

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580029762.3

[51] Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 1 日

[11] 公开号 CN 101010317A

[22] 申请日 2005.7.7

[21] 申请号 200580029762.3

[30] 优先权

[32] 2004.7.9 [33] GB [31] 0415367.2

[86] 国际申请 PCT/GB2005/002678 2005.7.7

[87] 国际公布 WO2006/005918 英 2006.1.19

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.5

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 M·帕斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 邹雪梅

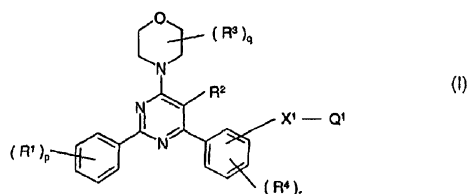
权利要求书 17 页 说明书 112 页

[54] 发明名称

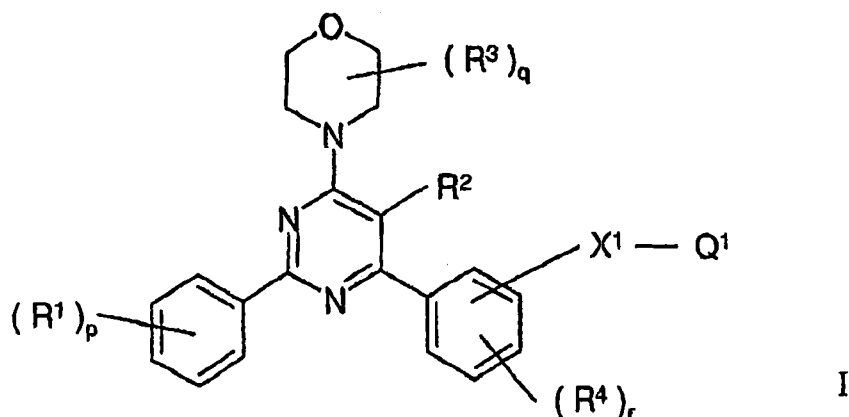
作为磷脂酰肌醇 (PI) 3 - 激酶抑制剂的 2,4,6 - 三取代的嘧啶及其在癌症治疗中的用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)嘧啶衍生物、其制备方法、包含式(I)嘧啶衍生物的药物组合物及其在制备用于在温血动物例如人体内产生抗增殖作用的药物中的用途, 其中 p、R¹、R²、q、R³、r、R⁴、X¹和 Q¹各自具有本发明说明书中定义的任何含义。

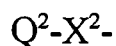


1. 一种下式 I 的嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



其中 p 为 1、2 或 3;

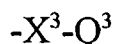
各个 R^1 基团可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、氰基、异氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N'-(1-6C)烷基脲基、N',N'-二-[(1-6C)烷基]脲基、N-(1-6C)烷基脲基、N,N'-二-[(1-6C)烷基]脲基、N,N',N'-三-[(1-6C)烷基]脲基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基, 或者选自下式的基团:



其中 X^2 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁵)、CO、CH(OR⁵)、

CON(R⁵)、N(R⁵)CO、N(R⁵)CON(R⁵)、SO₂N(R⁵)、N(R⁵)SO₂、OC(R⁵)₂、SC(R⁵)₂和 N(R⁵)C(R⁵)₂，其中 R⁵ 为氢或(1-8C)烷基；Q² 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，或者(R¹)_p 为(1-3C)亚烷二氧基，

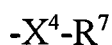
其中 R¹ 取代基中任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基：羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基脲基、N'-(1-6C)烷基脲基、N',N'-二-[(1-6C)烷基]脲基、N,N'-二-[(1-6C)烷基]脲基、N,N',N'-三-[(1-6C)烷基]脲基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或者选自下式的基团：



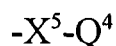
其中 X³ 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁶)、CO、CH(OR⁶)、CON(R⁶)、N(R⁶)CO、N(R⁶)CON(R⁶)、SO₂N(R⁶)、N(R⁶)SO₂、C(R⁶)₂O、C(R⁶)₂S 和 C(R⁶)₂N(R⁶)，其中 R⁶ 为氢或(1-8C)烷基；Q³ 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

其中 R¹ 上的取代基中任何芳基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基任选带有 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚

磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或者选自下式的基团：



其中 X^4 为化学键或者选自 O 和 $N(R^8)$ ，其中 R^8 为氢或(1-8C)烷基； R^7 为卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、巯基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、*N'*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基或 *N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基，或者选自下式的基团：



其中 X^5 为化学键或者选自 O、CO 和 $N(R^9)$ ，其中 R^9 为氢或(1-8C)烷基； Q^4 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，它们任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、(1-8C)烷基和(1-6C)烷氧基，

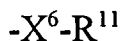
其中 R^1 上的取代基中任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基，

其中 R^1 取代基中任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入链中的基团隔开，插入链中的基团选自 O、S、SO、SO₂、 $N(R^{10})$ 、CO、CH(OR¹⁰)、CON(R¹⁰)、 $N(R^{10})$ CO、 $N(R^{10})$ CON(R¹⁰)、SO₂ $N(R^{10})$ 、 $N(R^{10})$ SO₂、CH=CH 和 C≡C，其中 R^{10} 为氢或(1-8C)烷基；

R^2 为氢或(1-8C)烷基;

q 为 0、1、2、3 或 4;

各个 R^3 基团可以相同或不同, 并且为(1-8C)烷基或下式的基团:



其中 X^6 为化学键或者选自 O 和 $N(R^{12})$, 其中 R^{12} 为氢或(1-8C)烷基; R^{11} 为卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基或(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基;

r 为 0、1 或 2;

各个 R^4 基团可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脒基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、 N -(1-6C)烷基氨基甲酰基、 N,N -二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、 N -(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、 N' -(1-6C)烷基脒基、 N',N' -二-[(1-6C)烷基]脒基、 N -(1-6C)烷基脒基、 N,N' -二-[(1-6C)烷基]脒基、 N,N',N' -三-[(1-6C)烷基]脒基、 N -(1-6C)烷基氨磺酰基、 N,N -二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N -(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基;

X^1 选自 CO 、 $N(R^{13})CO$ 、 $CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ 和 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, 其中 R^{13} 为氢或(1-8C)烷基;

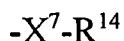
Q^1 为氢、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、巯基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰

基氨基-(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、*N'*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷磺酰基氨基-(1-6C)烷基或 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基-(1-6C)烷基，或者 Q^1 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

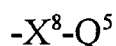
其中 Q^1 上任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基：羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基任选带有 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]

脲基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或者选自下式的基团：



其中 X^7 为化学键或者选自 O 和 N(R^{15})，其中 R^{15} 为氢或(1-8C)烷基； R^{14} 为卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，或者选自下式的基团：



其中 X^8 为化学键或者选自 O、CO 和 N(R^{17})，其中 R^{17} 为氢或(1-8C)烷基； Q^5 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，它们任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、(1-8C)烷基和(1-6C)烷氧基，

其中 Q^1 上任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基，

其中 Q^1 上任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入链中的基团隔开，插入链中的基团选自 O、S、SO、SO₂、N(R^{16})、N(R^{16})CO、CON(R^{16})、N(R^{16})CON(R^{16})、CO、CH(OR¹⁶)、N(R^{16})SO₂、SO₂N(R^{16})、CH=CH 和 C≡C，其中 R^{16} 为氢或(1-8C)烷基。

2. 权利要求 1 的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

p 为 1 或 2，第一个 R^1 基团选自羟基、氨基甲酰基、乙酰氨基、丙酰氨基、*N*-甲基乙酰氨基、*N*-甲基丙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙基和 1-羟基-1-甲基乙基，任选的第二个 R^1 基团选自氟、氯、三氟甲基、氰基、羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基；

R^2 为氢或甲基；

q 为 0 或者 q 为 1， R^3 为甲基；

r 为 0 或者 r 为 1, R^4 基团选自氟、氯和甲基;

X^1-Q^1 基团位于 3 位或 4 位;

X^1 选自 CO、NHCO、N(Me)CO、CONH、CON(Me)、NHCONH、NHCOCH₂O、NHCOCH₂NH 和 NHCOCH₂NHCO;

Q^1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、烯丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、3-氰基丙基、1-氰基-1-甲基乙基、4-氰基丁基、5-氰基戊基、氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、4-甲基氨基丁基、5-甲基氨基戊基、乙基氨基甲基、2-乙基氨基乙基、3-乙基氨基丙基、4-乙基氨基丁基、5-乙基氨基戊基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、4-二甲基氨基丁基、5-二甲基氨基戊基、二乙基氨基甲基、2-二乙基氨基乙基、3-二乙基氨基丙基、4-二乙基氨基丁基、5-二乙基氨基戊基、2-甲基磺酰基乙基或乙酰氨基甲基, 或者 Q^1 为苯基、苄基、2-苯基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基甲基、噻吩基甲基、噁唑基甲基、异噁唑基甲基、咪唑基甲基、2-咪唑基乙基、吡唑基甲基、噻唑基甲基、三唑基甲基、噁二唑基甲基、噻二唑基甲基、四唑基甲基、吡啶基甲基、2-吡啶基乙基、吡嗪基甲基、2-吡嗪基乙基、哒嗪基甲基、2-哒嗪基乙基、嘧啶基甲基、2-嘧啶基乙基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡啶基、异吡啶基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、1,3-二氧杂环戊烷基甲基、1,4-二氧杂环己烷基甲基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、

2-(哌嗪基)乙基或高哌嗪基甲基,

其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个选自以下的取代基: 羟基、氨基、氰基、氨基甲酰基、甲氧基、乙氧基、甲基磺酰基、甲基氨基、二甲基氨基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、*N*-甲基氨基甲酰基、*N*-乙基氨基甲酰基、*N*-异丙基氨基甲酰基、*N,N*-二甲基氨基甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、乙酰氨基和 *N*-甲基乙酰氨基,

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有1-2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自氟、氯、三氟甲基、羟基、氨基、氨基甲酰基、甲基、甲氧基、甲基氨基和二甲基氨基, 并且 Q^1 上任何这样的芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有一个选自以下的取代基: 羟基甲基、甲氧基甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、哌啶基甲基和哌嗪基甲基。

3. 权利要求1的式I嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中:

p 为1, R^1 基团位于3位或4位并且选自羟基、氨基甲酰基、乙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙基和1-羟基-1-甲基乙基;

R^2 为氢;

q 为0;

r 为0;

X^1 - Q^1 基团位于3位;

X^1 为 $NHCO$;

Q^1 为甲基、氨基甲基、2-氨基丙基、2-氨基-2-甲基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基或5-二甲基氨基戊基, 或者 Q^1 为苯基、苄基、2-苯基乙基、环戊基、环己基、环己基甲基、噻唑-5-基、噻吩-3-基甲基、咪唑-1-基甲基、1,2,4-噻二唑-3-基甲基、四氢吡喃-4-基、四氢噻喃-4-基、3-吡咯啉-2-基、吡咯烷-

2-基、吡咯烷-3-基、吗啉-2-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、异吲哚啉-1-基、吡咯烷-2-基甲基、哌啶-4-基甲基、2-(哌啶-4-基)乙基、哌啶-4-基氧基甲基、哌嗪-1-基甲基或2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基,

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有一个选自以下的取代基: 氨基、甲基、甲基氨基和氨基甲基。

4. 权利要求 1 的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中:

p 为 1, R^1 基团位于 3 位或 4 位并且选自羟基、乙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙基和 1-羟基-1-甲基乙基;

R^2 为氢;

q 为 0;

r 为 0 或者 r 为 1, R^4 基团选自氟、氯和甲基;

X^1-Q^1 基团位于 3 位或 4 位;

X^1 为 $NHCO$ 、 $N(Me)CO$ 、 $CONH$ 或 $CON(Me)$;

Q^1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、氨基甲基、2-氨基乙基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、乙基氨基甲基、2-乙基氨基乙基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、4-二甲基氨基丁基、2-甲基磺酰基乙基或乙酰氨基甲基, 或者 Q^1 为苯基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-3-基、噻唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡嗪-2-基、哒嗪-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻吩-3-基甲基、噁唑-4-基甲基、异噁唑-3-基甲基、异噁唑-4-基甲基、咪唑-1-基甲基、咪唑-2-基甲基、2-咪唑-1-基乙基、2-咪唑-2-基乙基、2-咪唑-4-基乙基、吡唑-1-基甲基、吡唑-3-基甲基、1,2,3-三唑-1-基甲基、1,2,3-三唑-4-基甲基、1,2,4-噁二唑-3-基甲基、1,2,3-噻二唑-3-基甲基、四唑-

1-基甲基、四唑-5-基甲基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-吡啶-3-基乙基、2-吡啶-4-基乙基、吡嗪-2-基甲基、2-吡嗪-2-基乙基、哒嗪-4-基甲基、2-哒嗪-4-基乙基、嘧啶-2-基甲基、嘧啶-4-基甲基、2-嘧啶-2-基乙基、2-嘧啶-4-基乙基、四氢呋喃-2-基、四氢吡喃-4-基、四氢噻喃-4-基、氮杂环丁烷-2-基、3-吡咯啉-2-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、吗啉代、吗啉-2-基、哌啶子基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、异吲哚啉-1-基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢吡喃-4-基甲基、1,3-二氧戊环-2-基甲基、1,4-二噁烷-2-基甲基、吡咯烷-2-基甲基、哌啶-2-基甲基、哌啶-3-基甲基、哌啶-4-基甲基、2-(哌啶-4-基)乙基、哌啶-4-基氧基甲基、哌嗪-1-基甲基或 2-(哌嗪-1-基)乙基，

其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个选自以下的取代基：羟基、氨基甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、*N*-甲基氨基甲酰基、*N*-乙基氨基甲酰基、*N*-异丙基氨基甲酰基、*N,N*-二甲基氨基甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、乙酰氨基和 *N*-甲基乙酰氨基，

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自氟、氯、羟基、氨基、氨基甲酰基、甲基、甲基氨基、二甲基氨基、羟基甲基、甲氧基甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基和 1-甲基哌啶-4-基甲基。

5. 权利要求 1 的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

p 为 1， R^1 为位于 3 位的羟基或羟基甲基；

R^2 为氢；

q 为 0；

r 为 0 或者 r 为 1， R^4 基团选自氟和甲基；

X^1-Q^1 基团位于 3 位或 4 位；

X^1 为 $NHCO$ 或 $N(Me)CO$;

Q^1 为氨基甲基、甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、二甲基氨基甲基、乙酰氨基甲基、3-氨基甲基苯基、4-氨基甲基苯基、5-甲基异噁唑-3-基、1-甲基吡唑-3-基、1*H*-1,2,3-三唑-5-基、吡啶-4-基、吡嗪-2-基、2-咪唑-1-基乙基、2-咪唑-2-基乙基、3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基甲基、1*H*-四唑-5-基甲基、2-吡啶-3-基乙基、2-吡嗪-4-基乙基、氮杂环丁烷-2-基、3-吡咯啉-2-基、*N*-甲基吡咯烷-2-基、4-羟基吡咯烷-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、*N*-甲基哌啶-4-基、哌嗪-1-基、哌啶-3-基甲基、哌啶-4-基氧基甲基或哌嗪-1-基甲基。

6. 权利要求 1 的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中:

p 为 1, R^1 为位于 3 位的羟基或羟基甲基;

R^2 为氢;

q 为 0;

r 为 0 或者 r 为 1, R^4 基团选自氟和甲基;

X^1 - Q^1 基团位于 3 位或 4 位;

X^1 为 $CONH$ 或 $CON(Me)$;

Q^1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氰基甲基、1-氰基-1-甲基乙基、2-氰基乙基、5-氰基戊基、2-氨基乙基、2-甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、4-二甲基氨基丁基、2-甲基磺酰基乙基、3-甲氧基羰基丙基、氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基、*N*-甲基氨基甲酰基甲基、*N*-异丙基氨基甲酰基甲基、*N,N*-二甲基氨基甲酰基甲基、新戊酰基甲基、4-氨基甲基苯基、4-氨基苄基、环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、噻吩-3-基甲基、噁唑-4-基甲基、5-甲基异噁唑-3-基甲基、异噁唑-4-基甲基、1*H*-咪唑-1-基甲基、1*H*-咪唑-2-基甲基、2-(1*H*-咪唑-1-基)乙基、2-(1*H*-咪唑-2-基)乙基、2-(1*H*-咪唑-4-基)乙基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、2-吡啶-2-

基乙基、2-吡啶-3-基乙基、2-吡啶-4-基乙基、吡嗪-2-基甲基、5-甲基吡嗪-2-基甲基、四氢吡喃-4-基、四氢噻喃-4-基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢吡喃-4-基甲基、1,3-二氧戊环-2-基甲基或1,4-二噁烷-2-基甲基。

7. 权利要求1的式I嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

p为1，R¹为位于3位的羟基或羟基甲基；

R²为氢；

q为0；

r为0或者r为1，R⁴基团选自氟和甲基；

X¹-Q¹基团位于3位或4位；

X¹为CO；

Q¹为2-氨基甲酰基吡咯烷-1-基、2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基、4-氨基哌啶-1-基、4-氨基甲基哌啶-1-基、3-氰基甲基哌啶-1-基、3-氧代哌嗪-1-基、4-(1-甲基哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基或5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-基。

8. 权利要求1的式I嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

p为1，R¹为位于3位的羟甲基；

R²为氢；

q为0；

r为0；

X¹-Q¹基团位于3位；

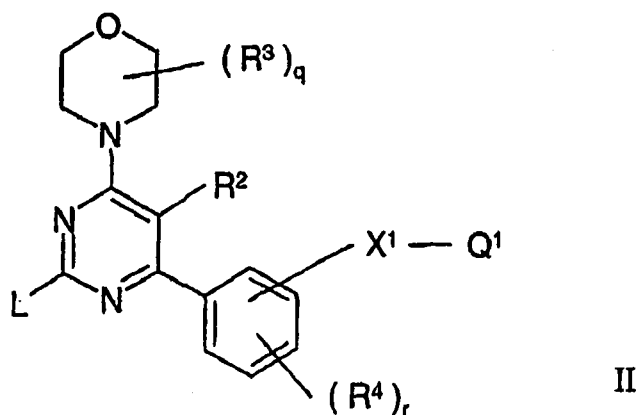
X¹为NHCO；

Q¹为3-氨基甲基苯基、4-氨基甲基苯基、2-氨基环戊-1-基、4-氨基环己-1-基、3-氨基环己-1-基甲基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-4-基甲基或哌啶-4-基氧基甲基。

