真空下濃縮。用乙醚及戊烷稀釋產物, 獲得固體, 藉由過濾收集該固體且用乙醚/戊烷洗滌, 獲得呈米色固體狀之8-乙醯基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(200 mg, 104%)。質譜: $M+H^+$ 318。

步驟10

在室溫下, 向8-乙醯基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(470 mg, 1.48 mmol)於DCM(10 mL)中之懸浮液中添加DIPEA(0.284 mL, 1.63 mmol)及TSTU(491 mg, 1.63 mmol)。攪拌混合物15分鐘, 添加N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.171 mL, 1.56 mmol), 再維持攪拌1小時。使混合物吸附於矽膠上且藉由用5%至10%甲醇之DCM溶液、繼之以10%甲醇氨(7 N)之DCM溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化。將溶劑蒸發至乾燥, 獲得呈米色固體狀之8-乙醯基-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(352 mg, 61.3%)。質譜: $M+H^+$ 388。

製備8-溴-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯之替代途徑:



步驟 1

在 0°C、N₂ 下，向 4-羥基苯甲酸甲酯 (500 g, 3286 mmol) 於 DCM (4 L) 中之攪拌懸浮液中逐滴添加溴 (dibromine) (0.185 L, 3614.92 mmol)。在室溫、N₂ 下攪拌混合物 24 小時 (需要捕獲 HBr)。接著添加偏亞硫酸氫鈉 (62.5 g, 329 mmol) 於 2 L 水中之溶液，同時保持溫度在 15°C 左右，接著添加 500 mL MeOH。用水、鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮至乾燥，獲得呈白色固體狀之 3-溴-4-羥基苯甲酸甲酯 (710 g, 94%)。NMR 光譜 (CDCl₃)：3.89 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H)。

步驟 2

在氮氣下，向 3-溴-4-羥基苯甲酸甲酯 (350 g, 1514.87 mmol) 於乙醇 (3 L) 中之脫氣溶液中添加三乙胺 (0.528 L, 3787.17 mmol)、1-(乙烯氧基)丁烷 (0.588 L, 4544.60 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (33.1 g, 60.6 mmol) 及二乙醯氧基鈹 (8.50 g, 37.9 mmol)。在 70°C 下加熱混合物隔夜。冷卻反應物，過濾且濃縮濾液。用 DCM (2 L) 溶解所得固體，且在攪拌下添加 4 N HCl (1.14 L, 4544 mmol)。

維持攪拌2小時，分離有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，獲得固體，在乙醚(5 L)中攪拌該固體2小時。濾除固體且將濾液濃縮至乾燥，獲得呈米色粉末狀之3-乙醯基-4-羥基苯甲酸甲酯(240 g, 82%)。質譜： $[M-H]^-$ 193。

步驟3

在0°C下，向3-乙醯基-4-羥基苯甲酸甲酯(240 g, 1236 mmol)於DCM(2 L)中之攪拌溶液中添加吡啶(0.400 L, 4944 mmol)，接著逐滴添加溴(0.070 L, 1360 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，接著冷卻至5°C，且逐滴添加4 N HCl(0.927 L, 3708 mmol)。分離有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，獲得棕色固體，在乙醚/石油醚(1:1, 1 L)中攪拌該固體1小時。藉由過濾收集固體且乾燥，獲得呈米色粉末狀之3-乙醯基-5-溴-4-羥基苯甲酸甲酯(270 g, 80%)。

步驟4

在-65°C、氮氣下，向雙(三甲基矽烷基)胺基鋰溶液(1.41 L, 1406 mmol)中逐滴添加3-乙醯基-5-溴-4-羥基苯甲酸甲酯(120 g, 439 mmol)於THF(1.2 L)中之溶液。使溶液升溫至0°C，且在此溫度下維持1小時。使溶液冷卻返回至-65°C，且添加嗎啉-4-羧基氯(0.055 L, 483 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著冷卻至-30°C，添加DCM(1.5 L)及水(1 L)，接著依序逐滴添加6 N HCl(500 mL)、2 N HCl(300 mL)直至pH值為7，用DCM(3×)萃取水溶液。經硫酸鎂乾燥經合併之萃取物且蒸發。在MTBE中

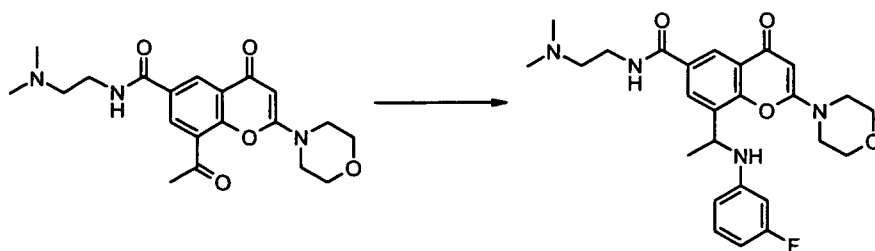
濕磨粗產物，獲得呈米色固體狀之3-溴-4-羥基-5-(3-(N-嗎啉基)-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯(153 g, 90%)。質譜： $M+H^+$ 388。

步驟5

在室溫、氮氣下，向3-溴-4-羥基-5-(3-(N-嗎啉基)-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯(433 g, 1122 mmol, 自若干批次彙集之物質)溶解於1,2-二氯乙烷(1 L)中之攪拌溶液中添加三氟甲烷磺酸酐(0.755 L, 4487 mmol)(放熱)。在50°C下攪拌所得溶液隔夜。部分蒸發混合物，且在0°C下用MeOH(1.6 L)稀釋殘餘物(放熱)並在室溫下攪拌1小時。再蒸發溶劑，且用DCM稀釋殘餘物，用碳酸鈉飽和水溶液淬滅並用DCM萃取。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鎂乾燥且濃縮，獲得粗產物。在MTBE(2×)、乙酸乙酯(1×)及MTBE(1×)中濕磨粗物質。乾燥固體，獲得呈米色固體狀之8-溴-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(208 g, 50%)。質譜： $M+H^+$ 370。

實例 1.01

N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-(3-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

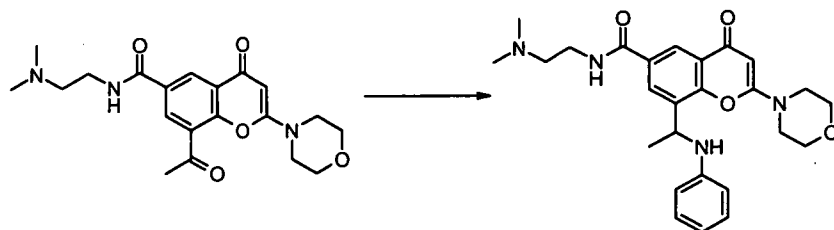


使用類似於實例 1.00 中所述之程序製備 N-(2-(二甲基胺

基)乙基)-8-(1-(3-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (28.0 mg, 18.7%)。質譜： $M+H^+$ 483。NMR光譜： $(CDCl_3)$ 1.62 (d, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.52 (t, 2H), 3.44-3.58 (m, 6H), 3.78-3.89 (m, 4H), 4.55 (bs, 1H), 4.92-5.02 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.14 (ddd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.36 (ddd, 1H), 6.95 (bs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)。

實例 1.02

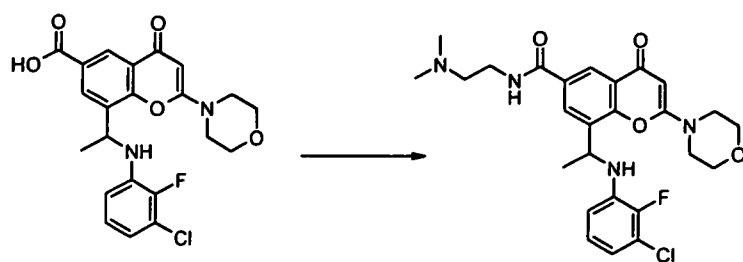
N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例 1.00 中所述之程序製備 N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺 (36.0 mg, 25%)。質譜： $M+H^+$ 465。NMR光譜： $(CDCl_3)$ 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)。

實例 2.00

8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

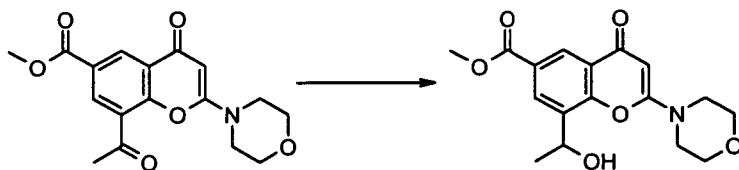


在室溫下，向 8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 (85 mg, 0.19 mmol)、4-甲基嗎啉 (0.052 mL, 0.48 mmol) 及 N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.025 mL, 0.23 mmol) 溶解於 NMP (1.2 mL) 中之攪拌溶液中添加四氟硼酸 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂 (73.3 mg, 0.23 mmol)。攪拌所得溶液 2 小時。藉由使用 Waters SunFire 逆相管柱 (C-18, 5 微米二氧化矽, 直徑 19 mm, 長度 100 mm, 流動速率 40 mL/min) 及水 (含 0.2% 碳酸銨) 與乙腈之極性遞減混合物作為溶離劑進行製備型 HPLC 來純化反應混合物。蒸發含有所要化合物之溶離份，用乙醚濕磨且乾燥，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (59.2 mg, 60.2%)。質譜：M+H⁺ 517。NMR 光譜：(DMSO-d₆) 1.57 (d, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.37 (t, 2H), 3.26-3.34 (m, 部分由 H₂O 遮蔽, 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)。

用作起始物質之 8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸如下製備：

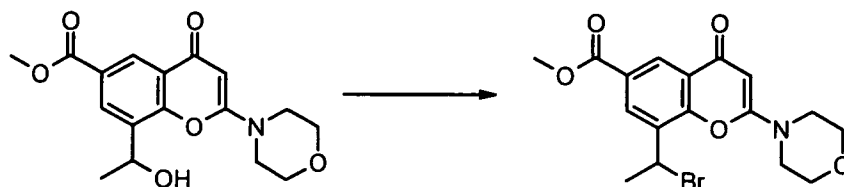


向 8-溴-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (40 g, 108 mmol, 如實例 1.00 中所述) 於二噁烷 (300 mL) 中之攪拌懸浮液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (38.5 mL, 114 mmol) 及氯化雙(三苯基膦)鈀 (II) (3.05 g, 4.35 mmol)。用氮氣淨化混合物且在 90°C 下加熱隔夜。再添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (20 mL) 及氯化雙(三苯基膦)鈀 (II) (1.5 g), 且再加熱反應混合物 3 小時。將混合物冷卻至室溫, 添加 2 N HCl (81 mL, 163 mmol), 且在 45°C 下加熱深色懸浮液 30 分鐘。在真空下蒸發二噁烷, 將殘餘物溶解於 DCM 中, 且添加碳酸氫鈉飽和溶液直至 pH 值為 4。用鹽水洗滌有機層, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且濃縮, 獲得粗化合物, 在乙醚中濕磨該化合物, 過濾並乾燥, 獲得呈灰白色固體狀之 8-乙醯基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (25.0 g, 69.5%)。質譜: $M+H^+$ 332。

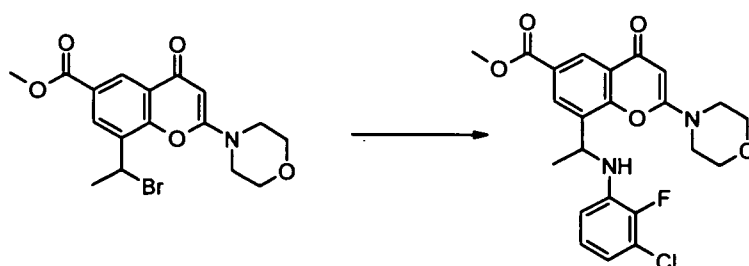


在 -10°C 下, 向 8-乙醯基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (650 mg, 1.96 mmol) 於甲醇 (20 mL) 及 DCM (10 mL) 中之溶液中添加四氫硼酸鈉 (82 mg, 2.16 mmol)。在 -10°C 下攪拌 15 分鐘後, 用水 (25 mL) 淬滅反應混合物。

移除揮發物且用DCM萃取水層兩次。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鎂乾燥且濃縮。用乙醚濕磨殘餘物且藉由過濾收集固體，獲得呈棕色固體狀之8-(1-羥基乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(500 mg, 76%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。質譜： $M+H^+$ 334。

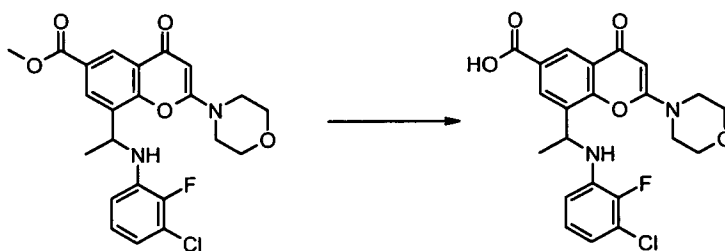


在氮氣下，向冰浴中之8-(1-羥基乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(500 mg, 1.50 mmol)於DCM(10 mL)中之攪拌懸浮液中添加三溴磷(1.65 mL, 1.65 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液24小時。反應不完全，且再添加三溴磷(0.300 mL, 0.30 mmol)並再攪拌反應混合物12小時。蒸發溶劑，使殘餘物懸浮於水及冰中，且小心添加碳酸鈉溶液直至pH值為6。藉由過濾收集沈澱物，依序用水、乙醚洗滌，且乾燥，獲得呈深米色固體狀之8-(1-溴乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(470 mg, 79%)。質譜： $M+H^+$ 398。



在室溫下，向8-(1-溴乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-

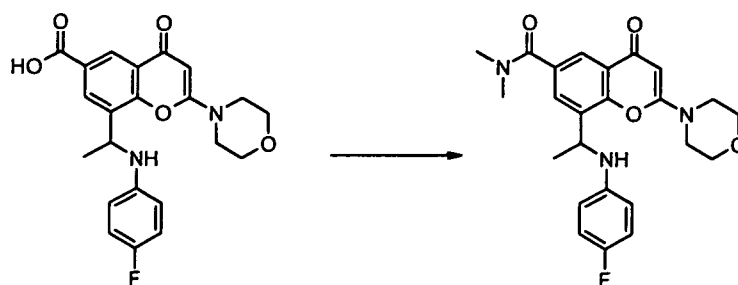
色烯-6-甲酸甲酯 (215 mg, 0.54 mmol) 溶解於 DCM (3 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 3-氯-2-氟苯胺 (0.239 mL, 2.17 mmol)。攪拌所得懸浮液 16 小時，接著使溫度升至 50°C，維持 16 小時。藉由用 5% 甲醇之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (206 mg, 82%)。質譜：M+H⁺ 461。



向 8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (200 mg, 0.43 mmol) 溶解於 MeOH (2 mL) 中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉 (0.217 mL, 0.43 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液 16 小時。添加 THF 且在 50°C 下攪拌所得溶液 8 小時。用 2 N HCl 將 pH 值調整至 3，在真空下移除溶劑且用 H₂O 稀釋殘餘物。藉由過濾收集固體，用水洗滌且乾燥，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 (171 mg, 88%)。質譜：M+H⁺ 447。

實例 2.01

8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



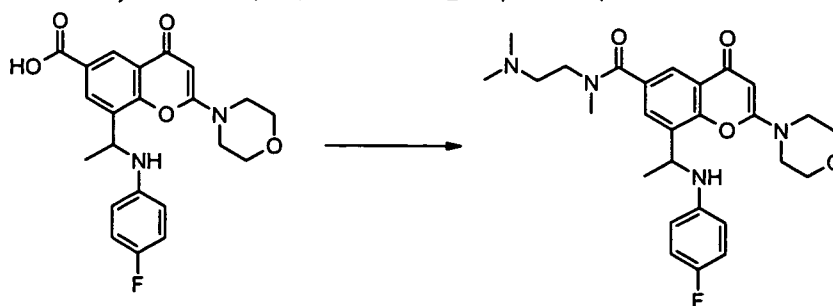
使用類似於實例2.00中所述之程序，使8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(82 mg, 0.20 mmol)與二甲胺(0.119 mL, 0.24 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(53 mg, 60.7%)。質譜： $M+H^+$ 440。

NMR光譜： $(DMSO-d_6)$ 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)。

使用類似於實例2.00中所述之程序製備用作起始物質之8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸。質譜： $M+H^+$ 413。

實例2.02

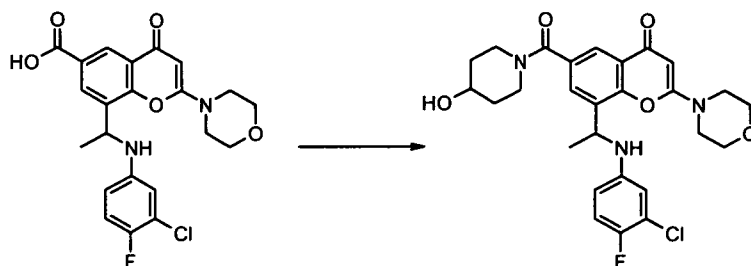
N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例2.00中所述之程序，使8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(80 mg, 0.19 mmol)與N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(0.030 mL, 0.23 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(15.0 mg, 15.6%)。質譜： $M+H^+$ 497。NMR光譜： $(DMSO-d_6)$ 1.49 (d, 3H), 1.74 (bs, 3H), 2.01 (bs, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.66 (bs, 1.5H), 2.89 (bs, 2H), 3.05 (bs, 1.5H), 3.47 (bs, 1H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.93-5.01 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.29 (bs, 1H), 6.46 (dd, 2H), 6.84 (dd, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.73 (d, 1H)。

實例2.03

8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮



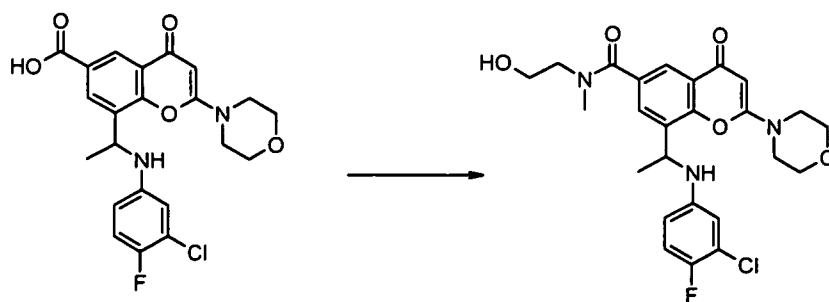
使用類似於實例2.00中所述之程序，使8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(125 mg, 0.28 mmol)與哌啶-4-醇(34.0 mg, 0.34 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮(110

mg, 74.2%)。質譜： $M+H^+$ 530。NMR光譜： $(DMSO-d_6)$ 在323°K下：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)。

使用類似於實例2.00中所述之程序製備用作起始物質之8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸。質譜： $M+H^+$ 447。

實例2.04

8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



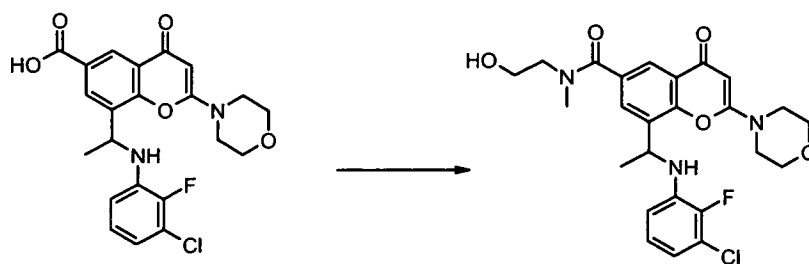
使用類似於實例2.00中所述之程序，使8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 (78 mg, 0.17 mmol) 與2-(甲基胺基)乙醇(0.017 mL, 0.21 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(60.0 mg, 68.2%)。質譜： $M+H^+$ 504。NMR光譜： $(DMSO-d_6)$ 在323°K下：1.51 (d, 3H), 2.82 (bs,

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)。

使用類似於實例2.0中所述之程序製備用作起始物質之8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸。質譜： $M+H^+$ 447。

實例2.05

8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



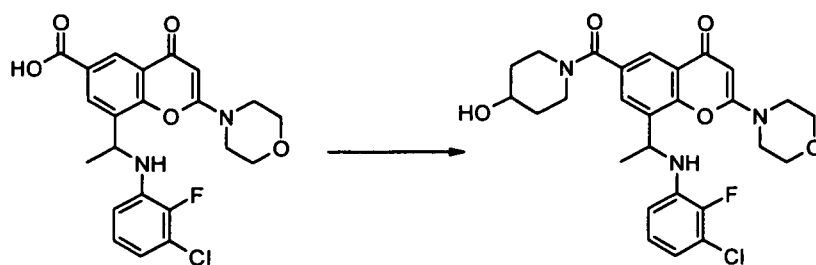
使用類似於實例2.00中所述之程序，使8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 (130 mg, 0.29 mmol) 與2-(甲基胺基)乙醇 (0.028 mL, 0.35 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (65.0 mg, 44.3%)。質譜： $M+H^+$ 504。
NMR光譜：(DMSO- d_6) 1.57 (d, 3H), 2.76 (s, 1.5H), 2.94 (s, 1.5H), 3.07 (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)。

使用類似於實例2.00中所述之程序製備用作起始物質之8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸。質譜： $M+H^+$ 447。

實例2.06

8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮

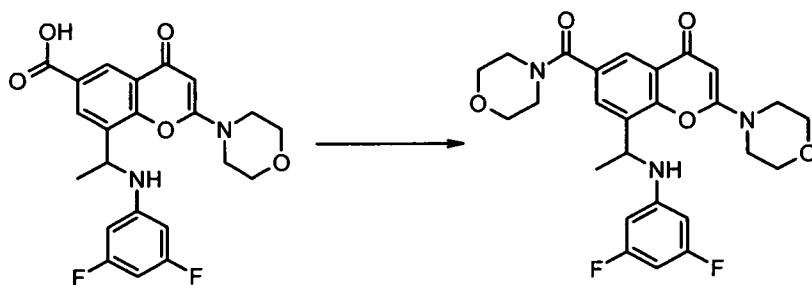


使用類似於實例2.00中所述之程序，使8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 (130 mg, 0.29 mmol) 與哌啶-4-醇 (35.3 mg, 0.35 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮 (101 mg, 65.5%)。質譜： $M+H^+$ 530。NMR光譜：(DMSO- d_6) 在323°K下：1.24 (bs, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.63 (bs, 2H), 2.99 (bs, 2H), 3.19 (bs, 部分由H₂O遮蔽, 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)。

實例 2.07

8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(嗎啉-4-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮



