



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108084138 A

(43)申请公布日 2018.05.29

(21)申请号 201810028555.5

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.05.03

C07D 311/36(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 487/04(2006.01)

1737/CHE/2012 2012.05.04 IN

C07D 473/34(2006.01)

61/671,956 2012.07.16 US

(62)分案原申请数据

201380023361.1 2013.05.03

(71)申请人 理森制药股份公司

地址 瑞士拉绍德封

(72)发明人 贾亚拉曼·文卡特·拉曼

斯瓦鲁普·库马尔·文卡塔·萨蒂

亚·瓦卡拉恩卡

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

权利要求书5页 说明书53页

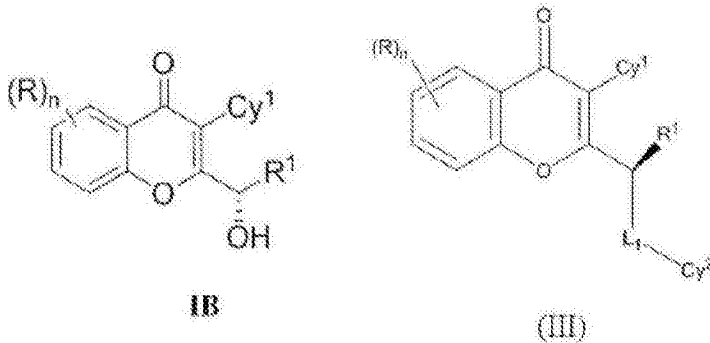
(54)发明名称

制备光学纯2-(1-羟基-烷基)-色烯-4-酮衍生物的方法以及其制药用途

(57)摘要

本申请涉及用于制备光学纯的并且任选地经取代的2-(1-羟基-烷基)-色烯-4-酮衍生物的新型方法以及其在制备药物中的用途。本发明涉及适用作药物中间体的化合物、用于制备所述中间体的方法、在所述方法中使用的中间体以及所述中间体在制备药物中的用途。具体地说,本发明涉及由式(IA)和(IB)表示的对映体纯的任选地经取代的2-(1-羟基-烷基)-色烯-4-酮衍生物、用于制备所述醇衍生物的方法以及其在制备药物中的用途。

1. 式 (IB) 化合物用于制备式 (III) 的 PI3K 抑制剂或其互变异构体、其 N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药, 或其药学上可接受的盐的用途:



其中

每次出现的 R 独立地选自氢、羟基、卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环基;

R¹ 为经取代或未经取代的 C₁₋₆ 烷基;

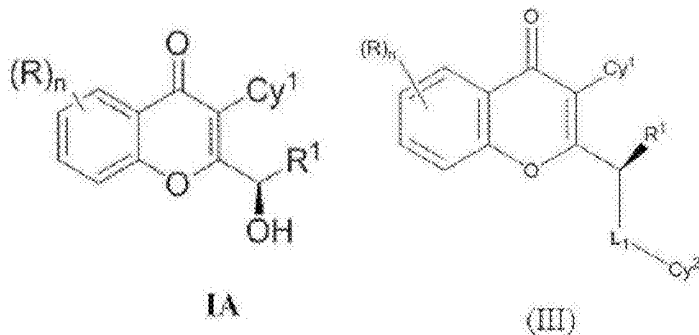
Cy¹ 为单环基团, 其选自经取代或未经取代的芳基;

Cy² 选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

L₁ 不存在或为 NH; 并且

n 为 0、1、2、3 或 4。

2. 式 (IA) 化合物用于制备式 (III) 的 PI3K 抑制剂或其互变异构体、其 N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药, 或其药学上可接受的盐的用途:



其中

每次出现的 R 独立地选自氢、羟基、卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环基;

R¹ 为经取代或未经取代的 C₁₋₆ 烷基;

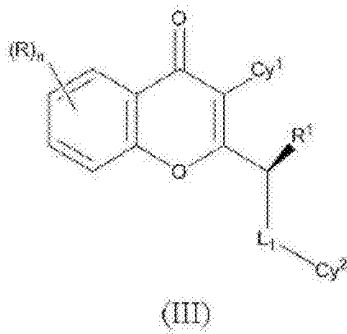
Cy¹ 为单环基团, 其选自经取代或未经取代的芳基;

Cy² 选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

L₁ 不存在或为 NH; 并且

n 为 0、1、2、3 或 4。

3. 一种用于制备式 (III) 的 PI3K 抑制剂:



或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐的方法,其中

每次出现的R独立地选自氢、羟基、卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环基;

R¹为经取代或未经取代的C₁₋₆烷基;

Cy¹为单环基团,其选自经取代或未经取代的芳基;

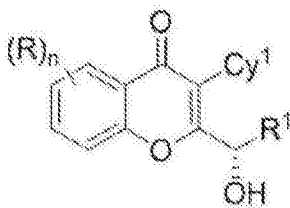
Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

L₁不存在或为NH;并且

n为0、1、2、3或4,

所述方法包括:

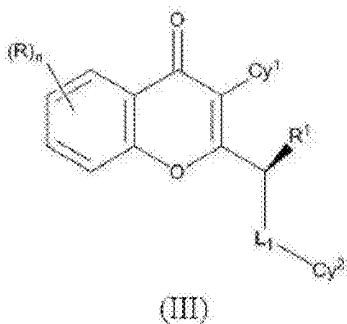
(a) 用Cy²-H处理式 (IB) 化合物



以得到所需式 (III) 化合物或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药、或其药学上可接受的盐;以及

(b) 任选地将所述式 (III) 化合物转化成所述化合物的盐。

4. 一种用于制备式 (III) 的PI3K抑制剂:



或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐的方法,其中

每次出现的R独立地选自氢、羟基、卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代

的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环基；

R^1 为经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基；

Cy^1 为单环基团，其选自经取代或未经取代的芳基；

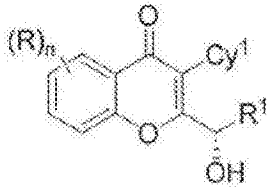
Cy^2 选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基；

L_1 不存在或为NH；并且

n 为0、1、2、3或4，

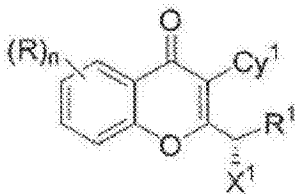
所述方法包括：

(a) 在碱存在下用卤化磷或甲磺酰基卤处理式 (IB) 化合物，



IB

以得到式 (8b) 化合物：



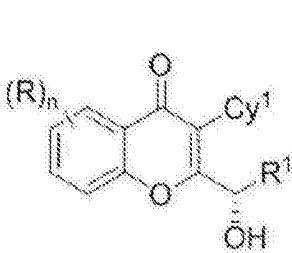
8b

其中 X^1 为卤素或-O-甲磺酰基；以及

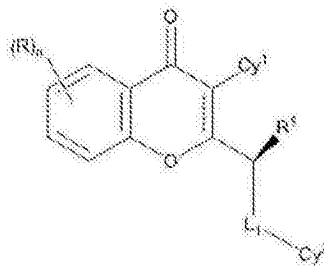
(b) 使所述式 (8b) 化合物与 Cy^2-H 在碱存在下反应，以得到所需式 (III) 化合物或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药；以及

(c) 任选地将所述式 (III) 化合物转化成所述化合物的盐。

5. 式 (IB) 化合物用于制备式 (IV) 的PI3K抑制剂或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药，或其药学上可接受的盐的用途：



IB



(IV)

其中

每次出现的R独立地选自氢、羟基、卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环基；

R^1 为经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基；

Cy¹为单环基团,其选自经取代或未经取代的芳基;

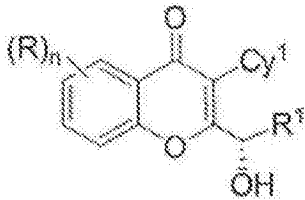
Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

L₁为NH;并且

n为0、1、2、3或4。

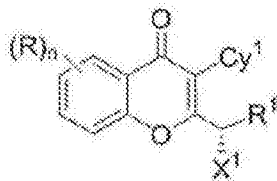
6. 一种用于制备如权利要求5所述的式(IV)的P13K抑制剂的方法,其包括:

(d) 在碱存在下用卤化磷或甲磺酰基卤处理式(IIb)化合物:



IIb

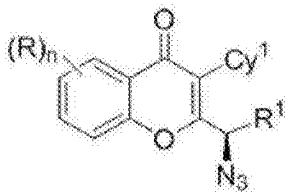
以得到式(8b)化合物:



8b

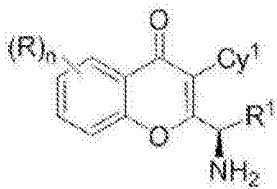
其中X¹为卤素或-O-甲磺酰基;

(e) 将所述式(8b)化合物转化以得到式(9b)化合物:



9b

(f) 将所述式(9b)化合物转化以得到式(10b)化合物:

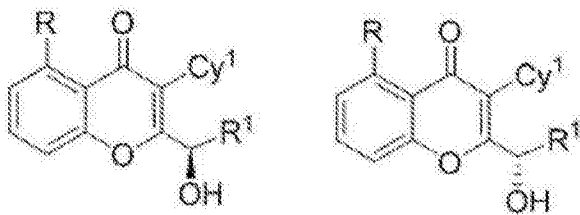


10b

(g) 使所述式(10b)化合物与其中L_g为离去基的式Cy²-L_g的化合物在碱存在下偶合,以得到所需式(IV)化合物;以及

(h) 任选地将所述式(IV)化合物转化成所述化合物的盐。

7. 一种式(IA-II)或(IIb-IIc)化合物:



IA-II 或 IB-II

或其盐，

其中

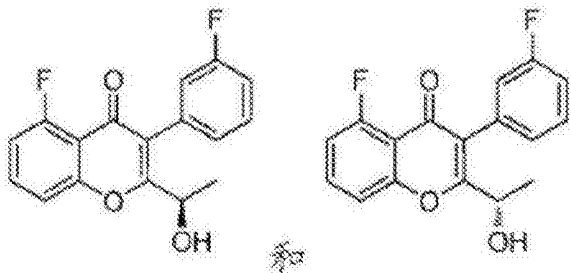
每次出现的R独立地选自氢、羟基、卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、或经取代或未经取代的杂环基；

R¹为经取代或未经取代的C₁₋₆烷基；

Cy¹为单环基团，其选自经取代或未经取代的芳基；并且

n为选自0、1、2、3或4的整数，

其中所述化合物不选自



或其盐。

8. 如权利要求7所述的化合物，其中R为烷基或卤素。

9. 如权利要求7或8所述的化合物，其中R为氯、氟或甲基。

10. 如权利要求7至9中任一项所述的化合物，其中Cy¹为单环基团，其选自经取代或未经取代的芳基。

11. 如权利要求10所述的化合物，其中Cy¹选自

12. 如权利要求7至11中任一项所述的化合物，其中R¹为甲基或乙基。

13. 如权利要求7至12所述的化合物，其中n为1。

制备光学纯2-(1-羟基-烷基)-色烯-4-酮衍生物的方法以及 其制药用途

[0001] 本申请是申请日为2013年5月3日、申请号为“201380023361.1”、发明名称为“用于制备光学纯的并且任选地经取代的2-(1-羟基-烷基)-色烯-4-酮衍生物的新型方法以及其在制备药物中的用途”的中国专利申请的分案申请,原申请是国际申请PCT/IB2013/053544的中国国家阶段申请。

[0002] 优先权

[0003] 本申请要求2012年5月4日提交的印度临时专利申请号1737/CHE/2012和2012年7月16日提交的美国临时专利申请号61/671,956的权益,其各自以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0004] 本发明涉及适用作药物中间体的化合物、用于制备所述中间体的方法、在所述方法中使用的中间体以及所述中间体在制备药物中的用途。具体地说,本发明涉及对映体纯的任选地经取代的2-(1-羟基-烷基)-色烯-4-酮衍生物、用于制备所述醇衍生物的方法以及其在制备药物中的用途。

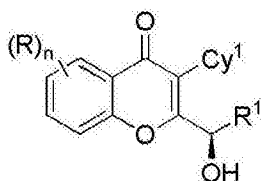
背景技术

[0005] 国际公布号W0 2011/055215、国际公布号W02012151525A1、美国公布号2011/0118257、美国公布号2012/0289496、2011年5月4日提交的印度临时专利申请号1542/CHE/2011以及2012年1月9日提交的81/CHE/2012(出于所有目的,其全部以引用的方式整体并入本文中)总体上公开了作为PI3K抑制剂的2,3二取代的-4H-色烯-4-酮化合物,其适用于治疗、预防和/或改善激酶介导的疾病或病症。

发明内容

[0006] 本发明人已经研发了一种用于制备任选地经取代的2-(1-羟基-烷基)-色烯-4-酮衍生物(包括2-(1-羟基-烷基)、6-经取代的4H-色烯-4-酮化合物)的改进的方法,所述衍生物可用于制备2,3二取代的-4H-色烯-4-酮化合物。所述方法特别适用于制备对映体纯的任选地经取代的2-(1-羟基-烷基)-色烯-4-酮衍生物。所述方法为对映体选自性的并且适合用于大规模生产,具有高产率,使用无危险的试剂,并且产生较少废物。

[0007] 本发明提供用于制备式(IA)化合物的方法



[0008]

IA

[0009] 其中

[0010] 每次出现的R独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、经取代或未经取代的烷

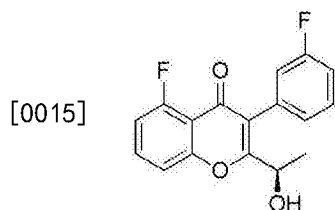
基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的杂环基烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xCONR^xR^y$ 、 $-N(R^x)SOR^x$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y-$ 、 $-NR^xC(S)R^y-NR^xC(S)NR^xR^y$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-OR^xC(O)OR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xC(O)R^y$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 以及 $-ONO_2$ ，其中每次出现的 R^x 、 R^y 以及 R^z 独立地为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环，或经取代或未经取代的氨基，或者(i) R^x 和 R^y 中的任何两个在结合至共用原子时，接合以形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-14元环，其可任选地包含可相同或不同并且选自O、NR^z或S的杂原子；或(ii) R^x 和 R^y 中的任何两个在结合至共用原子时，接合以形成氧代(=O)、硫代(=S)或亚氨基(=NR^f) (其中R^f为氢或经取代或未经取代的烷基)；

[0011] R^1 为经取代或未经取代的C₁₋₆烷基；

[0012] Cy^1 为选自以下的基团(例如单环或二环基团)：经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基；以及

[0013] n为选自0、1、2、3或4的整数。

[0014] 在一个实施方案中，所述化合物不选自

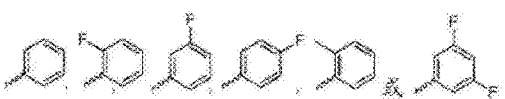


[0016] 或其盐。

[0017] 进一步优选的是式(IA)的化合物，其中R为烷基(例如C₁₋₄烷基，如甲基或乙基)或卤素。

[0018] 进一步优选的是式(IA)的化合物，其中R为氯、氟或甲基。

[0019] 进一步优选的是式(IA)的化合物，其中 Cy^1 为单环基团，其选自经取代或未经取代的芳基。

[0020] 进一步优选的是式(IA)的化合物，其中 Cy^1 选自 

[0021] 进一步优选的是式(IA)的化合物，其中 R^1 为甲基或乙基。

[0022] 进一步优选的是式(IA)的化合物，其中n为1。

[0023] 另一实施方案为选自以下的化合物：

- [0024] 1. (R)-6-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮
 [0025] 2. (R)-2-(1-羟基乙基)-5-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮
 [0026] 3. (R)-6-氟-2-(1-羟基乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮
 [0027] 4. (R)-2-(1-羟基乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮
 [0028] 5. (R)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基丙基)-4H-色烯-4-酮
 [0029] 6. (R)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮
 [0030] 7. (S)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮;
 [0031] 表1

	实例 1	实例 2	实例 3	实例 4
[0032]				
	实例 5	实例 6	实例 7	
[0033]				

[0034] 一个实施方案为一种用于制备式 (IA) 化合物的方法,其包括:

[0035] (a) 用式 (A) 化合物 (其中 R^1 如以上所定义并且Pg为保护基 (如苄基)) 处理式 (6) 化合物 (其中R、n以及 Cy^1 如以上所定义)



[0037] (b) 对步骤 (a) 中形成的所述化合物进行脱保护,以获得式 (IA) 化合物,并且任选地将其转化成其盐。

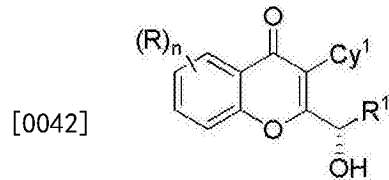
[0038] 在另一实施方案中,式 (6) 化合物与式A化合物的反应在适合的偶合剂存在下进行,所述偶合剂如HATU ((2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、HBTU (O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟磷酸盐)、TBTU (O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)、COMU (吗啉鎓,4-[[[(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基)氨基]草酰基](二甲基氨基)亚甲基]-六氟磷酸盐)、TOTU ((O-[(乙氧基羰基)氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)、HCTU ((2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、TCTU (O-(6-氯-1-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)、TATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)、TSTU

(O-(N-丁二酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)、TDBTU(N,N,N',N'-四甲基-O-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)脲鎓四氟硼酸盐)或任何其它适合的偶合剂或任何以上各物的任何组合。

[0039] 进一步优选的是,其中式(6)化合物与式A化合物的反应在HATU、HBTU、TBTU或COMU存在下进行。

[0040] 进一步优选的是,其中式(6)化合物与式A化合物的反应在HATU存在下进行。

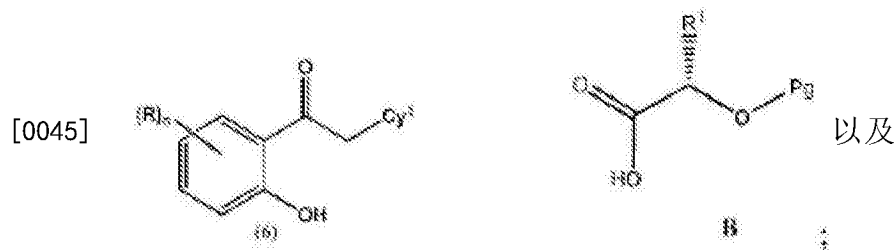
[0041] 另一个实施方案为一种用于制备式(1B)化合物的方法



1B

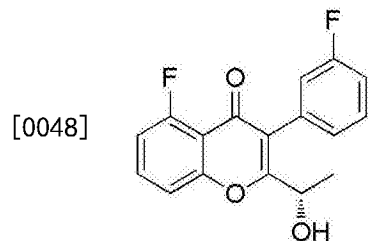
[0043] 其中所有变量如以上所定义,所述方法包括以下步骤

[0044] (a) 用式(B)化合物(其中R¹如以上所定义并且Pg为保护基(如苄基))处理式(6)化合物(其中R、n以及Cy¹如以上所定义)