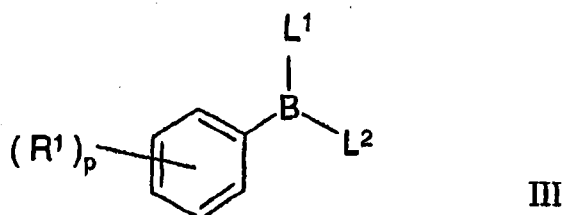
9. 一种制备权利要求1的式I嘧啶衍生物或者其药学上可接受

的盐、溶剂合物或前药的方法，该方法包括：

(a) 使下式 II 的嘧啶：

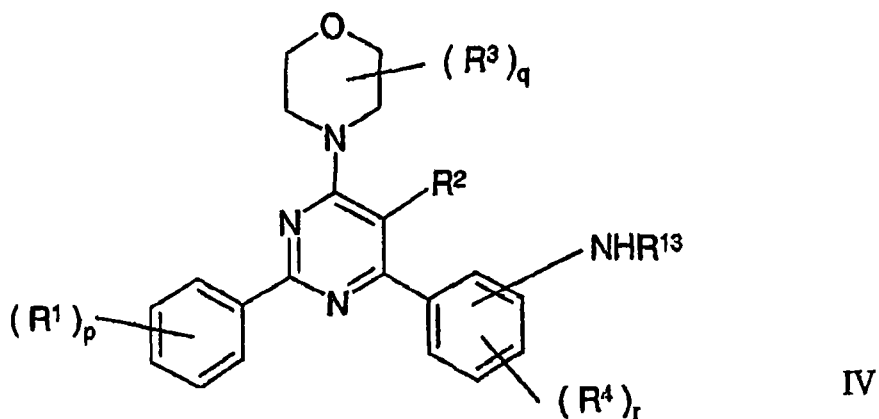


其中 L 是可置换基团， R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 、 X^1 和 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，与下式 III 的有机硼试剂反应：

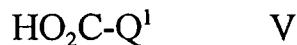


其中 L^1 和 L^2 可以相同或不同，并且各自为合适的配体， p 和 R^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，随后脱去存在的任何保护基；

(b) 对于制备 X^1 为 $N(R^{13})CO$ 的式 I 化合物，将下式 IV 的胺：

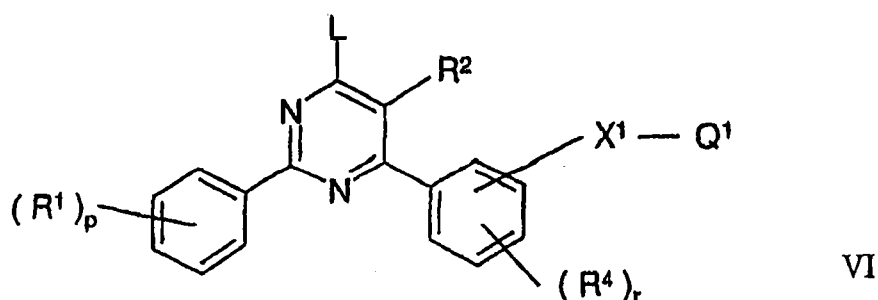


其中 p 、 R^1 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 和 R^{13} 具有权利要求 1 中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，用下式 V 的羧酸或其反应性衍生物酰化：

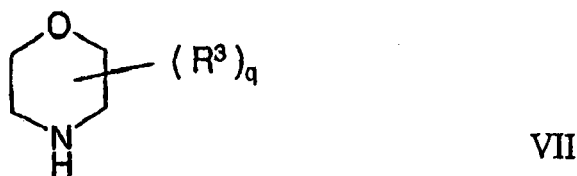


其中 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，随后脱去存在的任何保护基；

(c) 使下式 VI 的嘧啶

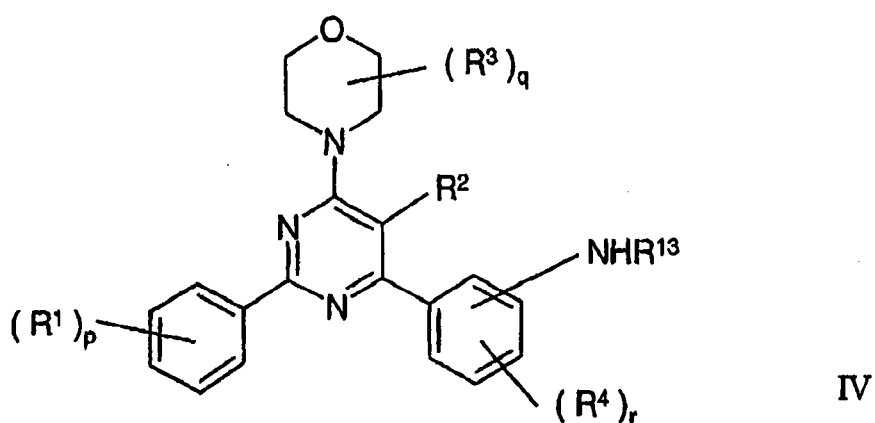


其中 L 是可置换基团， p 、 R^1 、 R^2 、 r 、 R^4 、 X^1 和 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，与下式 VII 的吗啉反应：

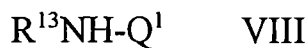


其中 q 和 R^3 具有权利要求 1 中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，随后脱去存在的任何保护基；

(d) 对于制备 X^1 为 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{CON}(\text{R}^{13})$ 的式 I 化合物，使光气或其化学等价物与下式 IV 的胺：

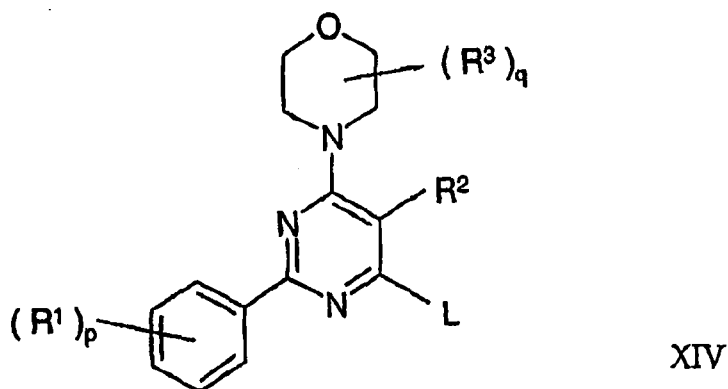


和下式 VIII 的胺偶合

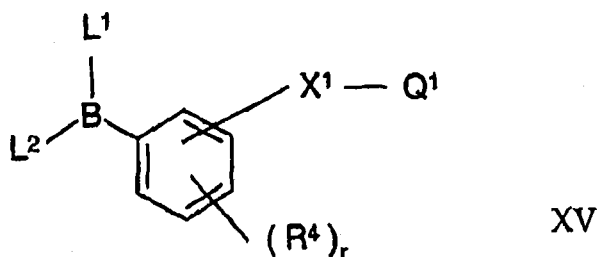


其中 p 、 R^1 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 、 R^{13} 和 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，随后脱去存在的任何保护基；

(e) 使下式 XIV 的嘧啶：



其中 L 是可置换基团， p 、 R^1 、 R^2 、 q 和 R^3 具有权利要求 1 中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，与下式 XV 的有机硼试剂反应：

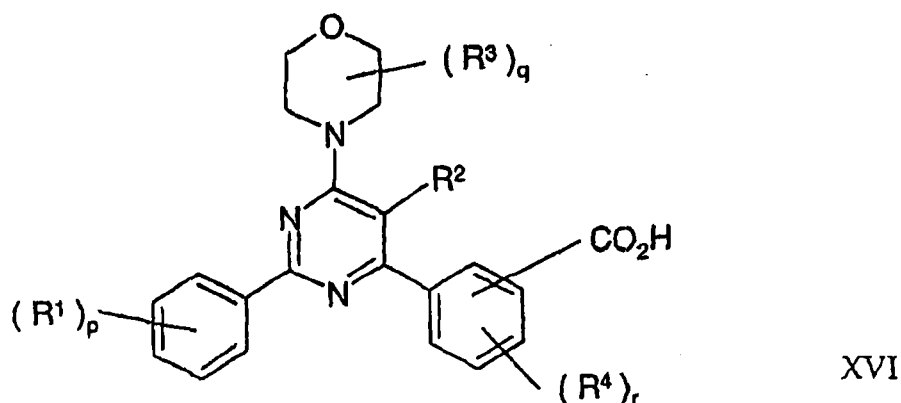


其中 L^1 和 L^2 可以相同或不同, 并且各自为合适的配体, r 、 R^4 、 X^1 和 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 随后脱去存在的任何保护基;

(f) 对于制备 X^1 为 $CON(R^{13})$ 的式 I 化合物, 将下式 VIII 的胺:

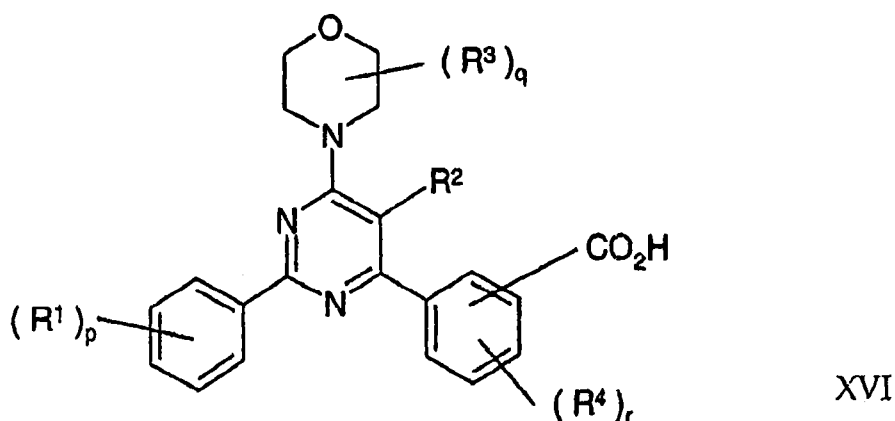


其中 R^{13} 和 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 用下式 XVI 的羧酸或其反应性衍生物酰化:



其中 p 、 R^1 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 和 R^4 具有权利要求 1 中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 随后脱去存在的任何保护基; 或者

(g) 对于制备 X^1 为 CO 且 Q^1 为 N 连接的杂环基的式 I 化合物, 将含氮杂环化合物, 必要时保护其中的任何官能团, 用下式 XVI 的羧酸或其反应性衍生物酰化:



其中 p 、 R^1 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 和 R^4 具有权利要求 1 中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，随后脱去存在的任何保护基；

在需要式 I 嘧啶衍生物的药学上可接受的盐时，可以通过所述嘧啶衍生物与合适的酸反应而获得；

在需要式 I 嘧啶衍生物的药学上可接受的前药时，可以利用常规方法获得。

10. 一种药物组合物，该组合物包含权利要求 1 的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药以及药学上可接受的稀释剂或载体。

11. 权利要求 1 的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备用于在温血动物例如人体内产生抗增殖作用的药物中的用途。

12. 一种在需要这种治疗的温血动物例如人体内产生抗增殖作用的方法，该方法包括给予所述动物有效量的权利要求 1 的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

作为磷脂酰肌醇(PI) 3-激酶抑制剂的 2,4,6-三取代的嘧啶 及其在癌症治疗中的用途

本发明涉及某些新的嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,它们具有抗肿瘤活性,因此可用于治疗人体或动物体的方法。本发明还涉及制备所述嘧啶衍生物的方法、包含它们的药物组合物及其在治疗方法中的用途,例如在制备用于在温血动物例如人体内产生抗增殖作用的药物中的用途。

对于细胞增殖性疾病例如癌症和银屑病,目前的许多治疗方案均采用抑制 DNA 合成的化合物。这类化合物对许多细胞都具有毒性,但是它们对快速分裂细胞(例如肿瘤细胞)的毒性作用却是有益的。通过不是抑制 DNA 合成的机制而发挥作用的抗肿瘤药等其它方法具有潜在的优势,即作用的选择性提高。

在最近几年,人们发现,由于细胞的部分 DNA 转化为癌基因(即在激活后,导致恶性肿瘤细胞形成的基因),这些细胞可能变为癌性细胞(Bradshaw, *Mutagenesis*, 1986, 1, 91)。一些这样的癌基因会导致产生生长因子受体肽。随后,生长因子受体复合物的激活导致细胞增殖增加。例如,已知一些癌基因编码酪氨酸激酶,某些生长因子受体也是酪氨酸激酶(Yarden 等, *Ann. Rev. Biochem.*, 1988, 57, 443; Larsen 等, *Ann. Reports in Med. Chem.*, 1989, 第 13 章)。有待鉴定的第一组酪氨酸激酶由这样的病毒癌基因产生,例如 pp60^{v-Src} 酪氨酸激酶(亦称 v-Src)以及正常细胞中的相应酪氨酸激酶,例如 pp60^{c-Src} 酪氨酸激酶(亦称 c-Src)。

受体酪氨酸激酶对起始细胞复制的生化信号传递非常重要。它们是跨细胞膜的大型酶,具有用于生长因子(例如表皮生长因子(EGF))的胞外结合结构域以及作为使蛋白质中酪氨酸磷酸化的激酶起作用

的胞内部分, 因此影响细胞增殖。根据结合不同受体酪氨酸激酶的生长因子家族, 多种不同类型的受体酪氨酸激酶是已知的(Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73)。受体酪氨酸激酶类型包括 I 类受体酪氨酸激酶, 其中包含 EGF 家族的受体酪氨酸激酶, 例如 EGF、TGF α 、Neu 和 erbB 受体。

还知道某些酪氨酸激酶属于非受体酪氨酸激酶类型, 它们位于细胞内, 参与生化信号的传递, 例如那些影响肿瘤细胞游动性、转移和侵袭力以及随后的转移肿瘤生长的生化信号。各种类型的非受体酪氨酸激酶是已知的, 包括 Src 家族, 例如 Src、Lyn、Fyn 和 Yes 酪氨酸激酶。

还知道某些激酶属于丝氨酸/苏氨酸激酶类型, 它们位于细胞内以及酪氨酸激酶活化的下游, 参与生化信号的传递, 例如那些影响肿瘤细胞生长的生化信号。这类丝氨酸/苏氨酸信号传导途径包括 Raf-MEK-ERK 级联以及 PI3K 的下游(例如 PDK-1、AKT 和 mTOR)(Blume-Jensen 和 Hunter, Nature, 2001, 411, 355)。

还知道某些其它的激酶属于脂质激酶类型, 它们位于细胞内, 也参与生化信号的传递, 例如那些影响肿瘤细胞生长和侵袭力的生化信号。已知多种不同类型的脂质激酶, 包括磷酸肌醇 3-激酶(在下文中缩写为 PI3K)家族, 也被称为磷脂酰肌醇-3-激酶家族。

众所周知的是, 癌基因和肿瘤抑制基因的失调使得例如细胞增殖增加或细胞存活增加, 从而促使恶性肿瘤的形成。而且, 目前人们也知道, PI3K 家族介导的信号传导途径在许多细胞过程(包括增殖和存活)中具有非常重要的作用, 并且这些途径的失调是许多人类癌症和其它疾病的致病因素(Katso 等, Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17: 615-617; Foster 等, J. Cell Science, 2003, 116: 3037-3040)。

脂质激酶的 PI3K 家族是一组可在磷脂酰肌醇(在下文中缩写为 PI)中肌醇环的 3 位进行磷酸化的酶。三类主要的 PI3K 酶是已知的, 并且是根据它们的生理底物特异性进行分类(Vanhaesebroeck 等, Trends

in *Biol. Sci.*, 1997, 22, 267)。III 类 PI3K 酶仅仅使 PI 磷酸化。相比之下, II 类 PI3K 酶既使 PI 磷酸化, 又使 PI 4-磷酸[在下文中缩写为 PI(4)P] 磷酸化。尽管相信只有 PI 4,5-二磷酸[在下文中缩写为 PI(4,5)P₂]是生理细胞底物, 但是 I 类 PI3K 酶却可使 PI、PI(4)P 和 PI(4,5)P₂ 进行磷酸化。PI(4,5)P₂ 的磷酸化产生脂质第二信使 PI 3,4,5-三磷酸[在下文中缩写为 PI(3,4,5)P₃]。与此超家族关系更远的成员是 IV 类激酶, 例如 mTOR 和 DNA 依赖性激酶, 它们可使蛋白底物中的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化。对这些脂质激酶研究最多、了解最清楚的是 I 类 PI3K 酶。

I 类 PI3K 是由 p110 催化亚基和调节亚基组成的杂二聚体, 并且根据调节配偶体和调节机制的不同, 该家族进一步分为 Ia 类和 Ib 类酶。Ia 类酶是由五种不同的调节亚基(p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 和 p55 γ)与三种不同的催化亚基(p110 α 、p110 β 和 p110 δ)二聚化而组成的, 并且所有的催化亚基都能够与所有的调节亚基相互作用形成各种不同的杂二聚体。一般来说, 通过调节亚基 SH2 结构域与活化受体或衔接蛋白(例如 IRS-1)的特异性磷酸-酪氨酸残基的相互作用, Ia 类 PI3K 响应受体酪氨酸激酶的生长因子刺激而被激活。p110 α 和 p110 β 在所有的细胞类型中组成性表达, 而 p110 δ 的表达更多地局限于白细胞群体和部分上皮细胞。相比之下, 单一的 Ib 类酶是由与 p101 调节亚基相互作用的 p110 γ 催化亚基组成的。此外, Ib 类酶响应 G 蛋白偶联受体(GPCR)系统而被激活, 它们的表达似乎局限于白细胞。

现有相当多的证据表明, Ia 类 PI3K 酶在许多不同的人类癌症中直接或间接促进肿瘤发生(Vivanco 和 Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501)。例如, p110 α 亚基在某些肿瘤例如卵巢瘤(Shayesteh 等, *Nature Genetics*, 1999, 21: 99-102)和宫颈癌(Ma 等, *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744)中增多。最近, 已将 p110 α 催化部位中激活突变与多种其它肿瘤联系起来, 例如结肠直肠肿瘤、乳腺肿瘤和肺部肿瘤(Samuels 等, *Science*, 2004, 304, 554)。在卵巢癌和结肠癌等癌症中也

已鉴定出 p85 α 的肿瘤相关突变(Philp 等, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429)。相信除了直接影响外, Ia 类 PI3K 的激活还可通过例如受体酪氨酸激酶、GPCR 系统或整联蛋白的配体依赖性或非配体依赖性激活, 从而促进信号传导途径上游出现的肿瘤发生事件(Vara 等, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204)。这类上游信号传导途径的实例包括各种不同肿瘤中受体酪氨酸激酶 Erb2 的过量表达, 导致 PI3K 介导的途径被激活(Harari 等, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114), 以及癌基因 Ras 的过量表达(Kauffmann-Zeh 等, Nature, 1997, 385, 544-548)。另外, Ia 类 PI3K 可能间接促进各种下游信号传导事件引起的肿瘤发生。例如, PTEN 肿瘤抑制磷酸酶可催化 PI(3,4,5)P3 转化返回到 PI(4,5)P2, 所述磷酸酶作用的损失经由 PI3K 介导的 PI(3,4,5)P3 产生异常而与许多肿瘤联系起来(Simpson 和 Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41)。此外, 人们认为, 增强的其它 PI3K 介导的信号传导事件的作用, 通过例如激活 Akt 而引起各种不同的癌症(Nicholson 和 Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395)。