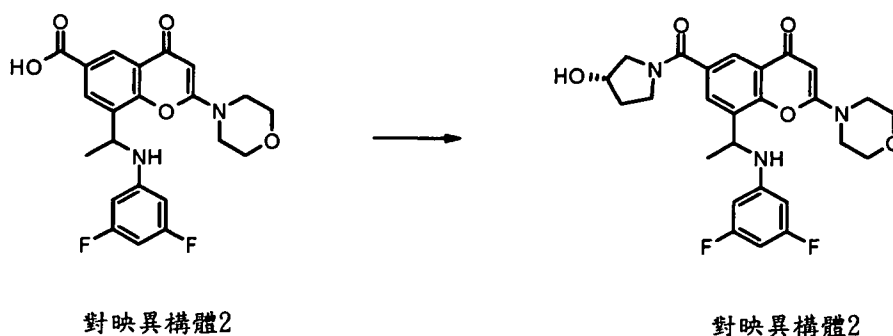
在 25℃ 下，向溶解於 DCM(1 mL) 中之 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(100 mg, 0.14 mmol) 及 DIPEA(0.049 mL, 0.28 mmol) 中添 加 TSTU(84 mg, 0.28 mmol)。在 25℃ 下攪拌所得溶液 2 小 時。接著添加嗎啉(0.037 mL, 0.42 mmol)，在 25℃ 下攪拌 所得溶液 30 分鐘，接著濃縮。用 1 mL DMA 稀釋粗物質， 且藉由使用 Waters X-Bridge 逆相管柱(C-18, 5 微米二氧化 矽，直徑 19 mm，長度 100 mm，流動速率 40 mL/min) 及水 (含 0.2% 碳酸銨) 與乙腈之極性遞減混合物作為溶離劑進行 製備型 HPLC 來純化。將含有所要化合物之溶離份蒸發至 乾燥，在乙醚中濕磨且藉由過濾收集，獲得呈黃色固體狀 之 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(嗎啉-4-羰基)-2-(N-嗎 啉基)-4H-色烯-4-酮(63.0 mg, 90%)。質譜：M+H⁺ 500。 NMR 光譜：(DMSO-d₆) 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)。

使用類似於實例2.00中所述之程序製備用作起始物質之8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸。

實例2.08

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-6-((S)-3-羥基吡咯啉-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮(對映異構體2)

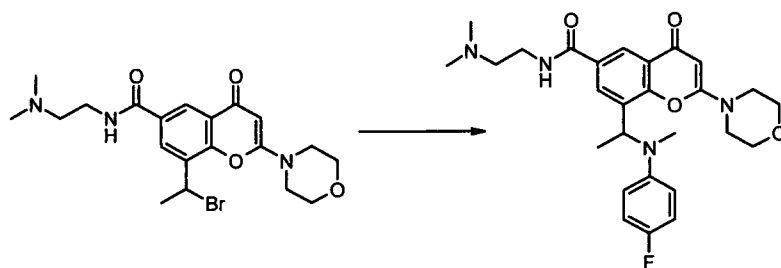


向螺旋帽小瓶中之溶解於DCM(2 mL)中之8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(200 mg, 0.35 mmol, 對映異構體2($[\alpha]_{20}^D$: -102°, 在實例7.0a中描述為起始物質)、(S)-吡咯啉-3-醇(0.043 mL, 0.53 mmol)及HOPO(47.1 mg, 0.42 mmol)中添加一份EDCI(102 mg, 0.53 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液5分鐘，接著在50°C下攪拌30分鐘。再添加EDCI(約50 mg)以完成反應。用10%檸檬酸水溶液、水、鹽水洗滌溶液，且經硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，且藉由在矽膠(40 g)上用0-10% MeOH

之DCM溶液溶離進行急驟層析來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈灰白色泡沫狀之8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-6-((S)-3-羥基吡咯啉-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮(95%)。質譜： $M+H^+$ 500。NMR光譜($CDCl_3$)：1.60 (d, 3H), 1.89-2.11 (m, 1H), 2.54 (bs, 0.5H), 2.81 (bs, 0.5H), 3.29-3.43 (m, 2H), 3.51 (bs, 4H), 3.64-3.78 (m, 2H), 3.79-3.91 (m, 5H), 4.42 (bs, 0.5H), 4.54 (bs, 0.5H), 4.59 (bs, 0.5H), 4.70 (bs, 0.5H), 4.87-4.95 (m, 1H), 5.54 (bs, 1H), 5.89-6.01 (m, 2H), 6.09 (dd, 1H), 7.85 (s, 0.5H), 7.87 (s, 0.5H), 8.18 (bs, 0.5H), 8.25 (bs, 0.5H)。

實例 3.00

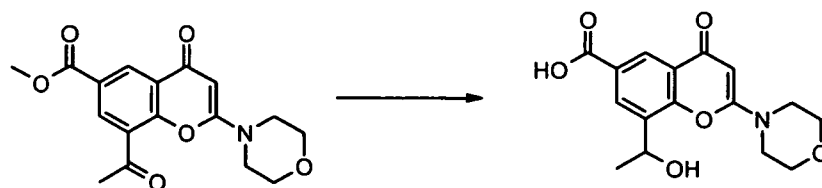
N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



將8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(85 mg, 0.16 mmol)及4-氟-N-甲基苯胺(0.077 mL, 0.64 mmol)於NMP(1 mL)中之溶液在室溫下攪拌4小時，接著在45°C下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由使用Waters X-Bridge逆相管柱(C-18, 5微米二氧化矽, 直徑19 mm, 長度100 mm,

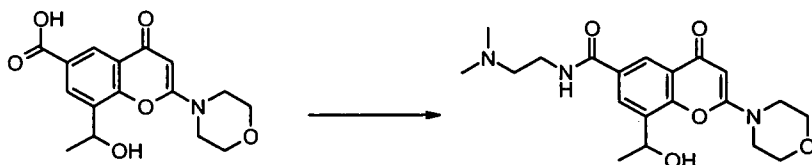
流動速率 40 mL/min)及水(含 0.2%碳酸銨)與乙腈之極性遞減混合物作為溶離劑進行製備型 HPLC 來純化。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥。在乙醚中濕磨殘餘物，藉由過濾收集且乾燥，獲得呈白色固體狀之 N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (42.0 mg, 53.1%)。質譜：M+H⁺ 497。NMR 光譜：(CDCl₃) 1.66 (d, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.33 (bs, 2H), 2.60 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.09-3.24 (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)。

用作起始物質之 8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽如下製備：

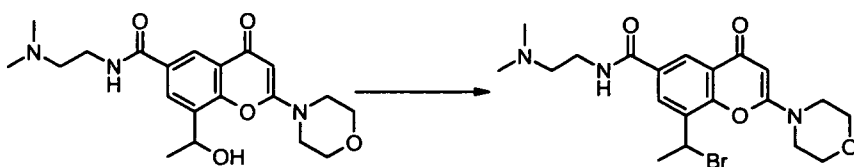


在 -15°C 下，向 8-乙醯基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (193 mg, 0.41 mmol, 如實例 2.00 中所述) 於甲醇 (2 mL) 中之懸浮液中添加四氫硼酸鈉 (15.4 mg, 0.41 mmol)。在 -15°C 下攪拌所得懸浮液 20 分鐘。用 2 N NaOH 水溶液 (0.408 mL, 0.82 mmol) 淬滅反應混合物，且升溫至室溫，維持 1 小時。再添加 NaOH (0.408 mL, 0.82 mmol) 且

再維持攪拌15分鐘。添加HCl(0.917 mL, 1.83 mmol)，將pH值調整至2-3。用約1 mL水稀釋所得沈澱物，藉由過濾收集，用乙酸乙酯、乙醚洗滌，且乾燥至恆重，獲得呈橙色固體狀之8-(1-羥基乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(122 mg, 94%)，其未經進一步純化即使用。質譜：M+H⁺ 320。



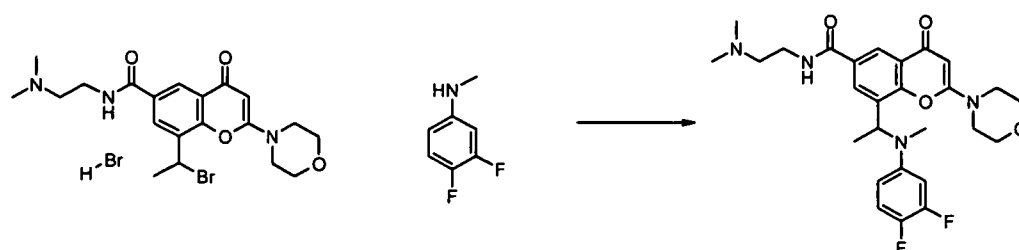
在25℃、氮氣下，向懸浮於DCM(1 mL)中之8-(1-羥基乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(110 mg, 0.34 mmol)及DIPEA(0.066 mL, 0.38 mmol)中逐份添加TSTU(104 mg, 0.34 mmol)。在25℃下攪拌所得混合物1.5小時。接著添加N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.038 mL, 0.34 mmol)，且在25℃下攪拌混合物30分鐘。將混合物傾倒至矽膠管柱上且藉由用5%甲醇氨(7 N)之DCM溶液溶離進行急驟層析來純化。將溶劑蒸發至乾燥，在乙醚中濕磨殘餘物，藉由過濾收集且乾燥，獲得呈灰白色固體狀之N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-羥基乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(80 mg, 0.205 mmol, 59.6%)。質譜：M+H⁺ 390。



在 25℃ 下，向懸浮於 DCM (1 mL) 中之 N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-羥基乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (60 mg, 0.15 mmol) 中逐滴添加 1 M 三溴磷於 DCM 中之溶液 (0.154 mL, 0.15 mmol)。在 25℃ 下攪拌此懸浮液 4 天。藉由過濾收集所得沈澱物，用乙醚洗滌且乾燥，獲得呈白色固體狀之 8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (98 mg, >100%)，其未經進一步純化即使用。質譜：M+H⁺ 454。

實例 3.01

8-(1-((3,4-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

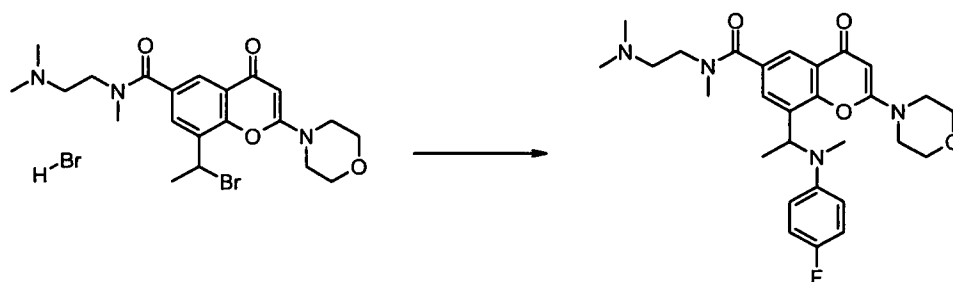


使用類似於實例 3.00 中所述之程序，使 3,4-二氟-N-甲基苯胺 (161 mg, 1.13 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (150 mg, 0.28 mmol) 反應，獲得 8-(1-((3,4-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (66.0 mg, 45.6%)。質譜：M+H⁺ 515。NMR 光譜：(DMSO-d₆) 1.56 (d, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.41 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.34-

3.41 (m, 部分由 H₂O 遮蔽, 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)。

實例 3.02

N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



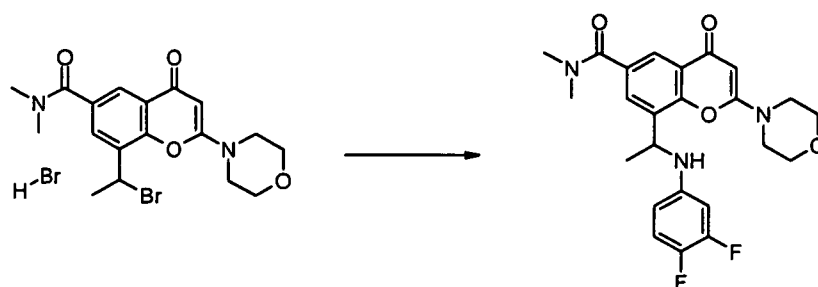
使用類似於實例 3.00 中所述之程序，使 4-氟-N-甲基苯胺 (82 mg, 0.66 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (90 mg, 0.16 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 N-(2-(二甲基胺基)乙基)-8-(1-((4-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (39.0 mg, 46.4%)。質譜：M+H⁺ 511。NMR 光譜：(DMSO-d₆) 在 323°K 下：1.55 (d, 3H), 2.04 (bs, 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)。

使用類似於實例 3.00 中針對起始物質所述之程序製備用

作起始物質之 8-(1-溴乙基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽，但使用 N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺替代 N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺。

實例 3.03

8-(1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例 3.00 中所述之程序，使 3,4-二氟苯胺 (0.105 mL, 1.06 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (130 mg, 0.27 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(3,4-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (35.0 mg, 28.8%)。質譜：M+H⁺ 458。NMR 光譜：(DMSO-d₆) 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)。

較大批次之上述外消旋化合物係藉由使用以下條件進行對掌性製備型 HPLC 來解析：

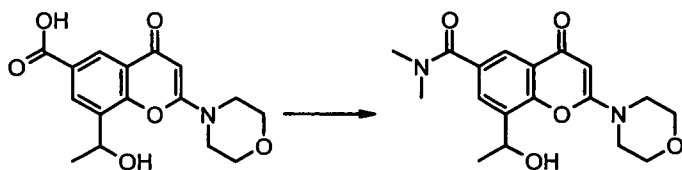
管柱	CelluCoat 250×50, 10 μm
溶離劑	庚烷/EtOH/TEA 50/50/0.1
烘箱溫度	環境溫度
流速	118 mL/min
波長	300 nm
樣品濃度	50 mg/ml, 庚烷/EtOH 1/1
注射量	600 mg

使用上述條件分離 2.19 g 外消旋化合物，獲得：

第一溶離對映異構體 1100 mg (實例 3.03a)； $[\alpha]_{20}^D$ ：+119° (99.1% ee)，於 MeCN 中。

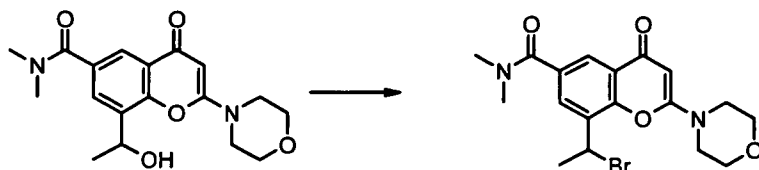
第二溶離對映異構體 1090 mg (實例 3.03b)； $[\alpha]_{20}^D$ ：-120° (99.3% ee)，於 MeCN 中。

用作起始物質之 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽如下製備：



在 25°C、氮氣下，向懸浮於 DCM (1 mL) 中之 8-(1-羥基乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 (115 mg, 0.36 mmol，如實例 3.00 中所述) 及 DIPEA (0.069 mL, 0.40 mmol) 中逐份添加 TSTU (108 mg, 0.36 mmol)。在 25°C 下攪拌所得混合物 1.5 小時。接著添加二甲胺 (0.180 mL, 0.36 mmol)，且再維持攪拌 30 分鐘。將混合物傾倒至矽膠管柱

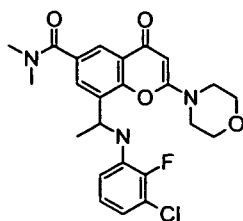
上且藉由用5%甲醇氨(7 N)之二氯甲烷溶液溶離進行急驟層析來純化。將溶劑蒸發至乾燥。在乙醚中濕磨殘餘物，藉由過濾收集且乾燥，獲得呈灰白色固體狀之8-(1-羥基乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(123 mg, 0.355 mmol, 99%)。質譜： $M+H^+$ 347。



在25℃下，向懸浮於DCM(1 mL)中之8-(1-羥基乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(120 mg, 0.35 mmol)中逐滴添加1 M三溴磷於CH₂Cl₂中之溶液(0.346 mL, 0.35 mmol)。在25℃下攪拌所得懸浮液4天。在乙醚中濕磨所得膠狀物，獲得沈澱物，藉由過濾收集該沈澱物，用乙醚洗滌且乾燥至恆重，獲得呈白色固體狀之8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(140 mg, 82%)，其未經進一步純化即使用。質譜： $M+H^+$ 409。

實例 3.04

8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例 3.00 中所述之程序，使 3-氯-2-氟苯胺 (0.179 mL, 1.63 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (200 mg, 0.41 mmol, 如實例 3.03 中所述) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(3-氯-2-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (121 mg, 62.6%)。質譜： $M+H^+$ 474。NMR 光譜：(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)。

較大批次之上述外消旋化合物係藉由使用以下條件進行對掌性製備型 HPLC 來解析：

管柱	Chiralpak IC 21×250 mm, 5 μ m
溶離劑	DCM/異丙醇 1:1
烘箱溫度	環境溫度
流速	20 mL/min
波長	220 nm
樣品濃度	50 mg/mL, 於 DCM/MeOH 1:1 中
注射量	100 μ L

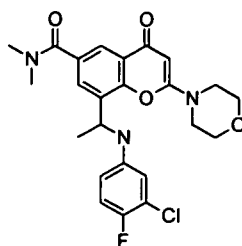
使用上述條件分離 1.8 g 外消旋化合物，獲得：

第一溶離對映異構體 741 mg (實例 3.04a)； $[\alpha]_{20}^D$ ： $+159^\circ$ (>98% ee)，於 MeCN 中。

第二溶離對映異構體 622 mg(實例 3.04b)； $[\alpha]_{20}^D$ ：
-159°(>98% ee)，於 MeCN 中。

實例 3.05

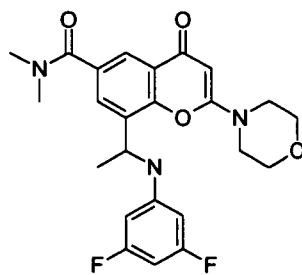
8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-
4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使 3-氯-4-氟苯胺 (238 mg, 1.63 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫
溴酸鹽 (200 mg, 0.41 mmol, 如實例 3.03 中所述) 反應，獲
得呈白色固體狀之 8-(1-(3-氯-4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二
甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (122 mg,
63.1%)。質譜： $M+H^+$ 474。NMR 光譜：(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)。

實例 3.06

8-(1-(3,5-二氯苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-
4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



在氮氣下，向8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(3.63 g, 7.41 mmol, 如實例3.03中所述)於DMF(35 mL)中之懸浮液中添加3,5-二氟苯胺(3.82 g, 29.62 mmol)。在50°C下攪拌所得黃色溶液5小時。將反應混合物濃縮至乾燥，接著藉由用1%-7%甲醇之DCM溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈淺黃色固體狀之8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(2.32 g, 68.5%)。質譜： $M+H^+$ 458。NMR光譜：
(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)。

此外消旋化合物係藉由使用以下條件進行對掌性製備型HPLC來解析：

儀器	Gilson Prep(200 mL吸頭)
管柱	Merck 50 mm 20 μ m Chiralpak IC
溶離劑	MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.2
烘箱溫度	環境溫度
流速	60 mL/min

波長	254 nm
樣品濃度	12 mg/mL，於MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.5中
注射體積	30 mL
操作時間	50 min

第一溶離對映異構體(滯留時間：10.8 min)0.820 g(實例 3.06a)； $[\alpha]_{20}^D=+121.8^\circ$ ，於EtOH中。

第二溶離對映異構體(滯留時間：15.4 min)0.923 g(實例 3.06b)； $[\alpha]_{20}^D=-122.6^\circ$ ，於EtOH中。

滯留時間(r.t.)來自分析型HPLC後對掌性分離(1 mL/min，20 μ m Chiralpak AD MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.5)。

使第二溶離對映異構體(實例3.06b)於乙醇中結晶，接著在環境條件下乾燥，得到形式A物質。由XRPD確定此形式為結晶(參看圖A)且具有以下特徵性X射線粉末繞射峰：

2 θ 角	強度%
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

亦進行形式A之DSC分析(圖B)，且顯示具有125.8℃之起點及129.2℃之峰值的初始事件，繼之以放熱事件，隨後為具有223.8℃之起點及226.7℃之峰值的熔融。

藉由使形式A物質於乙腈、乙酸乙酯或甲醇中製漿來產生形式B物質。將約20 mg原始物質與各指定溶劑一起置於具有磁性攪拌子之小瓶中，且添加約2 ml溶劑，接著用帽蓋緊密封該小瓶並置於磁性攪拌板上攪拌。3天後，自板移除樣品，取下帽蓋且使漿液在環境條件下乾燥，接著由XRPD及DSC對其進行分析。由XRPD確定此形式(形式B)為結晶(圖C)，且觀察到不同於形式A。此形式具有以下特徵性X射線粉末繞射峰：

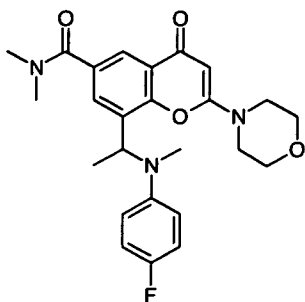
2θ角	強度%
20.7	100
13.8	54.7
21.5	50.8
19.6	36.6
12.8	35.7
15.4	24.9
10.7	20.5
8.5	19.7
22.4	18.9

DSC分析(圖D)顯示形式B物質之熔點為225.8℃(起點)。

實例 3.07

8-(1-((4-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉

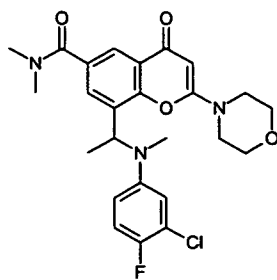
基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例3.00中所述之程序，使4-氟-N-甲基苯胺 (204 mg, 1.63 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(200 mg, 0.41 mmol，如實例3.03中所述)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-((4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(96 mg, 51.9%)。質譜： $M+H^+$ 454。NMR光譜：(DMSO- d_6) 1.55 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 部分由H₂O遮蔽, 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)。

實例3.08

8-(1-((3-氯-4-氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



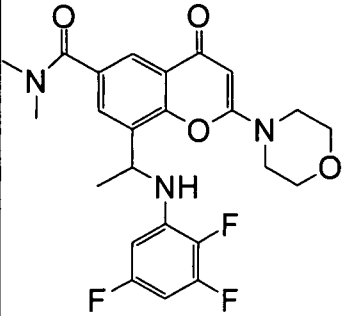
使用類似於實例3.00中所述之程序，使3-氯-4-氟-N-甲基苯胺(260 mg, 1.63 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(200 mg, 0.41 mmol, 如實例3.03中所述)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-((3-氯-4-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(107 mg, 53.7%)。質譜： $M+H^+$ 488。NMR光譜： $(DMSO-d_6)$ 1.55 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 部分由 H_2O 遮蔽, 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)。

實例3.09-3.13

為製備實例3.09至實例3.13之化合物(展示於表I中)，使適當苯胺(1.20 mmol)及8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(0.123 g, 0.3 mmol)懸浮於NMP(1.0 mL)中且密封於管中。用氫氣淨化反應物且在75°C下加熱15小時。藉由使用Waters X-Bridge逆相管柱(C-18, 5微米二氧化矽, 直徑19 mm, 長度100 mm, 流動速率40 mL/min)及水(含0.2%碳酸銨)與乙腈之極性遞減混合物作為溶離劑進行製備型HPLC來純化反應混合物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥。