[0046] (b) 对步骤(a)中形成的所述化合物进行脱保护,以获得式(1B)化合物。

[0047] 在一个实施方案中,所述化合物不选自



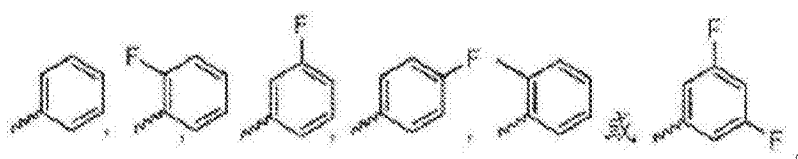
[0049] 或其盐。

[0050] 进一步优选的是式(1B)的化合物,其中R为烷基(例如C₁-C₄烷基,如甲基或乙基)或卤素。

[0051] 进一步优选的是式(1B)的化合物,其中R为氯、氟或甲基。

[0052] 进一步优选的是式(1B)的化合物,其中Cy¹为单环基团,其选自经取代或未经取代的芳基。

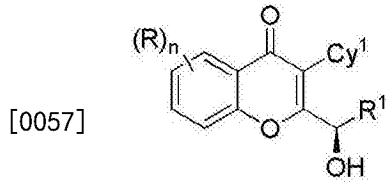
[0053] 进一步优选的是式(1B)的化合物,其中Cy¹选自



[0054] 进一步优选的是式 (IB) 的化合物, 其中 R^1 为甲基或乙基。

[0055] 进一步优选的是式 (IB) 的化合物, 其中 n 为 1。

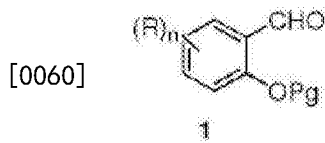
[0056] 另一实施方案为一种用于制备式 (IA) 化合物的方法



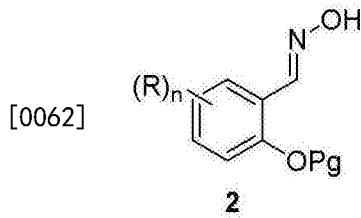
IA

[0058] 其中所有变量如以上所定义, 所述方法包括以下步骤

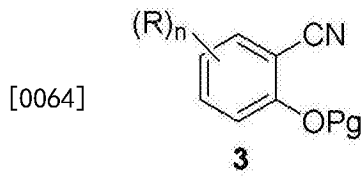
[0059] (a) 将式 (1) 化合物:



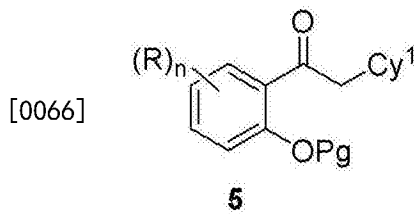
[0061] 其中 R 和 n 如以上所定义并且 Pg 为保护基, 转化成为式 (2) 化合物



[0063] (b) 将式 (2) 化合物转化成式 (3) 化合物

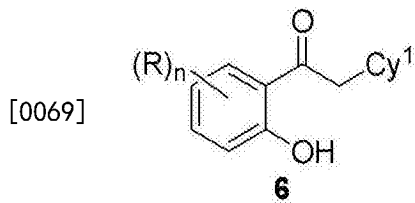


[0065] (c) 将所述式 (3) 化合物转化为式 (5) 化合物:

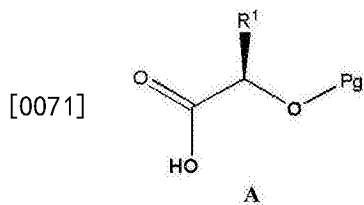


[0067] 其中 R 、 n 、 Cy^1 以及 Pg 如以上所定义;

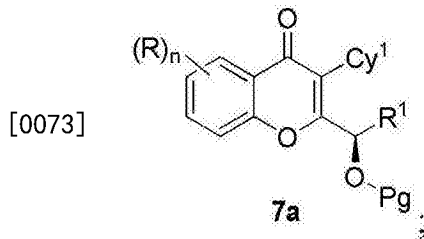
[0068] (d) 所述式 (5) 化合物的脱保护, 以得到式 (6) 化合物



[0070] (e) 使式 (6) 化合物与式 (A) 化合物反应:



[0072] 以得到式 (7a) 化合物



[0074] (f) 所述式 (7a) 化合物的脱保护, 以得到所述所需式 (IA) 化合物; 以及

[0075] (g) 任选地, 将所述式 (IA) 化合物转化成所述化合物的盐。

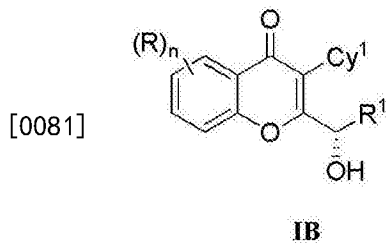
[0076] 可通过在碱存在下用羟胺或其盐 (如 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$) 处理式 (1) 化合物将式 (1) 化合物转化成式 (2) 化合物。可通过用 $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑 (CDI) 处理式 (2) 化合物获得式 (3) 化合物。可通过用式 (4a) 的格林纳 (Grignard) 试剂处理式 (3) 化合物将式 (3) 化合物转化成式 (5) 化合物:

[0077] $\text{Cy}^1\text{-CH}_2\text{-MgX}$

[0078] 4a

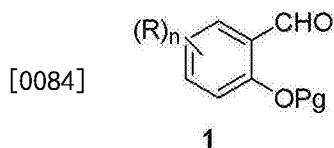
[0079] 其中 X 为卤素并且 Cy^1 如以上所定义。

[0080] 另一实施方案为一种用于制备式 (IB) 化合物的方法

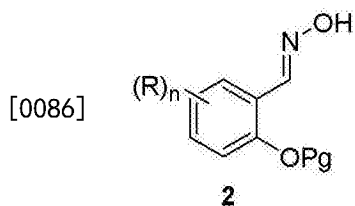


[0082] 其中所有变量如以上所定义, 所述方法包括以下步骤

[0083] (a) 将式 (1) 化合物

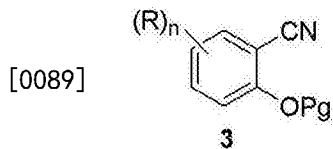


[0085] 转化成式 (2) 化合物



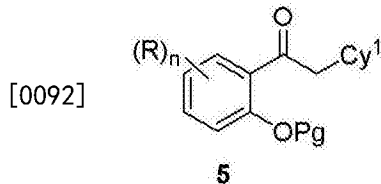
[0087] 其中 R 和 n 如以上所定义并且 Pg 为保护基 (例如, 通过使式 (1) 化合物与羟胺或其盐 (如 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$) 在碱存在下反应);

[0088] (b) 将式 (2) 化合物转化成式 (3) 化合物



[0090] (例如, 通过用N,N'-羰基二咪唑 (CDI) 处理式 (2) 化合物);

[0091] (c) 将式 (3) 化合物转化成式 (5) 化合物



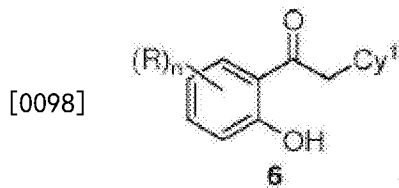
[0093] 其中R、n、Cy¹以及Pg如以上所述 (例如通过用式 (4a) 的格林纳试剂处理式 (3) 化合物

[0094] Cy¹-CH₂-MgX

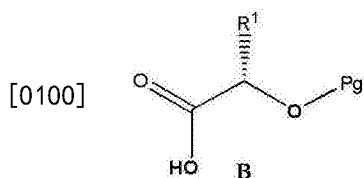
[0095] 4a

[0096] 其中X为卤素并且Cy¹如以上所定义);

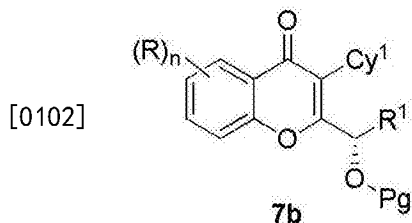
[0097] (d) 式 (5) 化合物的脱保护, 以得到式 (6) 化合物



[0099] (e) 使式 (6) 化合物与式 (B) 化合物



[0101] 反应以得到式 (7b) 化合物



[0103] (f) 式 (7b) 化合物的脱保护以得到所述所需的式 (IB) 化合物, 其中所有变量 (R、R¹、n以及Cy¹) 如以上相对于式 (IA) 所述; 以及

[0104] (g) 任选地, 将式 (IB) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0105] 在另一实施方案中, 式 (6) 化合物与式B化合物的反应在适合的偶合剂存在下进行, 所述偶合剂如HATU ((2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、HBTU (O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟-磷酸盐)、TBTU (O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)、COMU (吗啉鎓, 4-[[[(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代

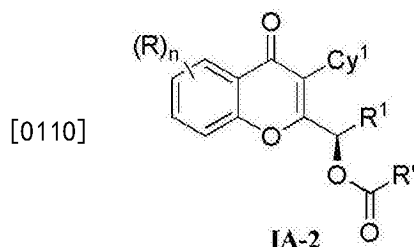
亚乙基)氨基]草酰基](二甲基氨基)亚甲基]-六氟磷酸盐)、TOTU((O-[(乙氧基羰基)氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐)、HCTU((2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐)、TCTU(O-(6-氯-1-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐)、TATU(O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐)、TSTU(O-(N-丁二酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐)、TDBTU(N,N,N',N'-四甲基-O-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)脒鎓四氟硼酸盐)或任何其它适合的偶合剂或任何以上各物的任何组合。

[0106] 进一步优选的是,其中式(6)化合物与式B化合物的反应在HATU、HBTU、TBTU或COMU存在下进行。

[0107] 进一步优选的是,其中式(6)化合物与式B化合物的反应在HATU存在下进行。

[0108] 另一个实施方案为一种用于将式(IA)化合物反转以得到式(IB)化合物的方法,其包括以下步骤

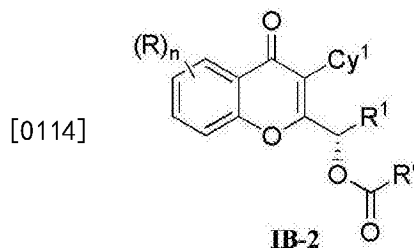
[0109] (a) 使式(IA)化合物与R'-COOH(其中R'选自经取代或未经取代的烷基或经取代或未经取代的芳基)反应,以提供式IA-2化合物



[0111] (b) 在极性溶剂中用适合的碱处理所述式(IA-2)化合物以得到式(IB)化合物。

[0112] 另一实施方案为一种用于将式(IB)化合物反转以得到式(IA)化合物的方法,其包括以下步骤

[0113] (a) 使式(IB)化合物与R'-COOH(其中R'选自经取代或未经取代的烷基或经取代或未经取代的芳基)反应,以提供式IB-2化合物

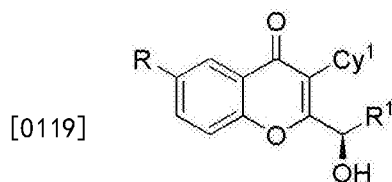


[0115] (b) 在极性溶剂中用适合的碱处理所述式(IB-2)化合物以得到式(IA)化合物。

[0116] 进一步优选的是,其中R'为4-氯苯基。

[0117] 进一步优选的是,其中所述碱选自无机碱如K₂CO₃、Na₂CO₃或CsCO₃,并且所使用的极性溶剂为选自甲醇或乙醇的适合的醇。

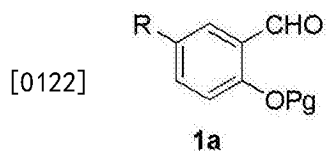
[0118] 另一实施方案为一种用于制备式(IA-I)化合物的方法



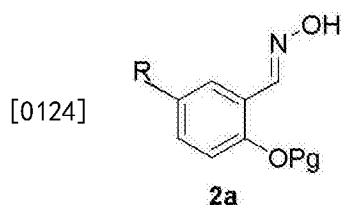
IA-I

[0120] 其中所有变量如以上所定义,所述方法包括以下步骤

[0121] (a) 将式 (1a) 化合物

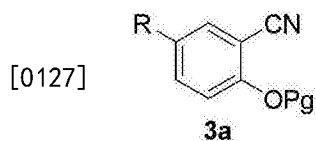


[0123] 转化为式 (2a) 化合物



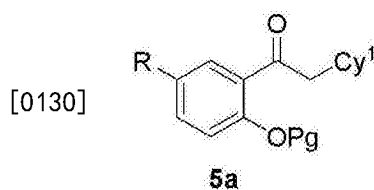
[0125] 其中R和n如以上所定义并且Pg为保护基(例如,使式(1a)化合物与羟胺或其盐(如NH₂OH·HCl)在碱存在下反应);

[0126] (b) 将式 (2a) 化合物转化成式 (3a) 化合物



[0128] (例如,通过用N,N'-羰基二咪唑(CDI)处理式(2a)化合物);

[0129] (c) 将式 (3a) 化合物转化成式 (5a) 化合物



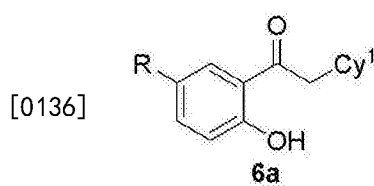
[0131] (例如通过用式 (4a) 的格林纳试剂处理式 (3a) 化合物

[0132] Cy¹-CH₂-MgX

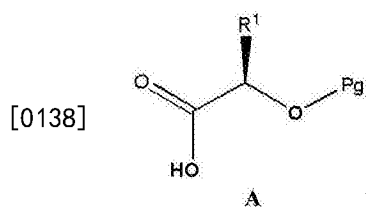
[0133] 4a

[0134] 其中X为卤素并且Cy¹如以上所定义);

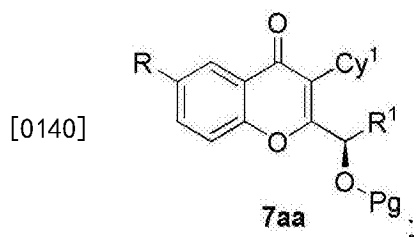
[0135] (d) 式 (5a) 化合物的脱保护,以得到式 (6a) 化合物



[0137] (e) 使式 (6a) 化合物与式 (A) 化合物



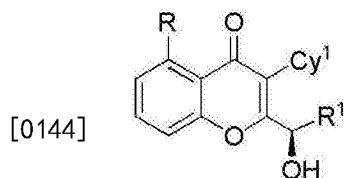
[0139] 反应以得到式式 (7aa) 化合物



[0141] (f) 式 (7aa) 化合物的脱保护以得到所述所需的式 (IA-I) 化合物, 其中所有变量 (R、R¹、n 以及 Cy¹) 如以上相对于式 (IA) 所述; 以及

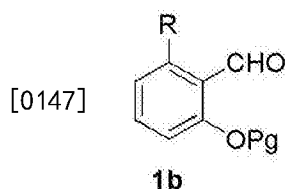
[0142] (g) 任选地, 将式 (IA-I) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0143] 另一实施方案为一种用于制备式 (IA-II) 化合物的方法

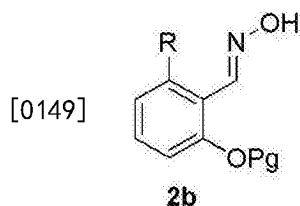


[0145] 其中所有变量如以上所定义, 所述方法包括以下步骤

[0146] (a) 将式 (1b) 化合物:

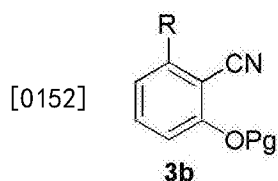


[0148] 其中 R 如以上所定义并且 Pg 为保护基, 转化为式 (2b) 化合物



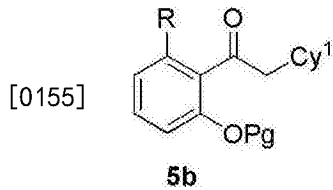
[0150] (例如, 通过使式 (1a) 化合物与羟胺或其盐 (如 NH₂OH · HCl) 在碱存在下反应);

[0151] (b) 将式 (2b) 化合物转化成式 (3b) 化合物



[0153] (例如, 通过用 N,N'-羰基二咪唑 (CDI) 处理式 (2b) 化合物);

[0154] (c) 将式 (3b) 化合物转化成式 (5b) 化合物



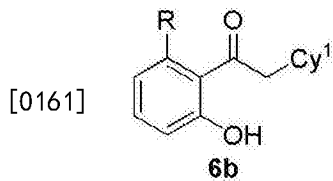
[0156] (例如,用式 (4a) 的格林纳试剂处理式 (3b) 化合物

[0157] $\text{Cy}^1\text{-CH}_2\text{-MgX}$

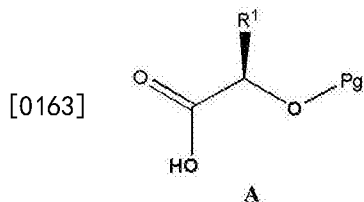
[0158] 4a

[0159] 其中X为卤素并且 Cy^1 如以上所定义);

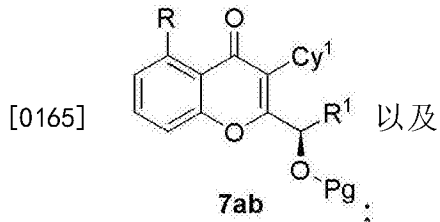
[0160] (d) 式 (5b) 化合物的脱保护,以得到式 (6b) 化合物



[0162] (e) 使式 (6b) 化合物与式 (A) 化合物



[0164] 反应以得到式 (7ab) 化合物:

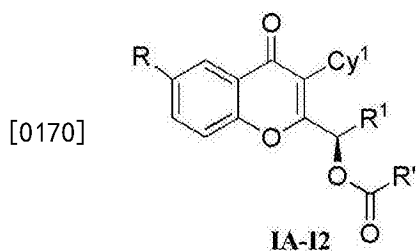


[0166] (f) 式 (7ab) 化合物的脱保护以得到所述所需的式 (IA-II) 化合物,其中所有变量 (R、 R^1 、n以及 Cy^1) 如以上相对于式 (IA) 所述;以及

[0167] (g) 任选地,将式 (IA-II) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0168] 另一实施方案为一种用于将式 (IA-I) 化合物反转以得到式 (IB-I) 化合物 (以下所示) 的方法,所述方法包括以下步骤