除了在肿瘤细胞中介导增殖及存活信号传导作用外, 另一有力证据是, Ia 类 PI3K 酶还通过在肿瘤相关基质细胞中的功能促进肿瘤发生。例如, 已知 PI3K 信号传导在介导内皮细胞响应促血管生成因子(例如 VEGF)的血管生成事件中具有重要作用(Abid 等, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300)。由于 I 类 PI3K 酶也参与游动性和迁移(Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), 所以 PI3K 抑制剂应该通过抑制肿瘤细胞侵袭和转移而提供治疗益处。

另外, I 类 PI3K 酶在调节具有 PI3K 活性的免疫细胞中具有重要作用, 有助于炎性细胞的促肿瘤发生作用(Coussens 和 Werb, Nature, 2002, 420, 860-867)。

这些发现表明, I 类 PI3K 酶的药理抑制剂对于治疗各种形式的癌症疾病应当具有治疗价值, 包括实体瘤(例如癌和肉瘤)以及白血病和恶性淋巴瘤。具体地说, I 类 PI3K 酶抑制剂对治疗例如以下癌症

应当具有治疗价值：乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)、前列腺癌、胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈部癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈癌、外阴癌、白血病(包括 ALL 和 CML)、多发性骨髓瘤和淋巴瘤。

一般来说，研究人员用 PI3K 抑制剂 LY294002 和渥曼青霉素研究 PI3K 酶家族的生理和病理作用。尽管利用这些化合物可以表明 PI3K 在细胞事件中的作用，但是它们在 PI3K 家族内没有足够的选择性，就不能详细研究各家族各成员的作用。由于这个原因，更有效、选择性更高的药用 PI3K 抑制剂将是有用的，允许更深入了解 PI3K 功能并提供有用的治疗药物。

除了肿瘤发生外，还有证据表明 I 类 PI3K 酶在其它疾病中具有作用(Wymann 等, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376)。Ia 类 PI3K 酶和单一 Ib 类酶在免疫系统的细胞中均具有重要作用(Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319)，因此它们是炎症和变态反应等适应症的治疗靶。抑制 PI3K 还可通过抗炎作用或直接影响心肌细胞而治疗心血管疾病(Prasad 等, Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212)。因此，I 类 PI3K 酶抑制剂除了预防和治疗癌症以外，还可用于预防和治疗许多不同的疾病。

国际专利申请 WO 2004/048365 公开了某些嘧啶衍生物具有 PI3K 酶抑制活性并且可用于治疗癌症。公开内容集中在芳基氨基-和杂芳基氨基-取代的嘧啶。公开范围没有包括 2-芳基取代的嘧啶。

欧洲专利申请 1 277 738 公开了具有 PI3K 酶抑制活性的多种结构，它们可用于治疗癌症。公开内容包括 4-吗啉代-取代的二环杂芳基化合物(例如喹唑啉和吡啶并[3,2-*d*]嘧啶衍生物)和 4-吗啉代-取代的三环杂芳基化合物(例如描述为吡啶并[3',2':4,5]咪唑并[3,2-*d*]嘧啶衍生物的化合物)。公开范围没有包括单环嘧啶衍生物。

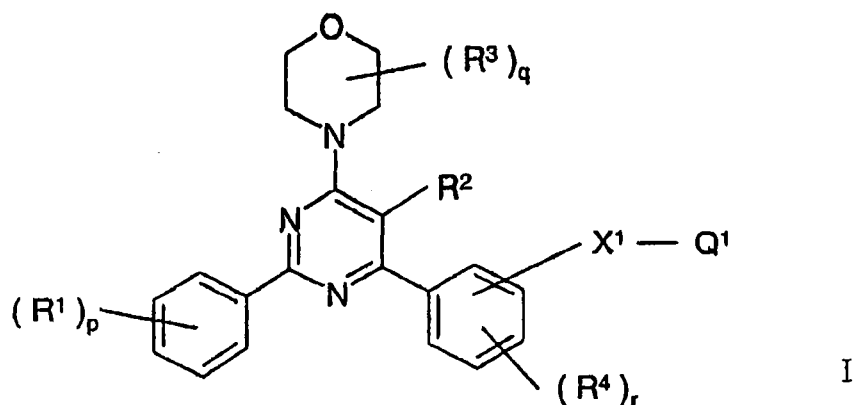
我们发现，某些嘧啶衍生物令人惊奇地具有有效的抗肿瘤活性，

可用于抑制恶性疾病引起的不受控制的细胞增殖。虽然不希望暗示本发明所公开的化合物仅仅因为对单一生物学过程的作用而具有药理活性,但是认为本发明化合物是通过抑制 I 类 PI3K 酶、特别是通过抑制 Ia 类 PI3K 酶和/或 Ib 类 PI3K 酶、更特别是通过抑制 Ia 类 PI3K 酶而提供抗肿瘤作用。

本发明化合物还可用于抑制各种非恶性疾病引起的不受控制的细胞增殖,例如炎症性疾病(例如类风湿性关节炎和炎症肠病)、纤维变性性疾病(例如肝硬化和肺纤维化)、肾小球肾炎、多发性硬化、银屑病、良性前列腺肥大(BPH)、皮肤超敏反应、血管疾病(例如动脉粥样硬化和再狭窄)、变应性哮喘、胰岛素依赖性糖尿病、糖尿病性视网膜病和糖尿病性肾病。

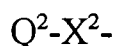
一般来说,本发明化合物对 I 类 PI3K 酶、尤其是 Ia 类 PI3K 酶具有有效的抑制活性,而对酪氨酸激酶例如受体酪氨酸激酶(例如 EGF 受体酪氨酸激酶和/或 VEGF 受体酪氨酸激酶)或非受体酪氨酸激酶(例如 Src)的有效抑制活性较低。此外,本发明部分化合物的抗 I 类 PI3K 酶、特别是抗 Ia 类 PI3K 酶的功效明显优于抗 EGF 受体酪氨酸激酶或 VEGF 受体酪氨酸激酶或 Src 非受体酪氨酸激酶的功效。这类化合物具有足够的抗 I 类 PI3K 酶功效,可以按一定量使用,足以抑制 I 类 PI3K 酶、特别是抑制 Ia 类 PI3K 酶,同时又对 EGF 受体酪氨酸激酶或 VEGF 受体酪氨酸激酶或 Src 非受体酪氨酸激酶几乎没有活性。

本发明一方面提供下式 I 的嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



其中 p 为 1、2 或 3;

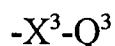
各个 R^1 基团可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、氰基、异氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、脒基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)烯酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(3-6C)烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、*N'*-(1-6C)烷基脒基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脒基、*N*-(1-6C)烷基脒基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脒基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脒基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基, 或者选自下式的基团:



其中 X^2 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁵)、CO、CH(OR⁵)、CON(R⁵)、N(R⁵)CO、N(R⁵)CON(R⁵)、SO₂N(R⁵)、N(R⁵)SO₂、OC(R⁵)₂、SC(R⁵)₂ 和 N(R⁵)C(R⁵)₂, 其中 R⁵ 为氢或(1-8C)烷基, Q^2 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基, 或者(R¹)_p 为(1-3C)亚烷二氧基,

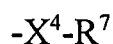
其中 R^1 取代基中任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基: 羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脒基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、

(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或者选自下式的基团：



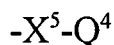
其中 X^3 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁶)、CO、CH(OR⁶)、CON(R⁶)、N(R⁶)CO、N(R⁶)CON(R⁶)、SO₂N(R⁶)、N(R⁶)SO₂、C(R⁶)₂O、C(R⁶)₂S 和 C(R⁶)₂N(R⁶)，其中 R⁶ 为氢或(1-8C)烷基；Q³ 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

其中 R¹ 上的取代基中任何芳基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基任选带有 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或者选自下式的基团：



其中 X^4 为化学键或者选自 O 和 N(R⁸)，其中 R⁸ 为氢或(1-8C)烷基；R⁷ 为卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、巯基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧

基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基硫基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷基酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、*N'*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基或 *N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基，或者选自下式的基团：



其中 X^5 为化学键或者选自 O、CO 和 $N(R^9)$ ，其中 R^9 为氢或(1-8C)烷基； Q^4 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，它们任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、(1-8C)烷基和(1-6C)烷氧基，

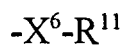
其中 R^1 上的取代基中任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基，

其中 R^1 取代基中任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入链中的基团隔开，插入链中的基团选自 O、S、SO、SO₂、 $N(R^{10})$ 、CO、CH(OR¹⁰)、CON(R¹⁰)、 $N(R^{10})CO$ 、 $N(R^{10})CON(R^{10})$ 、SO₂ $N(R^{10})$ 、 $N(R^{10})SO_2$ 、CH=CH 和 C≡C，其中 R^{10} 为氢或(1-8C)烷基；

R^2 为氢或(1-8C)烷基；

q 为 0、1、2、3 或 4；

各个 R^3 基团可以相同或不同，并且为(1-8C)烷基或下式的基团：



其中 X^6 为化学键或者选自 O 和 $N(R^{12})$ ，其中 R^{12} 为氢或(1-8C)烷基； R^{11} 为卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基或(2-6C)烷基酰基氨基-(1-6C)烷基；

r 为 0、1 或 2；

各个 R^4 基团可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、

(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基；

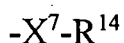
X^1 选自 CO 、 $N(R^{13})CO$ 、 $CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ 和 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$ ，其中 R^{13} 为氢或(1-8C)烷基；

Q^1 为氢、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、巯基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、*N'*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷磺酰基氨基-(1-6C)烷基或 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基-(1-6C)烷基，或者 Q^1 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

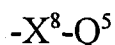
其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基：羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫

基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基任选带有 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或者选自下式的基团：



其中 X^7 为化学键或者选自 O 和 N(R^{15})，其中 R^{15} 为氢或(1-8C)烷基； R^{14} 为卤素-(1-6C)烷基、羧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，或者选自下式的基团：



其中 X^8 为化学键或者选自 O、CO 和 N(R^{17})，其中 R^{17} 为氢或(1-8C)

烷基； Q^5 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，它们任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、(1-8C)烷基和(1-6C)烷氧基，

其中 Q^1 上任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基，

其中 Q^1 上任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入链中的基团隔开，插入链中的基团选自 O、S、SO、SO₂、N(R¹⁶)、N(R¹⁶)CO、CON(R¹⁶)、N(R¹⁶)CON(R¹⁶)、CO、CH(OR¹⁶)、N(R¹⁶)SO₂、SO₂N(R¹⁶)、CH=CH 和 C≡C，其中 R¹⁶ 为氢或(1-8C)烷基。

在本说明书中，通用术语“(1-8C)烷基”包括直链和支链烷基，例如丙基、异丙基和叔丁基，还包括(3-8C)环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基，还包括(3-6C)环烷基-(1-2C)烷基，例如环丙基甲基、2-环丙基乙基、环丁基甲基、2-环丁基乙基、环戊基甲基、2-环戊基乙基、环己基甲基和 2-环己基乙基。但是，在提及个别烷基例如“丙基”时仅仅是指直链型基团，提及个别支链烷基例如“异丙基”时仅仅是指支链型基团，提及个别环烷基例如“环戊基”时仅仅是指该 5 元环基团。类似约定适用于其它通用术语，例如(1-6C)烷氧基包括(3-6C)环烷基氧基和(3-5C)环烷基-(1-2C)烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环丙基甲氧基、2-环丙基乙氧基、环丁基甲氧基、2-环丁基乙氧基和环戊基甲氧基；(1-6C)烷基氨基包括(3-6C)环烷基氨基和(3-5C)环烷基-(1-2C)烷基氨基，例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、环丙基氨基、环丁基氨基、环己基氨基、环丙基甲基氨基、2-环丙基乙基氨基、环丁基甲基氨基、2-环丁基乙基氨基和环戊基甲基氨基；二-[(1-6C)烷基]氨基包括二-[(3-6C)环烷基]氨基和二-[(3-5C)环烷基-(1-2C)烷基]氨基，例如二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-环丙基-N-甲基氨基、N-环丁基-N-甲基氨基、N-环己基-N-乙基氨基、N-环丙基甲基-N-甲基氨基、N-(2-环丙基乙

基)-*N*-甲基氨基和 *N*-环戊基甲基-*N*-甲基氨基。

应当理解的是，在以上定义的部分式 I 化合物中可能由于一个或多个不对称碳原子而存在旋光形式或外消旋形式，本发明包括定义范围内的具有上述活性的任何所述旋光形式或外消旋形式。旋光形式的合成可以通过本领域公知的有机化学标准技术完成，例如用旋光性原料合成或者拆分外消旋形式。类似地，上述活性可以用下文提及的标准实验室技术评价。

应当理解的是，以上定义的部分式 I 化合物可能具有互变异构现象。具体地说，互变异构现象可能影响 R^1 和 Q^1 中带有 1-2 个氧代或硫代取代基的杂环基。应当理解的是，本发明包括定义范围内的具有上述活性的任何所述互变异构形式或其混合物，并且所述互变异构形式不仅仅限于结构式图或实施例命名确定的任何一种互变异构体形式。

应当理解的是， $-X^1-Q^1$ 基团可以位于嘧啶环的 4 位苯基上的任何有效位置。适合的是， $-X^1-Q^1$ 基团位于所述苯基的 3 位或 4 位。更适合的是， $-X^1-Q^1$ 基团位于所述苯基的 3 位。

还应当理解的是，在嘧啶环的 2 位苯基上存在的任何 R^1 可以位于所述苯基的任何有效位置。当存在多个 R^1 时，各个 R^1 基团可以相同或不同。适合的是，仅有一个 R^1 基团。更适合的是，一个 R^1 位于所述苯基的 3 位。

还应当理解的是，在嘧啶环的 6 位吗啉基上存在的任何 R^3 可以位于所述吗啉基的任何有效位置。适合的是，仅有一个 R^3 基团。更适合的是，不存在 R^3 基团($q=0$)。

还应当理解的是，在嘧啶环的 4 位苯基上存在的任何 R^4 可以位于所述苯基的任何有效位置。适合的是，仅有一个 R^4 基团。更适合的是，不存在 R^4 基团($r=0$)。

以上提及的通用基团的合适取值包括下面列出的取值。

当任何一个“Q”基团(Q^1-Q^5)为芳基时，或者对于“Q”基团中

的芳基，芳基的合适取值例如苯基或萘基，优选苯基。

当任何一个“Q”基团(Q¹-Q³)为(3-8C)环烷基时，或者对于“Q”基团中的(3-8C)环烷基，(3-8C)环烷基的合适取值例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环[2.2.1]庚基或环辛基，当任何一个“Q”基团(Q¹-Q³)为(3-8C)环烯基时，或者对于“Q”基团中的(3-8C)环烯基，(3-8C)环烯基的合适取值例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基或环辛烯基。

当任何一个“Q”基团(Q¹-Q⁵)为杂芳基时，或者对于“Q”基团中的杂芳基，杂芳基的合适取值例如芳族的5元或6元单环或者9元或10元双环，并且含有最多5个选自氧、氮和硫的环杂原子，例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、异咪唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基或茶啉基。

当任何一个“Q”基团(Q¹-Q⁵)为杂环基时，或者对于“Q”基团中的杂环基，杂环基的合适取值例如非芳族的饱和或部分饱和的3-10元单环或双环，并且含有最多5个选自氧、氮和硫的杂原子，例如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、四氢噻吩基、1,1-二氧化四氢噻吩基、四氢噻喃基、1,1-二氧化四氢噻喃基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧化四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、2-氮杂双环[2.2.1]庚基、奎宁环基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基、吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基或四氢嘧啶基，优选四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吲哚啉基或异吲哚

啉基。这类带有 1-2 个氧代或硫代取代基的基团的合适取值有例如 2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、4-氧代-1,4-二氢吡啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或 2,6-二氧代哌啶基。

当“Q”基团为杂芳基-(1-6C)烷基时，其合适取值为例如杂芳基甲基、2-杂芳基乙基和 3-杂芳基丙基。当“Q”基团不是杂芳基-(1-6C)烷基，而是例如芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基或杂环基-(1-6C)烷基时，本发明包括“Q”基团的相应的合适取值。

对于任何“R”基团(R^1 - R^{17})， R^1 、 R^3 或 R^4 取代基中的各种基团， Q^1 ，或者 Q^1 中的各种基团，其合适取值包括：

对于卤素：	氟、氯、溴和碘；
对于(1-8C)烷基：	甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丁基、环己基、环己基甲基和 2-环丙基乙基；
对于(2-8C)烯基：	乙烯基、异丙烯基、烯丙基和丁-2-烯基；
对于(2-8C)炔基：	乙炔基、2-丙炔基和丁-2-炔基；
对于(1-6C)烷氧基：	甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基；
对于(2-6C)烯氧基：	乙烯氧基和烯丙氧基；
对于(2-6C)炔氧基：	乙炔氧基和 2-丙炔氧基；
对于(1-6C)烷硫基：	甲硫基、乙硫基和丙硫基；
对于(1-6C)烷基亚磺酰基：	甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基；
对于(1-6C)烷基磺酰基：	甲基磺酰基和乙基磺酰基；
对于(1-6C)烷基氨基：	甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基和丁基氨基；
对于二-[(1-6C)烷基]氨基：	二甲基氨基、二乙基氨基、 N-乙基-N-甲基氨基和二异丙基氨基；

对于(1-6C)烷氧基羰基: 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基
和叔丁氧基羰基;

对于 *N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基:
N-甲基氨基甲酰基、*N*-乙基氨基甲酰基
和 *N*-丙基氨基甲酰基;

对于 *N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基:
N,N-二甲基氨基甲酰基、
N-乙基-*N*-甲基氨基甲酰基和
N,N-二乙基氨基甲酰基;

对于(2-6C)烷酰基: 乙酰基、丙酰基和异丁酰基;

对于(2-6C)烷酰基氧基: 乙酰氧基和丙酰氧基;

对于(2-6C)烷酰基氨基: 乙酰氨基和丙酰氨基;

对于 *N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基:
N-甲基乙酰氨基和
N-甲基丙酰氨基;

对于(3-6C)烯酰基氨基: 丙烯酰氨基、异丁烯酰氨基和
丁烯酰氨基;

对于 *N*-(1-6C)烷基-(3-6C)烯酰基氨基:
N-甲基丙烯酰氨基和
N-甲基丁烯酰氨基;

对于(3-6C)炔酰基氨基: 丙炔酰氨基;

对于 *N*-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基:
N-甲基丙炔酰氨基;

对于 *N'*-(1-6C)烷基脲基: *N'*-甲基脲基和 *N'*-乙基脲基;

对于 *N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基:
N',N'-二甲基脲基和
N'-甲基-*N'*-乙基脲基;

对于 *N*-(1-6C)烷基脲基: *N*-甲基脲基和 *N*-乙基脲基;

对于 N,N' -二-[(1-6C)烷基]脲基:

N,N' -二甲基脲基、
 N -甲基- N' -乙基脲基和
 N -乙基- N' -甲基脲基;

对于 N,N',N' -二-[(1-6C)烷基]脲基:

N,N',N' -三甲基脲基、
 N -乙基- N',N' -二甲基脲基和
 N -甲基- N',N' -二乙基脲基;