表 I

實例	結構	試劑名稱	產物	產物質量 (g)	產率 (%)	MH ⁺
3.09		3-氯苯胺	8-(1-(3-氯苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺	0.068	49.7	456
3.10		2,3-二氟苯胺	8-(1-(2,3-二氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺	0.059	43.0	458
3.11		3,4,5-三氟苯胺	N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(3,4,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺	0.074	51.9	476
3.12		3-氟苯胺	8-(1-(3-氟苯基氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺	0.094	71.3	440

3.13		2,3,5-三氟苯胺	N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,5-三氟苯基氨基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺	0.049	74	476
------	---	------------	--	-------	----	-----

注意：以下提供該等產物之進一步表徵數據。

實例 3.09：

NMR光譜： (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)。

實例 3.10：

NMR光譜： (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)。

實例 3.11：

NMR光譜： (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)。

實例 3.12：

NMR光譜： (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)。

實例 3.13：

NMR光譜：(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)。

製備較大批次之此化合物且如下分離對映異構體：

儀器	Kronlab
管柱	Amicon 100 mm Chiralpak IC 20 μ m
溶離劑	DCM/EtOH/HOAc/TEA 50/50/0.2/0.1
烘箱溫度	環境溫度
流速	350 ml/min
波長	254 nm
樣品濃度	4.0 g/100 ml，於DCM/EtOH 50/50中
注射體積	50 mL
操作時間	20 min

使用上述條件，以2次注射對4.2 g實例3.13之化合物進行層析。將各對映異構體溶解於MeOH中且添加至SCX管柱上。用MeOH沖洗管柱，接著用7 M氨之MeOH溶液溶離產物。蒸發溶劑，獲得玻璃狀物，用MTBE(75 mL)將其製漿48小時，直至其完全變成白色粉末狀固體。藉由過濾收

集此固體，用MTBE洗滌且在50℃、真空下乾燥。

第一溶離對映異構體：2.0 g經分離之實例3.13a(對映異構體1)； $[\alpha]_{20}^D$ ：+50°，於DCM中。

第二溶離對映異構體：1.9 g經分離之實例3.13b(對映異構體2)； $[\alpha]_{20}^D$ ：-50°，於DCM中。

使第二溶離對映異構體(實例3.13b)於DCM中結晶，接著在環境條件下乾燥，得到形式A物質。由XRPD確定此形式為結晶(參看圖E)且具有以下特徵性X射線粉末繞射峰：

2 θ 角	強度%
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

亦進行形式A之DSC分析(圖F)，且顯示此物質之熔點為156.0℃(起點)。

藉由使形式A物質於水/甲醇混合物中製漿來產生形式B物質。將約20 mg原始物質置於具有磁性攪拌子之小瓶中，且添加約100 mcL甲醇及2 mL水，接著用帽蓋緊密密

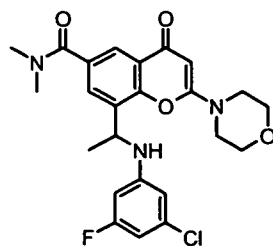
封該小瓶並置於磁性攪拌板上攪拌。3天後，自板移除樣品，取下帽蓋且使漿液在環境條件下乾燥，接著由XRPD及DSC對其進行分析。由XRPD確定此形式(形式B)為結晶(圖G)，且觀察到不同於形式A。該形式具有以下特徵性X射線粉末繞射峰：

2θ角	強度%
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

此物質之去溶劑化起點為98.6°C(起點)(參看圖H)，且熱解重量分析顯示該物質之質量損失與1:1甲醇溶劑合物一致(圖I)。

實例 3.14

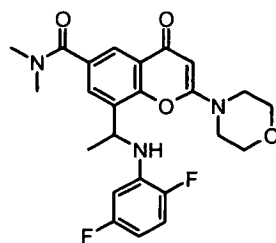
8-(1-(3-氯-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 3-氯-5-氟苯胺 (0.074 mL, 0.73 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (0.09 g, 0.18 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(3-氯-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (0.065 g, 75%)。質譜：M+H⁺ 474。NMR 光譜 (CDCl₃)：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)。

實例 3.15

8-(1-(2,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

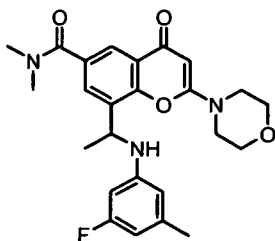


使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 2,5-二氟苯胺 (0.074 mL, 0.73 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (0.09 g, 0.18 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(2,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (0.055 g, 66%)。質譜：M+H⁺ 458。NMR 光譜 (DMSO-d₆)：1.57 (d, 3H), 2.72 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H),

3.51-3.64 (m, 4H), 3.71-3.78 (m, 4H), 5.02-5.11 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.19-1.33 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

實例 3.16

8-(1-(3-氟-5-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

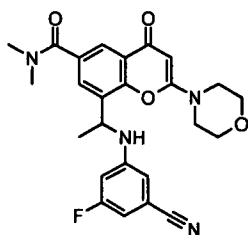


使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 3-氟-5-甲基苯胺 (0.091 mL, 0.82 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (0.1 g, 0.20 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(3-氟-5-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (0.053 g, 57%)。質譜：M+H⁺ 454。

NMR 光譜 (CDCl₃)：1.60 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.87 (bs, 3H), 3.07 (bs, 3H), 3.45-3.54 (m, 4H), 3.79-3.85 (m, 4H), 4.11 (d, 1H), 4.90-4.97 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.92 (ddd, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

實例 3.17

8-(1-(3-氟基-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

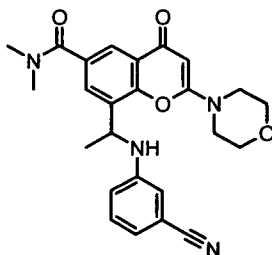


使用類似於實例3.03中所述之程序，使3-氨基-5-氟苯甲腈(0.111 g, 0.82 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(0.1 g, 0.20 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3-氰基-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(0.052 g, 55%)。質譜： $M+H^+$ 465。

NMR光譜($CDCl_3$)：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)。

實例3.18

8-(1-(3-氰基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



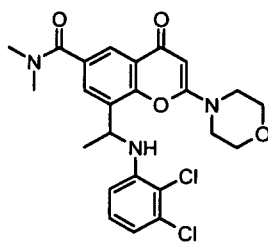
使用類似於實例3.03中所述之程序，使3-氨基苯甲腈(96 mg, 0.82 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(0.1 g, 0.20 mmol)

反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3-氯基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(44 mg, 48%)。質譜： $M+H^+$ 447。

NMR光譜($CDCl_3$)：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)。

實例 3.19

8-(1-(2,3-二氯苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

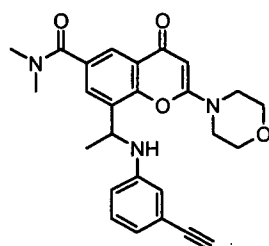


使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 2,3-二氯苯胺 (0.097 mL, 0.82 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (0.1 g, 0.20 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(2,3-二氯苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (51 mg, 51%)。質譜： $M+H^+$ 490。

NMR光譜($CDCl_3$)：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)。

實例 3.20

8-(1-(3-乙炔基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

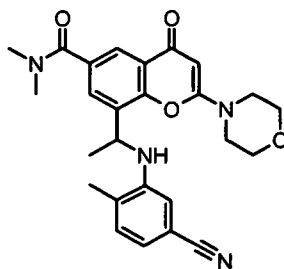


使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 3-乙炔基苯胺 (0.083 mL, 0.73 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (0.09 g, 0.18 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(3-乙炔基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (52 mg, 64%)。質譜：M+H⁺ 446。

NMR 光譜 (DMSO-d₆)：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)。

實例 3.21

8-(1-(5-氰基-2-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

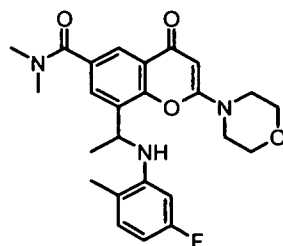


使用類似於實例3.03中所述之程序，使3-胺基-4-甲基苯甲腈(108 mg, 0.82 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(100 mg, 0.20 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(5-氟基-2-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(50 mg, 53%)。質譜： $M+H^+$ 461。

NMR光譜(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)。

實例3.22

8-(1-(5-氟-2-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

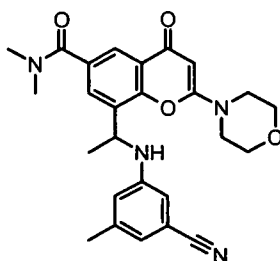


使用類似於實例3.03中所述之程序，使5-氟-2-甲基苯胺(102 mg, 0.82 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(100 mg, 0.20 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(5-氟-2-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-

甲 醯 胺 (56 mg, 61%)。質 譜：M+H⁺ 454。NMR 光 譜 (DMSO-d₆)：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)。

實 例 3.23

8-(1-(3-氰基-5-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

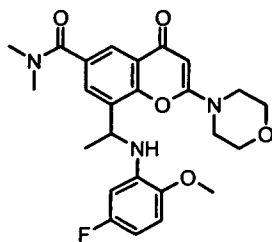


使用類似於實例3.03中所述之程序，使3-胺基-5-甲基苯甲腈(108 mg, 0.82 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(100 mg, 0.20 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3-氰基-5-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(45 mg, 48%)。質 譜：M+H⁺ 461。

NMR光 譜 (DMSO-d₆)：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)。

實例 3.24

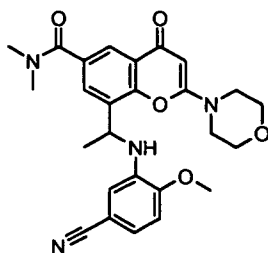
8-(1-(5-氟-2-甲氧基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 5-氟-2-甲氧基苯胺 (115 mg, 0.82 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (100 mg, 0.20 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(5-氟-2-甲氧基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (54 mg, 56%)。質譜：M+H⁺ 470。NMR 光譜 (DMSO-d₆)：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)。

實例 3.25

8-(1-(5-氰基-2-甲氧基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

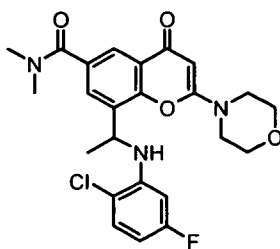


使用類似於實例3.03中所述之程序，使3-胺基-4-甲氧基苯甲腈(121 mg, 0.82 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(100 mg, 0.20 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(5-氟基-2-甲氧基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(50 mg, 51%)。質譜： $M+H^+$ 477。

NMR光譜(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)。

實例3.26

8-(1-(2-氯-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

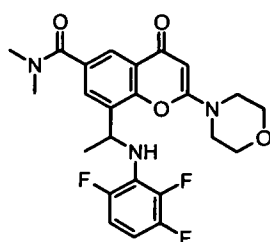


使用類似於實例3.03中所述之程序，使2-氯-5-氟苯胺(119 mg, 0.82 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(100 mg, 0.20 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(2-氯-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(45 mg, 47%)。質譜： $M+H^+$ 474。NMR光譜

(DMSO_d₆) : 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)。

實例 3.27

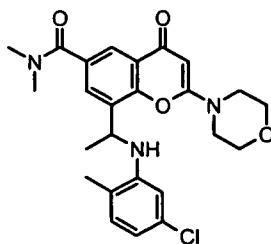
N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,6-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 2,3,6-三氟苯胺 (0.086 mL, 0.82 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (100 mg, 0.20 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(2,3,6-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺 (42 mg, 43%)。質譜：M+H⁺ 476。NMR 光譜 (DMSO_d₆) : 1.56 (d, 3H), 2.75 (bs, 3H), 2.97 (bs, 3H), 3.50-3.59 (m, 4H), 3.69-3.80 (m, 4H), 5.38-5.47 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.76 (d, 1H)。

實例 3.28

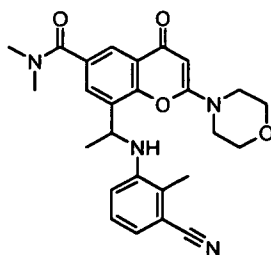
8-(1-(5-氯-2-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例3.03中所述之程序，使5-氯-2-甲基苯胺 (0.098 mL, 0.82 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (100 mg, 0.20 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(5-氯-2-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (56 mg, 58%)。質譜：M+H⁺ 470。NMR光譜(DMSO-d₆)：1.61 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.71 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.52-3.65 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H), 5.03-5.11 (m, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

實例3.29

8-(1-(3-氰基-2-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



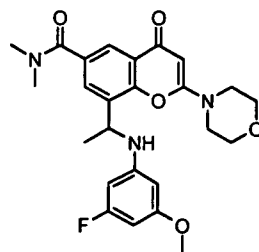
使用類似於實例3.03中所述之程序，使3-胺基-2-甲基苯甲腈 (108 mg, 0.82 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (100

mg, 0.20 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3-氟基-2-甲基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(52 mg, 55%)。質譜： $M+H^+$ 461。

NMR光譜(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)。

實例 3.30

8-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

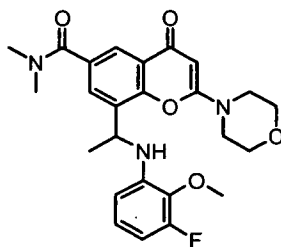


使用類似於實例3.03中所述之程序，使3-氟-5-甲氧基苯胺(115 mg, 0.82 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(100 mg, 0.20 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(60 mg, 63%)。質譜： $M+H^+$ 470。NMR光譜(DMSO- d_6)：1.50 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.61 (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)。

實例 3.31

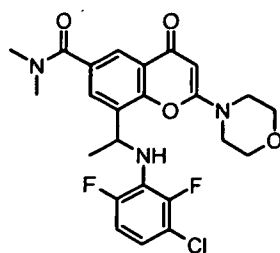
8-(1-(3-氟-2-甲氧基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 3-氟-2-甲氧基苯胺 (115 mg, 0.82 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (100 mg, 0.20 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(3-氟-2-甲氧基苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (57 mg, 60%)。質譜：M+H⁺ 470。NMR 光譜 (DMSO-d₆)：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)。

實例 3.32

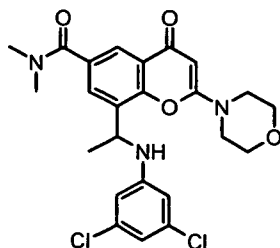
8-(1-(3-氟-2,6-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例3.03中所述之程序，使3-氯-2,6-二氟苯胺(133 mg, 0.82 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(100 mg, 0.20 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3-氯-2,6-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(47 mg, 47%)。質譜： $M+H^+$ 492。NMR光譜(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)。

實例3.33

8-(1-(3,5-二氯苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

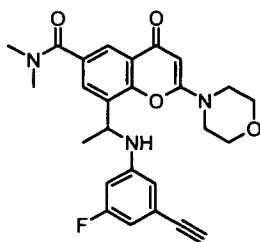


使用類似於實例3.03中所述之程序，使3,5-二氯苯胺(132 mg, 0.82 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(100 mg, 0.20

mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3,5-二氯苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (75 mg, 75%)。質譜： $M+H^+$ 490。NMR光譜(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)。

實例3.34

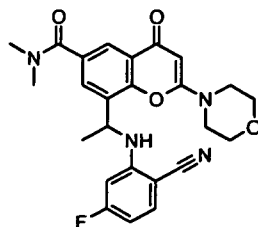
8-(1-(3-乙炔基-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例3.03中所述之程序，使3-乙炔基-5-氟苯胺(165 mg, 1.22 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(100 mg, 0.20 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之8-(1-(3-乙炔基-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(80 mg, 56%)。質譜： $M+H^+$ 464。NMR光譜(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)。

實例 3.35

8-(1-(2-氟基-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

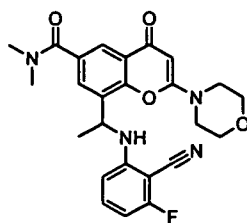


使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 2-胺基-4-氟苯甲腈 (111 mg, 0.82 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (100 mg, 0.20 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(2-氟基-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (40 mg, 42%)。質譜：M+H⁺ 465。

NMR 光譜 (DMSO-d₆)：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)。

實例 3.36

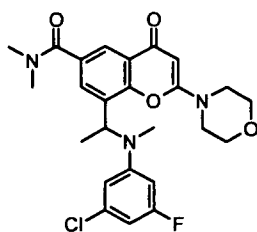
8-(1-(2-氟基-3-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 2-胺基-6-氟苯甲腈 (111 mg, 0.82 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (100 mg, 0.20 mmol) 反應。藉由用 0-10% MeOH 之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾燥。使所得油狀物自乙酸乙酯中結晶，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(2-氟基-3-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (45.0 mg, 64.3%)。質譜：M+H⁺ 465。NMR 光譜 (DMSO-d₆)：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)。

實例 3.37

8-(1-((3-氯-5-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

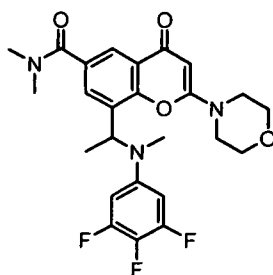


使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 3-氯-5-氟-N-甲基苯胺 (195 mg, 1.22 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (150 mg, 0.31 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 8-(1-((3-氯-5-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側

氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (38 mg, 25%)。質譜： $M+H^+$ 488。NMR光譜(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, 部分由 H_2O 遮蔽, 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)。

實例 3.38

N,N-二甲基-8-(1-(甲基(3,4,5-三氟苯基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



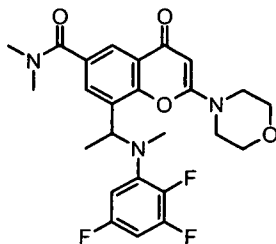
使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 3,4,5-三氟-N-甲基苯胺 (197 mg, 1.22 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (150 mg, 0.31 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 N,N-二甲基-8-(1-(甲基(3,4,5-三氟苯基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (54.0 mg, 36.1%)。質譜： $M+H^+$ 490。

NMR光譜(DMSO- d_6)：1.54 (d, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.91 (bs, 3H), 3.00 (bs, 3H), 3.24-3.31 (m, 部分由 H_2O 遮蔽, 2H), 3.33-3.42 (m, 部分由 H_2O 遮蔽, 2H), 3.45-3.52 (m,

2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 5.55 (q, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.89 (d, 1H)。

實例 3.39

N,N-二甲基-8-(1-(甲基(2,3,5-三氟苯基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

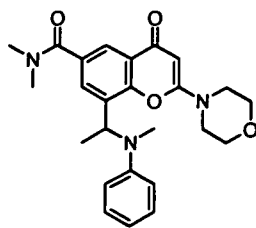


使用類似於實例 3.03 中所述之程序，使 2,3,5-三氟-N-甲基苯胺 (197 mg, 1.22 mmol) 與 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (150 mg, 0.31 mmol) 反應，獲得呈白色固體狀之 N,N-二甲基-8-(1-(甲基(2,3,5-三氟苯基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (12 mg, 8%)。質譜：M+H⁺ 490。

NMR 光譜 (DMSO-d₆)：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, 部分由 H₂O 遮蔽, 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)。

實例 3.40

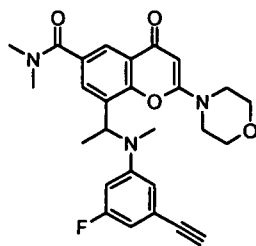
N,N-二甲基-8-(1-(甲基(苯基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



使用類似於實例3.03中所述之程序，使N-甲基苯胺(153 mg, 1.43 mmol)與8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(175 mg, 0.36 mmol)反應，獲得呈白色固體狀之N,N-二甲基-8-(1-(甲基(苯基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(57 mg, 37%)。質譜： $M+H^+$ 436。NMR光譜(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, 部分由H₂O遮蔽, 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)。

實例3.41

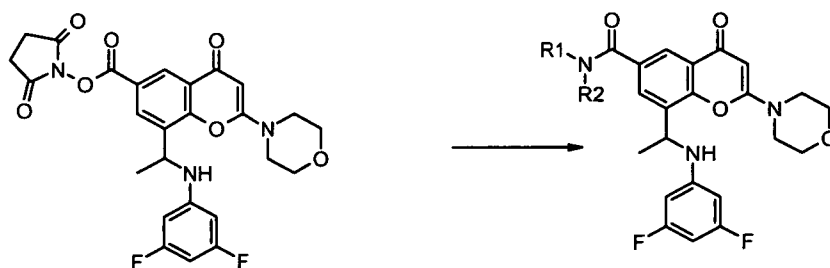
8-(1-((3-乙炔基-5-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



將8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(185 mg, 0.37 mmol)、N,N-二乙基苯胺(174

μL , 1.10 mmol)及3-乙炔基-5-氟-N-甲基苯胺(60 mg, 0.40 mmol)於DMF(1043 μL)中之溶液在50°C下攪拌2天。使用類似於實例3.03中所述之程序進行純化, 獲得呈白色固體狀之8-(1-((3-乙炔基-5-氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(60 mg, 34%)。質譜: $M+H^+$ 478。NMR光譜(DMSO- d_6): 1.55 (d, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.01 (bs, 3H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 部分由H₂O遮蔽, 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)。

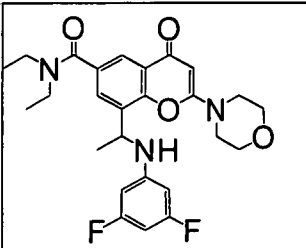
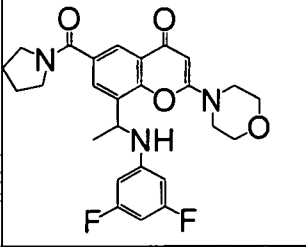
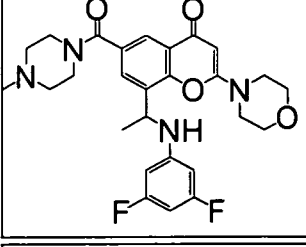
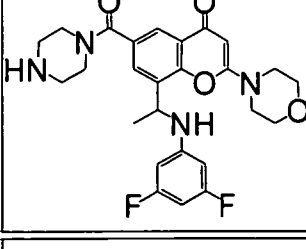
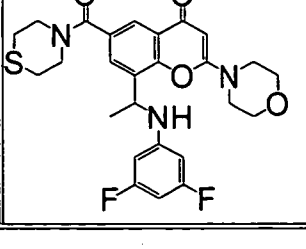
實例 4.01-4.26