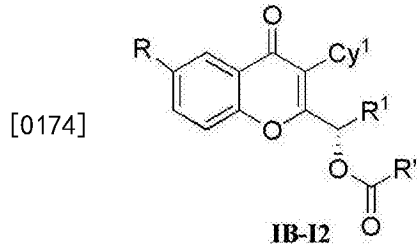
[0169] (a) 使式 (IA-I) 化合物与 $\text{R}'\text{-COOH}$ (其中 R' 选自经取代或未经取代的烷基或经取代或未经取代的芳基) 反应,以提供式 (IA-I2) 化合物



[0171] (b) 在极性溶剂中用适合的碱处理所述式 (IA-I2) 化合物以得到式 (IB-I) 化合物。

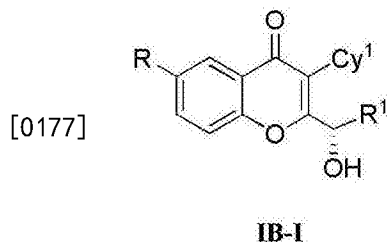
[0172] 另一实施方案为一种用于将式 (IB-I) 化合物反转以得到式 (IA-I) 化合物的方法，其包括以下步骤：

[0173] (a) 使式 (IB-I) 化合物与 $R'-COOH$ (其中 R' 选自经取代或未经取代的烷基或经取代或未经取代的芳基) 反应，以提供式 (IB-I2) 化合物：



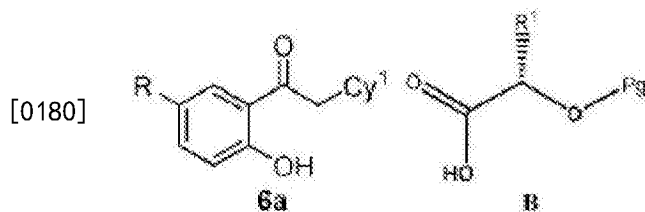
[0175] (b) 在极性溶剂中用适合的碱处理所述式 (IB-I2) 化合物以得到式 (IA-I) 化合物。

[0176] 另一实施方案为一种用于制备式 (IB-I) 化合物的方法：

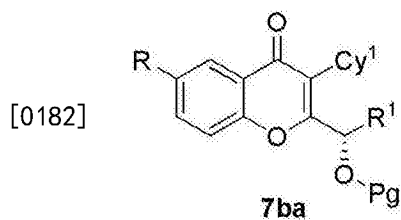


[0178] 其中所有变量如以上所定义，所述方法包括以下步骤：

[0179] (a) 使式 (6a) 化合物与式 (B) 化合物反应：



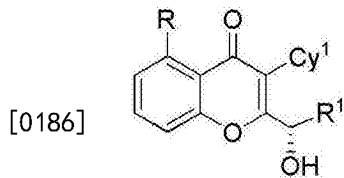
[0181] 以得到式 (7ba) 化合物：



[0183] (b) 式 (7ba) 化合物的脱保护，以得到所述所需的式 (IB-I) 化合物，其中所有变量 (R 、 R^1 、 n 以及 Cy^1) 如以上相对于式 (IA) 所述；以及

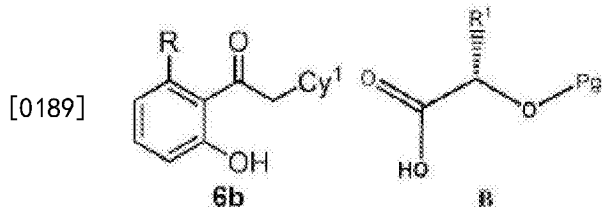
[0184] (c) 任选地，将式 (IB-I) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0185] 另一实施方案为一种用于制备式 (IB-II) 化合物的方法：

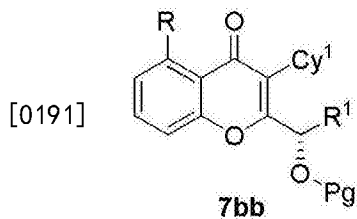
**IB-II**

[0187] 其中所有变量如以上所定义,所述方法包括以下步骤:

[0188] (a) 使式 (6b) 化合物与式 (B) 化合物反应:



[0190] 以得到式 (7bb) 化合物:

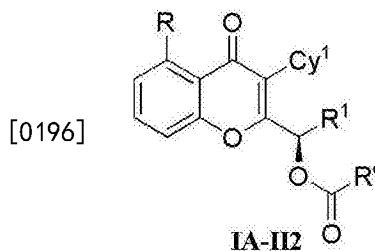


[0192] (b) 式 (7bb) 化合物的脱保护,以得到所述所需的式 (IB-II) 化合物,其中所有变量 (R、R¹、n 以及 Cy¹) 如以上相对于式 (IA) 所述;以及

[0193] (c) 任选地,将式 (IB-II) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0194] 另一实施方案为一种用于将式 (IA-II) 化合物反转以得到式 (IB-II) 化合物的方法,其包括以下步骤:

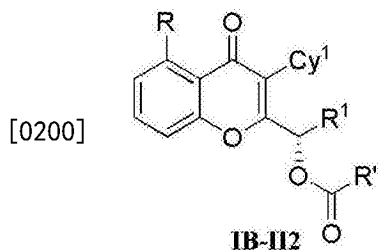
[0195] (a) 使式 (IA-II) 化合物与 R' -COOH (其中 R' 选自经取代或未经取代的烷基或经取代或未经取代的芳基) 反应,以提供式 IA-II2 化合物:



[0197] (b) 在极性溶剂中用适合的碱处理所述式 (IA-II2) 化合物以得到式 (IB-II) 化合物。

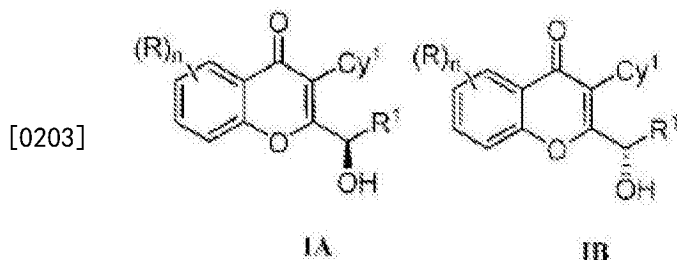
[0198] 另一实施方案为一种用于将式 (IB-II) 化合物反转以得到式 (IA-II) 化合物的方法,其包括以下步骤:

[0199] (a) 使式 (IB-II) 化合物与 R' -COOH (其中 R' 选自经取代或未经取代的烷基或经取代或未经取代的芳基) 反应,以提供式 IB-II2 化合物:



[0201] (b) 在极性溶剂中用适合的碱处理所述式 (IB-II2) 化合物以得到式 (IA-II) 化合物。

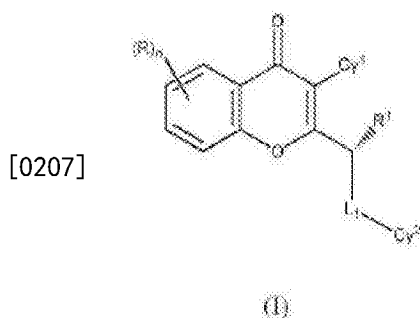
[0202] 另一实施方案为式 (IA) 或 (IB) 化合物：



[0204] 或其盐，其中变量R、n、Cy¹以及R¹如以上所定义。

[0205] 在一个实施方案中，式 (IA) 或 (IB) 化合物具有至少75%、90%、95%、97%或98%的对映体过量 (EE)。

[0206] 另一实施方案为式 (IA) 化合物或本文描述的任何其它中间体用于制备式 (I) 的PI3K抑制剂：



[0208] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药或其药学上可接受的盐的用途，其中

[0209] 变量R、n、Cy¹以及R¹如以上所定义；

[0210] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基；

[0211] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-或-C(=Y)-；

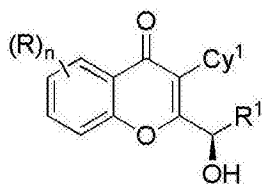
[0212] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同，并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、-NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基，或(C₁₋₆)烷氧基)以及-OR^c(其中R^c为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)，或当R^a和R^b直接结合至共用原子时，它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括R^a和R^b直接结合的所述共用原子)，其可任选地包含一个或多个可相同或不同并且选自O、NR^d(其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子；

[0213] Y选自O、S以及NR^a；以及

[0214] q为0、1或2。

[0215] 式(I)化合物可通过以下来制备：

[0216] (a) 用Cy²-H(例如通过光延(Mitsunobu)反应)处理式(IA)化合物：



[0217]

IA

[0218] 以得到所述所需的式(I)化合物或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药或其药学上可接受的盐,其中

[0219] R、R¹、n以及Cy¹如以上相对于式(IA)所述。

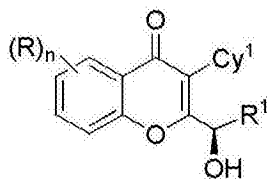
[0220] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基；以及

[0221] L₁不存在；以及

[0222] (b) 任选地将式(I)化合物转化成所述化合物的盐。

[0223] 式(I)化合物还可通过以下来制备：

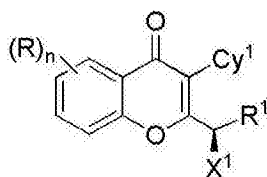
[0224] (a) 在碱存在下用卤化磷或甲磺酰基氯(或其它甲磺酰基卤)处理式(IA)化合物：



[0225]

IA

[0226] 以得到式(8a)化合物：



[0227]

8a

[0228] 其中X¹为卤素或-O-甲磺酰基(即-O-SO₂CH₃)；以及

[0229] (b) 使式(8a)化合物与Cy²-H在碱存在下反应以得到所述所需的式(I)化合物或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,其中

[0230] R、R¹、n以及Cy¹如以上相对于式(IA)所述；

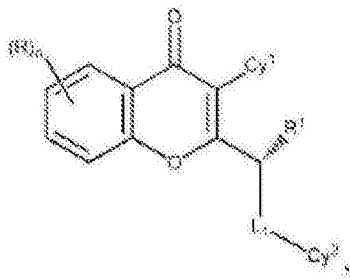
[0231] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基；以及

[0232] L₁不存在；以及

[0233] (c) 任选地将式(I)化合物转化成所述化合物的盐。

[0234] 所提供的另一实施方案为式(IA)化合物用于制备式(II)的PI3K抑制剂：

[0235]



(II)

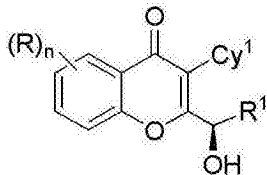
[0236] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药的用途,其中

[0237] R、R¹、n以及Cy¹如以上相对于式 (IA) 所述;[0238] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;以及[0239] L₁为NH。

[0240] 式 (II) 化合物可通过以下来制备:

[0241] (a) 在碱存在下用卤化磷或甲磺酰基氯 (或其它甲磺酰基卤) 处理式 (IA) 化合物:

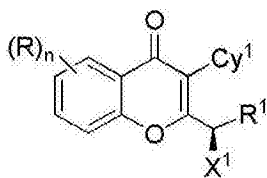
[0242]



IA

[0243] 以得到式 (8a) 化合物:

[0244]

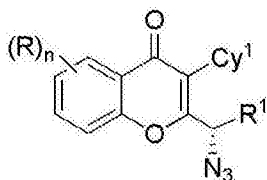


8a

[0245] 其中X¹为卤素或-O-甲磺酰基;

[0246] (b) 将式 (8a) 化合物转化以得到式 (9a) 化合物:

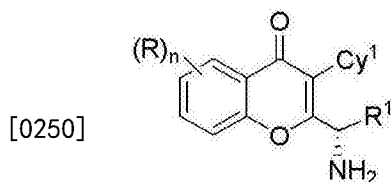
[0247]



9a

[0248] (例如通过用叠氮化钠处理式 (8a) 化合物);

[0249] (c) 将式 (9a) 化合物转化以得到式 (10a) 化合物:



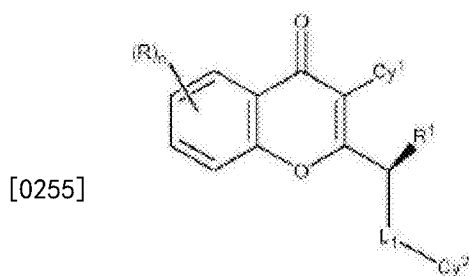
10a

[0251] (例如,通过用三苯基膦处理式(8a)化合物);

[0252] (d) 使式(10a)化合物与其中Lg为离去基的式Cy²-Lg的化合物在碱存在下偶合,以得到所述所需式(II)化合物;以及

[0253] (e) 任选地将式(II)化合物转化成所述化合物的盐。

[0254] 另一实施方案为式(1B)化合物或本文描述的任何其它中间体用于制备式(III)的PI3K抑制剂:



(III)

[0256] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药或其药学上可接受的盐的用途,其中

[0257] 变量R、n、Cy¹以及R¹如以上所定义;

[0258] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

[0259] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-或-C(=Y)-;

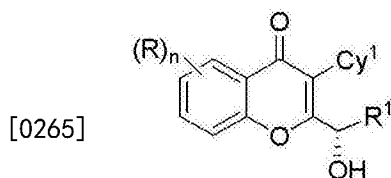
[0260] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同,并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、-NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基,或(C₁₋₆)烷氧基)以及-OR^c(其中R^c为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基),或当R^a和R^b直接结合至共用原子时,它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括R^a和R^b直接结合的所述共用原子),其可任选地包含一个或多个可相同或不同并且选自O、NR^d(其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[0261] Y选自O、S以及NR^a;以及

[0262] q为0、1或2。

[0263] 式(III)化合物可通过以下来制备:

[0264] (a) 用Cy²-H(例如通过光延反应)处理式(1B)化合物:

**IB**

[0266] 以得到所述所需的式 (III) 化合物或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药或其药学上可接受的盐,其中

[0267] R、R¹、n以及Cy¹如以上相对于式 (IB) 所述;

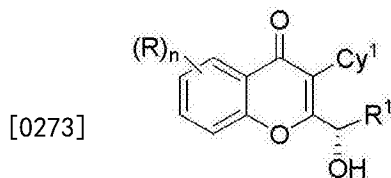
[0268] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;以及

[0269] L₁不存在;以及

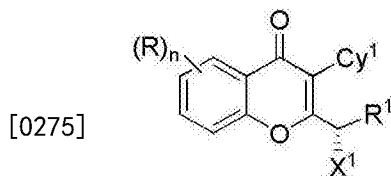
[0270] (b) 任选地,将式 (III) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0271] 式 (III) 化合物还可通过以下来制备:

[0272] (a) 在碱存在下用卤化磷或甲磺酰基氯 (或其它甲磺酰基卤) 处理式 (IB) 化合物:

**IB**

[0274] 以得到式 (8b) 化合物:

**8b**

[0276] 其中X¹为卤素或-O-甲磺酰基 (即-O-SO₂CH₃);以及

[0277] (b) 使式 (8b) 化合物与Cy²-H在碱存在下反应以得到所述所需的式 (III) 化合物或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药或其药学上可接受的盐,其中

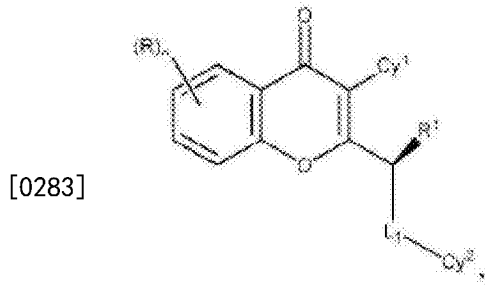
[0278] R、R¹、n以及Cy¹如以上相对于式 (IB) 所述;

[0279] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;以及

[0280] L₁不存在;以及

[0281] (c) 任选地将式 (III) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0282] 所提供的另一实施方案为式 (IB) 化合物用于制备式 (IV) 的PI3K抑制剂:



(IV)

[0284] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药或其药学上可接受的盐的用途,其中

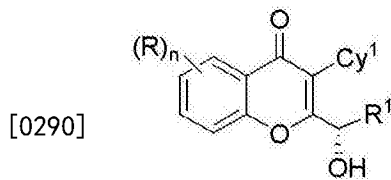
[0285] R、R¹、n以及Cy¹如以上相对于式 (IB) 所述;

[0286] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;以及

[0287] L₁为NH。

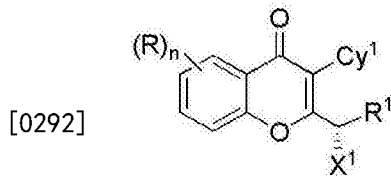
[0288] 式 (IV) 化合物可通过以下来制备:

[0289] (a) 在碱存在下用卤化磷或甲磺酰基氯 (或其它甲磺酰基卤) 处理式 (IB) 化合物:



IB

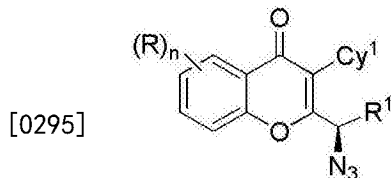
[0291] 以得到式 (8b) 化合物:



8b

[0293] 其中X¹为卤素或-O-甲磺酰基;

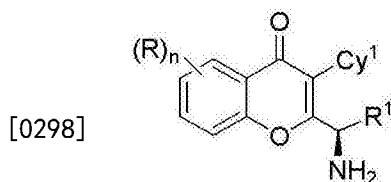
[0294] (b) 将式 (8b) 化合物转化以得到式 (9b) 化合物:



9b

[0296] (例如通过用叠氮化钠处理式 (8b) 化合物);

[0297] (c) 将式 (9b) 化合物转化以得到式 (10b) 化合物:



10b

[0299] (例如,通过用三苯基膦处理式(8b)化合物);

[0300] (d) 使式(10b)化合物与其中Lg为离去基的式Cy²-Lg的化合物在碱存在下偶合,以得到所述所需式(IV)化合物;以及

[0301] (e) 任选地将式(IV)化合物转化成所述化合物的盐。

[0302] 在一个优选实施方案中,在N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲胺鎓六氟磷酸盐N-氧化物(HATU)存在下进行式6化合物与式A或B化合物的偶合反应。

[0303] 保护基,如式7a、7b、7aa、7ab、7ba以及7bb化合物上的那些,可通过使用适合的脱保护剂来去除,所述脱保护剂如氯化铝、三溴化硼或上述各物的任何组合。任选地,脱保护可使用其它适合的脱保护剂进行,包括使用氢化用于脱保护。