对于 N -(1-6C)烷基氨磺酰基: N -甲基氨磺酰基和 N -乙基氨磺酰基;

对于 N,N -二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基:

N,N -二甲基氨磺酰基;

对于(1-6C)烷磺酰基氨基: 甲磺酰基氨基和乙磺酰基氨基;

对于 N -(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基:

N -甲基甲磺酰基氨基和
 N -甲基乙磺酰基氨基;

对于卤素-(1-6C)烷基: 氯甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、1-氯乙基、
2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基、
3-氯丙基、3,3-二氟丙基和 3,3,3-三氟丙基;

对于羟基-(1-6C)烷基: 羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基和
3-羟基丙基;

对于巯基-(1-6C)烷基: 巯基甲基、2-巯基乙基、1-巯基乙基和
3-巯基丙基;

对于(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基:

甲氧基甲基、乙氧基甲基、
1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、
2-乙氧基乙基和 3-甲氧基丙基;

对于(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基:

甲硫基甲基、乙硫基甲基、
2-甲硫基乙基、1-甲硫基乙基和
3-甲硫基丙基;

对于(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基:

甲基亚磺酰基甲基、乙基亚磺酰基甲基、
2-甲基亚磺酰基乙基、1-甲基亚磺酰基乙
基和 3-甲基亚磺酰基丙基;

对于(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基:

甲基磺酰基甲基、乙基磺酰基甲基、
2-甲基磺酰基乙基、1-甲基磺酰基乙基和
3-甲基磺酰基丙基;

对于氰基-(1-6C)烷基: 氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基和
3-氰基丙基;

对于氨基-(1-6C)烷基: 氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基、
3-氨基丙基、1-氨基丙基和 5-氨基丙基;

对于(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基:

甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、
1-甲基氨基乙基、2-甲基氨基乙基、
2-乙基氨基乙基和 3-甲基氨基丙基;

对于二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基:

二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、
1-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基和
3-二甲基氨基丙基;

对于(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基:

乙酰氨基甲基、丙酰氨基甲基、
2-乙酰氨基乙基和 1-乙酰氨基乙基;

对于 *N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基:

N-甲基乙酰氨基甲基、

N-甲基丙酰氨基甲基、
2-(*N*-甲基乙酰氨基)乙基和
1-(*N*-甲基乙酰氨基)乙基;

对于(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基:

甲氧基羰基氨基甲基、
乙氧基羰基氨基甲基、
叔丁氧基羰基氨基甲基和
2-甲氧基羰基氨基乙基;

对于 *N'*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基:

N'-甲基脲基甲基、
2-(*N'*-甲基脲基)乙基和
1-(*N'*-甲基脲基)乙基;

对于 *N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基:

N,N'-二甲基脲基甲基、
2-(*N,N'*-二甲基脲基)乙基和
1-(*N,N'*-二甲基脲基)乙基;

对于 *N*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基:

N-甲基脲基甲基、
2-(*N*-甲基脲基)乙基和
1-(*N*-甲基脲基)乙基;

对于 *N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基:

N,N'-二甲基脲基甲基、
2-(*N,N'*-二甲基脲基)乙基和
1-(*N,N'*-二甲基脲基)乙基;

对于 *N,N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基:

N,N',N'-三甲基脲基甲基、
2-(*N,N',N'*-三甲基脲基)乙基和
1-(*N,N',N'*-三甲基脲基)乙基;

对于(1-6C)烷磺酰基氨基-(1-6C)烷基:

甲磺酰基氨基甲基、
2-(甲磺酰基氨基)乙基和
1-(甲磺酰基氨基)乙基;

对于 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基-(1-6C)烷基:

N-甲基甲磺酰基氨基甲基、
2-(*N*-甲基甲磺酰基氨基)乙基和
1-(*N*-甲基甲磺酰基氨基)乙基。

当 $(R^1)_p$ 为(1-3C)亚烷二氧基时, 其合适取值例如亚甲二氧基、乙叉二氧基、异丙叉二氧基或亚乙二氧基, 并且它们的氧原子占据紧临环的位置。

正如上文中所定义, 当 R^1 构成式 Q^2-X^2 -的基团并且例如 X^2 为 $OC(R^5)_2$ 连接基时, 则是由 $OC(R^5)_2$ 连接基的碳原子, 而非氧原子, 连接至苯环, 氧原子则连接至 Q^2 基团。类似地, 当例如 R^1 取代基中的 CH_3 基团带有式 $-X^3-Q^3$ 的基团并且例如 X^3 为 $C(R^6)_2O$ 连接基时, 则是由 $C(R^6)_2O$ 连接基的碳原子, 而非氧原子, 连接至 CH_3 基团, 氧原子则连接至 Q^3 基团。

正如上文中所定义, R^1 取代基中任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子可以任选被插入链中的基团(例如 O、 $CON(R^{10})$ 或 $C\equiv C$)隔开。例如, 4-甲氧基丁氧基的亚烷基链中插入 O 原子得到例如 2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基; 2-羟基乙氧基的亚烷基链中插入 $C\equiv C$ 得到 4-羟基丁-2-炔基氧基; 3-甲氧基丙氧基的亚烷基链中插入 CONH 得到例如 2-(2-甲氧基乙酰氨基)乙氧基。

正如上文中所定义, 当 R^1 取代基中任何 CH、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基时, 各个所述 CH 基团上可存在 1 个卤素或(1-8C)烷基取代基, 各个所述 CH_2 基团上可存在 1-2 个所述取代基, 各个所述 CH_3 基团上可存在 1、2 或 3 个所述取代基。

正如上文中所定义,当 R^1 取代基中任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团任选带有如上文定义的取代基时,这样构成的合适 R^1 取代基包括例如羟基-取代的(1-8C)烷基(例如羟基甲基、1-羟基乙基和 2-羟基乙基)、羟基-取代的(1-6C)烷氧基(例如 2-羟基丙氧基和 3-羟基丙氧基)、(1-6C)烷氧基-取代的(1-6C)烷氧基(例如 2-甲氧基乙氧基和 3-乙氧基丙氧基)、羟基-取代的氨基-(2-6C)烷氧基(例如 3-氨基-2-羟基丙氧基)、羟基-取代的(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基(例如 2-羟基-3-甲基氨基丙氧基)、羟基-取代的二-[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基(例如 3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基)、羟基-取代的氨基-(2-6C)烷基氨基(例如 3-氨基-2-羟基丙基氨基)、羟基-取代的(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷基氨基(例如 2-羟基-3-甲基氨基丙基氨基)和羟基-取代的二-[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷基氨基(例如 3-二甲基氨基-2-羟基丙基氨基)。

还需要理解的是,正如上文中所定义,当 R^1 取代基中任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团任选带有如上文定义的取代基时,这类任选取代基可以出现在 R^1 取代基中芳基、杂芳基或杂环基的取代基(如上文中的定义)中的 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团上。例如,当 R^1 包含被(1-8C)烷基取代的芳基或杂芳基时,则(1-8C)烷基中的 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团可以任选被一个上文中定义的取代基取代。例如,当 R^1 包含被例如(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基取代的杂芳基时,则(1-6C)烷基氨基的末端 CH_3 基团可以进一步被例如(1-6C)烷基磺酰基或(2-6C)烷酰基取代。例如, R^1 可以为杂芳基,例如被 *N*-(2-甲基磺酰基乙基)氨基甲基取代的噻吩基,这样 R^1 可为例如 5-[*N*-(2-甲基磺酰基乙基)氨基甲基]噻吩-2-基。此外,例如当 R^1 包含杂环基例如在氮原子上被(2-6C)烷酰基取代的哌啶基或哌嗪基时,(2-6C)烷酰基的末端 CH_3 基团可以进一步被例如二-[(1-6C)烷基]氨基取代。例如, R^1 可以为 *N*-(2-二甲基氨基乙酰基)哌啶-4-基或 4-(2-二甲基氨基乙酰基)哌嗪-1-基。

类似的因素适用于 $-X^1-Q^1$ 中的连接和取代。例如,正如上文中所定义,当 Q^1 中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团任选带有如上文定

义的取代基时，如此构成的合适 Q^1 基团包括例如羟基-取代的氨基-(1-6C)烷基(例如 1-氨基-2-羟基乙基或 1-氨基-2-羟基丙基)、(1-6C)烷氧基-取代的氨基-(1-6C)烷基(例如 1-氨基-2-甲氧基乙基)、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基-取代的杂芳基(例如 5-[N-(2-甲基磺酰基乙基)氨基甲基]噻吩-2-基)和(2-6C)烷酰基-取代的杂环基(例如 N-(2-二甲基氨基乙酰基)哌啶-4-基或 4-(2-二甲基氨基乙酰基)哌啶-1-基)。

式 I 化合物的合适的药学上可接受的盐有例如式 I 化合物的酸加成盐，例如与无机酸或有机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸)的酸加成盐；或者具有足够酸性的式 I 化合物的盐，例如碱金属盐或碱土金属盐(例如钙盐或镁盐)、铵盐、或与有机碱(例如甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺)的盐。式 I 化合物的其它合适的药学上可接受的盐有例如在式 I 化合物给予人体或动物体后形成的盐。

式 I 化合物的合适的药学上可接受的溶剂合物有例如水合物例如半水合物、单水合物、二水合物、三水合物或其它数量的水合物。

本发明化合物可以以前药形式给予，前药即在人体或动物体内分解后释放本发明化合物的化合物。前药可用于改变本发明化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本发明化合物包含能够连接改性基团的合适基团或取代基时，可以制备前药。前药的实例包括体内可裂解的酯衍生物以及体内可裂解的酰胺衍生物，酯衍生物可以在式 I 化合物的羧基或羟基处形成，而酰胺衍生物可以在式 I 化合物的羧基或氨基处形成。

因此，本发明包括可以通过有机合成制备的以及可以通过人体或动物体内裂解其前药得到的如上文中定义的式 I 化合物。因此，本发明包括通过有机合成方式制备的式 I 化合物，也包括在人体或动物体内通过代谢前体化合物得到的式 I 化合物，也就是说，式 I 化合物可以是合成制备的化合物或代谢产生的化合物。

式 I 化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医疗判

断, 适合给予人体或动物体, 而没有不良的药理活性且没有过度毒性的化合物。

在例如下列文献中介绍了各种形式的前药:

- a) Methods in Enzymology, 第 42 卷, 第 309-396 页, K. Widder 等编辑(Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, 第 5 章, “Design and Application of Pro-drugs”, H. Bundgaard, 第 113-191 页(1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard 等, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya 等, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi 和 V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, 第 14 卷;
- h) E. Roche (编辑), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987。

具有羧基的式 I 化合物的合适的药学上可接受的前药有例如它的体内可裂解的酯。含羧基的式 I 化合物的体内可裂解的酯有例如药学上可接受的酯, 它在人体或动物体内裂解产生母体酸。羧基的合适的药学上可接受的酯包括(1-6C)烷基酯(例如甲基酯、乙基酯和叔丁基酯)、(1-6C)烷氧基甲基酯(例如甲氧基甲基酯)、(1-6C)烷酰基氧基甲基酯(例如新戊酰基氧基甲基酯)、3-苯并[c]呋喃酮基酯(3-phthalidyl ester)、(3-8C)环烷基羧基氧基-(1-6C)烷基酯(例如环戊基羧基氧基甲基酯和 1-环己基羧基氧基乙基酯)、2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯基甲基酯(例如 5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基酯)和(1-6C)烷氧基羧基氧基-(1-6C)烷基酯(例如甲氧基羧基氧基甲基酯和 1-甲

氧基羰基氧基乙基酯)。

具有羟基的式 I 化合物的合适的药学上可接受的前药有例如它的体内可裂解的酯或醚。含羟基的式 I 化合物的体内可裂解的酯或醚有例如药学上可接受的酯或醚，它们在人体或动物体内裂解产生母体羟基化合物。羟基的合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯，例如磷酸酯(包括氨基磷酸酯)。羟基的其它合适的药学上可接受的酯形成基团包括(1-10C)烷酰基(例如乙酰基)、苯甲酰基、苯乙酰基、取代的苯甲酰基、取代的苯乙酰基、(1-10C)烷氧基羰基(例如乙氧基羰基)、*N,N*-[二-(1-4C)烷基]氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基甲基、*N*-烷基氨基甲基、*N,N*-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。羟基的合适的药学上可接受的醚形成基团包括 α -酰氧基烷基，例如乙酰氧基甲基和新戊酰基氧基甲基。

具有羧基的式 I 化合物的合适的药学上可接受的前药有例如它的体内可裂解的酰胺，例如与以下类型的化合物形成的酰胺：胺(例如氨)、(1-4C)烷基胺(例如甲胺)、二-(1-4C)烷基胺(例如二甲胺)、*N*-乙基-*N*-甲基胺或二乙胺、(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基胺(例如2-甲氧基乙胺)、苯基-(1-4C)烷基胺(例如苄胺)和氨基酸(例如甘氨酸)或其酯。

具有氨基的式 I 化合物的合适的药学上可接受的前药有例如它的体内可裂解的酰胺衍生物。氨基的合适的药学上可接受的酰胺包括例如与以下基团形成的酰胺：(1-10C)烷酰基(例如乙酰基)、苯甲酰基、苯乙酰基、取代的苯甲酰基和取代的苯乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上环取代基的实例包括氨基甲基、*N*-烷基氨基甲基、*N,N*-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。

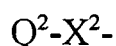
式 I 化合物可以部分通过一种或多种代谢物在体内发挥作用，所述代谢物在给予式 I 化合物后在人体或动物体内生成。如上所述，

式 I 化合物也可以利用前体化合物(前药)的代谢作用在体内发挥作用。

本发明另一方面提供如上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:

其中 p 为 1、2 或 3;

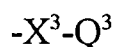
各个 R^1 基团可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、氰基、异氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)烯酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(3-6C)烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基, 或者选自下式的基团:



其中 X^2 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁵)、CO、CH(OR⁵)、CON(R⁵)、N(R⁵)CO、N(R⁵)CON(R⁵)、SO₂N(R⁵)、N(R⁵)SO₂、OC(R⁵)₂、SC(R⁵)₂ 和 N(R⁵)C(R⁵)₂, 其中 R⁵ 为氢或(1-8C)烷基; Q^2 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基, 或者(R¹)_p 为(1-3C)亚烷二氧基,

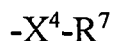
其中 R^1 取代基中任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基: 羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)

烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或者选自下式的基团：

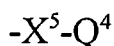


其中 X^3 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁶)、CO、CH(OR⁶)、CON(R⁶)、N(R⁶)CO、N(R⁶)CON(R⁶)、SO₂N(R⁶)、N(R⁶)SO₂、C(R⁶)₂O、C(R⁶)₂S 和 C(R⁶)₂N(R⁶)，其中 R⁶ 为氢或(1-8C)烷基；Q³ 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

其中 R¹ 上的取代基中任何芳基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基任选带有 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨基磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或者选自下式的基团：



其中 X^4 为化学键或者选自 O 和 $N(R^8)$, 其中 R^8 为氢或(1-8C)烷基; R^7 为卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、巯基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、 N -(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、 N' -(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、 N',N' -二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、 N,N' -二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基或 N,N',N' -三-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基, 或者选自下式的基团:



其中 X^5 为化学键或者选自 O、CO 和 $N(R^9)$, 其中 R^9 为氢或(1-8C)烷基; Q^4 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基, 它们任选带有 1-2 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自卤素、羟基、(1-8C)烷基和(1-6C)烷氧基,

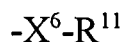
其中 R^1 上的取代基中任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基,

其中 R^1 取代基中任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入链中的基团隔开, 插入链中的基团选自 O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{10})$ 、CO、 $CH(OR^{10})$ 、 $CON(R^{10})$ 、 $N(R^{10})CO$ 、 $N(R^{10})CON(R^{10})$ 、 $SO_2N(R^{10})$ 、 $N(R^{10})SO_2$ 、 $CH=CH$ 和 $C\equiv C$, 其中 R^{10} 为氢或(1-8C)烷基;

R^2 为氢或(1-8C)烷基;

q 为 0、1、2、3 或 4;

各个 R^3 基团可以相同或不同, 并且为(1-8C)烷基或下式的基团:



其中 X^6 为化学键或者选自 O 和 $N(R^{12})$, 其中 R^{12} 为氢或(1-8C)烷基; R^{11} 为卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基或(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基;

r 为 0、1 或 2;

各个 R^4 基团可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基;

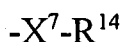
X^1 选自 $N(R^{13})CO$ 、 $CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ 和 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, 其中 R^{13} 为氢或(1-8C)烷基;

Q^1 为(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、巯基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基、*N*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、*N'*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷磺酰基氨基-(1-6C)烷基或 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基-(1-6C)烷基, 或者 Q^1 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个或多个

卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基：羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烯基、杂芳基或杂环基任选带有 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或者选自下式的基团：



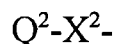
其中 X^7 为化学键或者选自 O 和 N(R^{15})，其中 R^{15} 为氢或(1-8C)烷基； R^{14} 为卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，

其中 Q^1 上任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基,

其中 Q^1 上任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入链中的基团隔开, 插入链中的基团选自 O、S、SO、SO₂、N(R¹⁶)、N(R¹⁶)CO、CON(R¹⁶)、N(R¹⁶)CON(R¹⁶)、CO、CH(OR¹⁶)、N(R¹⁶)SO₂、SO₂N(R¹⁶)、CH=CH 和 C≡C, 其中 R¹⁶ 为氢或(1-8C)烷基。

本发明特别的新化合物包括例如以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药: 其中, 除非另有说明, 否则 p、R¹、R²、q、R³、r、R⁴、X¹ 和 Q^1 各自具有上文或者下列段落(a)至(rr)中定义的任何含义:

(a) p 为 1、2 或 3, 各个 R¹ 基团可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、氰基、羟基、巯基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基, 或者选自下式的基团:



其中 X² 为化学键或者选自 O、S、N(R⁵)、CO, 其中 R⁵ 为氢或(1-8C)烷基; Q^2 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基, 或者(R¹)_p 为(1-3C)亚烷二氧基,

其中 R¹ 取代基中任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基: 羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、

二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，

其中 R^1 上的取代基中任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有 1、2 或 3 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基，其中 R^1 上的取代基中任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基；

(b) p 为 1 或 2，各个 R^1 基团可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、(2-6C)烷酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基，

其中 R^1 取代基中任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团任选带有 1、2 或 3 个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基：羟基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基；

(c) p 为 1 或 2，各个 R^1 基团可以相同或不同，并且选自氟、氯、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、2-丙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、二甲氨基、二乙基氨基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、乙酰氨基、丙酰氨基、*N*-甲基乙酰氨基、*N*-甲基丙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙基、1-羟基-1-甲基乙基、2-羟基乙基、2-羟基-1-甲基乙基、2-羟基丙基、