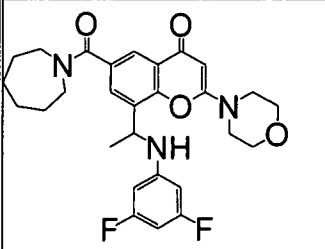
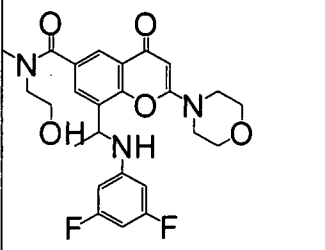
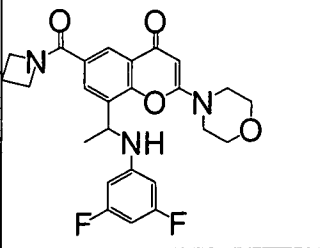
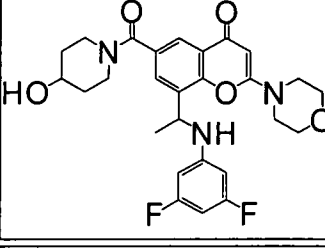
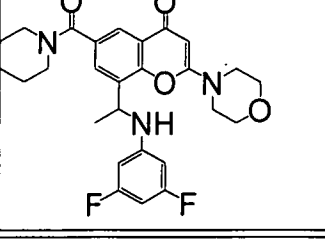
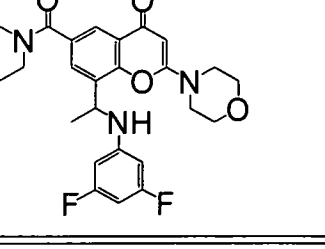
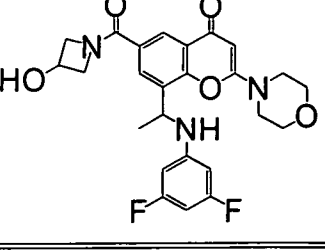


將0.17 mmol先前製備之8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯溶液引入26個小瓶中, 各小瓶含有針對各實例化合物之適當胺(0.51 mmol)(如表II中名為「試劑名稱」之欄下所示)。在35°C下攪拌所得溶液2小時, 濃縮至乾燥且用DMF(1.5 mL)稀釋。藉由使用Waters X-Bridge逆相管柱(C-18, 5微米二氧化矽, 直徑19 mm, 長度100 mm, 流動速

率 40 mL/min)及水(含 0.2%碳酸銨)與乙腈之極性遞減混合物作為溶離劑進行製備型 HPLC 來純化反應混合物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得所要產物。

表 II

實例	結構	試劑名稱	產物	產物 質量 (mg)	產 率 %	MH ⁺
4.01		二乙胺	8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二乙基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺	46	56.2	486
4.02		吡咯啉	8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(吡咯啉-1-羰基)-4H-色烯-4-酮	54	65.1	484
4.03		1-甲基哌嗪	8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮	60	68.3	513
4.04		哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (2 個步驟)	8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(哌嗪-1-羰基)-4H-色烯-4-酮	39	46.0	499
4.05		硫代嗎啉	8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(硫代嗎啉-4-羰基)-4H-色烯-4-酮	52	58.6	516

4.06		氮雜環庚烷	6-(氮雜環庚烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮	56	64.1	512
4.07		2-(甲基氨基)乙醇	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺	52	62.5	488
4.08		氮雜環丁烷	6-(氮雜環丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-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-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-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-(N-嗎啉基)-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-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺	51	63.9	472
4.12		氮雜環丁烷-3-醇鹽 酸鹽	8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-6-(3-羥基氮雜環丁烷-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮	50	60.9	486

4.13		3- 氟 氮 雜 環 丁 烷 鹽 酸 鹽	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-6-(3- 氟 氮 雜 環 丁 烷-1- 羧 基)-2-(N- 嗎 啉 基)-4H- 色 烯-4- 酮	49	58.9	488
4.14		2- 胺 基 乙 醇	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-N-(2- 羥 基 乙 基)-2-(N-嗎 啉 基)-4- 側 氧 基-4H- 色 烯-6- 甲 醯 胺	49	61.0	474
4.15		2- 甲 氧 基 乙 胺	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-N-(2- 甲 氧 基 乙 基)-2-(N-嗎 啉 基)-4- 側 氧 基-4H- 色 烯-6- 甲 醯 胺	53	63.5	488
4.16		丙-1-胺	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-2-(N- 嗎 啉 基)-4-側 氧 基-N-丙 基 -4H- 色 烯-6- 甲 醯 胺	44	54	472
4.17		乙 胺 鹽 酸 鹽	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-N- 乙 基-2-(N- 嗎 啉 基)-4-側 氧 基-4H- 色 烯-6- 甲 醯 胺	33	42	458
4.18		2- 氟 乙 胺 鹽 酸 鹽	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-N-(2- 氟 乙 基)-2-(N-嗎 啉 基)-4-側 氧 基-4H- 色 烯-6- 甲 醯 胺	43	53.3	476
4.19		3- 甲 氧 基 丙-1-胺	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-N-(3- 甲 氧 基 丙 基)-2-(N-嗎 啉 基)-4- 側 氧 基-4H- 色 烯-6- 甲 醯 胺	40	46.5	502

4.20		對掌性 (R)- 吡 咯 啉 -2- 基 甲 醇	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-6-((R)-2-(羥 基 甲 基) 吡 咯 啉 -1- 羧 基)-2-(N-嗎 啉 基)-4H- 色 烯-4-酮	53	60.7	514
4.21		對掌性 (S)- 吡 咯 啉 -2- 基 甲 醇	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-6-((S)-2-(羥 基 甲 基) 吡 咯 啉 -1- 羧 基)-2-(N-嗎 啉 基)-4H- 色 烯-4-酮	52	59.3	514
4.22		甲 胺	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-N-甲 基-2-(N- 嗎 啉 基)-4-側 氧 基-4H- 色 烯-6-甲 醯 胺	22	29.5	444
4.23		環 丙 基 - 甲 胺	N-(環 丙 基 甲 基)-8-(1- (3,5-二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-2-(N-嗎 啉 基)-4-側 氧 基-4H-色 烯-6-甲 醯 胺	53	63.8	484
4.24		2- 甲 氧 基 - N- 甲 基 乙 胺	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-N-(2- 甲 氧 基 乙 基)-N-甲 基-2-(N-嗎 啉 基)-4-側 氧 基-4H- 色 烯-6-甲 醯 胺	53	62.4	502
4.25		1,4-氧 氮 雜 環 庚 烷 鹽 酸 鹽	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-2-(N- 嗎 啉 基)-6-(1,4-氧 氮 雜 環 庚 烷-4-羧 基)-4H-色 烯 -4-酮	49	56.3	514
4.26		4- 甲 氧 基 哌 啶	8-(1-(3,5- 二 氟 苯 基 胺 基) 乙 基)-6-(4- 甲 氧 基 哌 啶 -1- 羧 基)-2-(N-嗎 啉 基)-4H-色 烯-4-酮	58	64.9	528

注意：以下提供該等產物之進一步表徵數據。

實例 4.01： NMR 光譜：(DMSO_d₆) 在 353°K 下：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)。

實例 4.02： NMR 光譜：(DMSO_d₆) 在 323°K 下：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, 部分由 H₂O 遮蔽, 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)。

實例 4.03： NMR 光譜：(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)。

實例 4.04： NMR 光譜：(DMSO_d₆) 1.52 (d, 3H), 2.43 (bs, 2H), 2.69 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2H), 3.46 (bs, 部分由 H₂O 遮蔽, 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)。

如下移除甲酸第三丁酯保護基：

用 10% 檸檬酸溶液 (pH 值約為 4)、水洗滌粗物質溶液，經硫酸鎂乾燥且濃縮。添加 HCl (4 N, 於二噁烷中；1066 μ l, 4.27 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。在真空下

移除揮發物，且將殘餘物溶解於10%甲醇氨之DCM溶液(5 mL)中。藉由過濾移除不溶物，濃縮濾液且如上所述藉由製備型HPLC純化粗產物。

實例 4.05：NMR光譜：(DMSO_d₆) 1.52 (d, 3H), 2.32 (bs, 2H), 2.66 (bs, 2H), 3.45 (bs, 部分由H₂O遮蔽，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)。

實例 4.06：NMR光譜：(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, 部分由H₂O遮蔽，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)。

實例 4.07：NMR光譜：(DMSO_d₆) 在323°K下：1.54 (d, 3H), 2.90 (bs, 3H), 3.20 (bs, 部分由H₂O遮蔽，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)。

實例 4.08：NMR光譜：(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)。

實例 4.09： NMR 光 譜：(DMSO_d₆) 在 323°K 下：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)。

實例 4.10： NMR 光 譜：(DMSO_d₆) 在 323°K 下：1.39 (bs, 4H), 1.54 (d, 3H), 1.54-4.64 (m, 2H), 3.31 (bs, 部分由 H₂O 遮蔽, 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)。

實例 4.11： NMR 光 譜：(DMSO_d₆) 在 323°K 下：0.96 (bs, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.85 (bs, 3H), 3.23 (bs, 部分由 H₂O 遮蔽, 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)。

實例 4.12： NMR 光 譜：(DMSO_d₆) 在 323°K 下：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)。

實例 4.13： NMR 光 譜：(DMSO_d₆) 323°K: 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 (dddd, 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)。

實例 4.14： NMR光譜：(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)。

實例 4.15： NMR光譜：(DMSO_d₆) 1.52 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 部分由 H₂O 遮蔽, 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)。

實例 4.16： NMR光譜：(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)。

實例 4.17： NMR光譜：(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)。

實例 4.18： NMR光譜：(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)。

實例 4.19： NMR光譜：(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, 部分由 H₂O 遮蔽, 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)。

實例 4.20： NMR光譜：(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)。

實例 4.21： NMR光譜：(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)。

實例 4.22： NMR光譜：(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)。

實例 4.23： NMR光譜：(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

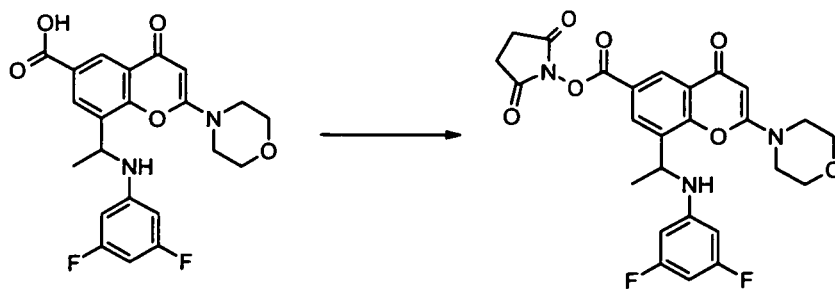
(m, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.09(d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.86 (t, 1H)。

實例 4.24： NMR 光譜：(DMSO_d₆) 在 323°K 下：1.52 (d, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.02-3.50 (m, 部分由 H₂O 遮蔽，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)。

實例 4.25： NMR 光譜：(DMSO_d₆) 在 323°K 下：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)。

實例 4.26： NMR 光譜：(DMSO_d₆) 在 323°K 下：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)。

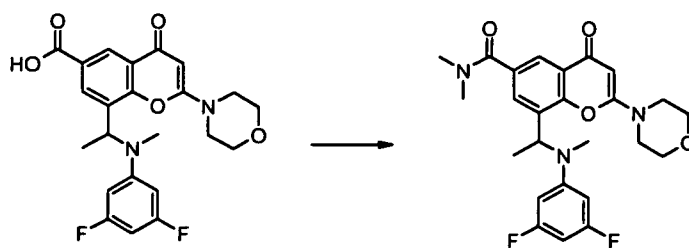
用作製備實例 4.01 至實例 4.26 之化合物之起始物質的 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯如下製備：



在室溫下，向8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(使用類似於針對合成實例2.00中之8-(1-(3-氯-2-氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸所述之程序製備；2.5 g，3.49 mmol)及DIPEA(1.214 mL，6.97 mmol)於DCM(25 mL)中之溶液中添加TSTU(2.098 g，6.97 mmol)。攪拌所得溶液2小時。此中間物溶液按原樣用於下一步驟。

實例5.0

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



在室溫下，向8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(2.1 g，4.73 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.646 mL，9.45 mmol)於DCM(20 mL)中之攪拌溶液中添加一份四氫硼酸2-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂(2.134 g，7.09 mmol)，且在室溫下攪拌90分鐘。接著添加二甲胺(4.73 mL，9.45 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。添加水及DCM，用鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由用DCM/MeCN(1:1)、繼之以0至10% MeOH之DCM溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾

燥，獲得泡沫狀物，使該泡沫狀物自乙酸乙酯(10 mL)中結晶。添加乙醚(10 mL)以完成結晶，且藉由過濾收集白色固體並乾燥，獲得8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(1.65 g, 74%)。質譜： $M+H^+$ 472。NMR光譜(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, 部分由H₂O遮蔽, 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)。

此外消旋化合物係藉由使用以下條件進行對掌性製備型HPLC來解析：

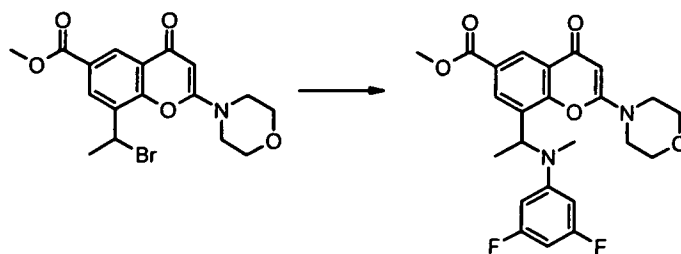
管柱	Chiralpak IA；21×250 mm，5 μ
溶離劑	CO ₂ /MeOH 75:25
烘箱溫度	40°C
流速	60 mL/min
波長	220 nm
樣品濃度	50 mg/mL，於MeOH中
注射量	50 mg

使用上述條件分離1.5 g外消旋物，獲得：

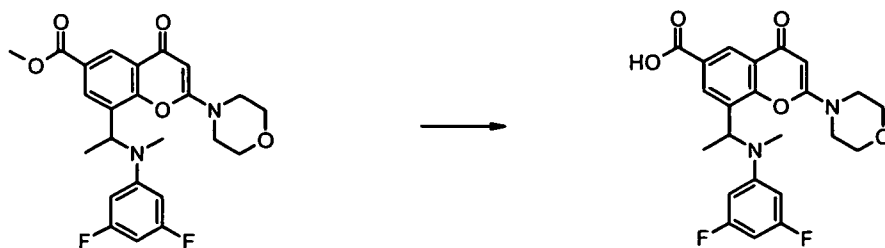
第一溶離對映異構體 0.7 g(ee>98%)(實例 5.0a)；
 $[\alpha]_{20}^D$ ：+5°，於MeCN中；

第二溶離對映異構體 0.7 g(ee>98%)(實例 5.0b)；
 $[\alpha]_{20}^D$ ：-5°，於MeCN中。

用作起始物質之 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸如下製備：



向 8-(1-溴乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (3.3 g, 8.33 mmol, 如實例 2.00 中所述) 及 3,5-二氟-N-甲基苯胺 (3.58 g, 24.99 mmol) 於 CHCl_3 (16 mL) 及 MeOH (4 mL) 中之懸浮液中添加碘化鉀 (1.521 g, 9.16 mmol)。在室溫下攪拌混合物經週末。將反應混合物濃縮至乾燥且用乙醚濕磨所得深色油狀物，獲得固體，藉由過濾收集該固體。使此固體懸浮於水中且用 2 N NaOH 將 pH 值調整至 6-7。過濾粗產物並用乙醚洗滌，乾燥且藉由用 0-10% MeOH 之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈白色固體狀之 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (3.1 g, 81%)。質譜： $\text{M}+\text{H}^+$ 459。



將 2 N NaOH (6.54 mL, 13.1 mmol) 逐滴添加至 8-(1-

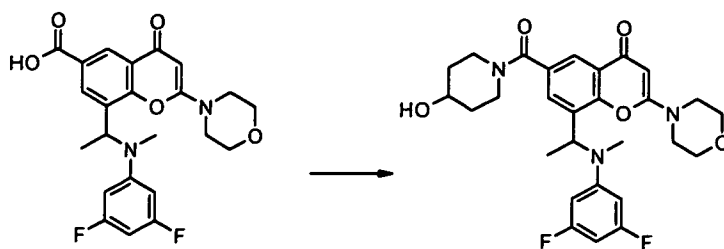
((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (3 g, 6.54 mmol) 於 THF(30 mL)/MeOH(30 mL)中之攪拌懸浮液中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用水稀釋反應混合物，用 2 M HCl水溶液將 pH 值調整至 3。移除溶劑，且藉由過濾收集白色沈澱物，用水洗滌並乾燥，接著用乙酸乙酯及乙醚洗滌，獲得 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 (2.5 g, 86%)，其未經進一步純化即使用。質譜：M+H⁺ 445。

亦可使用以下替代方法製備實例 5.0a 之化合物：

在 -60°C、氬氣下，將雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1 N，於 THF 中)(26.2 mL, 26.23 mmol)添加至 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (6 g, 13.12 mmol，如實例 3.06b 中所述而製備； $[\alpha]_{20}^D = -122.6^\circ$ (於 EtOH 中)) 溶解於無水 THF (60 mL) 中之攪拌溶液中。使淺紅色溶液經 15 分鐘升溫至 -10°C，接著冷卻至 -60°C，隨後添加硫酸二甲酯 (2.482 mL, 26.23 mmol)。使所得淺黃色溶液升溫至 0°C 且攪拌 15 分鐘。使反應混合物冷卻返回至 -10°C，隨後添加飽和 NH₄Cl 水溶液 (30 mL)，接著用 DCM 萃取。藉由用 0-15% EtOH 之 DCM/乙酸乙酯 (1/1) 溶液、繼之以 15% EtOH 之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化粗產物 (7 g)。將溶劑蒸發至乾燥，獲得灰白色泡沫狀物 (4.2 g, 8.91 mmol, 67.9%)。

實例 5.01

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮

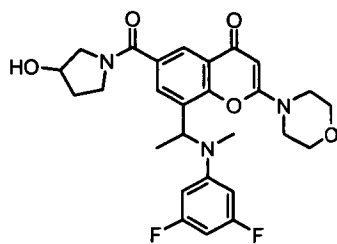


向 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 (130 mg, 0.29 mmol)、4-甲基嗎啉 (0.080 mL, 0.73 mmol) 及 哌啶-4-醇 (36 mg, 0.35 mmol) 溶解於 NMP (1.2 mL) 中之攪拌溶液中添加四氟硼酸 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂 (113 mg, 0.35 mmol)。在 23°C 下攪拌所得溶液 2 小時。藉由使用 Waters SunFire 系統進行製備型 HPLC 來純化反應混合物。蒸發含有所要化合物之溶離份，用乙醚濕磨且乾燥，獲得呈白色固體狀之 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮 (90 mg, 58%)。質譜：M+H⁺ 528。NMR 光譜 (DMSO-d₆ 在 323°K 下)：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)。

實例 5.02

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(3-羥基吡咯啶-1-

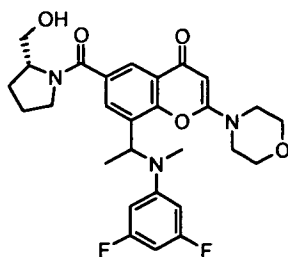
羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮



使用類似於實例5.01中所述之程序製備此化合物。使用吡咯啉-3-醇(0.028 mL, 0.35 mmol)替代哌啶-4-醇，獲得呈白色固體狀之8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮(80 mg, 53%)。質譜： $M+H^+$ 514。NMR光譜(DMSO- d_6 在323°K下)：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)。

實例5.03

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-((R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮

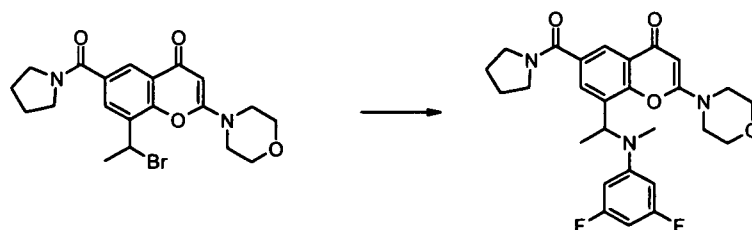


使用類似於實例5.01中所述之程序製備此化合物。使用

(R)-吡咯啉-2-基甲醇(0.035 mL, 0.35 mmol)替代哌啶-4-醇, 獲得呈白色固體狀之8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-((R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮(81 mg, 53%)。質譜: $M+H^+$ 528。NMR光譜(DMSO- d_6 在 323°K 下): 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)。

實例 6.0

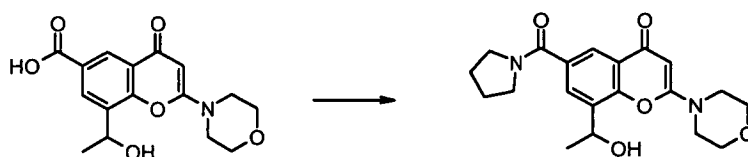
8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(吡咯啉-1-羰基)-4H-色烯-4-酮



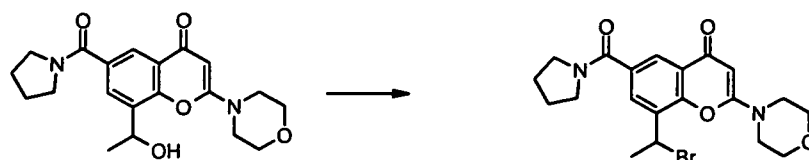
在 20°C 下, 將 3,5-二氟-N-甲基苯胺(222 mg, 1.55 mmol)、8-(1-溴乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(吡咯啉-1-羰基)-4H-色烯-4-酮氫溴酸鹽(200 mg, 0.39 mmol)及碘化鉀(64.3 mg, 0.39 mmol)於 $CHCl_3$ (0.8 mL)及 MeOH(0.2 mL)中攪拌 25 小時。將反應混合物濃縮至乾燥, 用 DCM(30 mL)稀釋, 用水、鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥且濃縮, 獲得粗產物。藉由用 2-4% MeOH 之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化。將溶劑蒸發至乾燥, 獲得泡沫狀物, 將該泡沫狀

物溶解於乙腈-水中且在真空下濃縮，獲得呈白色固體狀之8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(吡咯啉-1-羰基)-4H-色烯-4-酮(115 mg, 60%)。質譜： $M+H^+$ 498。NMR光譜(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)。

用作起始物質之8-(1-溴乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(吡咯啉-1-羰基)-4H-色烯-4-酮氫溴酸鹽如下製備：