[0304] 另一实施方案为一种组合物(例如药物组合物),其包含:(a)式(I)或(II)的PI3K抑制剂或其盐;以及(b)式(IA)或(IB)化合物或其盐。在一个实施方案中,所述组合物包含基于组分(a)和(b)的总量,至少约99.5重量%的PI3K抑制剂,和量达至0.5重量%的式(IA)或(IB)化合物。在另一实施方案中,所述组合物含量达至0.2重量%或0.1重量%的式(IA)或(IB)化合物。药物组合物可例如为片剂或胶囊。

具体实施方式

[0305] 如本文所用,除非另外指出,以下定义应适用。进一步地,本文定义的许多基团可被任选地取代。定义中列出的取代基为示例性不得视为限制说明书其它地方定义的取代基。

[0306] 术语“烷基”指仅由碳和氢原子组成,不含不饱和度,具有1-8个碳原子并且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链烃链基团,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基和1,1-二甲基乙基(叔丁基)。

[0307] 术语“烯基”指含有碳-碳双键,可为具有2至约10个碳原子的直链或支链的脂肪族烃基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。

[0308] 术语“炔基”指具有至少一个碳-碳三键并且具有2至多达12个范围内的碳原子的直链或支链烃基(目前优选具有在2至多达10个范围内的碳原子的基团),例如乙炔基、丙炔基和丁炔基。

[0309] 术语“烷氧基”指如以上所定义的通过氧键与分子的其余部分连接的烷基、环烷基,或环烷基烷基。术语“经取代的烷氧基”指烷基组成部分经取代的烷氧基(即,-O-(经取代的烷基)),其中术语“经取代的烷基”和以上对“烷基”定义的相同。例如“烷氧基”指基团-O-烷基,包括通过氧原子与母体结构连接的1-8个碳原子的直链、支链、环状构型及其组合。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基和环己氧基。

[0310] 术语“环烷基”指3至约12个碳原子的非芳香族单环或多环环系,如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。多环环烷基的实例包括全氢萘基、金刚烷基和降茛基、桥环基团和螺双环基团,例如螺(4,4)壬-2-基。

[0311] 术语“环烷基烷基”指含有在3至多达约8个范围内直接与烷基连接的碳原子,然后与主体结构在来自烷基的引起产生稳定结构的任何碳处连接的含环基团,例如环丙基甲基、环丁基乙基和环戊基乙基。

[0312] 术语“环烯基”指含有在3至多达约8个范围内的碳原子,具有至少一个碳-碳双键的含环基团,如环丙烯基、环丁烯基和环戊烯基。术语“环烯基烷基”指直接与烷基连接,然后与主体结构在来自烷基的引起产生稳定结构的任何碳处连接的环烯基。

[0313] 术语“芳基”指具有在6至多达20个范围内的碳原子的芳香族基团,例如苯基、萘基、四氢萘基、茛满基和联苯基。

[0314] 术语“芳基烷基”指如以上定义的直接与以上定义的烷基键合的芳基,例如-CH₂C₆H₅和-C₂H₅C₆H₅。

[0315] 术语“杂环”指由碳原子和至少一个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的非芳香族3-15元环基团。为了本发明的目的,杂环基团可为单环、双环、三环或四环环系,所述环系可包括稠环、桥环或螺环环系,并且杂环基团中的氮、磷、碳、氧或硫原子可任选地氧化为各种氧化态。另外,氮原子可任选地季铵化。杂环基团可与主体结构在引起产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接。

[0316] 术语“杂环基”指如以上定义的杂环基团。杂环基环基团可与主体结构在引起产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接。

[0317] 术语“杂环基烷基”指如以上定义的直接与烷基键合的杂环基团。杂环基烷基可与主体结构在烷基中引起产生稳定结构的碳原子处连接。此类杂环烷基的实例包括但不限于二氧杂环己基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑基、吗啉基、八氢吡啶基、全氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。

[0318] 术语“杂芳基”指具有一个或多个选自N、O和S的杂原子作为环原子的任选地取代的5-14元芳环。杂芳基可为单环、双环或三环环系。此类“杂环”或“杂芳基”基团的实例包括但不限于噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、氮杂环丁烷基、吡啶基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、吡唑基、噌啉基、二氧杂环己基、吡啶基、喹啉基、全氢化氮杂卓基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹喔啉基、四唑基、四氢异喹啉基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂卓基、氮杂卓基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、哒嗪基、噁唑基、噁唑基、三唑基、茛满基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、八氢吡啶基、全氢异吡啶基、十氢异喹啉、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫杂吗啉基、硫杂吗啉基亚砷、硫杂吗啉基砷、二氧磷杂环戊烷基、噁二唑基、苯并二氢吡喃基和异苯

并二氢吡喃基。杂芳基环基团可与引起产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处的主体结构连接。术语“杂芳基”还包括经一个或多个氧化物取代基取代的环系，例如吡啶基N-氧化物。

[0319] 术语“杂芳基烷基”指如以上定义的直接与烷基键合的杂芳基环基团。杂芳基烷基可与主体结构在来自烷基的引起产生稳定结构的任何碳原子处连接。

[0320] 术语“杂环”指含有3-10个碳原子的环。

[0321] 除非另有说明，术语“经取代”指用以下任一取代基或任何组合进行的取代，所述取代基可相同或不同，并且独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的胍、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xCONR^yR^z$ 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-OR^xC(O)OR^y$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^x$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ ，以及 $-ONO_2$ ，其中以上每个基团中的 R^x 、 R^y 以及 R^z 可为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的氨基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环，或取代的杂环基烷基环，或 R^x 、 R^y 以及 R^z 中的任何两个可接合以形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环，其可任选地包含可相同或不同并且选自O、 NR^x （例如 R^x 可为氢或 C_{1-6} 烷基）或S的杂原子。本发明预想的取代或取代基组合优选为引起形成稳定或化学可行的化合物的取代或取代基组合。如本文所使用，术语稳定指当化合物或结构经受允许其生成、检测和优选其回收、纯化和并入药物组合物的条件时，大体上不变。上述“经取代”基团中的取代基不能进一步取代。例如，当“经取代烷基”上的取代基是“经取代芳基”时，“经取代芳基”上的取代基不能是“经取代烯基”。

[0322] 术语“卤基”、“卤化物”或可选地，“卤素”指氟、氯、溴或碘。术语“卤烷基”、“卤烯基”、“卤炔基”和“卤烷氧基”包括经一个或多个卤基取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构。例如，术语“氟烷基”和“氟烷氧基”包括其中卤素分别为氟的卤烷基和卤烷氧基。

[0323] 术语“保护基”或“Pg”指用于妨碍或保护特定官能团的取代基。化合物上的其它官能团可保持反应性。例如，“氨基保护基”是化合物中与氨基连接，妨碍或保护氨基官能团的取代基。适合的氨基保护基包括但不限于乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(CBz)和9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)。类似地，“羟基保护基”指妨碍或保护羟基官能团的羟基取代基。适合的羟基保护基包括但不限于乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基”指妨碍或保护羧基官能团的羧基取代基。适合的羧基保护基包括但不限于 $-CH_2CH_2SO_2Ph$ 、氰基乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯亚磺酰)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基和硝基乙基。保护基及其用途的一般性描述，见T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New

York, 1991。

[0324] 本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心,并且因此可产生可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-的对映异构体、非对映异构体和其它立体异构体形式。现有的化学实体、药物组合物和方法旨在包括所有此类可能的异构体,包括外消旋混合物,任选地为纯化形式和中间体混合物。例如,中间体混合物的非限制性实例包括比例为10:90、13:87、17:83、20:80或22:78的异构体混合物。可使用手性合成子或手性试剂制备光学活性(R)-和(S)-异构体,或使用常规技术拆分。当本文所述的化合物含有烯烃双键或其它几何不对称性中心时,并且除非另有说明,其目的是,所述化合物包括E和Z几何异构体。

[0325] 术语“互变异构体”指特征在于异构体形式相对易于平衡地相互转化的化合物。这些异构体旨在通过本发明转化。“互变异构体”是结构不同的通过互变异构相互转化的异构体。“互变异构”是异构化的一种形式并且包括视为酸碱化学子集的质子移变或质子移动互变异构。“质子移变互变异构”或“质子移动互变异构”涉及伴有键序变化的质子迁移,常常是单键与相邻双键互换。当互变异构可能时(例如,在溶液中),可达到互变异构体的化学平衡。互变异构的实例为酮-烯醇互变异构。酮-烯醇互变异构的特定实例为戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体相互转化。互变异构的另一实例为酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的特定实例为吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的相互转化。

[0326] “离去基团或原子”是在反应条件下,会从原材料中裂解,从而促进指定位点的反应的任何基团或原子。除非另有说明,此类基团的适合实例为卤素原子和甲磺酰氧基、对硝基苯磺酰氧基和甲苯磺酰氧基。

[0327] 术语“前药”指为化合物的前体(例如非活性前体)、在体内通过正常代谢过程转化为其活性形式的化合物。通常在Hardma等(编辑), Goodman和Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics,第9版,第11-16页(1996)中讨论了前药设计。在Higuchi等, Prodrugs as Novel Delivery Systems,第14卷, ASCD Symposium Series和在Roche(编辑), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press(1987)中提供了深入讨论。为了说明,可通过水解(例如)酯键或酰胺键将前药转化为药理学活性形式,从而引入或暴露所生成的产物上的官能团。可将前药设计为与内源化合物反应,以形成进一步增强化合物的药理学性质,例如循环半衰期延长的水溶性偶联物。可选地,可将前药设计为经受(例如)葡糖醛酸、硫酸盐、谷胱甘肽、氨基酸或乙酸酯对官能团的共价修饰。所生成的偶联物可钝化并且在尿液中排出,或使其比母体化合物更有效。高分子量偶联物也可排泄至胆汁中,进行酶裂解并且释放回循环,从而有效增加了最初施用的化合物的生物半衰期。

[0328] 术语“酯”指通过酸和醇之间反应,消去水形成的化合物。酯可用通式 RCOOR' 表示。

[0329] 旨在将这些前药和酯包括在本发明的范围之内。

[0330] 另外,本发明还包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物,例如用氘或氚取代氢,或用 ^{13}C -或 ^{14}C -富集碳取代碳。

[0331] 本发明的化合物还可能在组成此类化合物的一个或多个原子处含有非自然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)放射性标记化合物。本发明化合物的所有放射性或非放射性同位素变异体涵盖在本发明范围之内。

[0332] 形成本发明的一部分的药学上可接受的盐包括由无机碱衍生的盐,例如Li、Na、K、

Ca、Mg、Fe、Cu、Zn和Mn；有机碱的盐，例如N,N'-二乙酰基乙二胺、葡糖胺、三乙胺、胆碱、氢氧化物、二环己基胺、二甲双胍、苄胺、三烷基胺、硫胺；手性碱，如烷基苯胺、甘氨酸和苯甘氨酸；天然氨基酸的盐例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、酪氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、羟基脯氨酸、组氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸和丝氨酸；具有烷基卤化物、烷基硫酸盐（例如MeI和 $(Me)_2SO_4$ ）的本发明化合物的季铵盐；非天然氨基酸，例如D-异构体或经取代的氨基酸；胍；和经取代的胍，其中取代基选自硝基、氨基、烷基、烯基、炔基、铵或经取代的铵盐和铝盐。盐可能包括酸加成盐，在适当的情况下，包括硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、氢卤化物、醋酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐、巴莫酸盐、甲烷磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐、甘油磷酸盐和酮戊二酸盐。

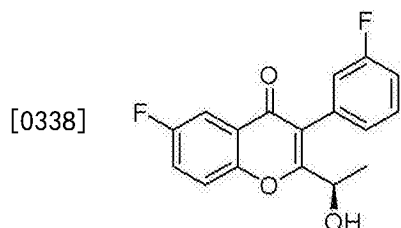
[0333] 本发明的代表性方法包括以下说明的方法。本发明不应理解为限于这些方法。

[0334] 实验

[0335] 以下提供的实施例和制备法进一步说明并且示例本发明的用于制备化合物的方法。应理解本发明的范围决不由以下实例和制备法的范围来限制。在以下实例中，除非另外说明，具有单一手性中心的分子以外消旋混合物形式存在。除非另外说明，具有两个或更多个手性中心的分子以非对映异构体的外消旋混合物形式存在。单一对映异构体/非对映异构体可通过本领域技术人员已知的方法获得。

[0336] 实施例1

[0337] (R)-6-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮



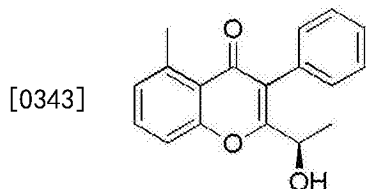
[0339] 步骤1: (R)-2-(1-(苄氧基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮: 向二氯甲烷(110ml)中的1-(5-氟-2-羟基苯基)-2-(3-氟苯基)乙酮(11g, 44.31mmol)添加HATU(33.7g, 88.63mmol)和(R)-苄氧基丙酸(9.58g, 53.17mmol)并且搅拌约10分钟。逐滴添加三乙胺(67ml, 478mmol)并且在室温(RT)下搅拌24h。用水将反应混合物淬灭，并且用二氯甲烷(2×250ml)萃取。用硫酸钠干燥有机层，并且在真空下浓缩。通过柱层析法用乙酸乙酯:石油醚纯化粗产物，以得到呈灰白色固体状的标题化合物(10.9g, 63%)。¹H-NMR(δ_{ppm} , CDCl₃, 400MHz): 7.85(dd, J=8.1, 3.0Hz, 1H), 7.58(dd, J=9.1, 4.1Hz, 1H), 7.47-7.39(m, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 7.28-7.20(m, 3H), 7.20-7.14(m, 2H), 7.16-7.14(m, 1H), 6.99-7.89(m, 2H), 4.50-4.31(m, 3H), 1.56(d, J=6.4Hz, 3H)。质量: 392.9(M⁺)。

[0340] 步骤2: (R)-6-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮: 向冷却至0℃的二氯甲烷(110ml)中的(R)-2-(1-(苄氧基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮(10.5g, 26.69mmol)逐份添加无水氯化铝(5.35g, 40.03mmol)并且搅拌1h，且然后在RT下搅拌2h。用稀HCl水溶液(10ml)将反应混合物淬灭，用二氯甲烷(2×50ml)萃取。经硫酸钠干燥有机层，并在减压下浓缩。通过柱层析法用乙酸乙酯:石油醚纯化粗产物，以得到呈灰白色固体状的标题化合物(6.5g, 81%)。¹H-NMR(δ_{ppm} , CDCl₃, 400MHz): 7.86(dd, J=8.3, 3.0Hz,

1H), 7.56 (dd, $J=9.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.12–6.99 (m, 3H), 4.76 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.55 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。质量: 303.2 (M^+)。纯度: 99.78%。 $[\alpha]^{25}_D$ 0.287 ($c=1, \text{CHCl}_3$)。对映体过量: 97.74%, 富集有晚洗脱的异构体 (保留时间: 10.93 分钟), 如通过 HPLC 在 chiralpakAD-H 柱上所测定。

[0341] 实施例2

[0342] (R)-2-(1-羟基乙基)-5-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮

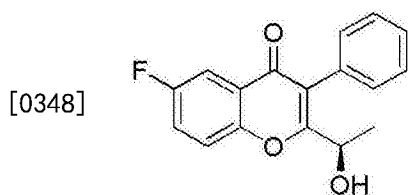


[0344] 步骤1: (R)-2-(1-(苄氧基)乙基)-5-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮: 向二氯甲烷 (4ml) 中的 1-(2-羟基-6-甲基苯基)-2-苯基乙酮 (0.400g, 1.76mmol) 添加 R(+)-苄氧基丙酸 (0.382g, 2.12mmol) 和 HATU (2.01g, 5.30mmol), 之后添加三乙胺 (2.6ml, 19.08mmol)。在室温下 20h 后, 将反应混合物用水淬灭、用乙酸乙酯萃取、经硫酸钠干燥并且浓缩。用乙酸乙酯:石油醚对粗产物进行柱层析, 以得到呈灰白色固体状的标题化合物 (0.080g, 12%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\delta_{\text{ppm}}, \text{CDCl}_3, 400\text{MHz}$): 7.55 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.43–7.13 (m, 12H), 4.47 (m, 2H), 4.30 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.54 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。质量: 370.9 (M^+)。

[0345] 步骤2: (R)-2-(1-羟基乙基)-5-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮: 向 -78°C 下的二氯甲烷 (8.0ml) 中的 (R)-2-(1-(苄氧基)乙基)-5-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮 (0.850g, 2.29mmol) 缓慢添加三溴化硼 (0.78ml, 二氯甲烷中 1M, 4.58mmol), 并且维持 4h。将反应物质在 -78°C 下使用 2N HCl (50ml) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 并且浓缩。用乙酸乙酯:石油醚对粗产物进行柱层析, 以得到呈淡黄色液体状的标题化合物 (0.200g, 31%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\delta_{\text{ppm}}, \text{CDCl}_3, 400\text{MHz}$): 7.54 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.46–7.26 (m, 6H), 7.13 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 4.71 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.53 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。质量: 280.8 (M^+)。

[0346] 实施例3

[0347] (R)-6-氟-2-(1-羟基乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮



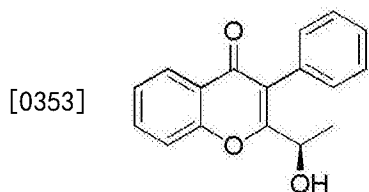
[0349] 步骤1: (R)-2-(1-(苄氧基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮: 向二氯甲烷 (15ml) 中的 1-(5-氟-2-羟基苯基)-2-苯基乙酮 (2.00g, 8.68mmol) 添加 HATU (6.60g, 17.36mmol) 和 R(+)-2-苄氧基丙酸 (1.87g, 10.42mmol), 并且搅拌 10 分钟。逐滴添加三乙胺 (13.0ml, 93.7mmol), 并且在 RT 下搅拌 24h。将反应混合物用水淬灭、用二氯甲烷萃取、经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。通过柱层析法用乙酸乙酯:石油醚纯化粗产物, 以得到呈黄色固体状的标题化合物 (0.634g, 19%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\delta_{\text{ppm}}, \text{CDCl}_3, 400\text{MHz}$): 7.87 (dd, $J=8.2, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=9.1, 4.1\text{Hz}$, 1H), 7.45–7.37 (m, 4H), 7.25–7.15 (m, 7H), 4.53 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 1.56 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。质量:

375.0 (M^+)。

[0350] 步骤2: (R)-6-氟-2-(1-羟基乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮: 向冷却至0℃的二氯甲烷(6ml)中的(R)-2-(1-(苄氧基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮(0.63g, 1.68mmol)逐份添加氯化铝(0.330g, 2.52mmol)并且在RT下搅拌6h。将反应混合物用2N HCl溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过柱层析法用乙酸乙酯:石油醚纯化粗产物, 以得到呈黄色固体状的标题化合物(0.348g, 73%)。 ^1H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 400MHz): 7.83 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 5.60 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。质量: 285.2 ($M^+ + 1$)。纯度: 86.82%。 $[\alpha]^{25}_D - 1.18$ ($c=1, CHCl_3$)。对映体过量: 97.8%, 富集有晚洗脱的异构体(保留时间: 11.39分钟), 如通过HPLC在chiralpak AD-H柱上所测定。

[0351] 实施例4

[0352] (R)-2-(1-羟基乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

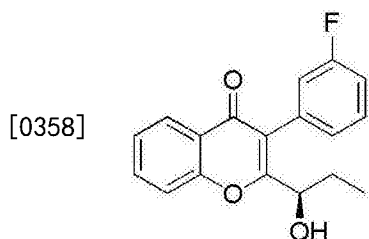


[0354] 步骤1: (R)-2-(1-(苄氧基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮: 通过按照针对实施例3步骤1所述的程序, 由1-(2-羟基苯基)-2-苯基乙酮(2.40g, 11.30mmol)、二氯甲烷(30ml)、HATU(8.60g, 22.60mmol)、R-(+)-2-苄氧基丙酸(2.44g, 13.56mmol)以及三乙胺(17.0ml, 122.11mmol)获得呈黄色固体状的标题化合物(1.50g, 37%), 其原样用于下一步骤中。

[0355] 步骤2: (R)-2-(1-羟基乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮: 通过按照针对实施例3步骤2所述的程序, 由冷却至0℃的二氯甲烷(15ml)中的(R)-2-(1-(苄氧基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮(1.50g, 4.20mmol)和氯化铝(0.843g, 6.30mmol)获得呈黄色固体状的标题化合物(0.650g, 58%)。 ^1H-NMR (δ ppm, $CDCl_3$, 400MHz): 8.24 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 4.79 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。质量: 267.0 (M^+)。纯度: 98.28%。 $[\alpha]^{25}_D 6.53$ ($c=1, CHCl_3$)。对映体过量: 92.2%, 富集有晚洗脱的异构体(保留时间: 10.38分钟), 如通过HPLC在chiralpak AD-H柱上所测定。

[0356] 实施例5

[0357] (R)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基丙基)-4H-色烯-4-酮



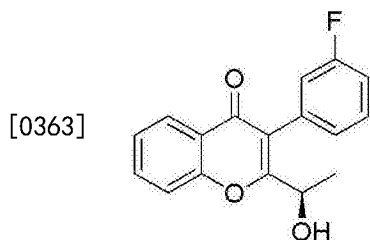
[0359] 步骤1: (R)-2-(1-(苄氧基)丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮: 通过按照针对实施例3步骤1所述的程序, 由2-(3-氟苯基)-1-(2-羟基苯基)乙酮(2.15g, 9.36mmol)、二氯甲烷(20ml)、HATU(4.27g, 11.23mmol)、R-(+)-2-苄氧基丁酸(2.00g, 10.29mmol)以及三乙胺

(14.0ml, 101.1mmol) 获得呈黄色固体状的标题化合物 (1.65g, 45%)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 , 400MHz): 8.24 (dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dt, $J=7.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.3, 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.06 (m, 10H), 4.51 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.34 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.25 (dd, $J=7.8, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.17-1.90 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。质量: 389.0 (M^+)。

[0360] 步骤2: (R)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基丙基)-4H-色烯-4-酮: 通过按照针对实施例3步骤2所述的程序, 由冷却至0°C的二氯甲烷(15ml)中的(R)-2-(1-(苄氧基)丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮(1.50g, 3.86mmol)和氯化铝(1.00g, 7.72mmol)获得呈黄色固体状的标题化合物(0.552g, 48%)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 , 400MHz): 8.24 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.52 (dd, $J=8.4, 0.5\text{Hz}$, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 3H), 4.49 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.94 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。质量: (299.0 (M^+))。纯度: 96.93%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -14.73 ($c=1, \text{CHCl}_3$)。对映体过量: 85.92%, 富集有快洗脱的异构体(保留时间: 8.57分钟), 如通过HPLC在chiralpak AS-3R柱上所测定。

[0361] 实施例6

[0362] (R)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮

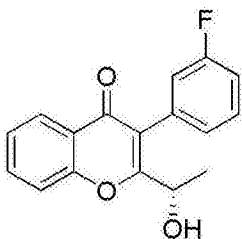


[0364] 步骤-1: (R)-2-(1-(苄氧基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮: 向二氯甲烷(75ml)中的2-(3-氟苯基)-1-(2-羟基苯基)乙酮(10.0g, 43.43mmol)添加HATU(33.0g, 86.86mmol)和R-(+)-2-苄氧基丙酸(9.39g, 52.12mmol), 并且搅拌10分钟。逐滴添加三乙胺(65.4ml, 0.469mol), 并且在RT下搅拌24h。将反应混合物用水淬灭、用二氯甲烷萃取、经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。通过柱层析法用乙酸乙酯:石油醚纯化粗产物, 以得到呈灰白色固体状的标题化合物(9.0g, 55%)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 , 400MHz): 8.23 (dd, $J=7.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.58 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.15 (m, 5H), 7.09 (dt, $J=8.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 4.51-4.35 (m, 3H), 1.57 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0365] 步骤2: (R)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮: 向冷却至-78°C的二氯甲烷(50ml)中的(R)-2-(1-(苄氧基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮(5.0g, 13.35mmol)逐滴添加三溴化硼(二氯甲烷中1M, 36.5ml, 0.145mmol), 并且搅拌1h。将反应混合物用2N HCl溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。通过柱层析法用乙酸乙酯:石油醚纯化粗产物, 以得到呈灰白色固体状的(R)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮(3.05g, 80%)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 , 400MHz): 8.24 (dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.13-7.01 (m, 3H), 4.71 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.56 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。质量: 284.9 (M^+)。纯度: 99.73%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -0.605 ($c=1, \text{CHCl}_3$)。对映体过量: 95.2%, 富集有晚洗脱的异构体(保留时间: 10.19分钟), 如通过HPLC在chiralpak AD-H柱上所测定。

[0366] 实施例7

[0367]



[0368] 步骤-1: 4-氯苯甲酸 (S)-1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙酯: 向实施例6 (2.00g, 7.03mmol) 在 THF (20ml) 中的溶液添加 4-氯苯甲酸 (1.10g, 2.15mmol) 和三苯基膦 (2.70g, 10.55mmol), 并且加热至 45 °C, 之后添加偶氮二甲酸二异丙酯 (2.0ml, 10.55mmol)。使混合物回流 1h, 浓缩, 并且通过柱层析法用乙酸乙酯:石油醚纯化残余物, 以得到呈灰白色固体状的标题化合物 (2.35g, 79%), 其不经纯化而用于下一步骤。

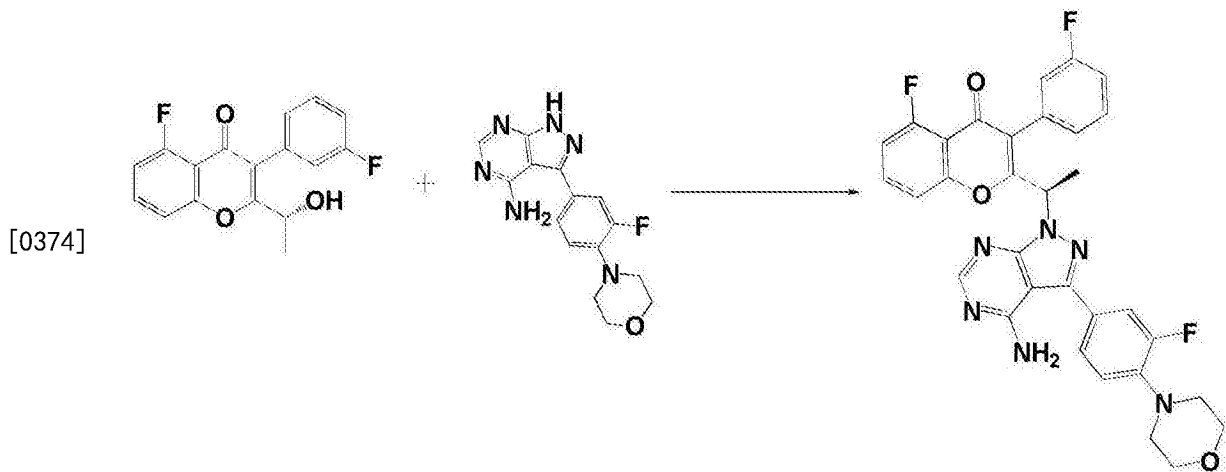
[0369] 步骤-2: (S)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮: 在 0 °C 下, 向 4-氯苯甲酸 (R)-11-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙酯 (2.35g, 5.55mmol) 在甲醇 (20ml) 中的溶液添加碳酸钾 (0.384g, 2.77mmol)。30 分钟后, 浓缩甲醇, 用 2N HCl 淬灭, 并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥有机层并且在减压下浓缩。通过柱层析法用乙酸乙酯:石油醚纯化粗产物, 以得到呈淡黄色固体状的 (S)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮 (1.15g, 73%)。对映体过量: 95.2%, 富集有快洗脱的异构体 (保留时间: 8.75 分钟), 如通过 HPLC 在 chiralpak AD-H 柱上所测定。

[0370] 为了充分理解并展示本发明的不同实施方案, 下文详细提供某些实施例作为例证, 以实现本发明的效用和/或性能。

[0371] 例证 (Illustration) 1

[0372] (R)-2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

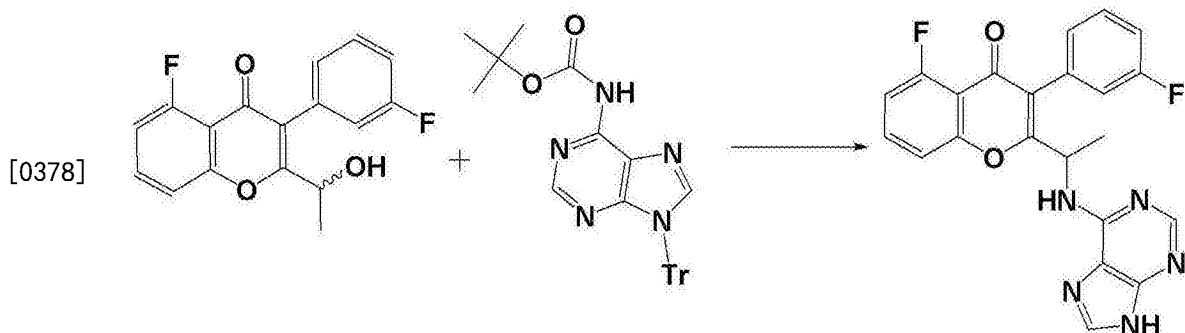
[0373] 此实施例还描述在 WO 2012/151525 的实施例 59 中。向 3-(3-氟-4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (0.080g, 0.254mmol) 在 THF (2ml) 中的溶液添加三(4-甲氧基苯基)膦 (0.134g, 0.381mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (0.07ml, 0.381mmol), 并且在室温 (RT) 下搅拌 10 分钟。向此混合物添加 (-)-5-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮 (0.077g, 0.254mmol), 并且搅拌 12h。将反应混合物用水稀释, 并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。通过柱层析法用甲醇:二氯甲烷纯化粗产物, 以得到呈灰白色固体状的标题化合物。MP: 242-245 °C。对映体过量: 96.21%。质量: 599.1 (M⁺+1)。



[0375] 例证2

[0376] (+)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-5-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

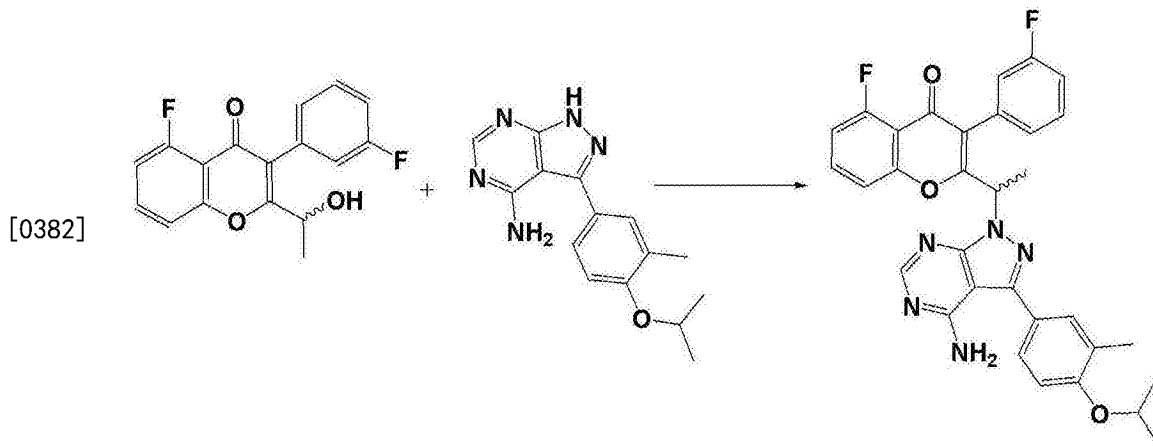
[0377] 此实施例还描述在W0 2012/151525的实施例68中。由9-三苯甲基-9H-嘌呤-6-基氨基甲酸叔丁酯(0.235g,0.494mmol)、(-)-5-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮(0.150g,0.494mmol)、三苯基膦(0.194g,0.741mmol)、THF(8ml)以及偶氮二甲酸二异丙酯(0.15ml,0.749mmol)使用与针对例证1所述的程序相类似的程序,之后用三氟乙酸(1.8ml)和二氯甲烷(5ml)裂解中间体,获得呈灰白色固体状的标题化合物。MP:194-197°C。对映体过量:99.62%。 $[\alpha]^{25}_D$ 142.00(c=1,CHCl₃)。质量:420.1(M⁺+1)。



[0379] 例证3

[0380] (+)-2-(1-(4-氨基-3-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

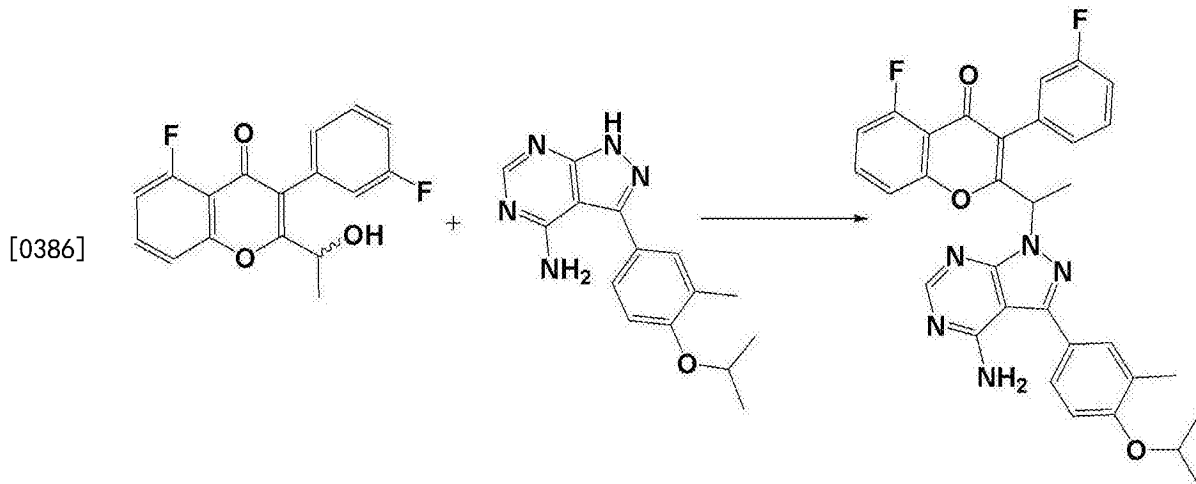
[0381] 此实施例还描述在W0 2012/151525的实施例114中。使用与针对例证1所述的程序相类似的程序,由3-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.150g,0.529mmol)、(-)-5-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮(0.145g,0.481mmol)、三-4-甲氧基三苯基膦(0.254g,0.721mmol)、THF(3ml)以及偶氮二甲酸二异丙酯(0.14ml,0.721mmol)获得呈灰白色固体状的标题化合物。MP:217-220°C。¹H-NMR(δ ,ppm,CDCl₃,400MHz): δ 8.22(s,1H),7.61(dt,J=8.4,5.4Hz,1H),7.43(m,2H),7.29(m,2H),7.05-6.97(m,4H),6.92(d,J=9.4Hz,1H),6.07(q,J=7.1Hz,1H),5.42(s,2H),4.63(五重峰,J=6.0Hz,1H),2.28(s,3H),1.97(d,J=7.1Hz,3H),1.39(d,J=6.0Hz,6H)。对映体过量:100%,如通过HPLC在chiralpak AD-H柱上所测定,富集有快洗脱的异构体(保留时间=9.36分钟)。 $[\alpha]^{25}_D$ 176.04(c=1,CHCl₃)。



[0383] 例证4

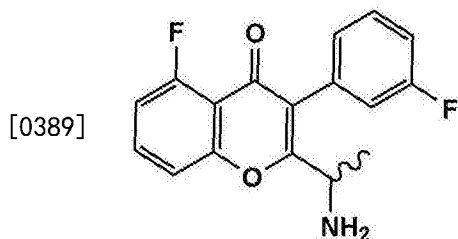
[0384] (-) 2-(1-(4-氨基-3-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0385] 此实施例还描述在W0 2012/151525的实施例115中。使用与针对例证1所述的程序相类似的程序,由3-(4-异丙氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.128g, 0.453mmol)、(+)-5-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮(0.125g, 0.412mmol)、三-4-甲氧基三苯基膦(0.217g, 0.618mmol)、THF(3ml)以及偶氮二甲酸二异丙酯(0.12ml, 0.618mmol),获得呈灰白色固体状的标题化合物。MP: 221-224°C。¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃, 400MHz): δ 8.22(s, 1H), 7.61(dt, J=8.4, 5.5Hz, 1H), 7.43(m, 2H), 7.29(m, 2H), 7.05-6.95(m, 4H), 6.92(d, J=9.5Hz, 1H), 6.05(q, J=7.1Hz, 1H), 5.40(s, 2H), 4.62(五重峰, J=6.0Hz, 1H), 2.28(s, 3H), 1.99(d, J=7.2Hz, 3H), 1.39(d, J=6.0Hz, 6H)。对映体过量: 99.6%, 如通过HPLC在chiralpak AD-H柱上所测定, 富集有晚洗脱的异构体(保留时间=11.43分钟)。 $[\alpha]_D^{25}$ -183.59(c=1, CHCl₃)。