1,1-二甲基-2-羟基乙基、2-羟基-2-甲基丙基、氨基甲基、1-氨基乙基、1-氨基-1-甲基乙基、2-氨基乙基、2-氨基-1-甲基乙基、2-氨基丙基、2-氨基-1,1-二甲基乙基、2-氨基-2-甲基丙基、甲基氨基甲基、1-甲基氨基乙基、1-甲基氨基-1-甲基乙基、2-甲基氨基乙基、2-甲基氨基-1-甲基乙基、2-甲基氨基丙基、2-甲基氨基-1,1-二甲基乙基、2-甲基氨基-2-甲基丙基、乙酰氨基甲基、1-乙酰氨基乙基、1-乙酰氨基-1-甲基乙基、2-乙酰氨基乙基、2-乙酰氨基-1-甲基乙基、2-乙酰氨基丙基、2-乙酰氨基-1,1-二甲基乙基和2-乙酰氨基-2-甲基丙基;

(d) p 为 1 或 2, 第一个 R^1 基团选自羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、乙酰氨基、丙酰氨基、*N*-甲基乙酰氨基、*N*-甲基丙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙基、1-羟基-1-甲基乙基、氨基甲基、1-氨基乙基、1-氨基-1-甲基乙基、甲基氨基甲基、1-甲基氨基乙基、1-甲基氨基-1-甲基乙基、乙酰氨基甲基、1-乙酰氨基乙基和1-乙酰氨基-1-甲基乙基, 任选的第二个 R^1 基团选自氟、氯、三氟甲基、氰基、羟基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、2-丙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基;

(e) p 为 1 或 2, 第一个 R^1 基团选自羟基、氨基甲酰基、乙酰氨基、丙酰氨基、*N*-甲基乙酰氨基、*N*-甲基丙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙基和1-羟基-1-甲基乙基, 任选的第二个 R^1 基团选自氟、氯、三氟甲基、氰基、羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基;

(f) p 为 1, R^1 基团位于苯基的 3 位或 4 位并且选自羟基、氨基甲酰基、乙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙基和1-羟基-1-甲基乙基;

(g) p 为 1, R^1 基团位于苯基的 3 位并且选自羟基和羟基甲基;

(h) R^2 为氢、甲基、乙基或丙基;

(i) R^2 为氢或甲基;

(j) R^2 为氢;

(k) q 为 0;

(l) q 为 1、2 或 3, 各个 R^3 基团可以相同或不同并且为甲基、乙基或丙基;

(m) q 为 1, R^3 为甲基;

(n) r 为 0;

(o) r 为 1 或 2, 各个 R^4 基团可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰基氨基和 N -(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基;

(p) r 为 0 或者 r 为 1 或 2, 各个 R^4 基团可以相同或不同, 并且选自氟、氯、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基和二甲基氨基;

(q) r 为 0 或者 r 为 1, R^4 基团选自氟、氯、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基和二甲基氨基;

(r) r 为 0 或者 r 为 1, R^4 基团选自氟、氯和甲基;

(s) X^1 - Q^1 基团位于 3 位或 4 位;

(t) X^1 - Q^1 基团位于 3 位;

(u) X^1 - Q^1 基团位于 4 位;

(v) X^1 选自 $N(R^{13})CO$ 、 $CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ 和 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, 其中 R^{13} 为氢或(1-8C)烷基;

(w) X^1 选自 CO 、 $N(R^{13})CO$ 、 $CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ 和 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, 其中 R^{13} 为氢或(1-8C)烷基;

(x) X^1 选自 $NHCO$ 、 $NHCONH$ 、 $NHCOCH_2O$ 、 $NHCOCH_2NH$ 和 $NHCOCH_2NHCO$;

(y) X^1 选自 CO 、 $NHCO$ 、 $N(Me)CO$ 、 $CONH$ 、 $CON(Me)$ 、 $NHCONH$ 、 $NHCOCH_2O$ 、 $NHCOCH_2NH$ 和 $NHCOCH_2NHCO$;

(z) X^1 选自 $NHCO$ 、 $NHCONH$ 和 $NHCOCH_2O$;

(aa) X^1 选自 NHCO 、 N(Me)CO 、 CONH 、 CON(Me) 、 NHCONH 和 NHCOCH_2O ;

(bb) X^1 为 NHCO ;

(cc) X^1 为 NHCO 或 N(Me)CO ;

(dd) X^1 为 CONH ;

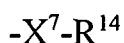
(ee) X^1 为 CONH 或 CON(Me) ;

(ff) X^1 为 CO ;

(gg) Q^1 为 (1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、巯基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基或(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基, 或者 Q^1 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基: 羟基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、 N -(1-6C)烷基氨基甲酰基、 N,N -二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基和 N -(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基,

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基, 或者选自下式的基团:



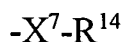
其中 X^7 为化学键或者选自 O 和 $N(R^{15})$, 其中 R^{15} 为氢或(1-8C)烷基;
 R^{14} 为羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、
 氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]氨基-
 (1-6C)烷基,

其中 Q^1 上任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基;

(hh) Q^1 为(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、卤素-(1-6C)
 烷基、羟基-(1-6C)烷基、巯基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、
 氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-
 [(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷
 基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基或(2-6C)烷酰
 基氨基-(1-6C)烷基, 或者 Q^1 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷
 基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基
 或杂环基-(1-6C)烷基,

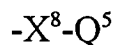
其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个或多个
 卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基: 羟基、氨基、
 氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-
 6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)
 烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、 N -(1-6C)烷基氨基甲酰基、 N,N -二-
 [(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基和 N -(1-6C)烷基-(2-6C)烷
 酰基氨基,

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有
 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自卤素、
 三氟甲基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯
 基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨
 基, 或者选自下式的基团:



其中 X^7 为化学键或者选自 O 和 $N(R^{15})$, 其中 R^{15} 为氢或(1-8C)烷基;
 R^{14} 为羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、

氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，或者选自下式的基团：



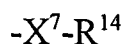
其中 X^8 为化学键或者选自 O、CO 和 $N(R^{17})$ ，其中 R^{17} 为氢或(1-8C)烷基； Q^5 为杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，它们任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、(1-8C)烷基和(1-6C)烷氧基，

其中 Q^1 上任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基；

(ii) Q^1 为(1-8C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基硫基-(1-6C)烷基或(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基，或者 Q^1 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

其中 Q^1 上任何 CH、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有 1、2 或 3 个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基：羟基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脒基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、 N -(1-6C)烷基氨基甲酰基、 N,N -二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基和 N -(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基，

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-8C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基，或者选自下式的基团：



其中 X^7 为化学键， R^{14} 为羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基；

(jj) Q^1 为(1-8C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基或(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基, 或者 Q^1 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有1-2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、羟基、氨基、(1-8C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、羟基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基和二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基;

(kk) Q^1 为(1-8C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基或(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基, 或者 Q^1 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个选自以下的取代基: 羟基、氨基、氰基、氨基甲酰基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、 N -(1-6C)烷基氨基甲酰基、 N,N -二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氨基和 N -(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基,

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有1-2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、羟基、氨基、氨基甲酰基、(1-8C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、羟基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基和杂环基-(1-6C)烷基;

(ll) Q^1 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、氨基甲基、2-氨基

乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、4-甲基氨基丁基、5-甲基氨基戊基、乙基氨基甲基、2-乙基氨基乙基、3-乙基氨基丙基、4-乙基氨基丁基、5-乙基氨基戊基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、4-二甲基氨基丁基、5-二甲基氨基戊基、二乙基氨基甲基、2-二乙基氨基乙基、3-二乙基氨基丙基、4-二乙基氨基丁基或 5-二乙基氨基戊基，或者 Q^1 为苯基、苄基、2-苄基乙基、环戊基、环己基、环庚基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基甲基、噻吩基甲基、噁唑基甲基、咪唑基甲基、噻唑基甲基、噁二唑基甲基、噻二唑基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基甲基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、2-氮杂双环[2.2.1]庚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢吡啶基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、四氢噻喃基甲基、吡咯啉基甲基、吡咯烷基甲基、咪唑烷基甲基、吡唑烷基甲基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、四氢-1,4-噻嗪基甲基、2-(四氢-1,4-噻嗪基)乙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2-(哌嗪基)乙基、高哌嗪基甲基或 2-氮杂双环[2.2.1]庚基甲基，

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自氟、氯、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、二甲基氨基、羟基甲基、2-羟基乙基、氨基甲基、2-氨基乙基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、二甲基氨基甲基和 2-二甲基氨基乙基；

(mm) Q^1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、烯丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、3-氰基丙基、1-氰基-1-甲基乙基、4-氰基丁基、5-氰基戊基、氨基甲基、2-氨基乙基、3-

氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、4-甲基氨基丁基、5-甲基氨基戊基、乙基氨基甲基、2-乙基氨基乙基、3-乙基氨基丙基、4-乙基氨基丁基、5-乙基氨基戊基、1-异丙基-1-甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、4-二甲基氨基丁基、5-二甲基氨基戊基、二乙基氨基甲基、2-二乙基氨基乙基、3-二乙基氨基丙基、4-二乙基氨基丁基、5-二乙基氨基戊基、2-甲基磺酰基乙基、3-甲基磺酰基丙基、乙酰氨基甲基或1-乙酰氨基乙基，或者 Q^1 为苯基、苄基、2-苯基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基甲基、2-呋喃基乙基、噻吩基甲基、2-噻吩基乙基、噁唑基甲基、2-噁唑基乙基、异噁唑基甲基、2-异噁唑基乙基、咪唑基甲基、2-咪唑基乙基、吡唑基甲基、2-吡唑基乙基、噻唑基甲基、2-噻唑基乙基、三唑基甲基、2-三唑基乙基、噁二唑基甲基、2-噁二唑基乙基、噻二唑基甲基、2-噻二唑基乙基、四唑基甲基、2-四唑基乙基、吡啶基甲基、2-吡啶基乙基、吡嗪基甲基、2-吡嗪基乙基、哒嗪基甲基、2-哒嗪基乙基、嘧啶基甲基、2-嘧啶基乙基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、2-氮杂双环[2.2.1]庚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢吡啶基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、四氢噻喃基甲基、1,3-二氧杂环戊烷基甲基、1,4-二氧杂环己烷基甲基、吡咯啉基甲基、吡咯烷基甲基、咪唑烷基甲基、吡唑烷基甲基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、四氢-1,4-噻嗪基甲基、2-(四氢-1,4-噻嗪基)乙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2-(哌嗪基)乙基、高哌嗪基甲基或2-氮杂双环[2.2.1]庚基甲基，

其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个选自以下的取代基：羟基、氨基、氰基、氨基甲酰基、甲氧基、乙氧基、甲基磺酰基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、*N*-甲基氨基甲酰基、*N*-乙基氨基甲酰基、*N*-异丙基氨基甲酰基、*N,N*-二甲基氨基甲酰基、*N,N*-二乙基氨基甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、新戊酰基、乙酰氨基、丙酰氨基和 *N*-甲基乙酰氨基，

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有1-2个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自氟、氯、三氟甲基、羟基、氨基、氨基甲酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、二甲基氨基、羟基甲基、2-羟基乙基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、氰基甲基、2-氰基乙基、氨基甲基、2-氨基乙基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、哌啶基甲基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基和高哌嗪基甲基；

(nn) Q^1 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、4-甲基氨基丁基、5-甲基氨基戊基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、4-二甲基氨基丁基或5-二甲基氨基戊基，或者 Q^1 为苯基、苄基、2-苯基乙基、环戊基、环己基、环戊基甲基、环己基甲基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基甲基、咪唑基甲基、噻唑基甲基、噻二唑基甲基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡啶基、异吡啶基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2-(哌嗪基)乙基、高哌嗪基甲基或2-氮杂双环[2.2.1]庚基甲基，

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有

一个选自以下的取代基：氟、氯、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基和二甲基氨基，并且 Q^1 上任何这样的芳基、(3-8C) 环烷基、杂芳基或杂环基还任选带有一个选自以下的取代基：氨基甲基、甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

(oo) Q^1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、烯丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、3-氰基丙基、1-氰基-1-甲基乙基、4-氰基丁基、5-氰基戊基、氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、4-甲基氨基丁基、5-甲基氨基戊基、乙基氨基甲基、2-乙基氨基乙基、3-乙基氨基丙基、4-乙基氨基丁基、5-乙基氨基戊基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、4-二甲基氨基丁基、5-二甲基氨基戊基、二乙基氨基甲基、2-二乙基氨基乙基、3-二乙基氨基丙基、4-二乙基氨基丁基、5-二乙基氨基戊基、2-甲基磺酰基乙基或乙酰氨基甲基，或者 Q^1 为苯基、苄基、2-苄基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基甲基、噻吩基甲基、噁唑基甲基、异噁唑基甲基、咪唑基甲基、2-咪唑基乙基、吡唑基甲基、噻唑基甲基、三唑基甲基、噁二唑基甲基、噻二唑基甲基、四唑基甲基、吡啶基甲基、2-吡啶基乙基、吡嗪基甲基、2-吡嗪基乙基、哒嗪基甲基、2-哒嗪基乙基、嘧啶基甲基、2-嘧啶基乙基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡啶基、异吡啶基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、1,3-二氧杂环戊烷基甲基、1,4-二氧杂环己烷基甲基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、

2-(哌嗪基)乙基或高哌嗪基甲基,

其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个选自以下的取代基: 羟基、氨基、氰基、氨基甲酰基、甲氧基、乙氧基、甲基磺酰基、甲基氨基、二甲基氨基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、*N*-甲基氨基甲酰基、*N*-乙基氨基甲酰基、*N*-异丙基氨基甲酰基、*N,N*-二甲基氨基甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、乙酰氨基和 *N*-甲基乙酰氨基,

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有1-2个取代基, 所述取代基可以相同或不同, 并且选自氟、氯、三氟甲基、羟基、氨基、氨基甲酰基、甲基、甲氧基、甲基氨基和二甲基氨基, 并且 Q^1 上任何这样的芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有一个选自以下的取代基: 羟基甲基、甲氧基甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、哌啶基甲基和哌嗪基甲基;

(pp) X^1-Q^1 基团为 α -氨基甲酰胺基;

(qq) X^1-Q^1 基团为天然 α -氨基甲酰胺基;

(rr) X^1-Q^1 基团选自甘氨酸氨基、肌氨酸氨基(sarcosylamino)、(*N,N*-二甲基甘氨酸)氨基、甘氨酸甘氨酸氨基、*L*-丙氨酸氨基、2-甲基丙氨酸氨基、(*N*-甲基丙氨酸)氨基、(2*S*)-2-氨基丁酰基氨基、*L*-缬氨酸氨基、(*N*-甲基-*L*-缬氨酸)氨基、2-氨基戊-4-炔酰基氨基、2-氨基戊酰基氨基、*L*-异亮氨酸氨基、*L*-亮氨酸氨基、2-甲基-*L*-亮氨酸氨基、(*N*-甲基-*L*-亮氨酸)氨基、丝氨酸氨基、(*O*-甲基-*L*-丝氨酸)氨基、(*N*-甲基-*L*-丝氨酸)氨基、(*O*-甲基-*L*-高丝氨酸)氨基、*L*-苏氨酸氨基、(*S*-甲基-*L*-半胱氨酸)氨基、(*S*-甲基-*L*-高半胱氨酸)氨基、*L*-甲硫氨酸氨基、(*N*-甲基-*L*-赖氨酸)氨基、(*N*-甲基-*L*-鸟氨酸)氨基、*D*-天冬酰胺酰基、*D*-谷氨酸酰胺酰基、*L*-酪氨酸氨基、脯氨酸氨基和组氨酸氨基。

本发明特别的化合物包括以下定义的式 I 的嘧啶衍生物或者其

药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

p 为 1 或 2，第一个 R^1 基团选自羟基、氨基甲酰基、乙酰氨基、丙酰氨基、*N*-甲基乙酰氨基、*N*-甲基丙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙基和 1-羟基-1-甲基乙基，任选的第二个 R^1 基团选自氟、氯、三氟甲基、氰基、羧基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基；

R^2 为氢或甲基；

q 为 0 或者 q 为 1， R^3 为甲基；

r 为 0 或者 r 为 1， R^4 基团选自氟、氯、三氟甲基、羧基、氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基和二甲基氨基；

X^1 - Q^1 基团位于 3 位；

X^1 选自 $NHCO$ 、 $NHCONH$ 、 $NHCOCH_2O$ 、 $NHCOCH_2NH$ 和 $NHCOCH_2NHCO$ ；

Q^1 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、氨基甲基、2-氨基乙基、2-氨基-2-甲基丙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、4-甲基氨基丁基、5-甲基氨基戊基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、4-二甲基氨基丁基或 5-二甲基氨基戊基，或者 Q^1 为苯基、苄基、2-苯基乙基、环戊基、环己基、环戊基甲基、环己基甲基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基甲基、咪唑基甲基、噻唑基甲基、噻二唑基甲基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吲哚啉基(indolionyl)、异吲哚啉基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、哌啶基氧基甲基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2-(哌嗪基)乙基、高哌嗪基甲基或 2-氮杂双环[2.2.1]庚基甲基，

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有一个选自以下的取代基：氟、氯、三氟甲基、羧基、氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基和二甲基氨基，并且 Q^1 上任何这样的芳基、(3-8C)

环烷基、杂芳基或杂环基还任选带有一个选自以下的取代基：氨基甲基、甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基。

本发明更特别的化合物包括以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

p 为 1 或 2，第一个 R^1 基团选自羟基、氨基甲酰基、乙酰氨基、丙酰氨基、*N*-甲基乙酰氨基、*N*-甲基丙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙基和 1-羟基-1-甲基乙基，任选的第二个 R^1 基团选自氟、氯、三氟甲基、氰基、羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基；

R^2 为氢或甲基；

q 为 0 或者 q 为 1， R^3 为甲基；

r 为 0 或者 r 为 1， R^4 基团选自氟、氯和甲基；

X^1 - Q^1 基团位于 3 位或 4 位；

X^1 选自 CO、NHCO、N(Me)CO、CONH、CON(Me)、NHCONH、NHCOCH₂O、NHCOCH₂NH 和 NHCOCH₂NHCO；

Q^1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、烯丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、3-氰基丙基、1-氰基-1-甲基乙基、4-氰基丁基、5-氰基戊基、氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、4-甲基氨基丁基、5-甲基氨基戊基、乙基氨基甲基、2-乙基氨基乙基、3-乙基氨基丙基、4-乙基氨基丁基、5-乙基氨基戊基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、4-二甲基氨基丁基、5-二甲基氨基戊基、二乙基氨基甲基、2-二乙基氨基乙基、3-二乙基氨基丙基、4-二乙基氨基丁基、5-二乙基氨基戊基、2-甲基磺酰基乙基或乙酰氨基甲基，或者 Q^1 为苯基、苄基、2-苯基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、异咪唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、哒

嗟基、嘧啶基、呋喃基甲基、噻吩基甲基、噁唑基甲基、异噁唑基甲基、咪唑基甲基、2-咪唑基乙基、吡唑基甲基、噻唑基甲基、三唑基甲基、噁二唑基甲基、噻二唑基甲基、四唑基甲基、吡啶基甲基、2-吡啶基乙基、吡嗪基甲基、2-吡嗪基乙基、哒嗪基甲基、2-哒嗪基乙基、嘧啶基甲基、2-嘧啶基乙基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡啶啉基、异吡啶啉基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、1,3-二氧杂环戊烷基甲基、1,4-二氧杂环己烷基甲基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、2-(吗啉基)乙基、哌啶基甲基、2-(哌啶基)乙基、高哌啶基甲基、哌嗪基甲基、2-(哌嗪基)乙基或高哌嗪基甲基，