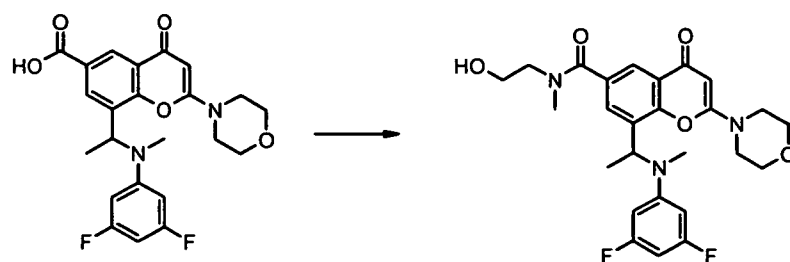
在25℃、氮氣下，將四氟硼酸2-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲(3.34 g, 11.09 mmol)逐份添加至懸浮於DCM(15 mL)中之8-(1-羥基乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(1.77 g, 5.54 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(2.028 mL, 11.64 mmol)中。在25℃下攪拌所得混合物5小時。接著向混合物中添加吡咯啉(1.388 mL, 16.63 mmol)，且在25℃下攪拌所得混合物隔夜。將混合物傾倒至矽膠管柱上且藉由用2-7%甲醇氨(7 N)之DCM溶液溶離進行急驟層析來純化。將溶劑蒸發至乾燥，在乙酸乙酯(10 mL)中濕磨殘餘物，藉由過濾收集且乾燥，獲得呈米色固體狀之8-(1-羥基乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(吡咯啉-1-羰基)-4H-色烯-4-酮(1.66 g, 80%)。質譜： $M+H^+$ 373。



在 10℃、氮氣下，將三溴磷(0.491 mL, 5.22 mmol)於 1,2-二氯乙烷(4 mL)中之溶液逐滴添加至懸浮於 1,2-二氯乙烷(18 mL)中之 8-(1-羥基乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(吡咯啶-1-羰基)-4H-色烯-4-酮(1.62 g, 4.35 mmol)中。在 50℃ 下攪拌所得懸浮液 1 小時。在攪拌下使反應混合物冷卻至室溫且用乙醚(18 mL)稀釋。藉由過濾收集沈澱物，用乙醚洗滌且乾燥至恆重，獲得呈白色固體狀之 8-(1-溴乙基)-2-(N-嗎啉基)-6-(吡咯啶-1-羰基)-4H-色烯-4-酮氫溴酸鹽(2.45 g, 100%)，其未經進一步純化即使用。NMR 光譜(DMSO-d₆)：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)。

實例 7.0

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

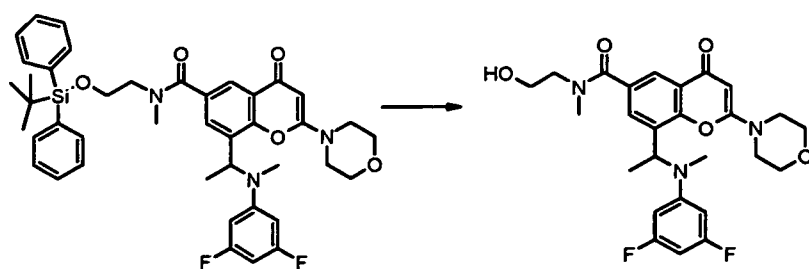


將一份 TBTU(108 mg, 0.34 mmol)添加至 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-

甲酸 (125 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.103 mL, 0.59 mmol) 及 2-(甲基胺基)乙醇 (0.027 mL, 0.34 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。過濾反應混合物，且藉由使用逆相管柱 (C-18, 5 微米二氧化矽, 直徑 19 mm, 長度 100 mm, 流動速率 40 mL/min) 及水 (含 0.2% 碳酸銨) 與乙腈之極性遞減混合物作為溶離劑進行製備型 HPLC 來純化。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈灰白色固體狀之 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (90 mg, 64%)。質譜：M+H⁺ 502。NMR 光譜 (DMSO-d₆ 在 323°K 下)：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)。

實例 7.0a

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (對映異構體 1)

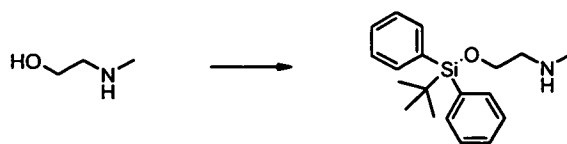


對映異構體1

對映異構體1

在室溫、氮氣下，將氟化四丁基銨(0.568 mL, 0.57 mmol)添加至N-(2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)乙基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺對映異構體1(210 mg, 0.28 mmol)溶解於THF(2 mL)中之攪拌溶液中，且攪拌所得溶液16小時。將混合物蒸發至乾燥，用DCM稀釋，且用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由用5-7% MeOH之DCM溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，在乙醚/戊烷中濕磨膠狀物，藉由過濾收集固體且乾燥，獲得呈白色固體狀之8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺對映異構體1(79 mg, 56%)。質譜： $M+H^+$ 502。 $[\alpha]_{20}^D$: -9° ，於MeCN中。

用作起始物質之N-(2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)乙基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺對映異構體1如下製備：



向2-(甲基胺基)乙醇(2.14 mL, 26.6 mmol)於DCM(60 mL)中之溶液中添加三乙胺(4.1 mL, 29.3 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(1.63 g, 13.3 mmol)及第三丁基氯二苯基矽烷(7.6 mL, 29.3 mmol)。在40°C下攪拌反應物隔夜。冷卻至室溫後，用水(20 mL)及乙醚(100 mL)淬滅反應物。用

水、鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥且濃縮，獲得粗產物，藉由用 0-10% MeOH 之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化該粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈無色油狀之 2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-N-甲基乙胺 (4.4 g, 53%)。NMR 光譜 (DMSO- d_6)：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)。

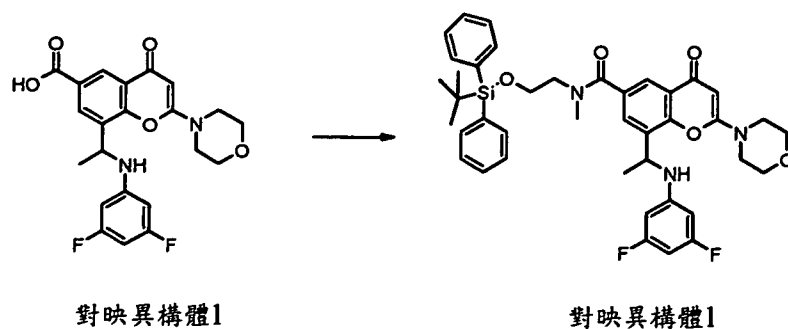
如實例 2.00 中所述製備 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸，且藉由使用以下條件進行對掌性製備型 HPLC 來分離兩種對映異構體：

儀器	Kronlab
管柱	100 mm Chiralpak IC 20 μ m
溶離劑	DCM/IPA/HOAC/TEA 50/50/0.2/0.1
烘箱溫度	環境溫度
流速	350 ml/min
波長	254 nm, 280 nm
樣品濃度	4.5 g/100 ml, 於 DCM/IPA 50/50 中
注射體積	100 mL
操作時間	40 min

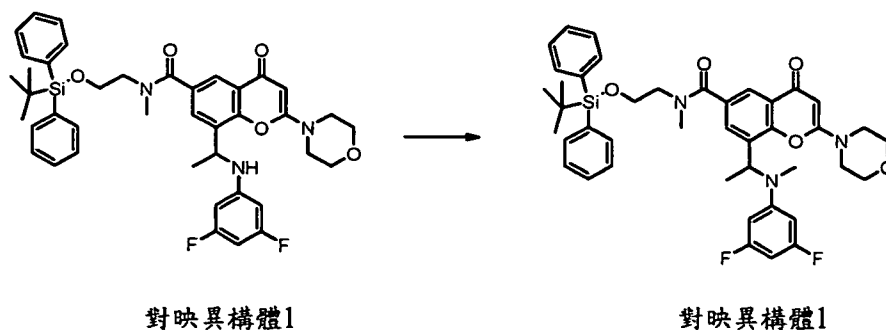
使用上述條件分離 48.1 g 外消旋化合物，獲得：

第一溶離對映異構體 24 g (強度 76%)； $[\alpha]_{20}^D$ ：+115°，於 MeCN 中 (對映異構體 1)

第二溶離對映異構體 24.1 g (強度 81%)； $[\alpha]_{20}^D$ ：-102°，於 MeCN 中 (對映異構體 2)



在氫氣下，向溶解於DCM(2 mL)中之8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-甲酸(200 mg, 0.35 mmol, 對映異構體1; $[\alpha]_D^{20} : +115^\circ$)、2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-N-甲基乙胺(221 mg, 0.71 mmol)及2-羥基-吡啶N-氧化物(78 mg, 0.71 mmol)中添加一份1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(135 mg, 0.71 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。將溶液蒸發至乾燥，添加水且用DCM萃取產物。用鹽水洗滌有機相，且經硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑，獲得呈白色固體狀之N-(2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)乙基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(94%)。質譜： $M+H^+$ 726。

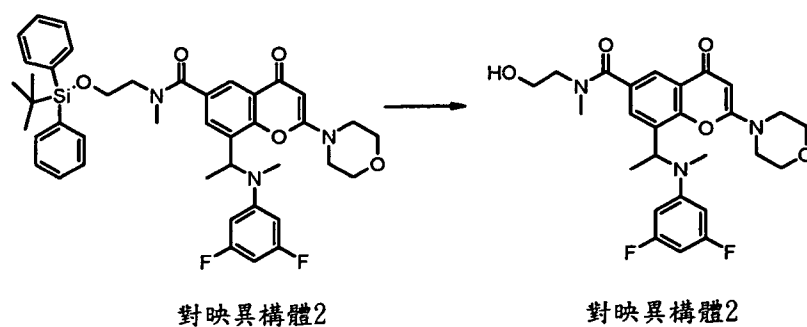


向N-(2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)乙基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯

-6-甲醯胺(230 mg, 0.32 mmol)溶解於無水THF(3 mL)中之攪拌溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(0.539 mL, 0.54 mmol)。在-20℃、氮氣下攪拌溶液10分鐘。在氮氣下，向混合物中添加硫酸二甲酯(0.051 mL, 0.54 mmol)，且使所得懸浮液升至室溫，維持1小時30分鐘。添加飽和NH₄Cl水溶液且用DCM萃取反應混合物。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鎂乾燥且濃縮。用DCM稀釋粗產物，且藉由用4%乙醇之DCM溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈白色固體狀之N-(2-(第三丁基二苯基矽烷基)乙基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺對映異構體1(210 mg, 90%)。質譜：M+H⁺ 740。

實例 7.0b

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(對映異構體2)

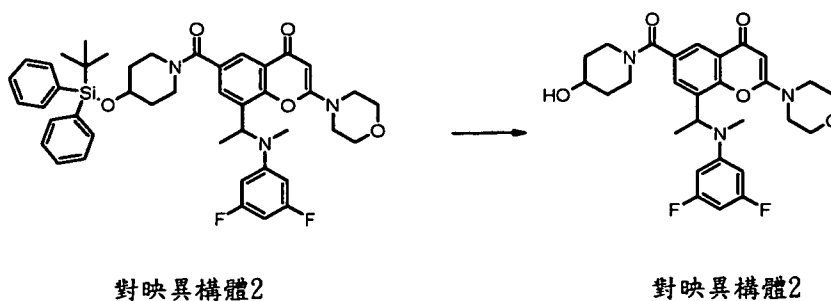


此化合物係使用類似於實例 7.0a 中所述之程序製備，但替代地使用 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸之對映異構體 2([α]_D²⁰: -102°)。

由此，N-(2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)乙基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺對映異構體2(1.8 g, 2.43 mmol)獲得呈白色固體狀之8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺對映異構體2(0.985 g, 80%)； $[\alpha]_{20}^D$ ：+10°，於MeCN中。質譜：M+H⁺ 502。NMR光譜(DMSOd₆)：1.54 (bs, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.96 (s, 1.5H), 3.01 (s, 1.5H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.41-3.58 (m, 7H), 3.65 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.40 (d, 2H), 6.54 (t, 1H), 7.70 (bs, 0.5H), 7.77 (bs, 0.5H), 7.90 (bs, 0.5H) 7.93 (bs, 0.5H)。

實例 7.01a

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮(對映異構體2)



在室溫、氮氣下，向6-(4-(第三丁基二苯基矽烷氧基)哌啶-1-羰基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮(3 g, 3.92 mmol, 實例 7.0a中之對映異構體2, $[\alpha]_{20}^D$ ：-102°)溶解於THF(20 mL)中之攪拌溶液

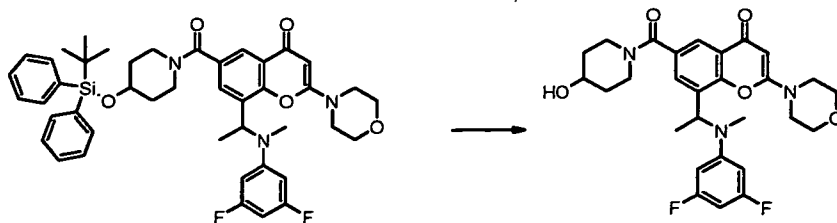
中逐滴添加氟化四丁基銨(1 N, 於THF中)(7.83 mL, 7.83 mmol), 且攪拌2小時。將混合物蒸發至乾燥, 用DCM稀釋, 用水洗滌。用鹽水洗滌有機相, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且濃縮。藉由在矽膠(80 g)上用3-7% MeOH之DCM溶液分離進行急驟層析來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾燥, 獲得泡沫狀物, 在乙醚(2-5 mL)中濕磨該泡沫狀物。藉由過濾收集所得白色固體且乾燥, 獲得呈白色固體狀之8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮對映異構體2(1.7 g, 82%)。質譜: $M+H^+$ 528。 $[\alpha]_{20}^D$: $+7^\circ$, 於MeCN中。

外消旋8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮之製備描述於實例5.01中。

使用類似於針對合成實例7.0a中之起始物質所述之程序製備用作起始物質之6-(4-(第三丁基二苯基矽烷氧基)哌啶-1-羰基)-8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮對映異構體2。質譜: $M+H^+$ 766。

實例 7.01b

8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮(對映異構體1)



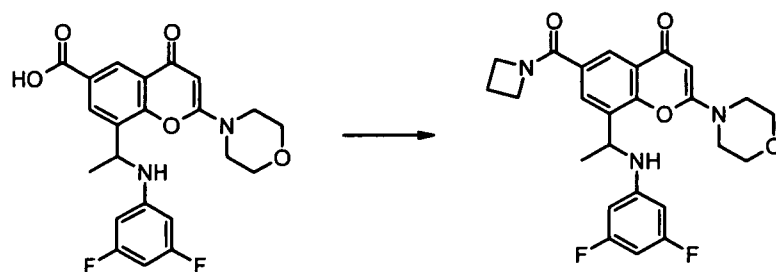
對映異構體1

對映異構體1

此化合物係使用類似於實例 7.01a 中所述之程序製備，但對掌性酸起始物質為來自實例 7.0a 之 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸對映異構體 1 ($[\alpha]_{20}^D$: +115°)。由此獲得：呈白色固體狀之 8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)氨基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮對映異構體 1 (45 mg, 69%)。 $[\alpha]_{20}^D$: -3°，於 MeCN 中。質譜：M+H⁺ 528。

實例 7.02

6-(氮雜環丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮(對映異構體 2)

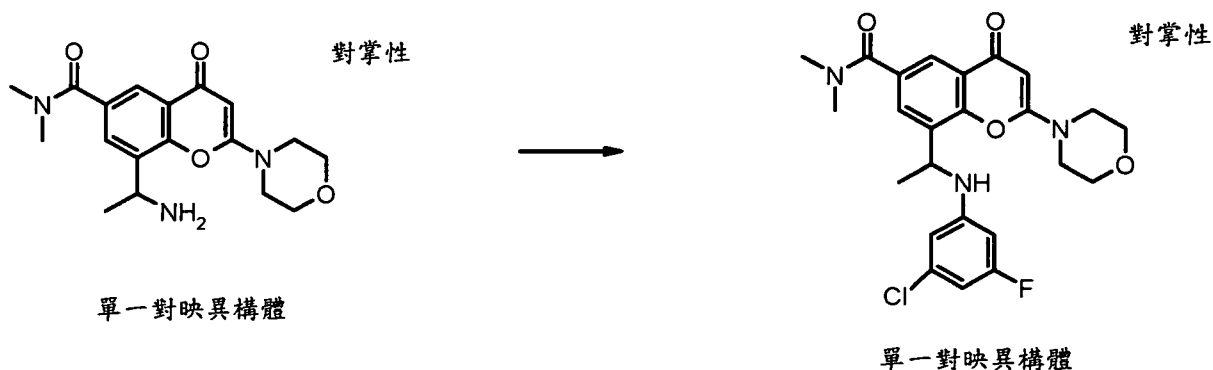


在室溫、氮氣下，向 8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸之對映異構體 2 ($[\alpha]_{20}^D$: -102°，對映異構體 2，參看實例 7.0a) (450 mg, 1.05 mmol) 及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.310 mL, 1.78 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之懸浮液中逐份添加四氟硼酸 2-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)-1,1,3,3-四甲基異錄 (409 mg, 1.36 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 4 小時。接著向混合物中添加氮雜環丁烷 (0.211 mL, 3.14 mmol) 且維持攪拌隔夜。用 DMF 稀釋混合物且濃縮移除 DCM。藉由在 Waters

X-Bridge系統上進行製備型HPLC來純化反應混合物。將溶離份蒸發至乾燥，獲得呈白色固體狀之6-(氮雜環丁烷-1-羰基)-8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(N-嗎啉基)-4H-色烯-4-酮(300 mg, 61%)。質譜： $M+H^+$ 470。 $[\alpha]_{20}^D$ ： -113° ，於MeCN中。NMR光譜(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)。

實例 8.0

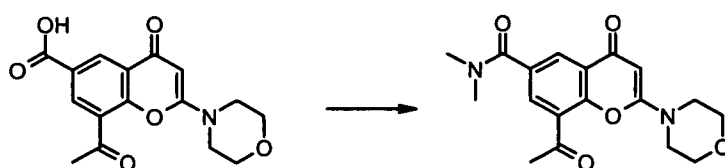
8-(1-(3-氯-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(單一對映異構體)



向8-(1-胺基乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(350 mg, 1.01 mmol, 單一對映異構體物, $[\alpha]_{20}^D$: $+35^\circ$ (於乙腈中))、碳酸鉍(1288 mg, 3.95 mmol)、(9,9-二甲基-9H-二苯并呌喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)(147 mg, 0.25 mmol)及1-溴-3-氯-5-氟苯(467 mg, 2.23 mmol)於經脫氣之1,4-二噁烷(2 ml)中之混合物中添加參(二

苯亞甲基丙酮)二鈹(70 mg, 0.08 mmol)。在95°C下於密封容器中加熱懸浮液16小時。經代卡利特(dicalite)短墊過濾反應混合物且在減壓下濃縮。藉由用0-8%異丙醇之DCM溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾燥, 用乙醚-DCM(9:1)濕磨產物, 藉由過濾收集且乾燥, 獲得呈透明黃色固體狀之8-(1-(3-氯-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(320 mg, 67%)。質譜: $M+H^+$ 474。 $[\alpha]_{20}^D$: -138° 。NMR光譜(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)。

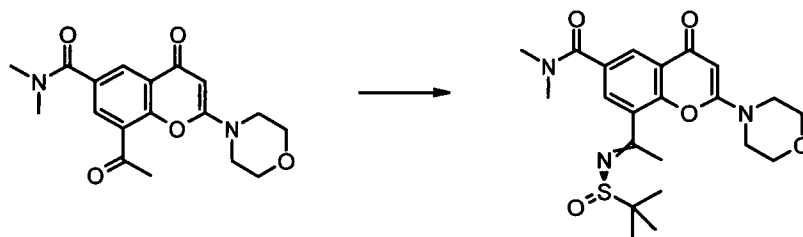
用作起始物質之8-(1-胺基乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(單一對映異構體, $[\alpha]_{20}^D$: $+35^\circ$ (於乙腈中))如下製備:



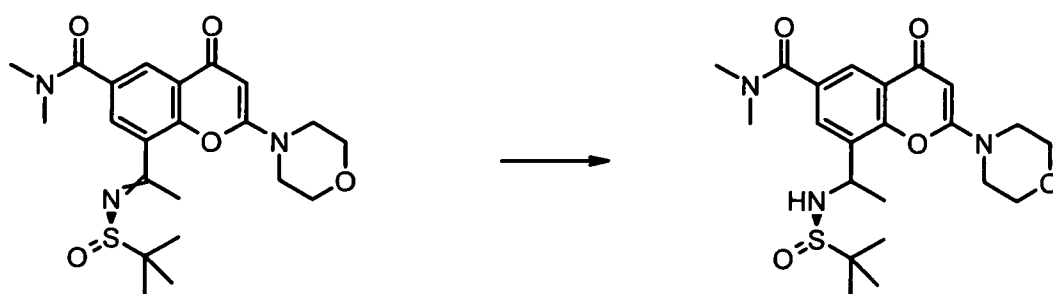
向8-乙醯基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(5.7 g, 18 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(9.4 mL, 53.9 mmol)。5分鐘後, 添加二甲胺鹽酸鹽(2.9 g, 35.9 mmol)及四氟硼酸2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂(6.92 g, 21.6 mmol)。用DCM稀釋混合物, 用 NaHCO_3 洗滌, 經硫酸鎂乾燥且濃

縮，獲得粗產物，藉由用 0-5% MeOH/DCM 溶離進行矽膠急驟層析來純化該粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈黃色固體狀之 8-乙醯基-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (2.75 g, 46%)。

質譜：M+H⁺ 345。

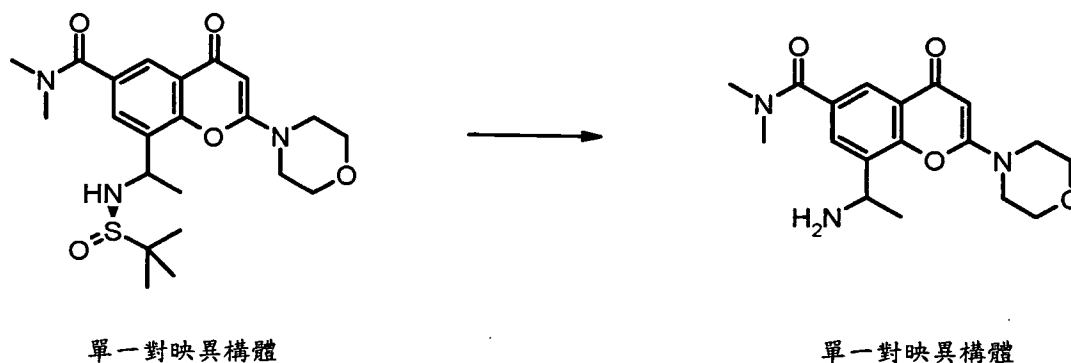


在氮氣下，向 8-乙醯基-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (4 g, 11.6 mmol) 及 (R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (2.48 g, 20.4 mmol) 於 THF (100 mL) 中之攪拌溶液中添加四乙氧基鈦 (12.5 g, 46.5 mmol)。在回流下攪拌所得混合物 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，用鹽水 (100 mL) 淬滅且用乙酸乙酯稀釋。藉由經矽藻土過濾移除沈澱物且用乙酸乙酯洗滌。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用水 (兩次)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮至乾燥，獲得 2 g 所要產物。藉由 DCM 萃取自水相中回收更多產物 (2.8 g)。合併兩個批次，獲得呈黃色泡沫狀之 8-(1-(第三丁基亞磺醯亞胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (4.5 g, 87%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。質譜：M+H⁺ 448。