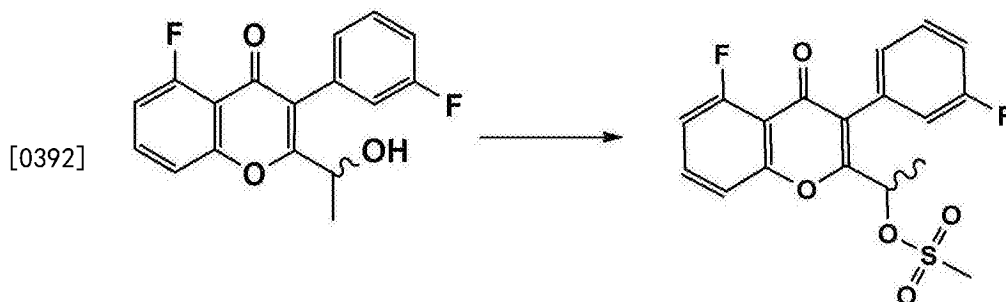
[0387] 例证5

[0388] (S)/(R)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

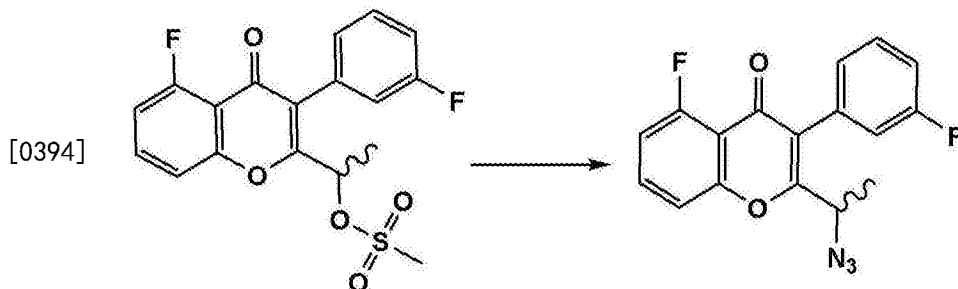


[0390] 此实施例还描述在WO 2012/151525的中间体141-143中。

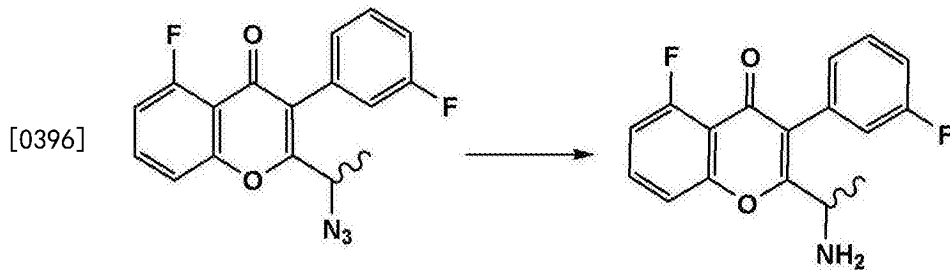
[0391] 步骤-1: 甲磺酸(S)/(R)-1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙酯: 向(+)-5-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮(0.800g, 2.63mmol)在二氯甲烷(16ml)和三乙胺(1.10ml, 7.91mmol)中的冷却溶液添加甲磺酰基氯(0.400ml, 5.27mmol), 在室温下搅拌2h。将反应物质用水淬灭, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸钠干燥并且浓缩以得到呈棕色固体状的标题化合物, 其原样用于下一步骤。



[0393] 步骤-2: (S)/(R)-2-(1-叠氮基乙基)-5-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮: 向甲磺酸(S)/(R)-1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙酯(0.900g, 2.36mmol)在DMF(18ml)中的溶液添加叠氮化钠(0.306g, 4.72mmol), 并且加热至60°C。2h后, 将反应物质用水淬灭, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸钠干燥并且浓缩。用乙酸乙酯: 石油醚将粗产物进行柱层析, 以得到呈棕色液体状的标题化合物, 其原样用于下一步骤。



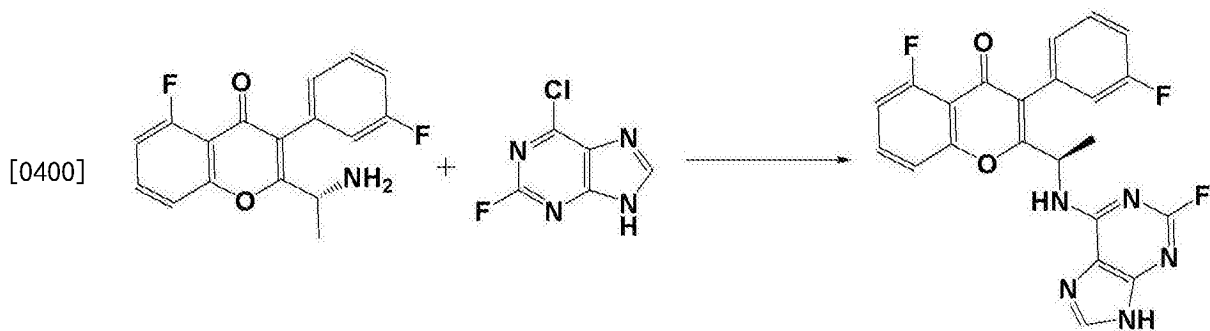
[0395] 步骤-3: (S)/(R)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮: 向(S)/(R)-2-(1-叠氮基乙基)-5-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮(0.600g, 1.82mmol)在THF(2.4ml)和水(1.2ml)中的溶液添加三苯基膦(0.455g, 1.73mmol), 并且在室温下搅拌14h。将反应物质用水淬灭、用乙酸乙酯萃取、经硫酸钠干燥并且浓缩。用甲醇: 二氯甲烷将粗产物进行柱层析, 以得到呈棕色液体状的标题化合物。



[0397] 例证6

[0398] (S)/(R)-5-氟-2-(1-(2-氟-9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

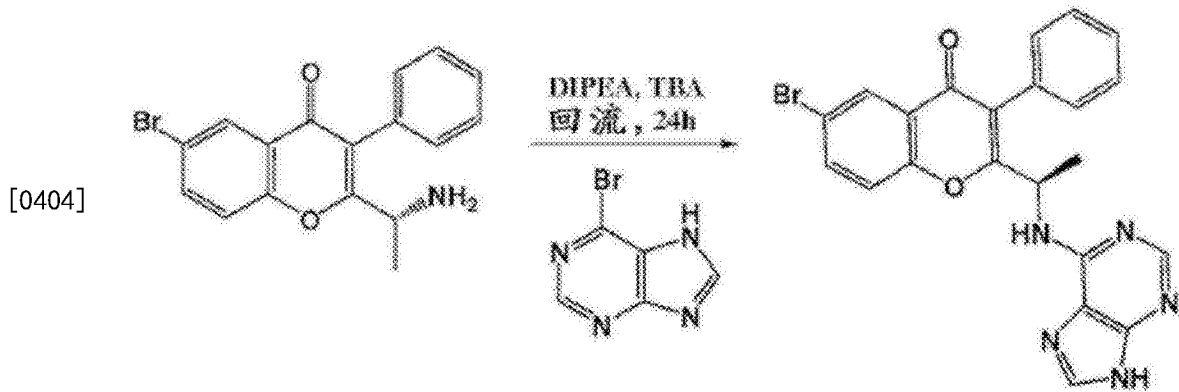
[0399] 此实施例还描述在W0 2012/151525的实施例136中。向(S)/(R)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮(0.22g,0.730mmol)的溶液添加叔丁醇(1.5ml)、N,N-二异丙基乙基胺(0.25ml,1.46mmol)以及6-氯-2-氟-9H-嘌呤(0.102g,0.663mmol),并且加热至回流,持续248h。将反应混合物浓缩、用水淬灭、用乙酸乙酯萃取、经硫酸钠干燥并且浓缩。通过柱层析法用甲醇:乙酸乙酯纯化粗产物,以得到呈棕色固体状的标题化合物。MP:183-186°C。质量:437.9(M⁺)。对映体过量:33%,如通过HPLC在chiralpak AD-H柱上所测定,富集有快洗脱的异构体(保留时间=7.21分钟)。



[0401] 例证7

[0402] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

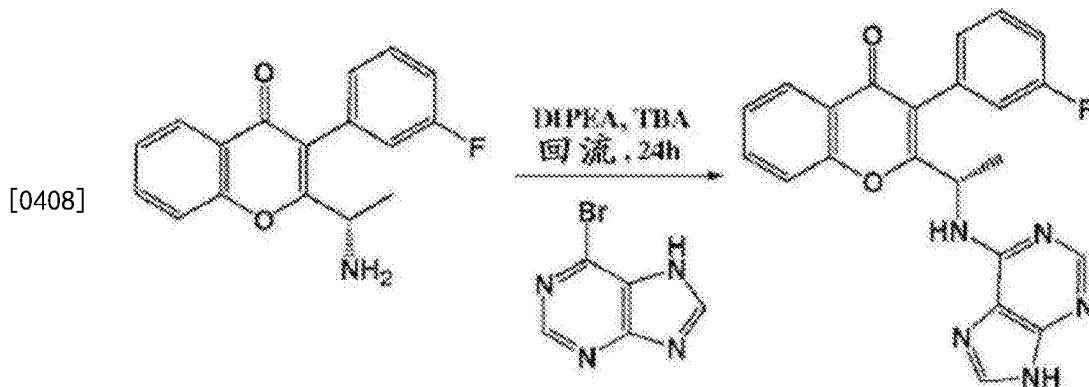
[0403] 此实施例还描述在W0 2011/055215的实施例24中。向(S)-2-(1-氨基乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮(0.20g,0.581mmol)在叔丁醇(6ml)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.2ml,1.162mmol)和6-溴嘌呤(0.087g,0.435mmol)并且回流24h。将反应混合物浓缩、用水稀释、用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。通过柱色谱法用甲醇:乙酸乙酯纯化粗产物,以得到呈黄色固体状的标题化合物。MP:151-154°C。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz):δ12.94(s,1H),8.09(br s,3H),7.94(d,J=7.9Hz,1H),7.59(d,J=8.7Hz,1H),7.42(m,6H),5.22(br t,1H),1.82(d,J=6.4Hz,3H)。质量:463.99(M+1)。



[0405] 例证8

[0406] (R)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0407] 此实施例还描述在WO 2011/055215的实施例56中。向(R)-2-(1-氨基-乙基)-3-(3-氟-苯基)-色烯-4-酮(0.41g, 1.52mmol)在叔丁醇(7ml)中的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(0.53ml, 3.04mmol)和6-溴嘌呤(0.242g, 1.21mmol), 并且回流24h。将反应混合物浓缩、用水稀释、并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。通过柱色谱法用甲醇:乙酸乙酯纯化粗产物, 以得到呈灰白色固体状的标题化合物。MP: 274-276°C。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ12.96 (s, 1H), 8.14-8.01 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (dt, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 5.18 (br m, 1H), 1.56 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 402.04 (M⁺+1)。

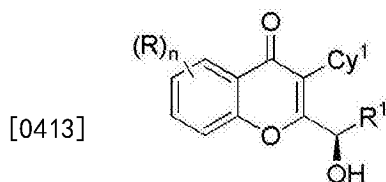


[0409] 尽管已经参考具体实施方案描述本发明, 但应理解这些实施方案仅仅用来说明本发明的原理和应用。因此, 应理解在不脱离如以上所述本发明的精神和范围的情况下, 可对说明性实施方案进行多种修改并且可设计其它安排。随附权利要求旨在限定本发明的范围并且涵盖这些权利要求以及其等效物范围内的方法和结构。

[0410] 本申请内所述的所有出版物、专利以及专利公布通过引用并入本文中, 其程度就如同各个别出版物、专利以及专利公布通过引用明确并且单独地指示并入本文一般。

[0411] 本发明还涉及以下实施方案:

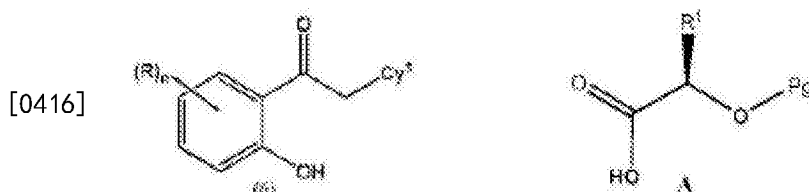
[0412] 1. 一种用于制备式(IA)化合物:



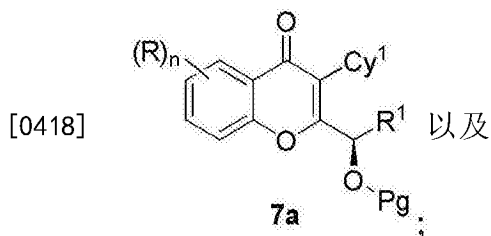
IA

[0414] 或其盐的方法,所述方法包括:

[0415] (a) 用式 (A) 化合物处理式 (6) 化合物:



[0417] 以得到式 (7a) 化合物:



[0419] (b) 对步骤 (a) 中形成的所述化合物进行脱保护,以获得式 (IA) 化合物,并且任选地将其转化成其盐,

[0420] 其中

[0421] 每次出现的R独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的杂环基烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、-COOR^x、-C(O)R^x、-C(S)R^x、-C(O)NR^xR^y、-C(O)ONR^xR^y、-NR^xR^y、-NR^xCONR^xR^y、-N(R^x)SOR^x、-N(R^x)SO₂R^y、-(=N-N(R^x)R^y)、-NR^xC(O)OR^y、-NR^xC(O)R^y、-NR^xC(S)R^y、-NR^xC(S)NR^xR^y、-SONR^xR^y、-SO₂NR^xR^y、-OR^x、-OR^xC(O)NR^xR^y、-OR^xC(O)OR^y、-OC(O)R^x、-OC(O)NR^xR^y、-R^xNR^yC(O)R^z、-R^xOR^y、-R^xC(O)OR^y、-R^xC(O)NR^xR^y、-R^xC(O)R^y、-R^xOC(O)R^y、-SR^x、-SOR^x、-SO₂R^x,以及-ONO₂,其中每次出现的R^x、R^y以及R^z独立地为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环,或经取代或未经取代的氨基,或者(i)R^x和R^y中的任何两个在结合至共用原子时,接合以形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-14元环,其可任选地包含可相同或不同并且选自O、NR^z或S的杂原子;或(ii)R^x和R^y中的任何两个在结合至共用原子时,接合以形成氧代(=O)、硫代(=S)或亚氨基(=NR^f) (其中R^f为氢或经取代或未经取代的烷基);

[0422] R^1 为经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基；

[0423] Cy^1 为单环或二环基团，其选自经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基；

[0424] Pg 为保护基；以及

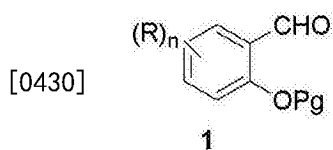
[0425] n 为选自0、1、2、3或4的整数。

[0426] 2. 如实施方案1所述的方法，其中在HATU、HBTU、TBTU、COMU、TOTU、HCTU、TCTU、TATU、TSTU或TDBTU存在下进行步骤(a)中的所述反应。

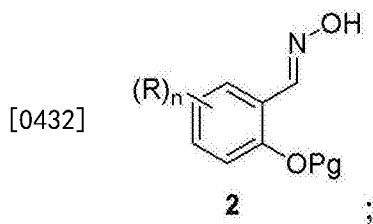
[0427] 3. 如实施方案1所述的方法，其中用氯化铝、三溴化硼或其组合，或通过氢化进行步骤(b)的所述脱保护反应。

[0428] 4. 如实施方案1所述的用于制备式(IA)化合物的方法，其中通过以下来制备所述式(6)化合物：

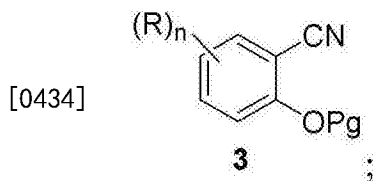
[0429] (a) 将式(1)化合物：



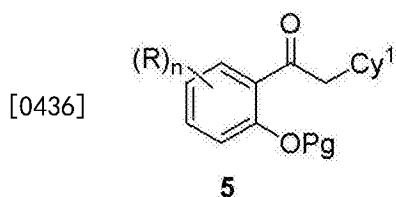
[0431] 其中 Pg 为保护基，转化为式(2)化合物：



[0433] (b) 将所述式(2)化合物转化为式(3)化合物：

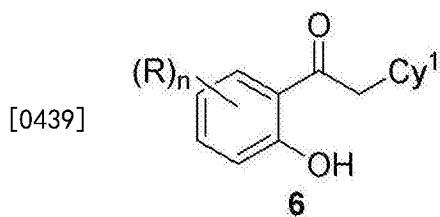


[0435] (c) 将所述式(3)化合物转化为式(5)化合物：

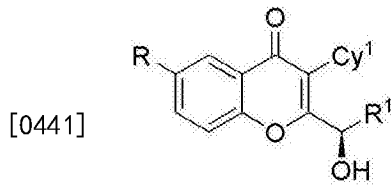


[0437] 其中 R 、 n 、 Cy^1 以及 Pg 如实施方案1所定义；以及

[0438] (d) 所述式(5)化合物的脱保护，以得到式(6)化合物：



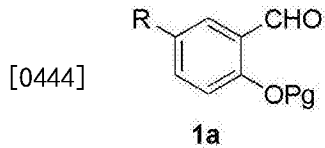
[0440] 5. 如实施方案1至4中任一项所述的方法,其中所述式(IA)化合物具有式(IA-I):



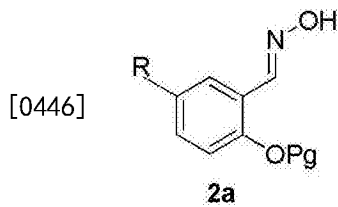
IA-I

[0442] 并且,所述方法包括以下步骤:

[0443] (a) 将式(1a)化合物:

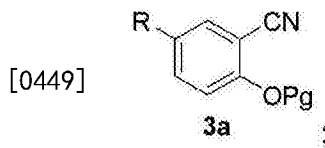


[0445] 转化为式(2a)化合物:

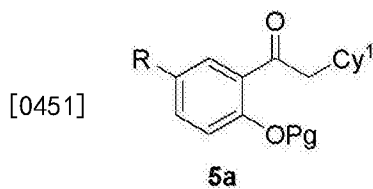


[0447] 其中Pg为保护基;

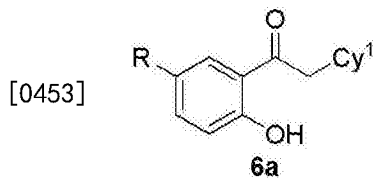
[0448] (b) 将式(2a)化合物转化为式(3a)化合物:



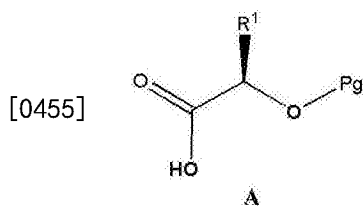
[0450] (c) 将式(3a)化合物转化为式(5a)化合物:



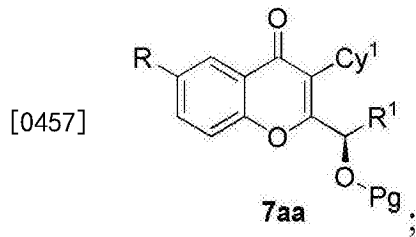
[0452] (d) 所述式(5a)化合物的脱保护,以得到式(6a)化合物:



[0454] (e) 使所述式(6a)化合物与式(A)化合物反应:



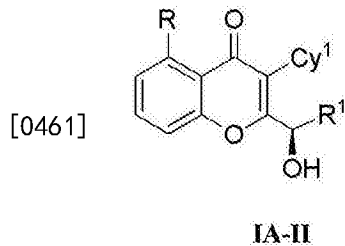
[0456] 以得到式(7aa)化合物:



[0458] (f) 所述式 (7aa) 化合物的脱保护, 以得到所述所需式 (IA-I) 化合物; 以及

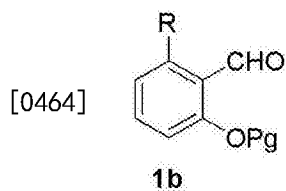
[0459] (g) 任选地, 将所述式 (IA-I) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0460] 6. 如实施方案1至4中任一项所述的方法, 其中所述式 (IA) 化合物具有式 (IA-II) :

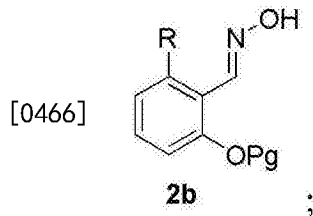


[0462] 并且, 所述方法包括以下步骤:

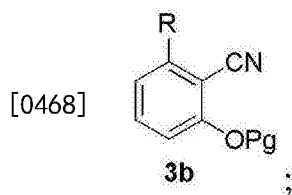
[0463] (a) 将式 (1b) 化合物:



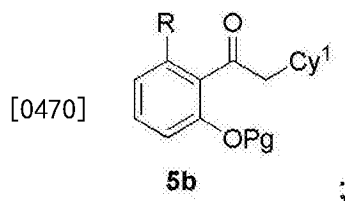
[0465] 其中Pg为保护基, 转化为式 (2b) 化合物:



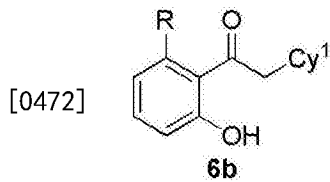
[0467] (b) 将式 (2b) 化合物转化为式 (3b) 化合物:



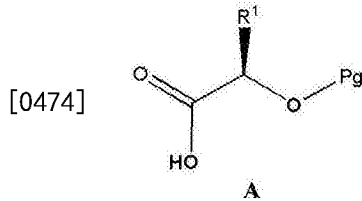
[0469] (c) 将所述式 (3b) 化合物转化为式 (5b) 化合物:



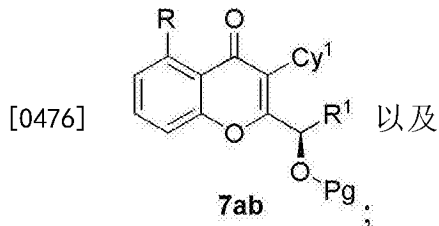
[0471] (d) 所述式 (5b) 化合物的脱保护, 以得到式 (6b) 化合物:



[0473] (e) 使所述式 (6b) 化合物与式 (A) 化合物反应:



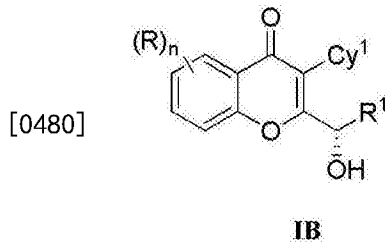
[0475] 以得到式 (7ab) 化合物:



[0477] (f) 所述式 (7ab) 化合物的脱保护, 以得到所述所需式 (IA-II) 化合物; 以及

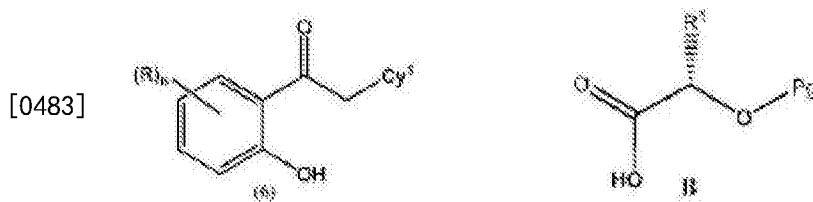
[0478] (g) 任选地, 将所述式 (IA-II) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0479] 7. 一种用于制备式 (IB) 化合物:

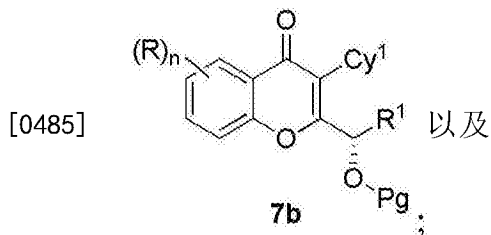


[0481] 或其盐的方法, 所述方法包括:

[0482] (a) 用其中Pg为保护基的式 (B) 化合物处理式 (6) 化合物:



[0484] 以得到式 (7b) 化合物:



[0486] (b) 对步骤 (a) 中形成的所述化合物进行脱保护, 以获得式 (IB) 化合物, 并且任选地将其转化成其盐,

[0487] 其中

[0488] 每次出现的R独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的杂环基烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xCNOR^xR^y$ 、 $-N(R^x)SOR^x$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^xR^y$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-OR^xC(O)OR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xC(O)R^y$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 以及 $-ONO_2$ ，其中每次出现的 R^x 、 R^y 以及 R^z 独立地为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环，或经取代或未经取代的氨基，或者(i) R^x 和 R^y 中的任何两个在结合至共用原子时，接合以形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-14元环，其可任选地包含可相同或不同并且选自O、NR^z或S的杂原子；或(ii) R^x 和 R^y 中的任何两个在结合至共用原子时，接合以形成氧代(=O)、硫代(=S)或亚氨基(=NR^f) (其中R^f为氢或经取代或未经取代的烷基)；

[0489] R^1 为经取代或未经取代的C₁₋₆烷基；

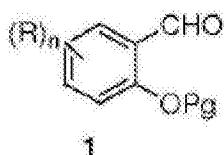
[0490] Cy^1 为单环或二环基团，其选自经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基；

[0491] Pg为保护基；以及

[0492] n为选自0、1、2、3或4的整数。

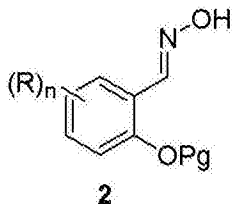
[0493] 8. 如实施方案7所述的方法，其中通过以下来制备所述式(6)化合物：

[0494] (a) 将式(1)化合物：



[0495]

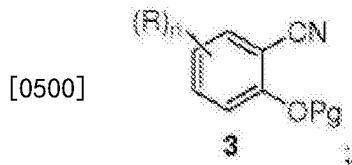
[0496] 转化为式(2)化合物：



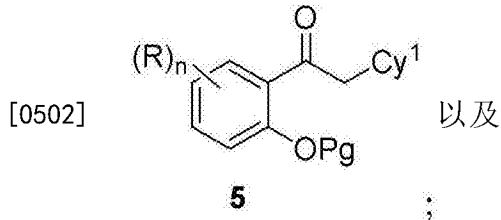
[0497]

[0498] 其中Pg为保护基；

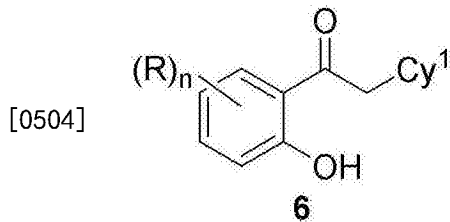
[0499] (b) 将所述式(2)化合物转化为式(3)化合物：



[0501] (c) 将所述式 (3) 化合物转化为式 (5) 化合物:



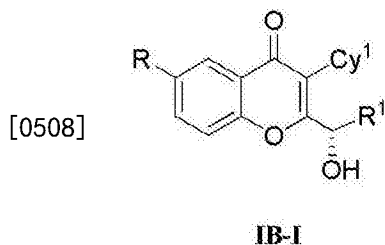
[0503] (d) 所述式 (5) 化合物的脱保护, 以得到式 (6) 化合物:



[0505] 9. 如实施方案7所述的方法, 其中在HATU、HBTU、TBTU、COMU、TOTU、HCTU、TCTU、TATU、TSTU或TDBTU存在下进行步骤(a)中的所述反应。

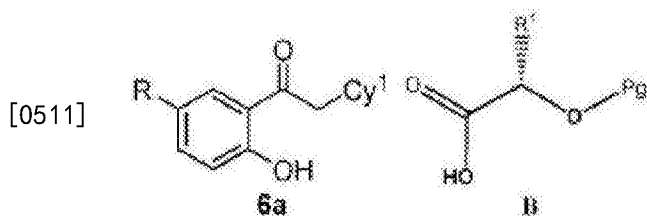
[0506] 10. 如实施方案7所述的方法, 其中用氯化铝、三溴化硼或其组合, 或通过氢化进行步骤(b)的所述脱保护反应。

[0507] 11. 如实施方案7至10中任一项所述的方法, 其中所述式 (IB) 化合物具有式 (IB-I):

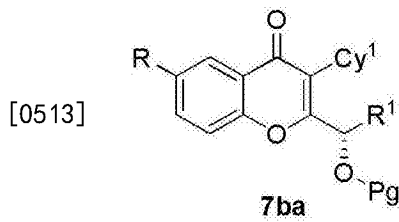


[0509] 并且, 所述方法包括以下步骤:

[0510] (a) 使所述式 (6a) 化合物与式 (B) 化合物反应:



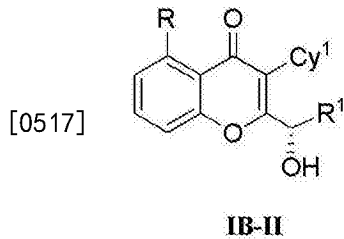
[0512] 以得到式 (7ba) 化合物:



[0514] (b) 所述式 (7ba) 化合物的脱保护, 以得到所述所需式 (IB-I) 化合物; 以及

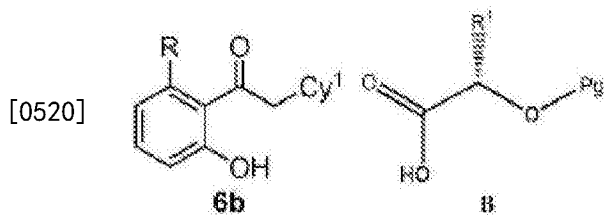
[0515] (c) 任选地, 将所述式 (IB-I) 化合物转化为所述化合物的盐。

[0516] 12. 如实施方案7至10中任一项所述的方法, 其中所述式 (IB) 化合物具有式 (IB-II):

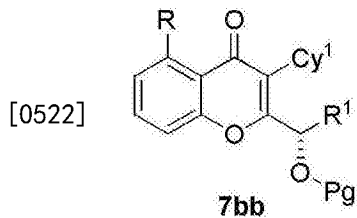


[0518] 并且, 所述方法包括以下步骤:

[0519] (a) 使所述式 (6b) 化合物与式 (B) 化合物反应:



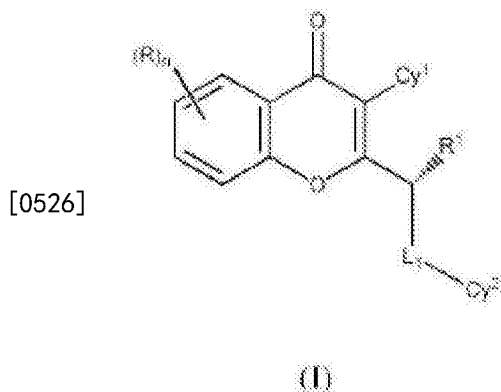
[0521] 以得到式 (7bb) 化合物:



[0523] (b) 所述式 (7bb) 化合物的脱保护, 以得到所述所需式 (IB-II) 化合物; 以及

[0524] (c) 任选地, 将所述式 (IB-II) 化合物转化为所述化合物的盐。

[0525] 13. 所述式 (IA) 化合物用于制备式 (I) 的PI3K抑制剂:



[0527] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药, 或其药学上可接受

的盐的用途,其中

[0528] 变量R、n、Cy¹以及R¹如实施方案1所定义;

[0529] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

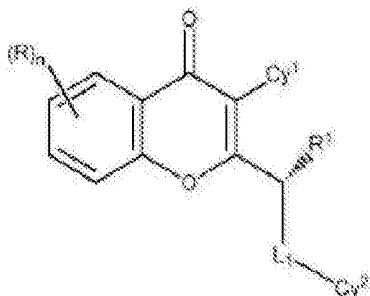
[0530] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-或-C(=Y)-;

[0531] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同,并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、-NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基,或(C₁₋₆)烷氧基)以及-OR^c(其中R^c为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基),或当R^a和R^b直接结合至共用原子时,它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括R^a和R^b直接结合的所述共用原子),其可任选地包含一个或多个可相同或不同并且选自O、NR^d(其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[0532] Y选自O、S以及NR^a;以及

[0533] q为0、1或2。

[0534] 14.所述式(1B)化合物用于制备式(I)的PI3K抑制剂:



[0535]

(I)

[0536] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐的用途,其中

[0537] 变量R、n、Cy¹以及R¹如实施方案1所定义;

[0538] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

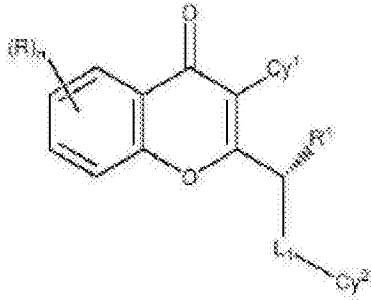
[0539] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-或-C(=Y)-;

[0540] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同,并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、-NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基,或(C₁₋₆)烷氧基)以及-OR^c(其中R^c为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基),或当R^a和R^b直接结合至共用原子时,它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括R^a和R^b直接结合的所述共用原子),其可任选地包含一个或多个可相同或不同并且选自O、NR^d(其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[0541] Y选自O、S以及NR^a;以及

[0542] q为0、1或2。

[0543] 15. 一种用于制备式 (I) 的 PI3K 抑制剂:



[0544]

(I)

[0545] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐的方法,其中

[0546] 变量R、n、Cy¹以及R¹如实施方案1所定义;

[0547] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

[0548] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-或-C(=Y)-;

[0549] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同,并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、-NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基,或(C₁₋₆)烷氧基)以及-OR^c(其中R^c为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基),或当R^a和R^b直接结合至共用原子时,它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括R^a和R^b直接结合的所述共用原子),其可任选地包含一个或多个可相同或不同并且选自O、NR^d(其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[0550] Y选自O、S以及NR^a;以及

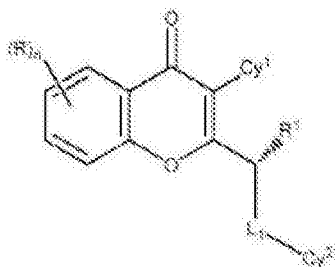
[0551] q为0、1或2,

[0552] 所述方法包括:

[0553] (a) 用Cy²-H处理所述式 (IA) 化合物,以得到所述所需式 (I) 化合物或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐;以及

[0554] (b) 任选地将所述式 (I) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0555] 16. 一种用于制备式 (I) 的 PI3K 抑制剂:



[0556]

(I)

[0557] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐的方法,其中

[0558] 变量R、n、Cy¹以及R¹如实施方案1所定义；

[0559] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基；

[0560] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-或-C(=Y)-；

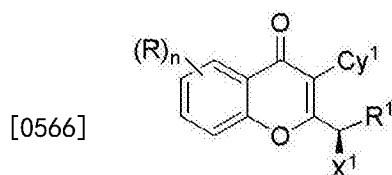
[0561] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同，并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、-NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基，或(C₁₋₆)烷氧基)以及-OR^c(其中R^c为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)，或当R^a和R^b直接结合至共用原子时，它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括R^a和R^b直接结合的所述共用原子)，其可任选地包含一个或多个可相同或不同并且选自O、NR^d(其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子；

[0562] Y选自O、S以及NR^a；以及

[0563] q为0、1或2，

[0564] 所述方法包括：

[0565] (a) 在碱存在下用卤化磷或甲磺酰基卤处理所述式(IA)化合物，以得到式(8a)化合物：



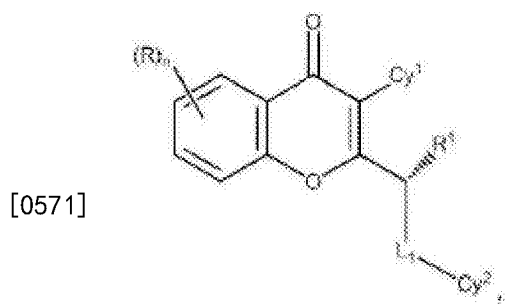
8a

[0567] 其中X¹为卤素或-O-甲磺酰基；以及

[0568] (b) 使所述式(8a)化合物与Cy²-H在碱存在下反应，以得到所述所需式(I)化合物或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药；以及

[0569] (c) 任选地将所述式(I)化合物转化成所述化合物的盐。

[0570] 17. 所述式(IA)化合物用于制备式(II)的PI3K抑制剂：



(II)

[0572] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药，或其药学上可接受的盐的用途，其中

[0573] R、n、Cy¹以及R¹如实施方案1所定义；

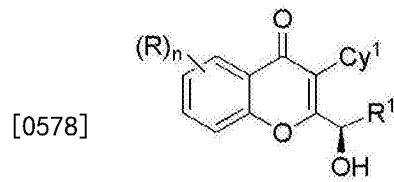
[0574] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或

未经取代的杂芳基;以及

[0575] L₁为NH。

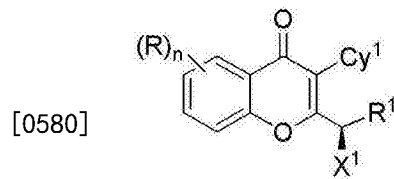
[0576] 18.如实施方案17所述的方法,其包括:

[0577] (a) 在碱存在下用卤化磷或甲磺酰基卤处理所述式 (IA) 化合物:



IA

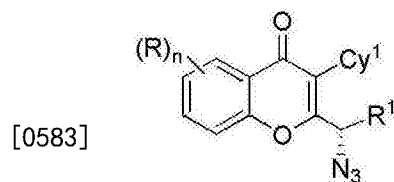
[0579] 以得到式 (8a) 化合物:



8a

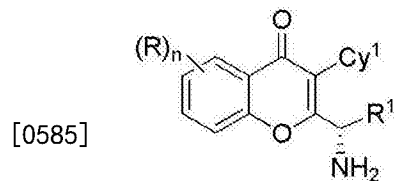
[0581] 其中X¹为卤素或-O-甲磺酰基;

[0582] (b) 将所述式 (8a) 化合物转化以得到式 (9a) 化合物:



9a

[0584] (c) 将所述式 (9a) 化合物转化以得到式 (10a) 化合物:

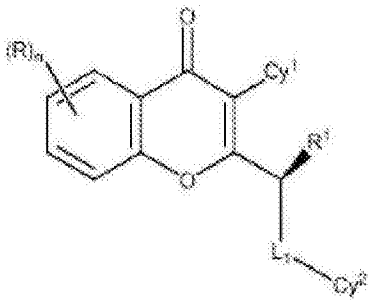


10a

[0586] (d) 使所述式 (10a) 化合物与其中Lg为离去基的式Cy²-Lg的化合物在碱存在下偶合,以得到所述所需式 (II) 化合物;以及

[0587] (e) 任选地将所述式 (II) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0588] 19.所述式 (IB) 化合物用于制备式 (III) 的PI3K抑制剂:



[0589]

(III)

[0590] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐的用途,其中

[0591] 变量R、n、Cy¹以及R¹如实施方案1所定义;

[0592] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

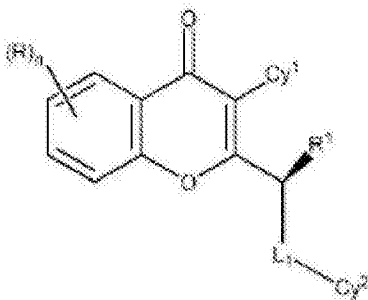
[0593] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-或-C(=Y)-;

[0594] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同,并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、-NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基,或(C₁₋₆)烷氧基)以及-OR^c(其中R^c为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基),或当R^a和R^b直接结合至共用原子时,它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括R^a和R^b直接结合的所述共用原子),其可任选地包含一个或多个可相同或不同并且选自O、NR^d(其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[0595] Y选自O、S以及NR^a;以及

[0596] q为0、1或2。

[0597] 20.所述式(IA)化合物用于制备式(III)的PI3K抑制剂:



[0598]

(III)

[0599] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐的用途,其中

[0600] 变量R、n、Cy¹以及R¹如实施方案1所定义;

[0601] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

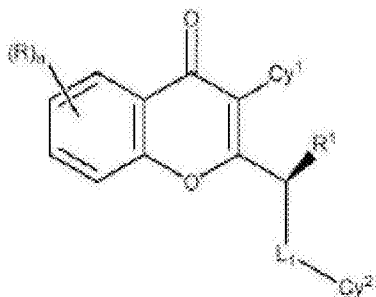
[0602] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-或-C(=Y)-;

[0603] 每次出现的 R^a 和 R^b 可相同或不同,并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、 $-NR^cR^d$ (其中 R^c 和 R^d 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基,或(C₁₋₆)烷氧基)以及 $-OR^c$ (其中 R^c 为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基),或当 R^a 和 R^b 直接结合至共用原子时,它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括 R^a 和 R^b 直接结合的所述共用原子),其可任选地包含一个或多个可相同或不同并且选自O、 NR^d (其中 R^d 为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[0604] Y选自O、S以及 NR^a ;以及

[0605] q为0、1或2。

[0606] 21.一种用于制备式(III)的PI3K抑制剂:



[0607]

(III)

[0608] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐的方法,其中

[0609] 变量 R 、 n 、 Cy^1 以及 R^1 如实施方案1所定义;

[0610] Cy^2 选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

[0611] L_1 不存在或选自 $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-C(=Y)-$;

[0612] 每次出现的 R^a 和 R^b 可相同或不同,并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、 $-NR^cR^d$ (其中 R^c 和 R^d 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基,或(C₁₋₆)烷氧基)以及 $-OR^c$ (其中 R^c 为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基),或当 R^a 和 R^b 直接结合至共用原子时,它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括 R^a 和 R^b 直接结合的所述共用原子),其可任选地包含一个或多个可相同或不同并且选自O、 NR^d (其中 R^d 为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[0613] Y选自O、S以及 NR^a ;以及

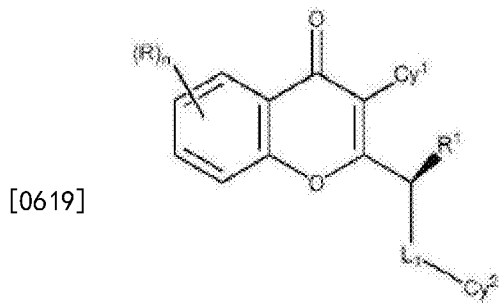
[0614] q为0、1或2,

[0615] 所述方法包括:

[0616] (a) 用 Cy^2-H 处理所述式(II)化合物,以得到所述所需的式(III)化合物,或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐;以及

[0617] (b) 任选地将所述式(III)化合物转化成所述化合物的盐。

[0618] 22.一种用于制备式(III)的PI3K抑制剂:



(III)

[0620] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐的方法,其中

[0621] 变量R、n、Cy¹以及R¹如实施方案1所定义;

[0622] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

[0623] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-或-C(=Y)-;

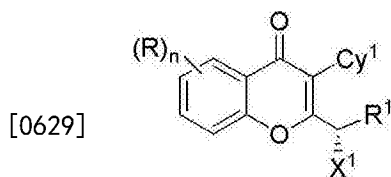
[0624] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同,并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、-NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基,或(C₁₋₆)烷氧基)以及-OR^c(其中R^c为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基),或当R^a和R^b直接结合至共用原子时,它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括R^a和R^b直接结合的所述共用原子),其可任选地包含一个或多个可相同或不同并且选自O、NR^d(其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[0625] Y选自O、S以及NR^a;以及

[0626] q为0、1或2,

[0627] 所述方法包括:

[0628] (f) 在碱存在下用卤化磷或甲磺酰基卤处理所述式(IIb)化合物,以得到式(8b)化合物:



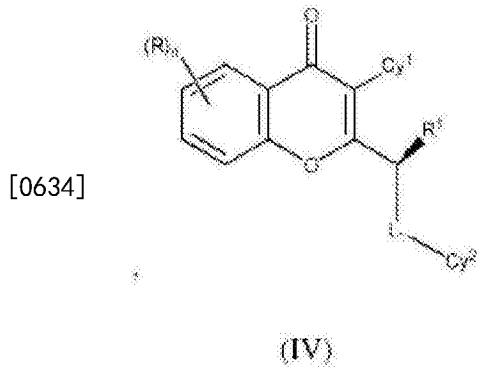
8b

[0630] 其中X¹为卤素或-O-甲磺酰基;以及

[0631] (g) 使所述式(8b)化合物与Cy²-H在碱存在下反应,以得到所述所需式(III)化合物或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药;以及

[0632] (h) 任选地将所述式(III)化合物转化成所述化合物的盐。

[0633] 23. 所述式(IIb)化合物用于制备式(IV)的PI3K抑制剂:



[0635] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐的用途,其中

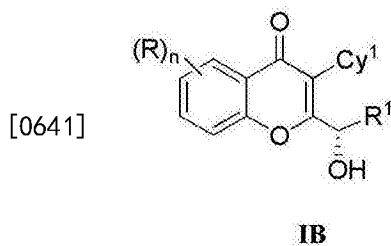
[0636] R、n、Cy¹以及R¹如实施方案1所定义;

[0637] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;以及

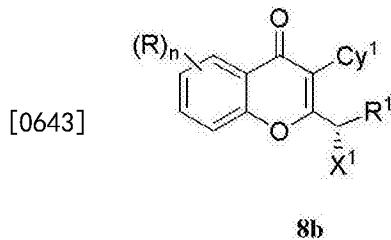
[0638] L₁为NH。

[0639] 24. 一种用于制备如实施方案23所述的式 (IV) 的PI3K抑制剂的方法,其包括:

[0640] (i) 在碱存在下用卤化磷或甲磺酰基卤处理所述式 (IB) 化合物:

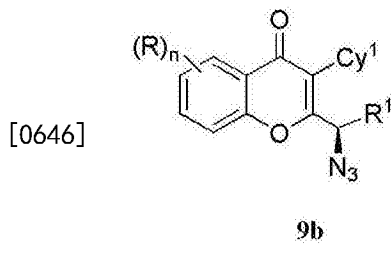


[0642] 以得到式 (8b) 化合物:

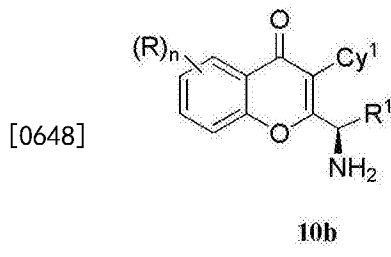


[0644] 其中X¹为卤素或-O-甲磺酰基;

[0645] (j) 将所述式 (8b) 化合物转化以得到式 (9b) 化合物:



[0647] (k) 将所述式 (9b) 化合物转化以得到式 (10b) 化合物:

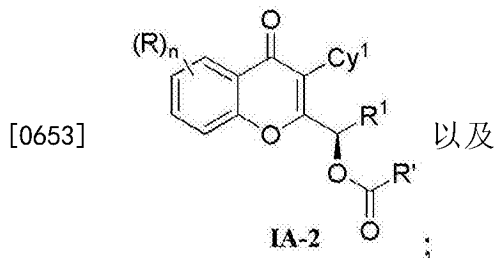


[0649] (1) 使所述式 (10b) 化合物与其中 Lg 为离去基的式 Cy^2-Lg 的化合物在碱存在下偶合, 以得到所述所需式 (IV) 化合物; 以及

[0650] (m) 任选地将所述式 (IV) 化合物转化成所述化合物的盐。

[0651] 25. 一种用于使式 (IA) 化合物反转以得到式 (IB) 化合物的方法, 其中所述方法包括以下步骤:

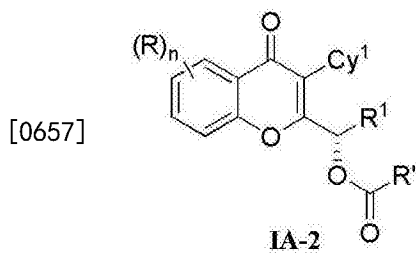
[0652] (a) 使所述式 (IA) 化合物与 $R'-COOH$ (其中 R' 选自经取代或未经取代的烷基或经取代或未经取代的芳基) 反应, 以提供式 IA-2 化合物:



[0654] (b) 处理所述式 (IA-2) 化合物以得到式 (IB) 化合物。

[0655] 26. 一种用于使式 (IB) 化合物反转以得到式 (IA) 化合物的方法, 其中所述方法包括以下步骤:

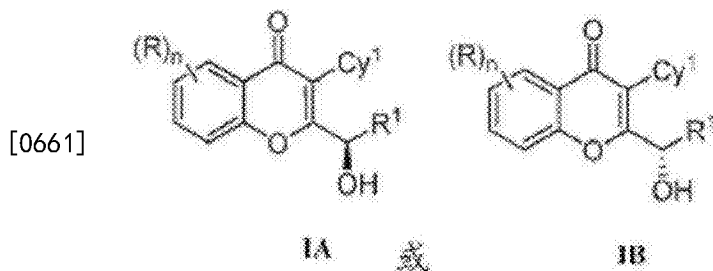
[0656] (a) 使所述式 (IB) 化合物与 $R'-COOH$ (其中 R' 选自经取代或未经取代的烷基或经取代或未经取代的芳基) 反应, 以提供式 IB-2 化合物:



[0658] (b) 处理所述式 (IB-2) 化合物以得到式 (IA) 化合物。

[0659] 27. 如实施方案 25 或 26 所述的方法, 其中 R' 为 4-氯苯基。

[0660] 28. 一种式 (IA) 或 (IB) 化合物:



[0662] 或其盐,

[0663] 其中

[0664] 每次出现的R独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的杂环基烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xCONR^xR^y$ 、 $-N(R^x)SOR^x$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y-$ 、 $-NR^xC(S)R^y-NR^xC(S)NR^xR^y$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-OR^xC(O)OR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xC(O)R^y$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 以及 $-ONO_2$ ，其中每次出现的 R^x 、 R^y 以及 R^z 独立地为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的杂环基烷基、或经取代或未经取代的氨基，或者(i) R^x 和 R^y 中的任何两个在结合至共用原子时，接合以形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-14元环，其可任选地包含可相同或不同并且选自O、NR^z或S的杂原子；或(ii) R^x 和 R^y 中的任何两个在结合至共用原子时，接合以形成氧代(=O)、硫代(=S)或亚氨基(=NR^f) (其中R^f为氢或经取代或未经取代的烷基)；

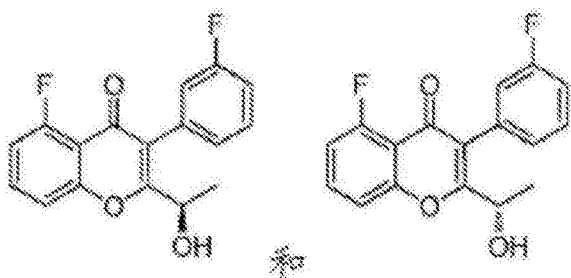
[0665] R^1 为经取代或未经取代的C₁₋₆烷基；

[0666] Cy^1 为选自以下的基团：经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基；以及

[0667] n为选自0、1、2、3或4的整数；

[0668] 其中所述化合物不选自

[0669]



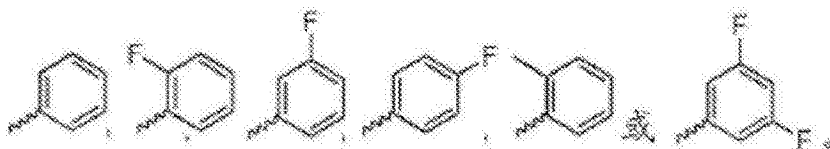
[0670] 或其盐。

[0671] 29. 如实施方案28所述的化合物，其中R为烷基或卤素。

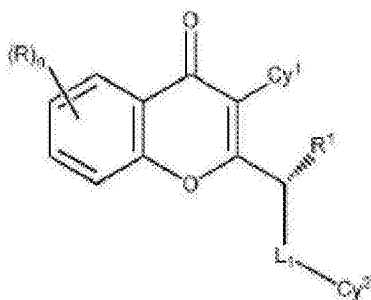
[0672] 30. 如实施方案28或29所述的化合物，其中R为氯、氟或甲基。

[0673] 31. 如实施方案28至30中任一项所述的化合物，其中 Cy^1 为单环基团，其选自经取代或未经取代的芳基。

[0674] 32. 如实施方案31所述的化合物，其中 Cy^1 选自



- [0675] 33. 如实施方案28至32中任一项所述的化合物,其中R¹为甲基或乙基。
- [0676] 34. 如实施方案28至33所述的化合物,其中n为1。
- [0677] 35. 如实施方案28至24中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有至少75%、90%、95%、97%或98%的对映体过量。
- [0678] 36. 一种化合物,其选自:
- [0679] (R)-6-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮;
- [0680] (R)-2-(1-羟基乙基)-5-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0681] (R)-6-氟-2-(1-羟基乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0682] (R)-2-(1-羟基乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0683] (R)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基丙基)-4H-色烯-4-酮;
- [0684] (R)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮;
- [0685] (S)-3-(3-氟苯基)-2-(1-羟基乙基)-4H-色烯-4-酮;
- [0686] 以及其盐。
- [0687] 37. 一种组合物,其包含:
- [0688] (a) 式(IA)或(IB)化合物或其盐,
- [0689] (b) 式(I)的PI3K抑制剂:



[0690]

(I)

- [0691] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐,其中
- [0692] 变量R、n、Cy¹以及R¹如实施方案1所定义;
- [0693] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;
- [0694] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-或-C(=Y)-;
- [0695] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同,并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、-NR^cR^d(其中R^c和R^d独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基,或(C₁₋₆)烷氧基)以及-OR^c(其中R^c为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基),或当R^a和R^b直接结合至共用原子时,它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括R^a和R^b直接结合的所述共用原子),其可任选地包含一个

或多个可相同或不同并且选自O、NR^d (其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[0696] Y选自O、S以及NR^a;以及

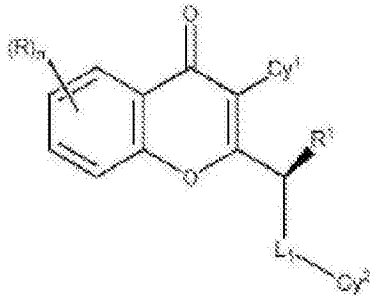
[0697] q为0、1或2,

[0698] 其中所述式(IA)或(IB)化合物存在的量为基于组分(a)和(b)的总量,按重量计达至0.5%。

[0699] 38.一种组合物,其包含:

[0700] (a) 式(IA)或(IB)化合物或其盐,

[0701] (b) 式(III)的PI3K抑制剂:



[0702]

(III)

[0703] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药,或其药学上可接受的盐,其中

[0704] 变量R、n、Cy¹以及R¹如实施方案1所定义;

[0705] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基以及经取代或未经取代的杂芳基;

[0706] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-, -O-, -S(=O)_q-, -NR^a-或-C(=Y)-;

[0707] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同,并且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、-NR^cR^d (其中R^c和R^d独立地为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基,或(C₁₋₆)烷氧基)以及-OR^c (其中R^c为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基),或当R^a和R^b直接结合至共用原子时,它们可接合以形成氧代基团(=O)或形成经取代或未经取代的、饱和或不饱和的3-10元环(包括R^a和R^b直接结合的所述共用原子),其可任选地包含一个或多个可相同或不同并且选自O、NR^d (其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[0708] Y选自O、S以及NR^a;以及

[0709] q为0、1或2,

[0710] 其中所述式(IA)或(IB)化合物存在的量为基于组分(a)和(b)的总量,按重量计达至0.5%。

[0711] 39.如实施方案37或38所述的组合物,其中所述式(IA)或(IB)化合物存在的量为基于组分(a)和(b)的总量,按重量计达至0.2%。