用 DCM(35 mL)稀釋 8-(1-(第三丁基亞磺醯亞胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺，且在 -15°C 下添加 MeOH(35 mL)、乙酸(4.6 mL, 80.4 mmol)及氰基三氫硼酸鈉(1.9 g, 30.2 mmol)。在 -15°C 下攪拌所得混合物 5 小時，接著升溫至 0°C 。在 0°C 下添加 Na_2CO_3 飽和溶液直至 pH 值約為 8-9，且用 DCM($\times 2$)萃取。用鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由在矽膠(管柱 SiO_2 , 15-40 μm -150 g Merck)上用 5-15% EtOH 之 DCM 溶液溶離進行急驟層析來純化粗產物。將含有不純產物之溶離份濃縮以縮減體積，且使用相同系統再純化。合併含有純 8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺之溶離份，且將溶劑蒸發至乾燥，獲得 2.48 g 白色泡沫狀物(5.52 mmol, 54.9%)。合併含有非對映異構體混合物之溶離份，濃縮且藉由在 Waters X-Bridge 系統上進行製備型 HPLC 來純化。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得另一批呈白色泡沫狀之 8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(0.25 g, 0.556 mmol, 5.53%)。合併此兩個批次(2.48 g)及

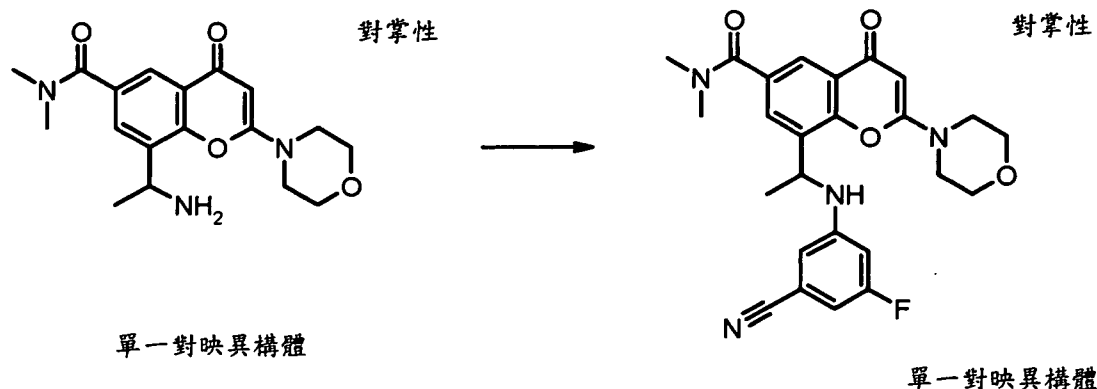
(0.25 g)，獲得 8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (2.73 g，60%，非對映異構體過量 >95%)。質譜： $M+H^+$ 450。



向溶解於二噁烷(40 mL)中之 8-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (2.7 g，6.0 mmol) 中添加 4 M 氯化氫之二噁烷溶液 (15 mL，60.1 mmol)。在室溫下攪拌所得白色懸浮液 1 小時，藉由過濾收集，用乙醚洗滌且乾燥。將其溶解於 5% 甲醇氫 (7 N) 於 DCM (200 mL) 中之溶液中且攪拌 5 分鐘。藉由過濾移除沈澱物 (NH_4Cl)，且將濾液濃縮至乾燥，獲得呈灰白色固體狀之 8-(1-胺基乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (單一對映異構體，1.85 g，89%)。質譜： $M+H^+$ 346。 $[\alpha]_{20}^D$: +35°，於乙腈中。

實例 8.01

8-(1-(3-氟基-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (單一對映異構體)

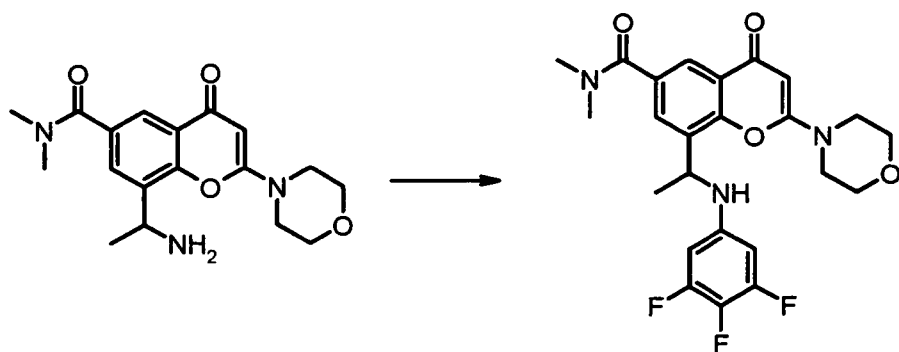


使用類似於實例8.00中所述之程序，使8-(1-胺基乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (300 mg, 0.87 mmol, $[\alpha]_{20}^D$: +35°(於乙腈中))與3-溴-5-氟苯甲腈(382 mg, 1.91 mmol)反應。藉由用0-5% MeOH之DCM溶液溶離進行矽膠急驟層析，接著在Waters X-Bridge系統上進行製備型HPLC來純化。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥，獲得呈透明白色固體狀之8-(1-(3-氰基-5-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(330 mg, 82%)。質譜： $M+H^+$ 465。

$[\alpha]_{20}^D$: -128°，於MeCN中。NMR光譜($CDCl_3$): 1.51 (d, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.44-3.60 (m, 4H), 3.78-3.93 (m, 4H), 4.85-4.94 (m, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.38 (ddd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

實例8.02

N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(3,4,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺(單一對映異構體)



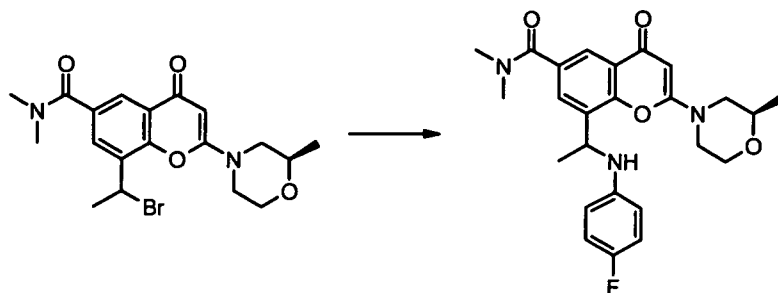
單一對映異構體

單一對映異構體

將 8-(1-胺基乙基)-N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (232 mg, 0.67 mmol, $[\alpha]_{20}^D$: +35° (於乙腈中))、3,4,5-三氟苯基胺 (236 mg, 1.34 mmol)、水合二乙醯氧基銅 (148 mg, 0.74 mmol) 及分子篩 4A (1 g) 稱重加入燒瓶中。依序添加二氯乙烷 (4 mL)、吡啶 (0.109 mL, 1.34 mmol)，且在室溫、氧氣氛圍下攪拌所得混合物 2 天。用 DCM 稀釋混合物，經矽藻土墊過濾，用 0.5 N NaOH 水溶液洗滌濾液，且用 DCM 萃取水相。經硫酸鎂乾燥經合併之有機物，且濃縮以縮減體積。藉由用 0-10% MeOH 之乙酸乙酯 / DCM (1:1) 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈白色泡沫狀之 N,N-二甲基-2-(N-嗎啉基)-4-側氧基-8-(1-(3,4,5-三氟苯基胺基)乙基)-4H-色烯-6-甲醯胺單一對映異構體 (100 mg, 31%)。質譜：M+H⁺ 476。 $[\alpha]_{20}^D$: -108°，於 MeCN 中。NMR 光譜 (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)。

實例 9.0

8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



在室溫下，將 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (150 mg, 0.30 mmol) 及 4-氟苯胺 (0.113 mL, 1.19 mmol) 於 DMA (1 mL) 中攪拌 4 小時。過濾反應混合物，且藉由使用逆相管柱 (C-18, 5 微米二氧化矽, 直徑 19 mm, 長度 100 mm, 流動速率 40 mL/min) 及水 (含 0.2% 碳酸銨) 與乙腈之極性遞減混合物作為溶離劑進行製備型 HPLC 來純化。藉由用 0-10% MeOH 之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來進一步純化。將溶劑蒸發至乾燥，獲得油狀物，用戊烷濕磨該油狀物，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (80 mg, 59%)。NMR 光譜 (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)。

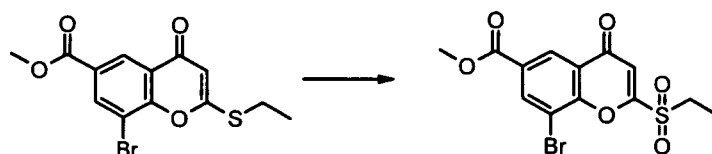
用作起始物質之8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽如下製備：



在 -50°C 、氮氣下，經15分鐘向3-乙醯基-5-溴-4-羥基苯甲酸甲酯(75 g, 258 mmol)於THF(350 mL)中之懸浮液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(1 M, 於THF中)(904 mL, 903.58 mmol)。使深色溶液升溫至 -5°C 至 0°C 且攪拌1小時。在 -20°C 下，向溶液中添加一份二硫化碳(24.8 mL, 413 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌24小時。使反應混合物冷卻至 -50°C ，用15% H_2SO_4 水溶液(750 mL)緩慢淬滅(需要捕獲所形成之 H_2S)。用乙酸乙酯萃取反應物3次。用鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥且濃縮。用DCM(500 mL)濕磨此殘餘物，藉由過濾收集，用乙醚洗滌且在真空下乾燥，獲得呈黃色固體狀之8-溴-4-羥基-2-硫酮基-2H-色烯-6-甲酸甲酯(33.5 g, 41%)。蒸發濾液且用乙酸乙酯(300 mL)濕磨所得深色膠狀物，獲得固體，藉由過濾收集該固體，用乙醚洗滌且在真空下乾燥，獲得第二批呈橙色固體狀之8-溴-4-羥基-2-硫酮基-2H-色烯-6-甲酸甲酯(17.5 g, 22%)。兩個批次之質譜： $[\text{M}-\text{H}]^-$ 314。

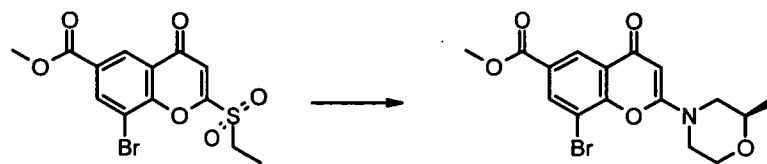


在氬氣下，向 8-溴-4-羥基-2-硫酮基-2H-色烯-6-甲酸甲酯 (2.3 g, 7.30 mmol) 及碳酸鉀 (1.21 g, 8.76 mmol) 於丙酮 (100 mL) 中之攪拌懸浮液中添加碘乙烷 (2.04 mL, 25.54 mmol)。在 60°C 下攪拌所得混合物 2 小時。在真空中濃縮混合物，且使殘餘物分配於水與 DCM 之間。將水層萃取至 DCM 中，且合併有機萃取物，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並蒸發。藉由用 0-10% 乙酸乙酯之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈橙色固體狀之 8-溴-2-(乙硫基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.8 g, 72%)。質譜：M+H⁺ 343。

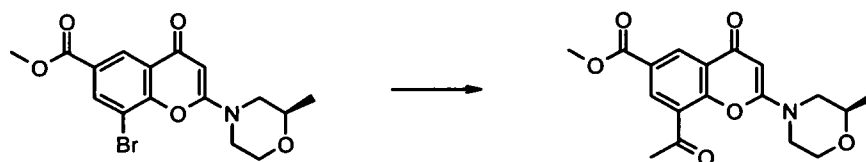


向 8-溴-2-(乙硫基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.8 g, 5.24 mmol) 於 DCM (40 mL) 中之攪拌溶液中逐滴添加 3-氯過氧苯甲酸 (2.59 g, 10.49 mmol)，同時用冷浴保持溫度在 20°C 左右，接著在室溫下攪拌 2 小時。將溶液冷卻至 -15°C，濾出固體且用冷 DCM 沖洗。接著用五水合硫代硫酸鈉 (0.651 g, 2.62 mmol) 於 30 mL H₂O 中之溶液洗滌濾液，且用 NaHCO₃ 溶液洗滌 2 次。經硫酸鎂乾燥有機物且蒸發，獲得大致由 70:30 碲/亞碲混合物組成且呈紅色粉末狀

之 8-溴-2-(乙基磺醯基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.85 g, 94%)，其按原樣用於下一步驟。



在 10℃、氮氣下，將 (R)-2-甲基嗎啉鹽酸鹽 (0.436 g, 3.17 mmol) 及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (1.184 mL, 6.80 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之混合物逐滴添加至 8-溴-2-(乙基磺醯基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (0.85 g, 2.27 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時。用 1 M HCl 淬滅反應混合物，分離各相，用鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥且濃縮，獲得粗產物，藉由用 0-10% MeOH 之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化該粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，用乙醚濕磨後獲得呈淺黃色泡沫狀之 8-溴-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (0.760 g, 88%)。質譜：M+H⁺ 382。在進行下一步驟之前，以類似規模重複該反應。

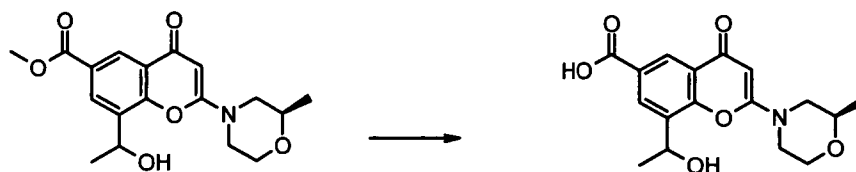


使 8-溴-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (1.45 g, 3.79 mmol)、氯化雙(三苯基膦)鉍 (II) (0.107 g, 0.15 mmol) 及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷

(1.346 mL, 3.98 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中脫氣，用氫氣淨化，且加熱至90℃，維持4小時。冷卻至室溫後，添加2 N HCl(1.9 mL, 3.79 mmol)且攪拌混合物1小時。濃縮反應混合物，懸浮於水中，用NaHCO₃中和且用DCM萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鎂乾燥且濃縮。用正庚烷濕磨粗產物，過濾且用乙醚再濕磨，過濾並乾燥，獲得呈灰色固體狀之8-乙醯基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.15 g, 88%)。質譜：M+H⁺ 346。



在-10℃下，向8-乙醯基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.15 g, 3.33 mmol)於MeOH(20 mL)/DCM(10 mL)中之溶液中添加四氫硼酸鈉(0.139 g, 3.66 mmol)。15分鐘後，用水(50 mL)淬滅反應混合物。移除揮發物且用DCM萃取水層兩次。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鎂乾燥且濃縮。用MTBE/DCM(9/1)濕磨殘餘物，且藉由過濾收集，獲得呈灰色固體狀之8-(1-羥基乙基)-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(1.0 g, 86%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。質譜：M+H⁺ 348。

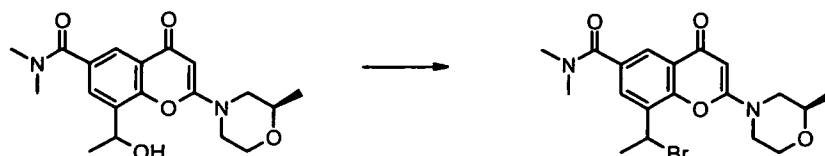


向 8-(1-羥基乙基)-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (988 mg, 2.84 mmol) 於 MeOH (10 mL)/水 (10 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 NaOH (3.56 mL, 7.11 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 1 小時，接著用 2 N HCl 水溶液 (7.68 mL, 7.68 mmol) 酸化至 pH 2-3。藉由過濾收集所得沈澱物，用乙醚洗滌且乾燥，獲得呈灰色固體狀之 8-(1-羥基乙基)-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 (900 mg, 95%)，其未經進一步純化即使用。質譜：M+H⁺ 334。



在 10°C、氮氣下，將四氟硼酸 2-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂 (2.38 g, 3.96 mmol) 逐份添加至懸浮於 DCM (15 mL) 中之 8-(1-羥基乙基)-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 (0.88 g, 2.64 mmol) 及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (1.380 mL, 7.92 mmol) 中。在室溫下攪拌所得混合物 2 小時。接著在 10°C 下添加二甲胺 (3.96 mL, 7.92 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。將混合物傾倒至矽膠管柱上且藉由用 0-10% 甲醇氨 (7 N) 之 DCM 溶液溶離進行急驟層析來純化。將溶劑蒸發至乾燥，獲得

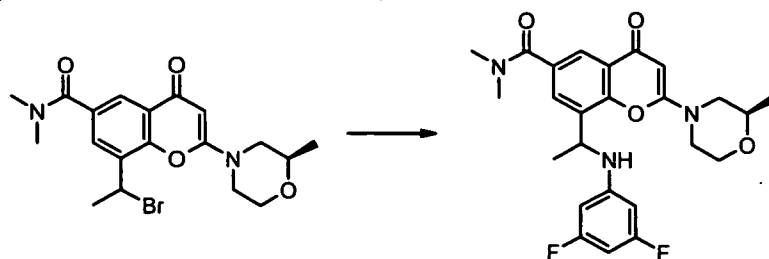
泡沫狀物，使該泡沫狀物自乙酸乙酯中結晶，藉由過濾收集固體且在真空烘箱中乾燥至恆重，獲得呈白色固體狀之8-(1-羥基乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(0.800 g, 84%)。質譜： $M+H^+$ 361。



在10℃、氮氣下，將三溴磷(0.215 mL, 2.29 mmol)於1,2-二氯乙烷(1 mL)中之溶液逐滴添加至懸浮於1,2-二氯乙烷(9 mL)中之8-(1-羥基乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(750 mg, 2.08 mmol)中。在50℃下攪拌所得懸浮液1小時。在攪拌下使反應混合物冷卻至室溫，且用乙醚(40 mL)稀釋。藉由過濾收集沈澱物，用乙醚洗滌且乾燥至恆重，獲得呈白色固體狀之8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽(1.3 g, 124%)，其未經進一步純化即使用。質譜： $M+H^+$ 424。

實例 9.01

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



如實例 9.0 中所述，使 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺氫溴酸鹽 (1 g, 1.98 mmol) 與 3,5-二氟苯胺 (1.024 g, 7.93 mmol) 在 DMA (5 mL) 中反應，獲得 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (0.550 g, 57%)。質譜：M+H⁺ 472。NMR 光譜 (DMSO-d₆)：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)。

藉由使用以下條件進行對掌性製備型 HPLC 來純化上述非對映異構體混合物 (495 mg)：

管柱	CelluCoat 250×50, 10 μm
溶離劑	庚烷/IPA/TEA 50/50/0.1
烘箱溫度	環境溫度
流速	120 mL/min
波長	270 nm
樣品濃度	50 mg/ml, EtOH/DCM 1:1
注射量	495 mg

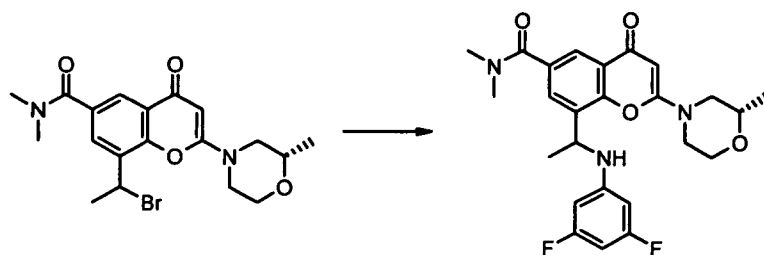
第一溶離非對映異構體 234 mg (實例 9.01a), $[\alpha]_{20}^D$: +136°, 於 MeCN 中。

第二溶離非對映異構體 240 mg (實例 9.01b), $[\alpha]_{20}^D$:

-99°，於 MeCN 中。

實例 9.02

8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



在 50°C 下，將 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (670 mg, 1.42 mmol) 及 3,5-二氟苯胺 (736 mg, 5.70 mmol) 於 DMA (4 mL) 中之溶液攪拌 4 小時，接著在室溫下攪拌經週末。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，獲得粗產物，藉由用 0-10% MeOH 之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化該粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，且用乙醚濕磨所獲得之泡沫狀物，得到白色固體，藉由過濾收集該固體且在真空下乾燥，獲得 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (400 mg, 60%)。質譜：M+H⁺ 472。NMR 光譜 (CDCl₃)：1.25 (d, 3H), 1.61 (d, 部分由 H₂O 遮蔽, 3H), 2.83 (ddd, 1H), 2.90 (bs, 3H), 3.08 (bs, 3H), 3.18 (dddd, 1H), 3.63-3.82 (m, 4H), 4.02 (ddd, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 5.55

(s, 1H), 5.97 (d, 2H), 6.13 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

藉由使用以下條件進行對掌性製備型 HPLC 來純化上述非對映異構體混合物 (370 mg)：

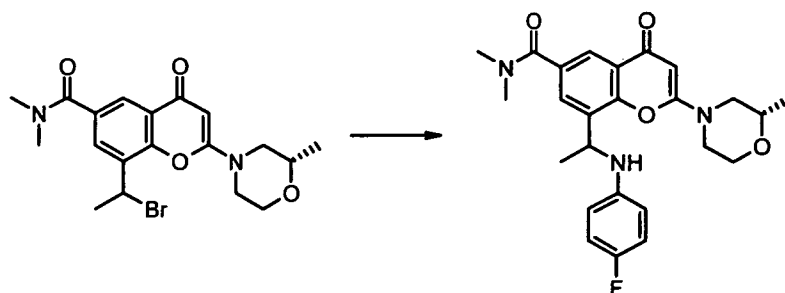
管柱	Chiralpak IC 20×250 mm, 10 μ m
溶離劑	DCM/IPA 6:4
烘箱溫度	環境溫度
流速	20 mL/min
波長	280 nm
樣品濃度	110 mg/mL, 於 DCM/MeOH 6:4 中
注射量	55 mg

第一溶離非對映異構體 122 mg (實例 9.02a), $[\alpha]_{20}^D$: +111°, 於 MeCN 中。

第二溶離非對映異構體 105 mg (實例 9.02b), $[\alpha]_{20}^D$: -163°, 於 MeCN 中。

實例 9.03

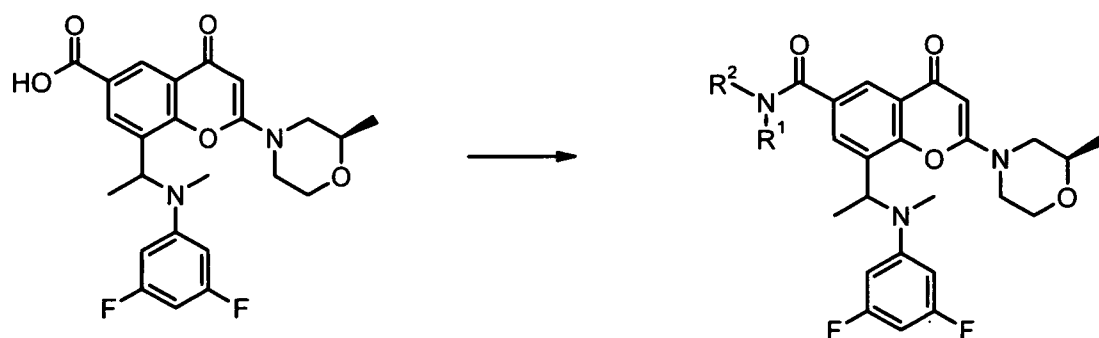
8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺



在 50°C 下，將 8-(1-溴乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基

(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (110 mg, 0.20 mmol) 及 4-氟苯胺於 DMA (1 mL) 中攪拌 5 小時。藉由在 Waters X-Bridge 系統上進行製備型 HPLC 來純化反應混合物。濃縮含有所要化合物之溶離份。在乙醚及石油醚中濕磨所獲得之膠狀物，藉由過濾收集所得固體且乾燥，獲得呈白色固體狀之 8-(1-(4-氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺 (45 mg, 51%)。質譜：M+H⁺ 545。NMR 光譜 (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)。

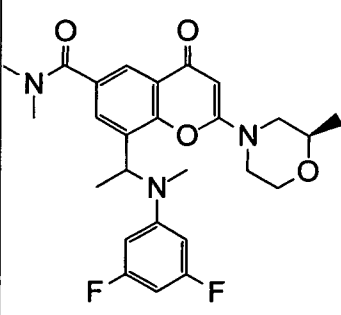
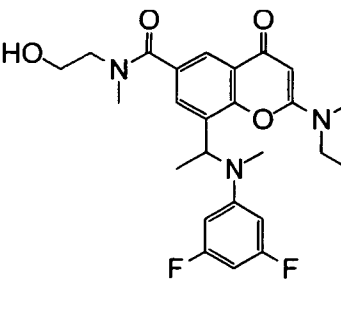
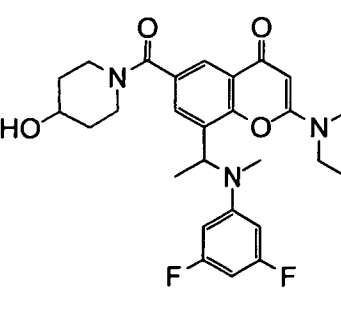
實例 10.0



為製備實例 10.01 至實例 10.03 之化合物 (展示於表 III 中)，向所要胺試劑 (-, 0.30 mmol)、8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸 (125 mg, 0.27 mmol) 及 4-甲基嗎啉

(0.066 mL, 0.60 mmol)於DMF(1 mL)中之攪拌溶液中添加一份TBTU(96 mg, 0.30 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。過濾反應混合物，且藉由在Waters X-Bridge系統上進行製備型HPLC來純化。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥。

表 III

實例	胺試劑	結構	產物	產物 質量	產率	MH ⁺
10.01	二甲胺		8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺	83 mg	63%	486
10.02	2-(甲基)乙醇		8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺	79 mg	56%	516
10.03	哌啶-4-醇		8-(1-((3,5-二氟苯基)(甲基)胺基)乙基)-6-(4-羥基哌啶-1-羰基)-2-((R)-2-甲基(N-嗎啉基))-4H-色烯-4-酮	85 mg	58%	542

注意：以下提供該等產物之進一步表徵數據。

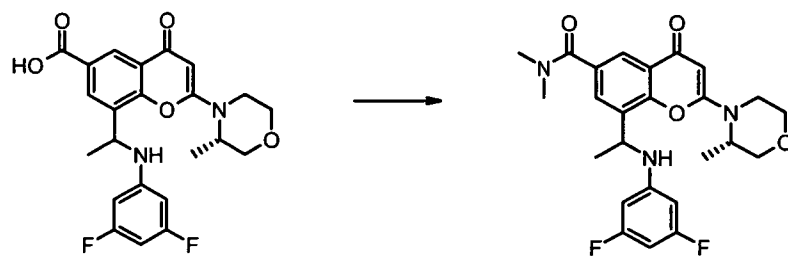
實例 10.01 : DMSO_d₆ 在 323°K 下 : 1.01 (d, 1.5H), 1.02 (d, 1.5H), 1.57 (d, 3H), 2.63 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.65-2.71 (m, 0.5H), 2.74-2.83 (m, 0.5H), 2.98 (bs, 6H), 3.31-3.55 (m, 2H), 3.61-3.81 (m, 4H), 5.56 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.57 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)。

實例 10.02 : DMSO_d₆ 在 323°K 下 : 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)。

實例 10.03 : DMSO_d₆ 在 323°K 下 : 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, 部分由 DMSO_d₆ 遮蔽, 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, 部分由 H₂O 遮蔽, 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)。

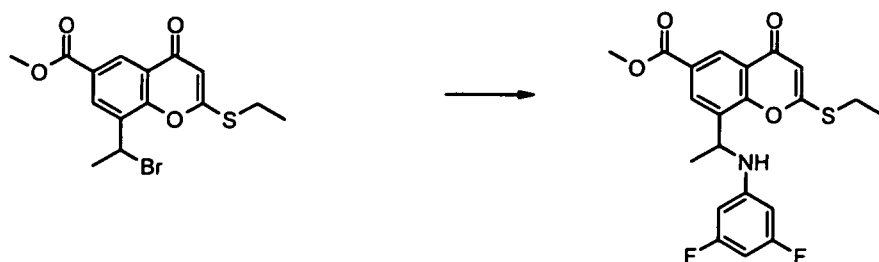
實例 11

8-(1-(3,5-二氯苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺

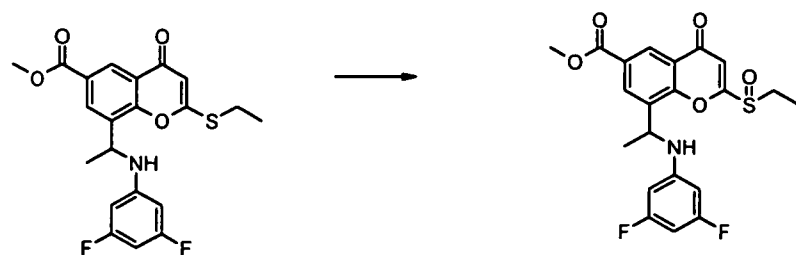


向 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(70 mg, 0.16 mmol)、二甲胺(0.095 mL, 0.19 mmol)及 4-甲基嗎啉(0.038 mL, 0.35 mmol)於 DMF(1 mL)中之攪拌溶液中添加一份四氟硼酸 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異錄(55.6 mg, 0.17 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液 1 小時。藉由使用逆相管柱(C-18, 5 微米二氧化矽, 直徑 19 mm, 長度 100 mm, 流動速率 40 mL/min)及水(含 0.2% 碳酸銨)與乙腈之極性遞減混合物作為溶離劑進行製備型 HPLC 來純化反應混合物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥, 獲得殘餘物, 用 Et₂O 濕磨該殘餘物, 過濾且乾燥, 獲得呈淺橙色固體狀之 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-N,N-二甲基-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲醯胺(45 mg, 61%)。質譜: M+H⁺ 471。NMR 光譜(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)。

用作起始物質之8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸如下製備：

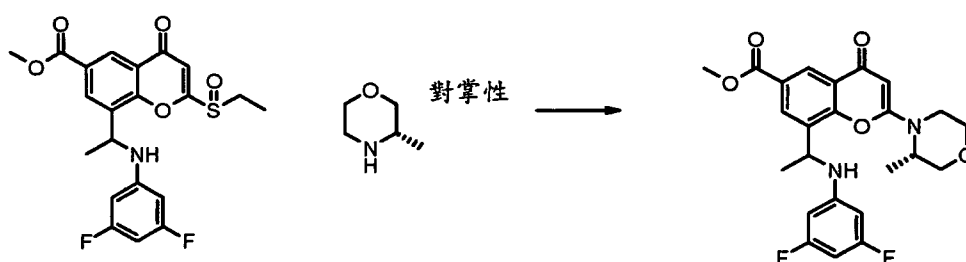


在50°C下，將8-溴-2-(乙硫基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(850 mg，2.29 mmol，如實例9中所述而製備)及3,5-二氟苯胺(621 mg，4.81 mmol)於DMA(10 mL)中攪拌隔夜。用水/乙酸乙酯稀釋反應混合物。用鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥且濃縮。藉由用0-25%乙酸乙酯之二氯甲烷溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈灰白色固體狀之8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(乙硫基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(550 mg，57%)。質譜：M+H⁺ 420。

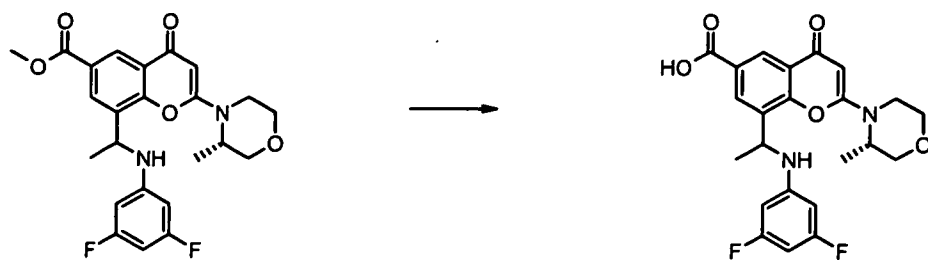


向經水/冰浴冷卻之8-(1-(3,5-二氟苯基氨基)乙基)-2-(乙硫基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(475 mg，1.13 mmol)於DCM(5 mL)中之攪拌懸浮液中添加一份3-氯過氧苯甲酸(326 mg，1.13 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。

將懸浮液冷卻至 -15°C 且過濾，用冷 DCM (5 mL) 洗滌固體。接著用五水合硫代硫酸鈉於水 (10 mL) 中之水溶液及 NaHCO_3 飽和溶液與水之混合物 (1:1, 15 mL) 洗滌濾液。傾析有機層，經 MgSO_4 乾燥且蒸發，獲得呈微紅色泡沫狀之粗產物 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(乙基亞磺醯基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (500 mg, 100%)。質譜： $\text{M}+\text{H}^+$ 436。



在室溫下，向 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-(乙基亞磺醯基)-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (250 mg, 0.57 mmol) 及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.150 mL, 0.86 mmol) 於乙腈 (3 mL) 中之攪拌溶液中添加 (S)-3-甲基嗎啉 (87 mg, 0.86 mmol)。在 75°C 下攪拌所得棕色混合物 7 小時。濃縮反應混合物，用 DCM 稀釋，用 1 M 鹽酸、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，獲得粗產物，藉由用 0-5% MeOH 之 DCM 溶液溶離進行矽膠急驟層析來純化該粗產物。將溶劑蒸發至乾燥，獲得呈黃色泡沫狀之 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯 (90 mg, 34%)。光譜： $[\text{M}-\text{H}]^-$ 457。



向 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸甲酯(90 mg, 0.20 mmol)於 MeOH(1 mL)/THF(1 mL)中之攪拌懸浮液中添加 2 N NaOH (0.206 mL, 0.41 mmol), 且用冰-水浴冷卻。在室溫下攪拌所得懸浮液 2 小時。反應不完全, 故使溫度升至 35°C 且再攪拌 1 小時。用冰浴冷卻反應混合物, 用 1 M 鹽酸將 pH 值調整至 2-3, 且蒸發揮發物。藉由過濾收集所得沈澱物, 乾燥, 用乙醚濕磨, 藉由過濾收集且再於真空下乾燥, 獲得 8-(1-(3,5-二氟苯基胺基)乙基)-2-((S)-3-甲基(N-嗎啉基))-4-側氧基-4H-色烯-6-甲酸(75 mg, 86%)。質譜: $M+H^+$ 445。

【圖式簡單說明】

圖 A 展示實例 3.06b 之形式 A 的 X 射線粉末繞射圖。

圖 B 展示實例 3.06b 之形式 A 的 DSC 熱分析圖。

圖 C 展示實例 3.06b 之形式 B 的 X 射線粉末繞射圖。

圖 D 展示實例 3.06b 之形式 B 的 DSC 熱分析圖。

圖 E 展示實例 3.13b 之形式 A 的 X 射線粉末繞射圖。

圖 F 展示實例 3.13b 之形式 A 的 DSC 熱分析圖。

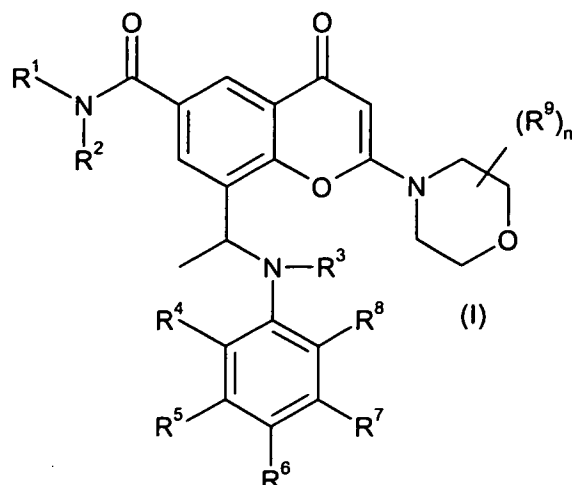
圖 G 展示實例 3.13b 之形式 B 的 X 射線粉末繞射圖。

圖 H 展示實例 3.13b 之形式 B 的 DSC 熱分析圖。

圖 I 展示實例 3.13b 之形式 B 的 TGA 熱分析圖。

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物，



其中：

R^1 為 H 或視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自鹵素、羥基或 (1-3C) 烷氧基之取代基取代之 (1-4C) 烷基；

R^2 為 (1-4C) 烷基或 (1-4C) 烷氧基，其中任一者均可視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自鹵素、羥基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基、氰基、(1-3C) 烷基胺基或二 [(1-3C) 烷基] 胺基之取代基取代；或

R^1 與 R^2 一起形成 3 至 8 員含氮雜環基環系統，其視情況含有 1 或 2 個選自氧、氮及硫之其他雜原子，其中環硫原子視情況經氧化形成 S-氧化物，該環視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自鹵素、羥基、(1-3C) 烷基、(2-3C) 烯基、(2-3C) 炔基、(1-3C) 烷氧基、側氧基 (oxo)、羥基-(1-3C) 烷基、鹵素-(1-3C) 烷基及 (1-3C) 烷氧基-(1-3C) 烷基之取代基取代；

R^3 為 H 或 (1-3C) 烷基；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；或

R^4 與 R^5 一起形成苯基環、或者5或6員雜環基環、或者5或6員雜芳基環，其中該雜環基或雜芳基環含有1、2或3個選自氧及氮之雜原子，該苯基、雜環基或雜芳基環視情況經1、2或3個獨立地選自鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基之取代基取代；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；

n 為0、1、2、3或4；

各 R^9 基團為(1-3C)烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其中：

R^1 為H或(1-4C)烷基；

R^2 為視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基胺基或二[(1-3C)烷基]胺基取代之(1-4C)烷基；或

R^1 與 R^2 一起形成4至7員含氮雜環基環系統，其視情況含有1個選自氧、氮及硫之其他雜原子，其中環硫原子視情況經氧化形成S-氧化物，該環視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羥基-(1-3C)烷基取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^3 為H或甲基；或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^4 及 R^5 係獨立地選自

H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項1或2之式I化合物，其中 R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 如請求項1或2之式I化合物，其中n為1且 R^9 為甲基；或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項1之式I化合物，其中：

R^1 為H或(1-4C)烷基；

R^2 為視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基胺基或二[(1-3C)烷基]胺基取代之(1-4C)烷基；或

R^1 與 R^2 一起形成4至7員含氮雜環基環系統，其視情況含有1個選自氧、氮及硫之其他雜原子，其中環硫原子視情況經氧化形成S-氧化物，該環視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羥基-(1-3C)烷基取代；

R^3 為H或甲基；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自H、鹵素、(1-3C)烷基、(2-3C)烯基、(2-3C)炔基、(1-3C)烷氧基及氰基；

n為0；或其醫藥學上可接受之鹽。

8. 如請求項1之式I化合物，其中：

R^1 為H、甲基或乙基；

R^2 為視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷氧基、氰基、(1-3C)烷基胺基或二[(1-3C)烷基]胺基取代之(1-4C)烷基；或

R^1 與 R^2 一起形成含氮雜環基環系統，其係選自氮雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啉基及哌嗪基，該環視情況經鹵素、羥基、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或羥基-(1-3C)烷基取代；

R^3 為 H；

R^4 及 R^5 係獨立地選自 H、氟或氯；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自 H 或鹵素；

n 為 0；或其醫藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項 1 之式 I 化合物，其中：

R^1 為 H、甲基或乙基；

R^2 為甲基、乙基、環丙基甲基、2-氟乙基、2-羥基乙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基或 2-(二甲基胺基)乙基；或

R^1 與 R^2 一起形成視情況經取代之含氮雜環基環系統，其係選自氮雜環庚烷-1-基、1,4-氧氮雜環庚烷-4-基、氮雜環丁烷-1-基、3-氟氮雜環丁烷-1-基、3-羥基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基、(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基、(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、哌啉-1-基、4-羥基哌啉-1-基、4-甲氧基哌啉-1-基、哌嗪-1-基或 4-甲基哌嗪-1-基；

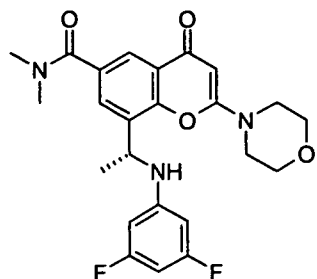
R^3 為 H 或甲基；

R^4 及 R^5 係獨立地選自H、氟或氯；

R^6 、 R^7 及 R^8 係獨立地選自H、氟或氯；

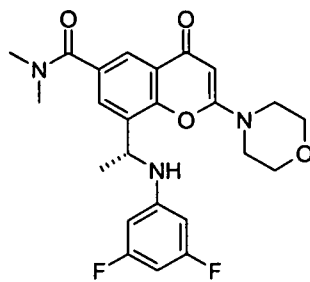
n 為0；或其醫藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項1之式I化合物，其係：

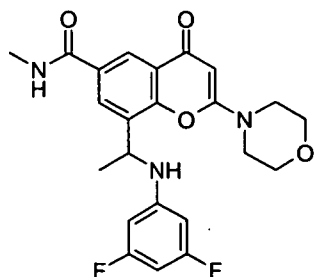


，或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項10之式I化合物，其係：



12. 如請求項1之式I化合物，其係：



，或其醫藥學上可接受之鹽。

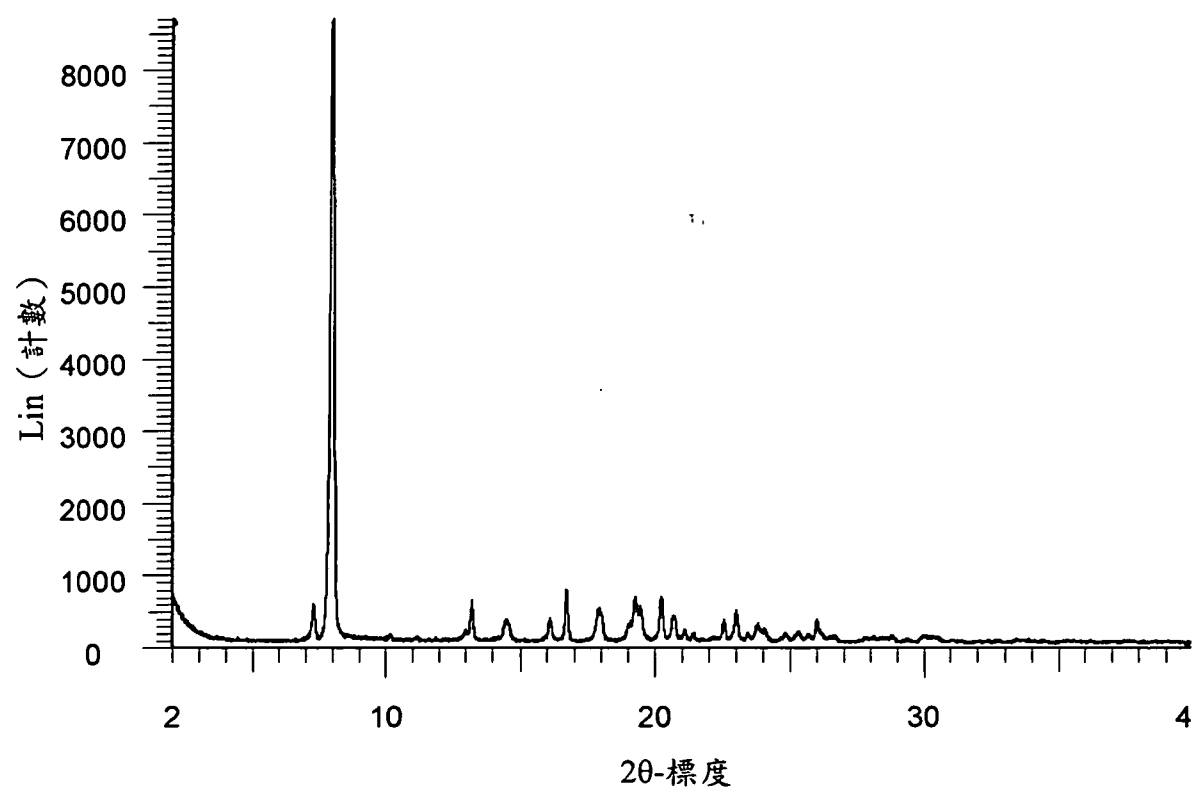
13. 如請求項1、2及7至12中任一項之式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為對映異構體過量(%ee)≥95之單一對映異構體。

14. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

15. 如請求項1、2及7至12中任一項之式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於療法中。
16. 如請求項1、2及7至12中任一項之式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療對磷酸肌醇(PI)3-激酶 β (PI3K β)之抑制具敏感性之腫瘤。
17. 如請求項1、2及7至12中任一項之式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療乳癌、結腸直腸癌、肺癌或前列腺癌。
18. 如請求項1、2及7至12中任一項之式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療膽管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、胃腸組織癌、食管癌、卵巢癌、胰臟癌、皮膚癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、子宮頸癌或外陰癌；或白血病、多發性骨髓瘤或淋巴瘤。
19. 一種如請求項1至13中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療對磷酸肌醇(PI)3-激酶 β (PI3K β)之抑制具敏感性之腫瘤的藥物。
20. 一種適用於治療癌症的組合，其包含如請求項1至13中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及抗雄激素。
21. 一種適用於治療癌症的組合，其包含如請求項1至13中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及紫杉類。

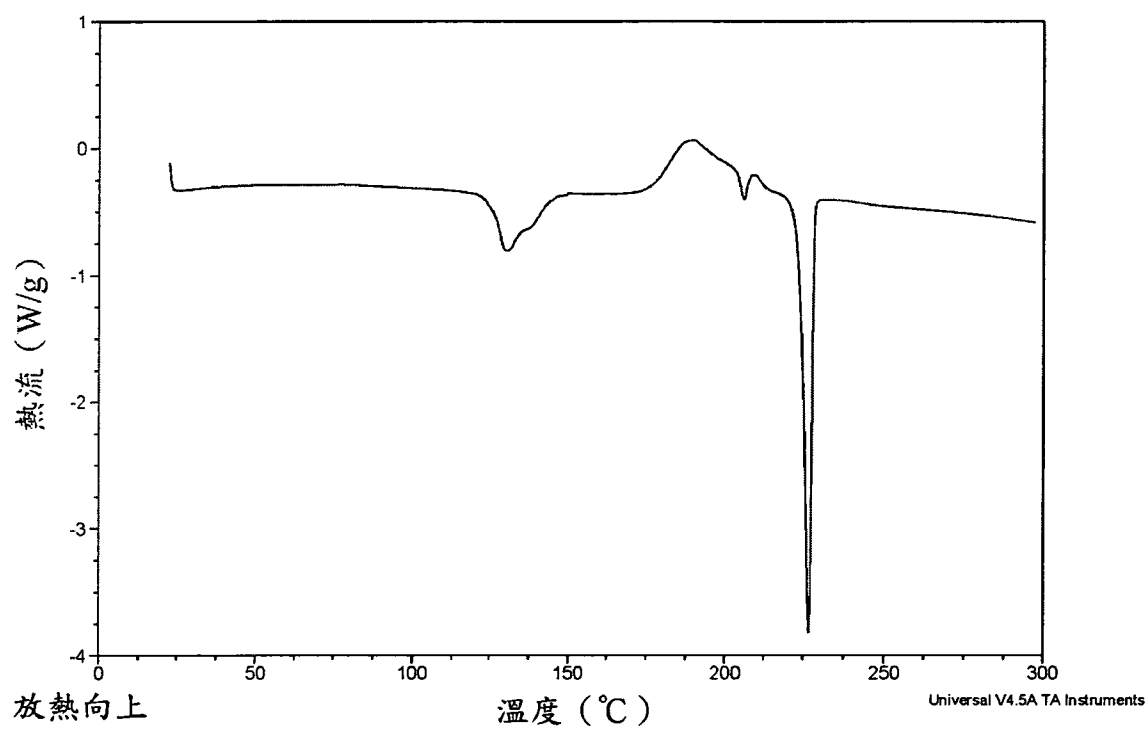
八、圖式：

實例3.06b之形式A的X射線粉末繞射圖



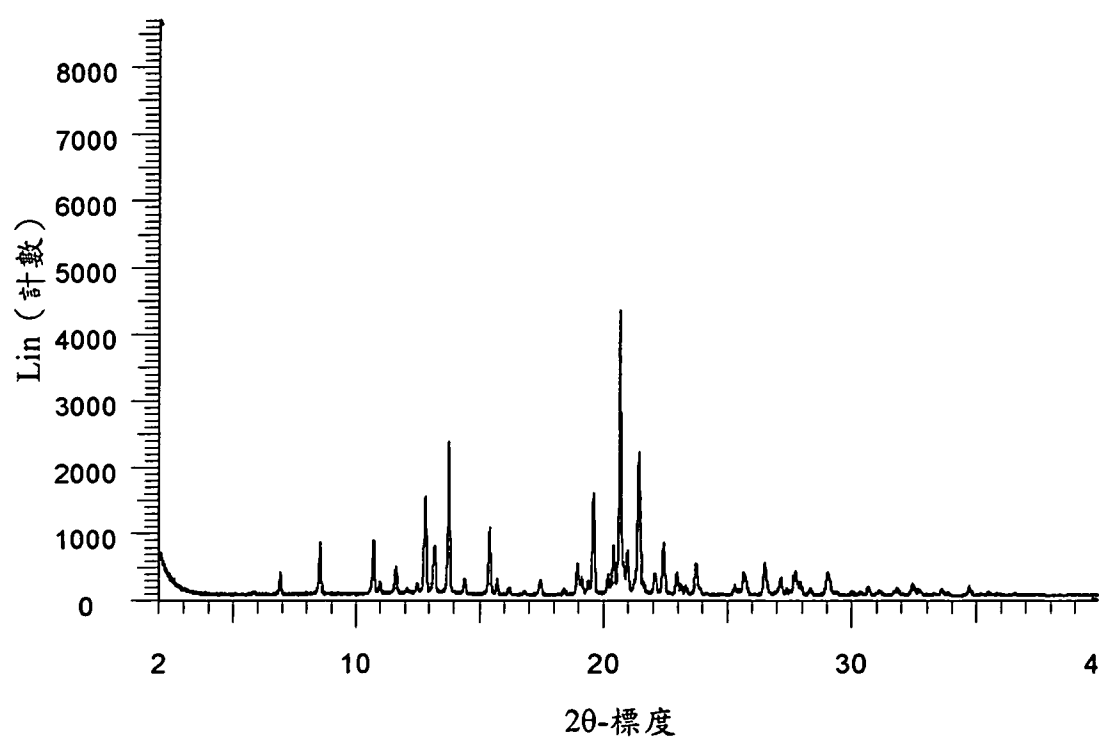
圖A

實例3.06b之形式A的DSC熱分析圖



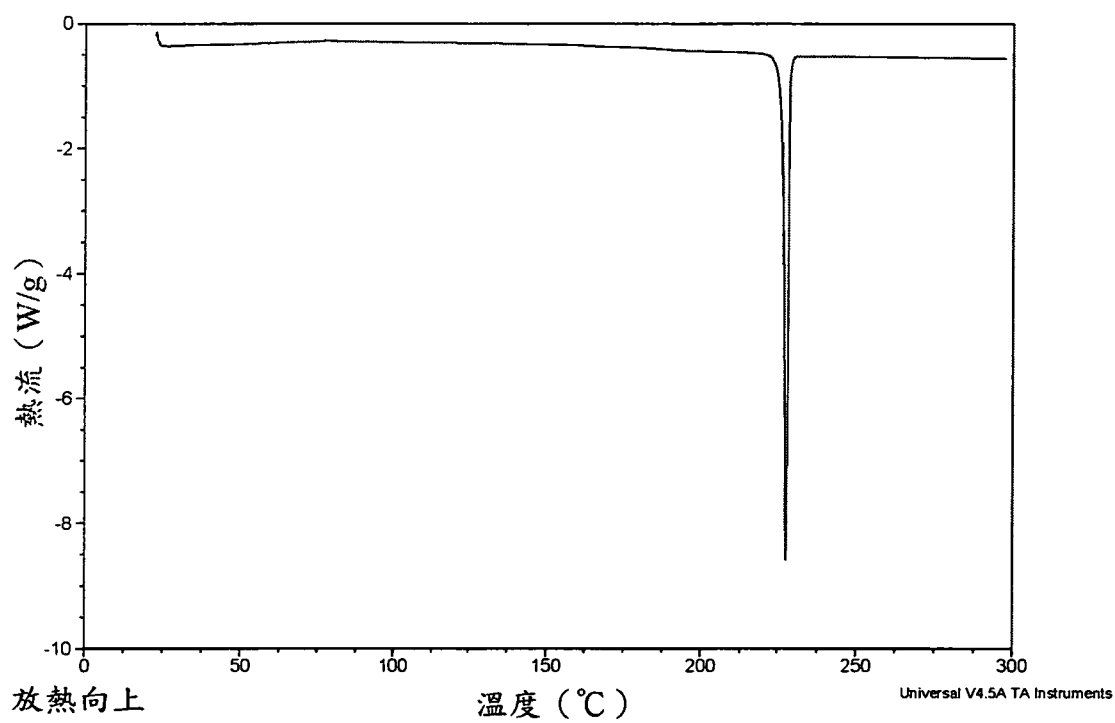
圖B

實例3.06b之形式B的X射線粉末繞射圖



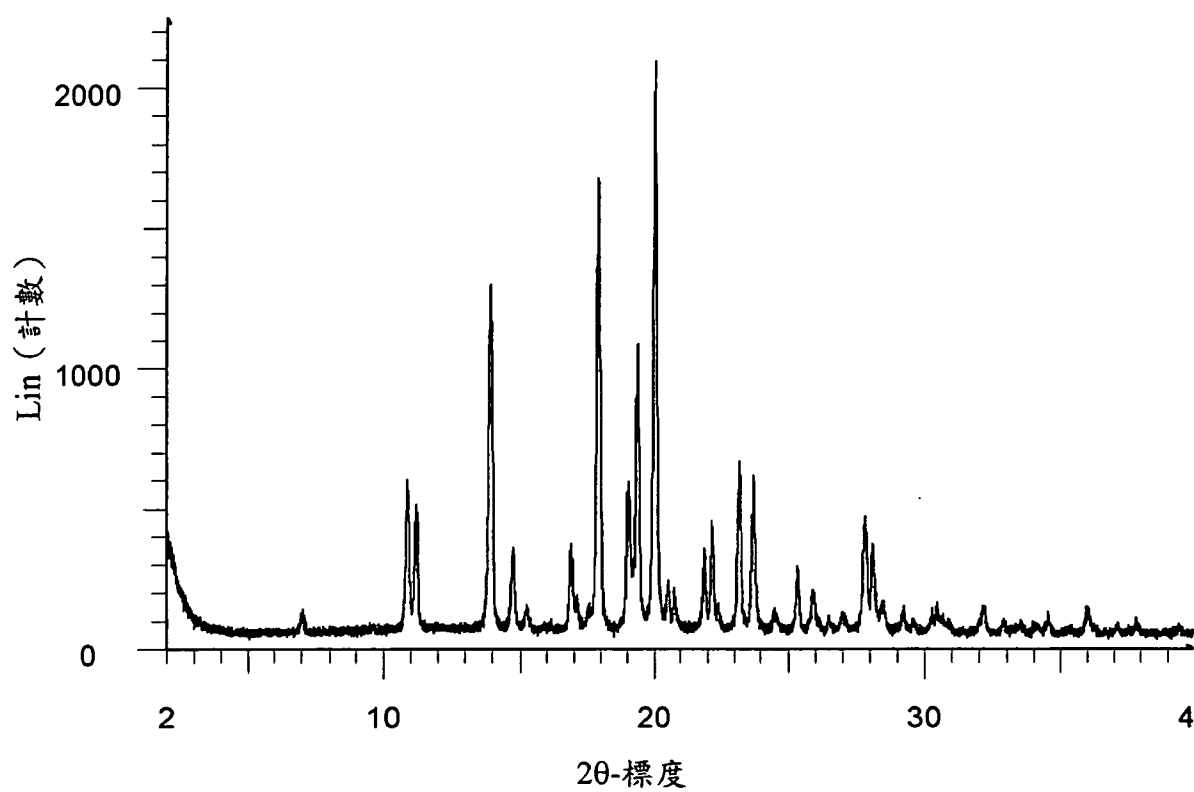
圖C

實例3.06b之形式B的DSC熱分析圖



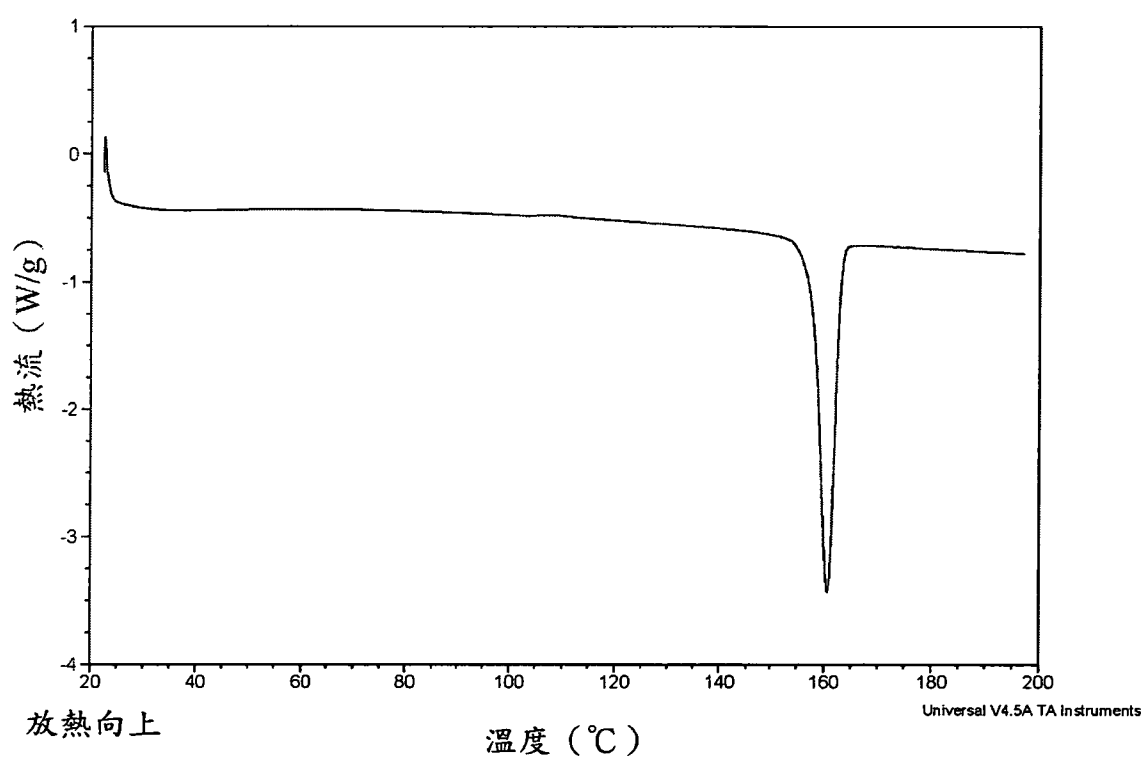
圖D

實例3.13b之形式A的X射線粉末繞射圖



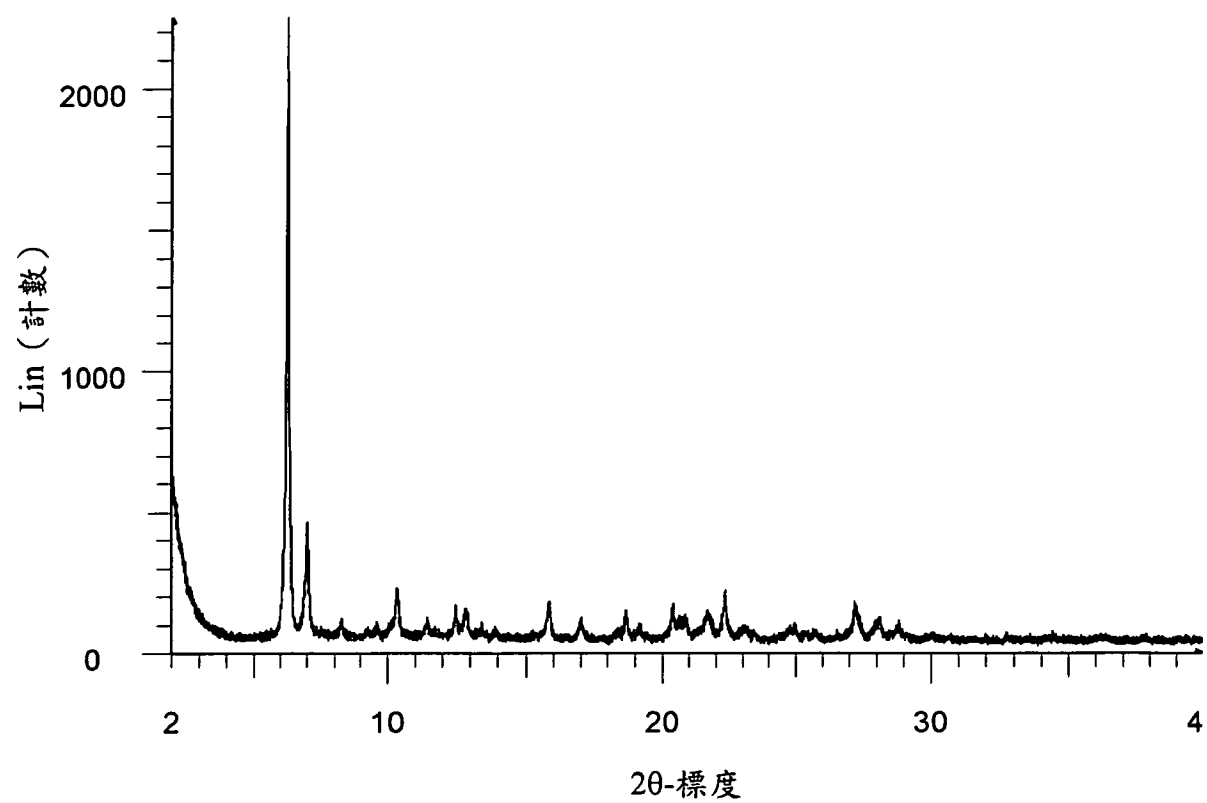
圖E

實例3.13b之形式A的DSC熱分析圖



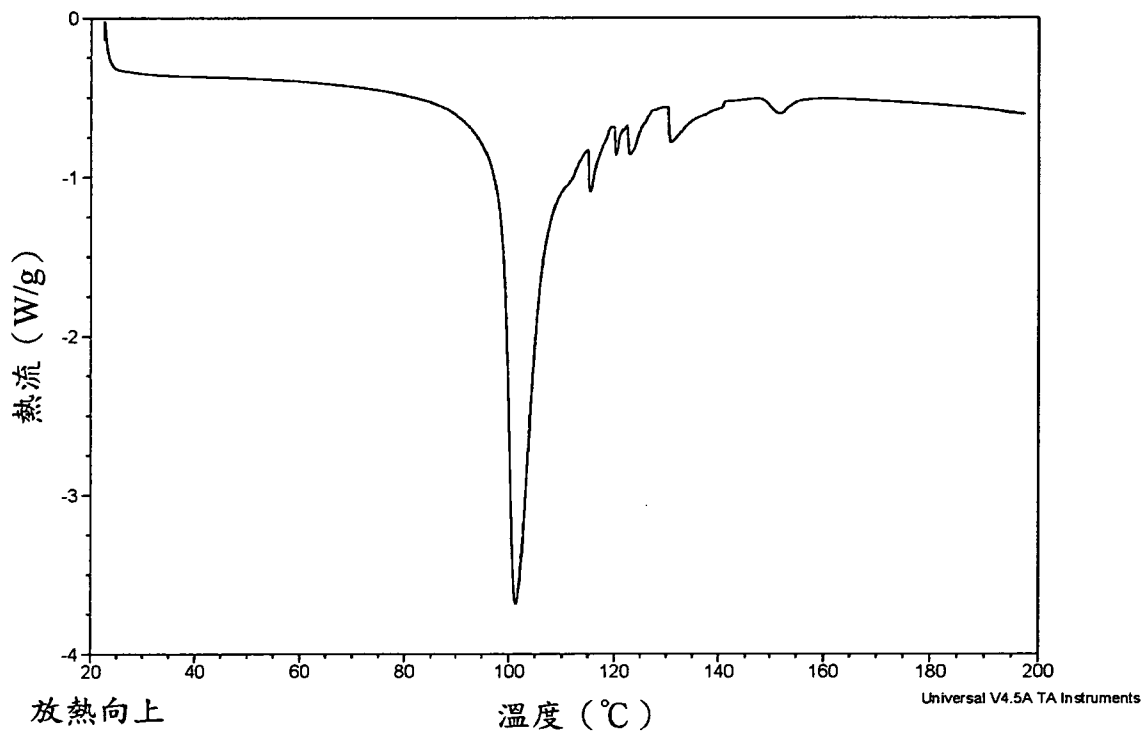
圖F

實例3.13b之形式B的X射線粉末繞射圖



圖G

實例3.13b之形式B的DSC熱分析圖



圖H

實例3.13b之形式B的TGA熱分析圖

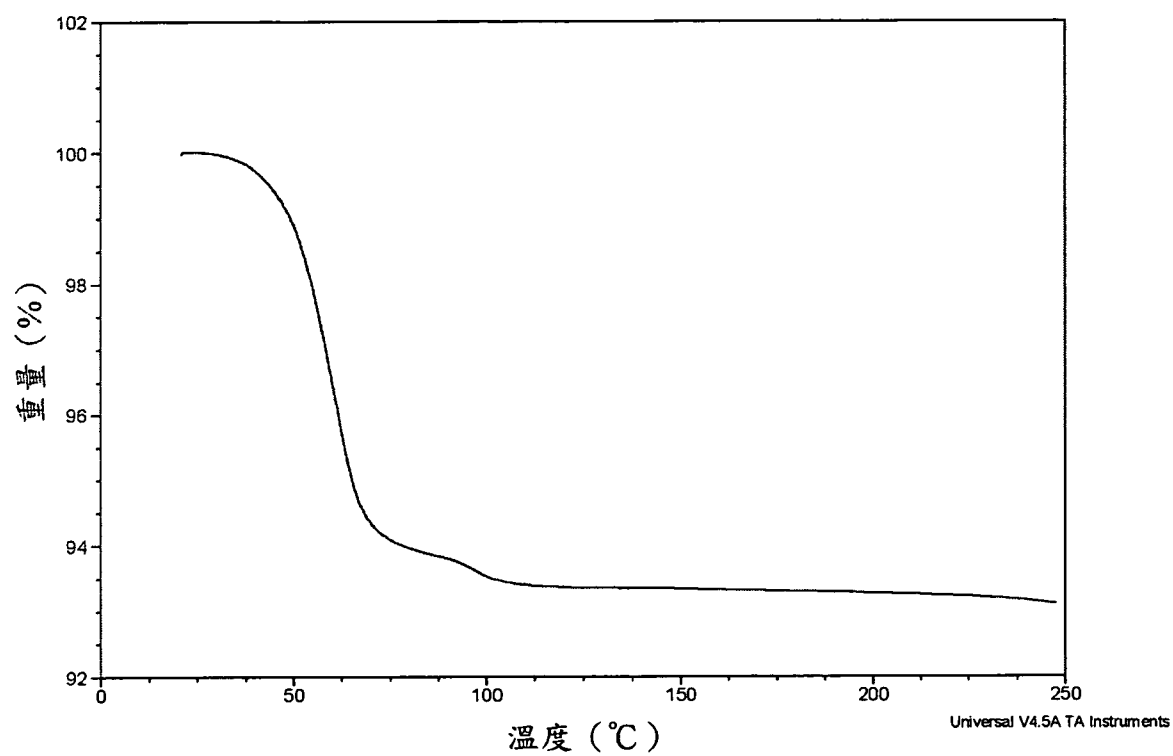


圖 I