其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个选自以下的取代基：羟基、氨基、氰基、氨基甲酰基、甲氧基、乙氧基、甲基磺酰基、甲基氨基、二甲基氨基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、*N*-甲基氨基甲酰基、*N*-乙基氨基甲酰基、*N*-异丙基氨基甲酰基、*N,N*-二甲基氨基甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、乙酰氨基和 *N*-甲基乙酰氨基，

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有1-2个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自氟、氯、三氟甲基、羟基、氨基、氨基甲酰基、甲基、甲氧基、甲基氨基和二甲基氨基，并且 Q^1 上任何这样的芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有一个选自以下的取代基：羟基甲基、甲氧基甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、吡咯烷基甲基、吗啉基甲基、哌啶基甲基和哌嗪基甲基。

本发明更特别的化合物包括以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

p 为 1 或 2，第一个 R^1 基团选自羟基、氨基甲酰基、乙酰氨基、丙酰氨基、*N*-甲基乙酰氨基、*N*-甲基丙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙

基和 1-羟基-1-甲基乙基, 任选的第二个 R^1 基团选自氟、氯、三氟甲基、氰基、羟基、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基;

R^2 为氢或甲基;

q 为 0 或者 q 为 1, R^3 为甲基;

r 为 0 或者 r 为 1, R^4 基团选自氟、氯、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基和二甲基氨基;

X^1 - Q^1 基团位于 3 位, 并且选自甘氨酸氨基、肌氨酸氨基、(*N,N*-二甲基甘氨酸)氨基、甘氨酸甘氨酸氨基、*L*-丙氨酸氨基、2-甲基丙氨酸氨基、(*N*-甲基丙氨酸)氨基、(2*S*)-2-氨基丁酰基氨基、*L*-缬氨酸氨基、(*N*-甲基-*L*-缬氨酸)氨基、2-氨基戊-4-炔酰基氨基、2-氨基戊酰基氨基、*L*-异亮氨酸氨基、*L*-亮氨酸氨基、2-甲基-*L*-亮氨酸氨基、(*N*-甲基-*L*-亮氨酸)氨基、丝氨酸氨基、(*O*-甲基-*L*-丝氨酸)氨基、(*N*-甲基-*L*-丝氨酸)氨基、(*O*-甲基-*L*-高丝氨酸)氨基、*L*-苏氨酸氨基、(*S*-甲基-*L*-半胱氨酸)氨基、(*S*-甲基-*L*-高半胱氨酸)氨基、*L*-甲硫氨酸氨基、(*N*-甲基-*L*-赖氨酸)氨基、(*N*-甲基-*L*-鸟氨酸)氨基、*D*-天冬酰胺酰基氨基、*D*-谷氨酰胺酰基氨基、*L*-酪氨酸氨基、脯氨酸氨基和组氨酸氨基。

本发明更特别的化合物包括以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药理学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中:

p 为 1, R^1 基团位于 3 位或 4 位并且选自羟基、氨基甲酰基、乙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙基和 1-羟基-1-甲基乙基;

R^2 为氢;

q 为 0;

r 为 0;

X^1 - Q^1 基团位于 3 位;

X^1 为 NHCO ;

Q^1 为甲基、氨基甲基、2-氨基丙基、2-氨基-2-甲基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基或 5-二甲基氨基戊基, 或者 Q^1 为苯基、苄基、2-苯基乙基、环戊基、环己基、环

己基甲基、噻唑-5-基、噻吩-3-基甲基、咪唑-1-基甲基、1,2,4-噻二唑-3-基甲基、四氢吡喃-4-基、四氢噻喃-4-基、3-吡咯啉-2-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、吗啉-2-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、异吲哚啉-1-基、吡咯烷-2-基甲基、哌啶-4-基甲基、2-(哌啶-4-基)乙基、哌啶-4-基氧基甲基、哌嗪-1-基甲基或2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基,

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有一个选自以下的取代基: 氨基、甲基、甲基氨基和氨基甲基。

本发明更特别的化合物包括以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中:

p 为 1, R^1 基团位于 3 位或 4 位并且选自羟基、乙酰氨基、羟基甲基、1-羟基乙基和 1-羟基-1-甲基乙基;

R^2 为氢;

q 为 0;

r 为 0 或者 r 为 1, R^4 基团选自氟、氯和甲基;

X^1-Q^1 基团位于 3 位或 4 位;

X^1 为 $NHCO$ 、 $N(Me)CO$ 、 $CONH$ 或 $CON(Me)$;

Q^1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、氨基甲基、2-氨基乙基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、乙基氨基甲基、2-乙基氨基乙基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、4-二甲基氨基丁基、2-甲基磺酰基乙基或乙酰氨基甲基, 或者 Q^1 为苯基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-3-基、噻唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡嗪-2-基、哒嗪-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻吩-3-基甲基、噁唑-4-基甲基、异噁唑-3-基甲基、异噁唑-4-基甲基、咪唑-1-基甲基、咪唑-2-基甲基、2-咪唑-1-基乙基、2-咪唑-2-基乙基、2-咪唑-4-基乙

基、吡唑-1-基甲基、吡唑-3-基甲基、1,2,3-三唑-1-基甲基、1,2,3-三唑-4-基甲基、1,2,4-噁二唑-3-基甲基、1,2,3-噻二唑-3-基甲基、四唑-1-基甲基、四唑-5-基甲基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-吡啶-3-基乙基、2-吡啶-4-基乙基、吡嗪-2-基甲基、2-吡嗪-2-基乙基、哒嗪-4-基甲基、2-哒嗪-4-基乙基、嘧啶-2-基甲基、嘧啶-4-基甲基、2-嘧啶-2-基乙基、2-嘧啶-4-基乙基、四氢呋喃-2-基、四氢吡喃-4-基、四氢噻喃-4-基、氮杂环丁烷-2-基、3-吡咯啉-2-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、吗啉代、吗啉-2-基、哌啶子基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、异吲哚啉-1-基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢吡喃-4-基甲基、1,3-二氧戊环-2-基甲基、1,4-二噁烷-2-基甲基、吡咯烷-2-基甲基、哌啶-2-基甲基、哌啶-3-基甲基、哌啶-4-基甲基、2-(哌啶-4-基)乙基、哌啶-4-基氧基甲基、哌嗪-1-基甲基或 2-(哌嗪-1-基)乙基，

其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个选自以下的取代基：羟基、氨基甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、*N*-甲基氨基甲酰基、*N*-乙基氨基甲酰基、*N*-异丙基氨基甲酰基、*N,N*-二甲基氨基甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、乙酰氨基和 *N*-甲基乙酰氨基，

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自氟、氯、羟基、氨基、氨基甲酰基、甲基、甲基氨基、二甲基氨基、羟基甲基、甲氧基甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基和 1-甲基哌啶-4-基甲基。

本发明更特别的化合物包括以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

p 为 1， R^1 为位于 3 位的羟基或羟基甲基；

R^2 为氢；

q 为 0；

r 为 0;

X^1-Q^1 基团位于 3 位, 并且选自甘氨酸氨基、甘氨酸甘氨酸氨基、L-丙氨酸氨基、(2*S*)-2-氨基丁酰基氨基、L-异亮氨酸氨基、L-亮氨酸氨基、2-甲基-L-亮氨酸氨基和(*N*-甲基-L-亮氨酸)氨基。

本发明更特别的化合物包括以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中:

p 为 1, R^1 为位于 3 位的羟基或羟基甲基;

R^2 为氢;

q 为 0;

r 为 0;

X^1-Q^1 基团位于 3 位;

X^1 为 $NHCO$;

Q^1 为氨基甲基、2-氨基丙基、2-氨基-2-甲基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、3-氨基甲基苯基、4-氨基甲基苯基、2-氨基环戊-1-基、4-氨基环己-1-基、3-氨基环己-1-基甲基、4-氨基甲基环己-1-基、咪唑-1-基甲基、5-氨基-1,2,4-噁二唑-3-基甲基、吡咯烷-3-基、*N*-甲基吡咯烷-2-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、*N*-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-2-基甲基、哌啶-4-基甲基、2-(哌啶-4-基)乙基、哌啶-4-基氧基甲基或 4-甲基哌啶-1-基甲基。

本发明更特别的化合物包括以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中:

p 为 1, R^1 为位于 3 位的羟基或羟基甲基;

R^2 为氢;

q 为 0;

r 为 0 或者 r 为 1, R^4 基团选自氟和甲基;

X^1-Q^1 基团位于 3 位或 4 位;

X^1 为 $NHCO$ 或 $N(Me)CO$;

Q^1 为氨基甲基、甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、二甲基氨基甲

基、乙酰氨基甲基、3-氨基甲基苯基、4-氨基甲基苯基、5-甲基异噁唑-3-基、1-甲基吡唑-3-基、1*H*-1,2,3-三唑-5-基、吡啶-4-基、吡嗪-2-基、2-咪唑-1-基乙基、2-咪唑-2-基乙基、3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基甲基、1*H*-四唑-5-基甲基、2-吡啶-3-基乙基、2-吡嗪-4-基乙基、氮杂环丁烷-2-基、3-吡咯啉-2-基、*N*-甲基吡咯烷-2-基、4-羟基吡咯烷-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、*N*-甲基哌啶-4-基、哌嗪-1-基、哌啶-3-基甲基、哌啶-4-基氧基甲基或哌嗪-1-基甲基。

本发明更特别的化合物包括以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

p 为 1，*R*¹ 为位于 3 位的羟基或羟基甲基；

*R*² 为氢；

q 为 0；

r 为 0 或者 *r* 为 1，*R*⁴ 基团选自氟和甲基；

*X*¹-*Q*¹ 基团位于 3 位或 4 位；

*X*¹ 为 CONH 或 CON(Me)；

*Q*¹ 为甲基、乙基、丙基、异丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氰基甲基、1-氰基-1-甲基乙基、2-氰基乙基、5-氰基戊基、2-氨基乙基、2-甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、4-二甲基氨基丁基、2-甲基磺酰基乙基、3-甲氧基羰基丙基、氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基、*N*-甲基氨基甲酰基甲基、*N*-异丙基氨基甲酰基甲基、*N,N*-二甲基氨基甲酰基甲基、新戊酰基甲基、4-氨基甲基苯基、4-氨基苄基、环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、噻吩-3-基甲基、噁唑-4-基甲基、5-甲基异噁唑-3-基甲基、异噁唑-4-基甲基、1*H*-咪唑-1-基甲基、1*H*-咪唑-2-基甲基、2-(1*H*-咪唑-1-基)乙基、2-(1*H*-咪唑-2-基)乙基、2-(1*H*-咪唑-4-基)乙基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-吡啶-3-基乙基、2-吡啶-4-基乙基、吡嗪-2-基甲基、5-甲基吡嗪-2-基甲基、四氢吡喃-4-基、四氢噻喃-4-基、四氢呋喃-2-基甲

基、四氢吡喃-4-基甲基、1,3-二氧戊环-2-基甲基或1,4-二噁烷-2-基甲基。

本发明更特别的化合物包括以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

p 为 1，R¹ 为位于 3 位的羟基或羟基甲基；

R² 为氢；

q 为 0；

r 为 0 或者 r 为 1，R⁴ 基团选自氟和甲基；

X¹-Q¹ 基团位于 3 位或 4 位；

X¹ 为 CO；

Q¹ 为 2-氨基甲酰基吡咯烷-1-基、2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基、4-氨基哌啶-1-基、4-氨基甲基哌啶-1-基、3-氟基甲基哌啶-1-基、3-氧代哌嗪-1-基、4-(1-甲基哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基或 5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-基。

本发明更特别的化合物包括以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

p 为 1，R¹ 为位于 3 位的羟基甲基；

R² 为氢；

q 为 0；

r 为 0；

X¹-Q¹ 基团位于 3 位；

X¹ 为 NHCO；

Q¹ 为 3-氨基甲基苯基、4-氨基甲基苯基、2-氨基环戊-1-基、4-氨基环己-1-基、3-氨基环己-1-基甲基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-4-基甲基或哌啶-4-基氧基甲基。

本发明具体化合物有例如下述实施例 1 中公开的式 I 嘧啶衍生物。

本发明具体的化合物包括例如选自以下的式 I 嘧啶衍生物：

- (1) 2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-(3-哌啶-4-基羰基氨基苯基)-嘧啶,
- (2) 2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-(3-哌啶-3-基羰基氨基苯基)-嘧啶,
- (3) 2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-[3-(2-哌嗪-1-基乙酰氨基)苯基]-嘧啶,
- (4) 2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-[3-(2-哌啶-4-基氧基乙酰氨基)苯基]-嘧啶,
- (5) 4-[3-(3-氨基甲基苯甲酰氨基)苯基]-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶;

或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

本发明具体的化合物包括例如选自以下的式 I 嘧啶衍生物:

- (1) 2-(3-羟甲基苯基)-4-[4-甲基-3-(哌啶-4-基羰基氨基)苯基]-6-吗啉基嘧啶,
- (2) 4-[6-氟-3-(哌啶-3-基羰基氨基)苯基]-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (3) 4-[4-氟-3-(哌啶-3-基羰基氨基)苯基]-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (4) 2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-(3-哌嗪-1-基羰基氨基苯基)-嘧啶,
- (5) 4-[6-氟-3-(哌嗪-1-基羰基氨基)苯基]-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (6) 2-(3-羟基苯基)-6-吗啉基-4-(3-哌啶-3-基羰基氨基苯基)嘧啶,
- (7) 2-(3-羟基苯基)-6-吗啉基-4-(6-氟-3-哌啶-3-基羰基氨基苯基)-嘧啶,
- (8) 2-(3-羟甲基苯基)-4-[3-(*N*-甲基-*N*-哌啶-4-基羰基氨基)苯基]-6-吗啉基嘧啶,
- (9) 2-(3-羟甲基苯基)-4-{3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰氨基]苯基}-6-

吗啉基嘧啶,

- (10) 4-{4-[(2*S*)-2-羟基环己烷基甲酰胺基]苯基}-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (11) 2-(3-羟甲基苯基)-4-{4-[*N*-(*N*-甲基甘氨酸)氨基]苯基}-6-吗啉基嘧啶,
- (12) 4-{4-[*N*-(*N*-乙基甘氨酸)氨基]苯基}-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (13) 4-{4-[*N*-(*N*-乙酰基甘氨酸)氨基]苯基}-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (14) 2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-(4-哌啶-3-基羰基氨基苯基)-嘧啶,
- (15) 2-(3-羟甲基苯基)-4-(4-{*N*-[(4*R*)-4-羟基-L-脯氨酸]氨基}苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (16) 4-(4-氮杂环丁烷-2-基羰基氨基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (17) 2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-(4-{2-[(3*S*)-哌啶-3-基]乙酰氨基}苯基)-嘧啶,
- (18) 2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-[4-(2-哌啶-4-基氧基乙酰氨基)苯基]-嘧啶,
- (19) 4-[4-(3-氨基甲基苯甲酰氨基)苯基]-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (20) 4-[4-(4-氨基甲基苯甲酰氨基)苯基]-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (21) 2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-(4-吡嗪-2-基羰基氨基苯基)嘧啶,
- (22) 2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-[4-(3-吡啶-3-基丙酰氨基)苯基]-嘧啶;

或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

本发明具体的化合物包括例如选自以下的式 I 嘧啶衍生物:

- (1) 2-(3-羟甲基苯基)-4-{3-[N-(N-异丙基氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基]苯基}-6-吗啉基嘧啶,
- (2) 4-[3-(N-氰基甲基氨基甲酰基)苯基]-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (3) 4-{3-[N-(4-氨基甲基苯基)氨基甲酰基]苯基}-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (4) 2-(3-羟甲基苯基)-4-{3-[N-(2-咪唑-1-基乙基)氨基甲酰基]苯基}-6-吗啉基嘧啶,
- (5) 4-{3-[N-(4-氨基苄基)氨基甲酰基]苯基}-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (6) 2-(3-羟甲基苯基)-4-{3-[N-甲基-N-(4-吡啶基甲基)氨基甲酰基]苯基}-6-吗啉基嘧啶,
- (7) 2-(3-羟甲基苯基)-4-[4-(N-甲基氨基甲酰基)苯基]-6-吗啉基嘧啶;

或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

本发明具体的化合物包括例如选自以下的式 I 嘧啶衍生物:

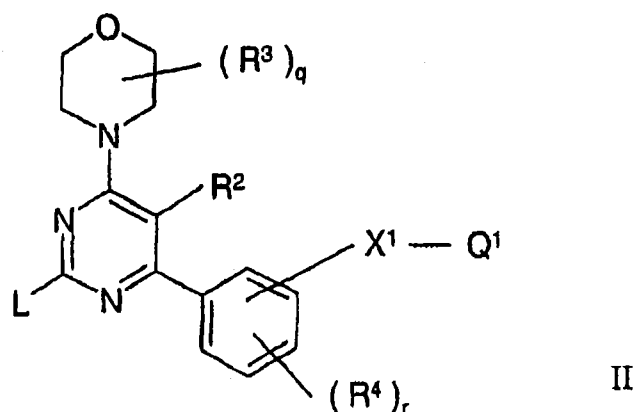
- (1) 4-{3-[4-(氨基甲基)哌啶-1-基羰基]苯基}-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (2) 4-{3-[(2R)-2-氨基甲酰基吡咯烷-1-基羰基]苯基}-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (3) 4-{3-[(2S)-2-氨基甲酰基吡咯烷-1-基羰基]苯基}-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (4) 2-(3-羟甲基苯基)-4-{3-[4-(1-甲基哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基羰基]苯基}-6-吗啉基嘧啶;

或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

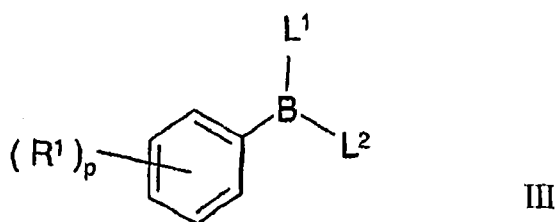
式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药可以通过已知适用于制备化学相关化合物的任何方法制备。这样的方法在用于制备式 I 嘧啶衍生物时,为本发明的另一特征,并通过以下

变化的典型方法说明, 除非另有说明, 否则 p 、 R^1 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 、 X^1 和 Q^1 具有上文中定义的任何含义。必要的原料可以通过有机化学标准方法获得。这类原料的制备结合在以下变化的典型方法中以及在所附实施例中有描述。或者, 必要原料可通过与示例说明方法类似的方法制备, 有机化学普通技术人员可完成这样的制备。

(a) 适宜在合适的催化剂存在下, 使下式 II 的嘧啶:



其中 L 是可置换基团, R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 、 X^1 和 Q^1 具有上文中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 与下式 III 的有机硼试剂反应:



其中 L^1 和 L^2 可以相同或不同, 并且各自为合适的配体, p 和 R^1 具有上文中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 随后通过常规方法脱去存在的任何保护基。

合适的可置换基团 L 为例如卤素、烷氧基、芳氧基或磺酰氧基, 例如氯、溴、甲氧基、苯氧基、五氟苯氧基、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。

在芳基硼试剂的硼原子上存在的配体 L^1 和 L^2 的合适取值包括例

如羟基、(1-4C)烷氧基或(1-6C)烷基配体,例如羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基配体。或者,配体 L^1 和 L^2 可以与它们所连接的硼原子一起构成环。例如, L^1 和 L^2 一起可以定义为氧基-(2-4C)亚烷基-氧基,例如氧基亚乙基氧基或氧基三亚甲基氧基,这样 L^1 和 L^2 与它们所连接的硼原子一起构成环硼酸酯基团。特别合适的有机硼试剂包括例如 L^1 和 L^2 各自为羟基、异丙氧基或乙基的化合物。

反应用的合适催化剂包括例如金属催化剂例如钯(0)、钯(II)、镍(0)或镍(II)催化剂,例如四(三苯基膦)合钯(0)、氯化钯(II)、溴化钯(II)、二氯化双(三苯基膦)合钯(II)、四(三苯基膦)合镍(0)、氯化镍(II)、溴化镍(II)、二氯化双(三苯基膦)合镍(II)或二氯化[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯(II)。另外,适当时也可加入自由基引发剂,例如偶氮化合物如偶氮二异丁腈。合适的是,反应在适当的碱存在下进行,适当的碱包括例如碱金属或碱土金属的碳酸盐或氢氧化物(例如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸钾、碳酸钙、碳酸铯、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属醇盐(例如叔丁醇钠)、碱金属氮化物(例如六甲基二硅基氨基钠)或者碱金属氢化物(例如氢化钠)。

反应适合在合适的惰性溶剂或稀释剂存在下进行,合适的惰性溶剂或稀释剂包括例如醚(例如四氢呋喃、1,4-二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷)、芳族溶剂(例如苯、甲苯或二甲苯)或醇(例如甲醇或乙醇),进行反应的合适温度范围例如10-250℃,优选40-120℃。

式 III 的芳基硼试剂可以通过有机化学普通技术人员掌握的有机化学标准方法获得,例如由芳基金属试剂(其中金属为例如锂或 Grignard 试剂的卤化镁部分)与有机硼化合物 $L-B(L^1)(L^2)$ (其中 L 为上文中定义的可置换基团)反应而获得。优选的式 $L-B(L^1)(L^2)$ 化合物为例如硼酸或者硼酸三-(1-4C)烷基酯(例如硼酸三异丙酯)。

在另一方法中,式 III 的芳基硼试剂可以用有机金属化合物芳基-M 替代,其中 M 为金属原子或金属基团(即金属原子带有合适的配

体)。金属原子的合适取值包括例如锂和铜。金属基团的合适取值包括例如含有锡、硅、锆、铝、镁、汞或锌原子的基团。这类金属基团的合适配体包括例如羟基、(1-6C)烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基)、卤素(例如氯、溴和碘)和(1-6C)烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基)。芳基-M 的具体有机金属化合物包括例如有机锡化合物(例如芳基-SnBu₃)、有机硅化合物(例如芳基-Si(Me)F₂)、有机锆化合物(例如芳基-ZrCl₃)、有机铝化合物(例如芳基-AlEt₂)、有机镁化合物(例如芳基-MgBr)、有机汞化合物(例如芳基-HgBr)或者有机锌化合物(例如芳基-ZnBr)。

对于需要保护的基团，保护基通常选自文献介绍的或化学技术人员熟知的任何适合所述基团的保护基，并且可以通过常规方法引入。对于需要脱去的保护基，可以通过文献介绍的或化学技术人员熟知的任何适合脱去所述保护基的常规方法脱去，所选方法应该有效脱去保护基，并且对分子中其它基团的干扰最小。

为了方便起见，下面给出保护基的具体实例，其中“低级”，例如低级烷基中的低级，是指基团的碳原子优选 1-4 个。应当理解的是这些例子并非穷举的。同样，下文给出的脱去保护基的方法的具体例子也是非穷举的。当然，没有明确提及的保护基和脱保护方法也落入本发明的范围。

羧基保护基可以是酯形成性脂族醇或芳基脂族醇的残基或者酯形成性硅烷醇的残基(所述醇或硅烷醇优选包含 1-20 个碳原子)。羧基保护基的实例包括直链或支链(1-12C)烷基(例如异丙基和叔丁基);低级烷氧基-低级烷基(例如甲氧基甲基、乙氧基甲基和异丁氧基甲基);低级酰氧基-低级烷基(例如乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基和新戊酰基氧基甲基);低级烷氧基羰基氧基-低级烷基(例如 1-甲氧基羰基氧基乙基和 1-乙氧基羰基氧基乙基);芳基-低级烷基(例如苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、二苯甲基和 2-苯并[c]呋喃酮基);三(低级烷基)甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔

丁基二甲基甲硅烷基); 三(低级烷基)甲硅烷基-低级烷基(例如三甲基甲硅烷基乙基); (2-6C)烯基(例如烯丙基)。特别适合脱去羧基保护基的方法包括例如酸、碱、金属或酶催化裂解。

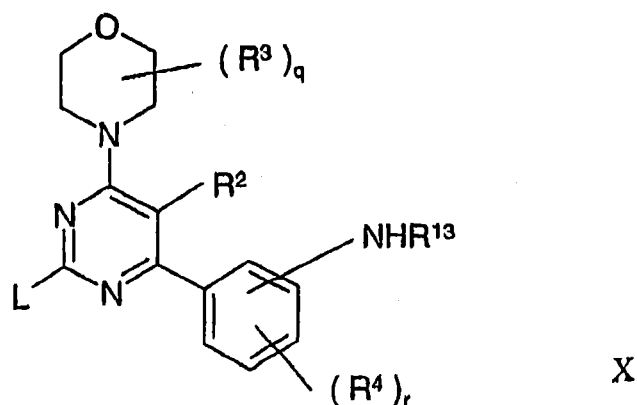
羟基保护基的实例包括低级烷基(例如叔丁基)、低级烯基(例如烯丙基); 低级烷酰基(例如乙酰基); 低级烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基); 低级烯氧基羰基(例如烯丙氧基羰基); 芳基-低级烷氧基羰基(例如苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基和 4-硝基苄氧基羰基); 三(低级烷基)甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基)和芳基-低级烷基(例如苄基)。

氨基保护基的实例包括甲酰基、芳基-低级烷基(例如苄基和取代的苄基、4-甲氧基苄基、2-硝基苄基和 2,4-二甲氧基苄基和三苯基甲基); 二-4-茴香基甲基和呋喃基甲基; 低级烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基); 低级烯氧基羰基(例如烯丙氧基羰基); 芳基-低级烷氧基羰基(例如苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基和 4-硝基苄氧基羰基); 三烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基); 亚烷基(例如亚甲基)以及苯亚甲基和取代的苯亚甲基。

适合脱去羟基保护基和氨基保护基的方法包括例如酸、碱、金属或酶催化水解诸如 2-硝基苄氧基羰基的基团, 氢化诸如苄基的基团, 以及光解诸如 2-硝基苄氧基羰基的基团。

有关反应条件和试剂的一般指导, 参考教科书 Advanced Organic Chemistry, 第 4 版, J. March, 由 John Wiley & Sons 在 1992 年出版, 由关保护基的一般指导, 参考教科书 Protective Groups in Organic Synthesis, 第 2 版, T. Green 等, 也是由 John Wiley & Sons 出版。

式 II 的嘧啶原料可以通过常规方法获得, 例如下述实施例中公开的方法。例如, 对于制备 X^1 为 $N(R^{13})CO$ 的式 II 化合物, 适宜在上文中定义的合适碱存在下, 下式 X 的胺:

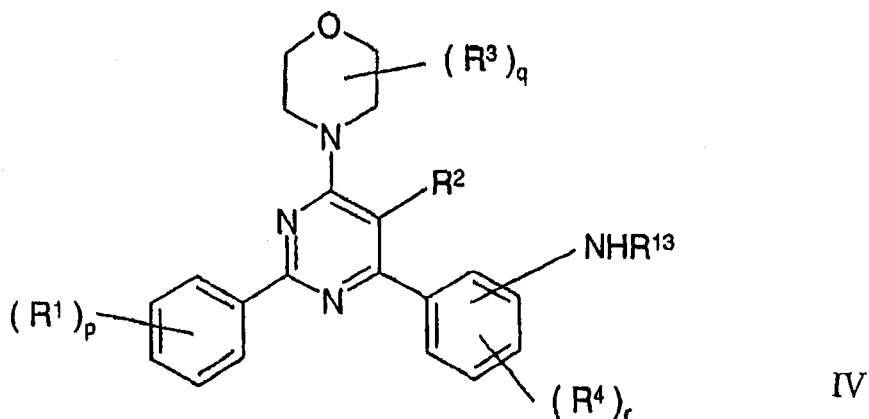


其中 L 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 和 R^{13} 具有上文中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，可以用下式 V 的羧酸或其下文定义的反应性衍生物酰化：



其中 Q^1 具有上文中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，随后通过常规方法脱去存在的任何保护基。

(b) 对于制备 X^1 为 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{CO}$ 的式 I 化合物，适宜在合适的碱存在下，将下式 IV 的胺：



其中 p 、 R^1 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 和 R^{13} 具有上文中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，用下式 V 的羧酸或其反应性衍生物酰化：



其中 Q^1 具有上文中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何

官能团除外,随后通过常规方法脱去存在的任何保护基。

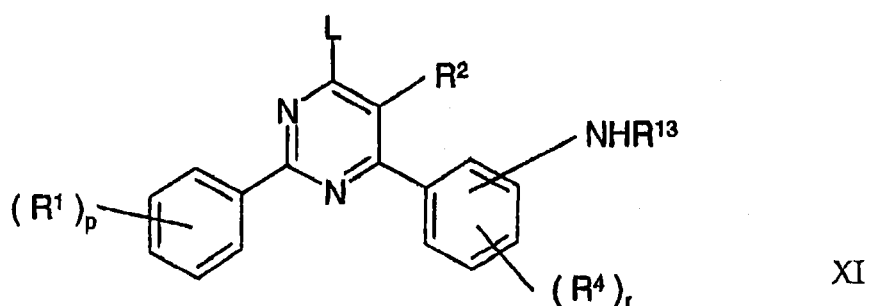
合适的碱包括例如有机胺碱(例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、吗啉、*N*-甲基吗啉或二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)、碱金属或碱土金属的碳酸盐或氢氧化物(例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属氮化物(例如六甲基二硅基氨基钠)或者碱金属氢化物(例如氢化钠)。

式 V 羧酸的合适的反应性衍生物包括例如酰基卤,例如酸与无机酰氯(例如亚硫酸二氯)反应形成的酰氯;混合酸酐,例如酸与氯甲酸酯(例如氯甲酸异丁酯)反应形成的酸酐;活性酯,例如酸与苯酚(例如五氟苯酚)、酯(例如三氟乙酸五氟苯酯)或者醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇或 *N*-羟基苯并三唑)反应形成的酯;酰基叠氮,例如酸与叠氮化物(例如二苯氧基磷酰叠氮)反应形成的叠氮化物;酰基氰,例如酸与氰化物(例如二乙基磷酰氰)反应形成的氰化物;或者酸与碳二亚胺(例如二环己基碳二亚胺)或脲鎓化合物(例如六氟磷酸 2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(V))反应的产物。

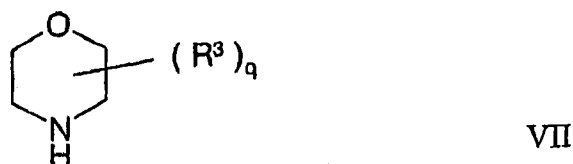
反应适宜在合适的惰性溶剂或稀释剂存在下进行,例如醇或酯(例如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯)、卤化溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)、醚(例如四氢呋喃或 1,4-二噁烷)、芳族溶剂(例如甲苯)。反应还适宜在偶极非质子溶剂(例如 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N*-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜)存在下进行。反应适宜在例如 0-120℃ 下进行,优选在室温下或接近室温下进行。

式 IV 的嘧啶原料可以通过常规方法获得,例如下述实施例中公开的方法。

例如,下式 XI 的嘧啶:

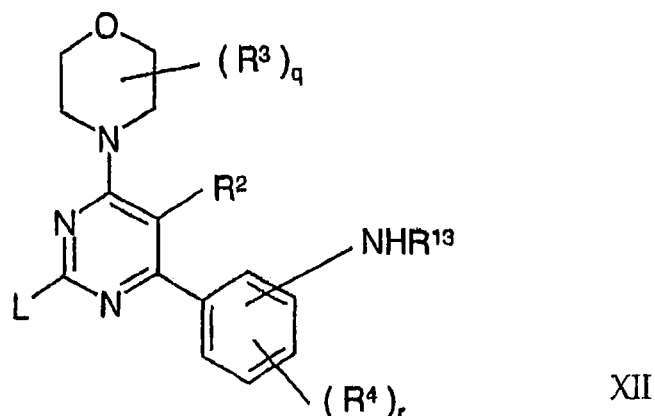


其中 L 为上文中定义的可置换基团, p 、 R^1 、 R^2 、 r 、 R^4 和 R^{13} 具有上文中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 可以与下式 VII 的吗啉反应:

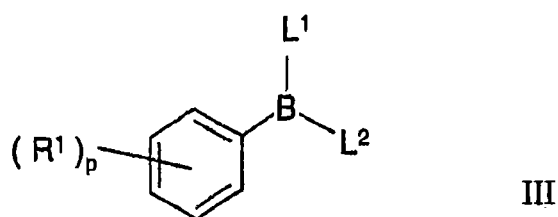


其中 q 和 R^3 具有上文中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 随后通过常规方法脱去存在的任何保护基。

或者, 适宜在上文中定义的合适催化剂存在下, 下式 XII 的嘧啶:

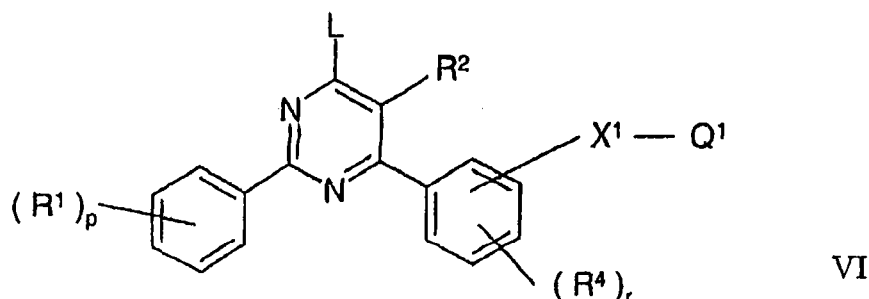


其中 L 为上文中定义的可置换基团, R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 和 R^{13} 具有上文中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 可与下式 III 的有机硼试剂反应:

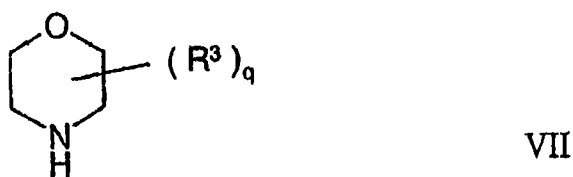


其中 L^1 和 L^2 可以相同或不同, 并且各自为上文中定义的合适配体, p 和 R^1 具有上文中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 随后通过常规方法脱去存在的任何保护基。

(c) 使下式 VI 的嘧啶:



其中 L 为上文中定义的可置换基团, p 、 R^1 、 R^2 、 r 、 R^4 、 X^1 和 Q^1 具有上文中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 与下式 VII 的吗啉反应:



其中 q 和 R^3 具有上文中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 随后通过常规方法脱去存在的任何保护基。

反应适宜在合适酸或合适碱存在下进行。合适的酸包括例如无机酸, 例如氯化氢或溴化氢。合适的碱包括例如有机胺碱(例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、吗啉、*N*-甲基吗啉或二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)、碱金属或碱土金属的碳酸盐或氢氧化物(例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化

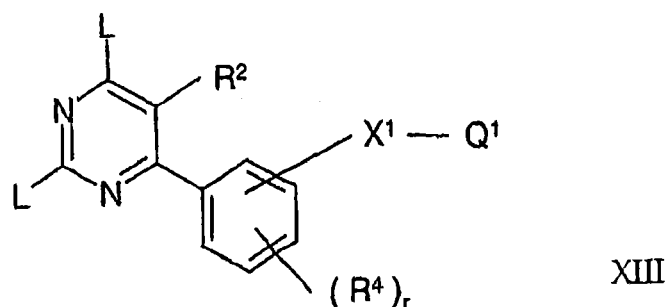
钾)、碱金属氯化物(例如六甲基二硅基氨基钠)或者碱金属氢化物(例如氢化钠)。

反应适宜在合适的惰性溶剂或稀释剂存在下进行,例如醇或酯(例如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯)、卤化溶剂(例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳)、醚(例如四氢呋喃或1,4-二噁烷)、芳族溶剂(例如甲苯)或者偶极非质子溶剂(例如 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N*-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜)存在下进行。反应适宜在例如 0-250℃ 下进行,优选在 25-150℃ 下进行。

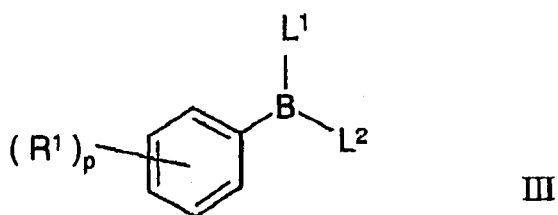
通常,式 VI 的嘧啶可以与式 VII 的咪唑在非质子溶剂(例如 *N,N*-二甲基甲酰胺或 *N,N*-二甲基乙酰胺)存在下反应,反应物中适宜加入合适的碱(例如碳酸钾或者六甲基二硅基氨基钠),反应温度为例如 0-200℃,优选例如 25-150℃。

式 VI 的嘧啶原料可以通过常规方法获得,例如下述实施例中公开的方法。

例如,适宜在上文中定义合适催化剂存在下,下式 XIII 的嘧啶:

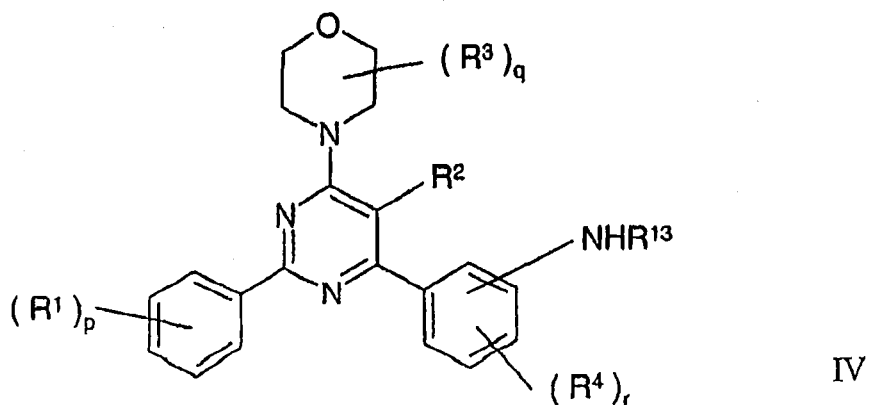


其中 L 为上文中定义的可置换基团, R^2 、 r 、 R^4 、 X^1 和 Q^1 具有上文中定义的任何含义,但是在必要时受到保护的任何官能团除外,可以与下式 III 的有机硼试剂反应:

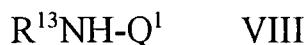


其中 L^1 和 L^2 可以相同或不同，并且各自为上文中定义的合适配体， p 和 R^1 具有上文中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，随后通过常规方法脱去存在的任何保护基。

(d) 对于制备 X^1 为 $N(R^{13})CON(R^{13})$ 的式 I 化合物，光气或其化学等价物适宜在上文中定义的合适碱存在下与下式 IV 的胺：



和下式 VIII 的胺偶合：



其中 p 、 R^1 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 、 R^{13} 和 Q^1 具有上文中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，随后通过常规方法脱去存在的任何保护基。

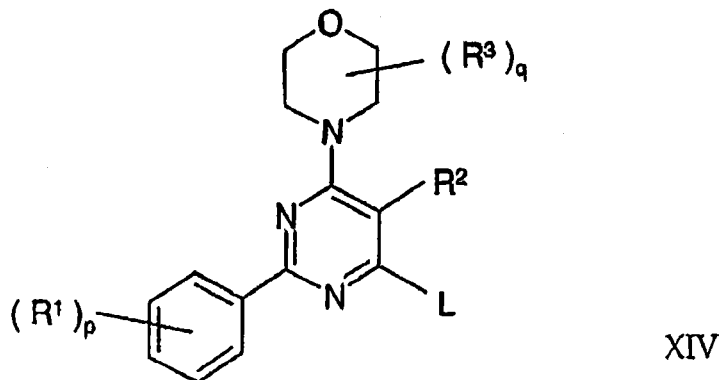
光气的合适的化学等价物包括例如下式 IX 的化合物：



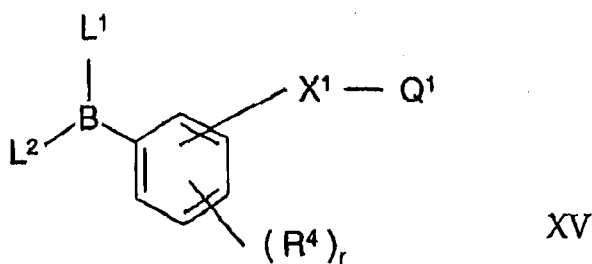
其中 L 是上文中定义的合适的可置换基团。例如，合适的可置换基团 L 包括例如烷氧基、芳氧基或磺酰氧基，例如甲氧基、苯氧基、甲磺酰氧基或者甲苯-4-磺酰氧基。或者，光气的合适的化学等价物为碳酸酯衍生物，例如碳酸 N,N' -二琥珀酰亚胺基酯。

反应适宜在上文中定义的合适的惰性溶剂或稀释剂存在下进行, 反应温度例如 0-120°C, 优选在室温下或者接近室温下反应。

(e) 适宜在上文中定义的合适催化剂存在下, 下式 XIV 的嘧啶:



其中 L 为上文中定义的可置换基团, p 、 R^1 、 R^2 、 q 和 R^3 具有上文中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 与下式 XV 的有机硼试剂反应:



其中 L^1 和 L^2 可以相同或不同, 并且各自为上文中定义的硼原子的合适配体, r 、 R^4 、 X^1 和 Q^1 具有上文中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 随后通过常规方法脱去存在的任何保护基。

反应适宜在合适的碱存在下进行, 合适的碱包括例如碱金属或碱土金属的碳酸盐或氢氧化物(例如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸钾、碳酸钙、碳酸铯、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属醇盐(例如叔丁醇钠)、碱金属氮化物(例如六甲基二硅基氨基钠)或者碱金属氢化物(例如氢化钠)。

反应适宜在合适的惰性溶剂或稀释剂存在下进行, 例如醚(例如

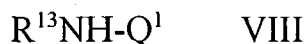
四氢呋喃、1,4-二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷)、芳族溶剂(例如苯、甲苯或二甲苯)或者醇(例如甲醇或乙醇),并且反应适宜在例如10-250℃下进行,优选在40-150℃下进行。

式XV的芳基硼试剂可以通过有机化学普通技术人员掌握的有机化学标准方法获得,例如由芳基金属试剂(其中金属为例如锂或Grignard试剂的卤化镁部分)与有机硼化合物 $L-B(L^1)(L^2)$ (其中L为上文中定义的可置换基团)反应而获得。优选的式 $L-B(L^1)(L^2)$ 化合物为例如硼酸或者硼酸三-(1-4C)烷基酯(例如硼酸三异丙酯)。

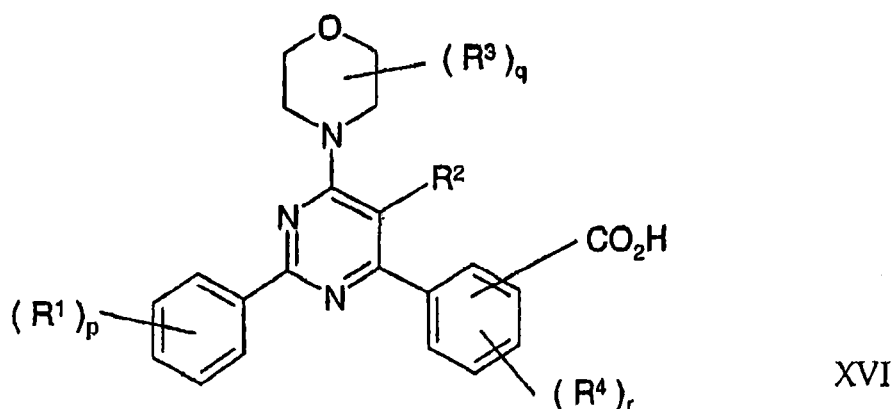
在另一方法中,式XV的芳基硼试剂可以用有机金属化合物芳基-M替代,其中M为金属原子或金属基团(即金属原子带有合适的配体)。金属原子的合适取值包括例如锂和铜。金属基团的合适取值包括例如含有锡、硅、锆、铝、镁、汞或锌原子的基团。这类金属基团的合适配体包括例如羟基、(1-6C)烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基)、卤素(例如氯、溴和碘)和(1-6C)烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基)。芳基-M的具体有机金属化合物包括例如有机锡化合物(例如芳基- $SnBu_3$)、有机硅化合物(例如芳基- $Si(Me)F_2$)、有机锆化合物(例如芳基- $ZrCl_3$)、有机铝化合物(例如芳基- $AlEt_2$)、有机镁化合物(例如芳基- $MgBr$)、有机汞化合物(例如芳基- $HgBr$)或者有机锌化合物(例如芳基- $ZnBr$)。

式XIV的嘧啶原料可以通过常规方法获得,例如下述实施例中公开的方法。

(f) 对于制备 X^1 为 $CON(R^{13})$ 的式I化合物,适宜在上文中定义的合适碱存在下,将下式VIII的胺:



其中 R^{13} 和 Q^1 具有上文中定义的任何含义,但是在必要时受到保护的官能团除外,用下式XVI的羧酸或其上文中定义的反应性衍生物酰化:

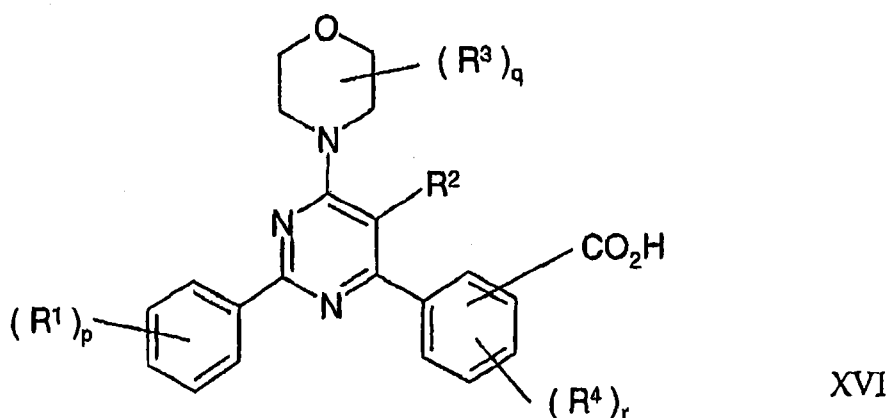


其中 p 、 R^1 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 和 R^4 具有上文中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，随后通过常规方法脱去存在的任何保护基。

反应适宜在合适的惰性溶剂或稀释剂存在下进行，例如醇或酯（例如甲醇、乙醇、异丙醇或乙酸乙酯）、卤化溶剂（例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳）、醚（例如四氢呋喃或 1,4-二噁烷）、芳族溶剂（例如甲苯）。反应还适宜在偶极非质子溶剂（例如 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N*-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜）存在下进行。反应适宜在例如 0-120℃ 下进行，优选在室温下或接近室温下进行。

式 XVI 的嘧啶原料可以通过与下述实施例中公开的方法类似的常规方法获得。

(g) 对于制备 X^1 为 CO 且 Q^1 为 N 连接的杂环基的式 I 化合物，适宜在上文中定义的合适碱存在下，将含氮杂环化合物，必要时保护其中的任何官能团，用下式 XVI 的羧酸或其上文中定义的反应性衍生物酰化：



其中 p 、 R^1 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 和 R^4 具有上文中定义的任何含义，但是在必要时受到保护的任何官能团除外，随后通过常规方法脱去存在的任何保护基。

反应适宜在合适的惰性溶剂或稀释剂存在下进行，例如醇或酯（例如甲醇、乙醇、异丙醇或者乙酸乙酯）、卤化溶剂（例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳）、醚（例如四氢呋喃或 1,4-二噁烷）、芳族溶剂（例如甲苯）。反应还适宜在偶极非质子溶剂（例如 N,N -二甲基甲酰胺、 N,N -二甲基乙酰胺、 N -甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜）存在下进行。反应适宜在例如 0-120℃ 下进行，优选在室温下或接近室温下进行。

可以用变化的上述方法获得式 I 嘧啶衍生物的游离碱形式，或者可以用酸 H-L（L 具有上文中定义的含义）得到盐形式。在需要由所述盐得到游离碱形式时，可以将盐用合适的碱处理，例如有机胺碱（例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、吗啉、 N -甲基吗啉或二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯）或者碱金属或碱土金属的碳酸盐或氢氧化物（例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氢氧化钠或氢氧化钾）。

在需要式 I 嘧啶衍生物的药学上可接受的盐例如酸加成盐时，可以通过例如所述嘧啶衍生物与合适的酸按照常规方法反应而获得。

在需要式 I 嘧啶衍生物的药学上可接受的前药时，可以利用常

规方法获得。例如,通过含羧基的式 I 化合物与药学上可接受的醇反应或者含羟基的式 I 化合物与药学上可接受的羧酸反应,可以得到式 I 嘧啶衍生物的体内可裂解的酯。例如,通过含羧基的式 I 化合物与药学上可接受的胺反应或者含氨基的式 I 化合物与药学上可接受的羧酸反应,可以得到式 I 嘧啶衍生物的体内可裂解的酰胺。

本文定义的许多中间体都是新化合物,它们构成本发明的另一特征。例如,式 II、IV、VI、XIV 和 XVI 中的许多化合物都是新化合物。

生物学试验

以下测定法可以用于测量本发明化合物作为 PI3 激酶抑制剂、PI3 激酶信号传导途径激活的体外抑制剂、MDA-MB-468 人乳腺癌细胞增殖的体外抑制剂以及裸鼠中 MDA-MB-468 癌组织异种移植物生长的体内抑制剂的效果。

(a) 体外酶试验

本试验采用 AlphaScreen 技术(Gray 等, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245),从而测定试验化合物抑制通过脂质 PI(4,5)P2 的重组 I 型 PI3K 酶进行磷酸化的能力。

采用标准分子生物学技术和 PCR 克隆技术,从 cDNA 文库分离出编码人 PI3K 催化亚基和调节亚基的 DNA 片段。选出的 DNA 片段用于产生杆状病毒表达载体。具体地说,将 p110 α 、p110 β 和 p110 δ Ia 型人 PI3K p110 同工型(p110 α 、p110 β 和 p110 δ 的 EMBL 检索号分别为 HSU79143、S67334、Y10055)各自的全长 DNA 亚克隆到 pDEST10 载体(Invitrogen Limited, Fountain drive, Paisley, UK)。所述载体是 Gateway-adapted 型含 6-His 附加表位的 Fastbac1。将与氨基酸残基 144-1102 (EMBL 检索号 X8336A)和全长人 p85 α 调节亚基(EMBL 检索号 HSP13KIN)对应的 Ib 型人 PI3K p110 γ 同工型的截短形式也亚克

隆到含 6-His 附加表位的 pFastBac1 载体。将 Ia 型 p110 构建体与 p85 α 调节亚基共同表达。采用标准杆状病毒表达技术，在杆状病毒系统中表达后，表达的蛋白用 His 附加表位按照标准纯化技术进行纯化。

采用标准分子生物学技术和 PCR 克隆技术，从 cDNA 文库分离出人 Grp1 PH 结构域的氨基酸 263-380 的相应 DNA。按照 Gray 等, *Analytical Biochemistry*, 2003, 313: 234-245 中介绍的方法，将所得 DNA 片段亚克隆到含 GST 附加表位的 pGEX 4T1 大肠杆菌(*E. coli*) 表达载体(Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, UK)。用标准技术表达并纯化 GST 标记的 Grp1 PH 结构域。

将试验化合物制备为 10mM 的 DMSO 母液，按照需要用水稀释，得到一系列的最终测定浓度。将各化合物稀释液的等分试样(2 μ l)加入 Greiner 384 孔低容量(LV)白色聚苯乙烯板(Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, UK, 目录号 784075)的孔中。将各个所选重组纯化 PI3K 酶(15ng)、DiC8-PI(4,5)P2 底物(40 μ M; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, USA, 目录号 901)、腺苷三磷酸(ATP; 4 μ M)和缓冲液[包含 Tris-HCl 缓冲液(40mM, 10 μ l, pH7.6)、3-[(3-胆酰胺基丙基)二甲胺基]-1-丙磺酸盐(CHAPS; 0.04%)，二硫苏糖醇(DTT; 2mM)和氯化镁(10mM)]的混合物在室温下搅拌 20 分钟。

用 5% DMSO 替代试验化合物，建立相对于最大酶活性来说产生最小信号的对照孔。通过加入渥曼青霉素(6 μ M; Calbiochem/Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, UK, 目录号 681675)替代试验化合物，建立相对于完全抑制的酶来说产生最大信号的对照孔。将这些测试溶液也在室温下搅拌 20 分钟。

通过加入 10 μ l EDTA (100mM)、牛血清白蛋白(BSA, 0.045%)和 Tris-HCl 缓冲液(40mM, pH7.6)的混合物而中止各反应。

加入生物素化 DiC8-PI(3,4,5)P3 (50nM; Cell Signals Inc., 目录号 107)、重组纯化 GST-Grp1 PH 蛋白(2.5nM)以及 AlphaScreen Anti-GST 供体珠和受体珠(100ng; Packard Bioscience Limited, Station Road,

Pangbourne, Berkshire, UK, 目录号 6760603M), 将测定板在室温下避光放置约 5-20 小时。用 Packard AlphaQuest 仪器读出 680nm 激光激发得到的信号。

由于 PI(4,5)P₂ 的 PI3K 介导磷酸化, 在原位形成 PI(3,4,5)P₃。结合 AlphaScreen Anti-GST 供体珠的 GST-Grp1 PH 结构域蛋白与结合 Alphascreen Streptavidin 受体珠的生物素化 PI(3,4,5)P₃ 形成复合物。酶催化产生的 PI(3,4,5)P₃ 与生物素化 PI(3,4,5)P₃ 竞争性结合 PH 结构域蛋白。用 680nm 的激光激发后, 供体珠:受体珠复合物产生可检测的信号。因此, PI3K 酶活性使 PI(3,4,5)P₃ 形成并在随后与生物素化 PI(3,4,5)P₃ 竞争, 导致信号减弱。在存在 PI3K 酶抑制剂的情况下, 信号强度恢复。

特定试验化合物的 PI3K 酶抑制作用表示为 IC₅₀ 值。

(b) phospho-Ser473 Akt 体外试验

本试验测定试验化合物抑制 Akt 中丝氨酸 473 磷酸化的能力, 采用 Acumen Explorer 技术(Acumen Bioscience Limited), 用读板仪进行评价, 读板仪可用于快速定量通过激光扫描产生的图像特征。

将 MDA-MB-468 人乳腺癌细胞系(LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, 目录号 HTB-132)例行维持在含 10%热灭活胎牛血清(FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, 目录号 F0392)和 1% L-谷氨酰胺(Gibco, 目录号 25030-024)的 Dulbecco 改良的 Eagle 生长培养基(DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK, 目录号 41966-029)中, 在 37℃、5% CO₂ 下直到长至 70-90%汇合。

对于本试验, 按照标准组织培养方法, 用“Accutase” (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, USA; 目录号 AT104), 使细胞从培养瓶上脱落, 以每毫升 1.7×10^5 细胞重新悬浮于培养基中。将等分试样(90μl)以约 15000 细胞/孔的密度接种到黑色 Packard 96 孔板(PerkinElmer, Boston, MA, USA; 目录号 6005182)的内 60 孔。将培养

基等分试样(90 μ l)加入外孔以防止边缘效应。将细胞在 37℃、5% CO₂ 下培养过夜,使细胞贴壁。

第 2 天,将细胞用试验化合物处理,在 37℃、5% CO₂ 下孵育 2 小时。试验化合物制备为 10mM 的 DMSO 母液,用生长培养基根据需要进行连续稀释,得到一系列 10 倍所需最终测试浓度。将各个化合物的稀释液等分试样(10 μ l)加入孔(一式三份)中,得到最终所需浓度。作为最小反应对照,每个板都包含最终浓度为 100 μ M LY294002 (Calbiochem, Beeston, UK, 目录号 440202)的孔。含有替代试验化合物的 1% DMSO 的孔作为最大反应对照。孵育后,将各板用 1.6%甲醛水溶液(Sigma, Poole, Dorset, UK, 目录号 F1635)在室温下处理 1 小时,以固定内容物。

所有随后的抽吸和洗涤步骤都使用 Tecan 96 孔板洗涤器(抽吸速度 10mm/秒)。取出固定液,将板的内容物用磷酸缓冲盐溶液(PBS; 50 μ l; Gibco, 目录号 10010015)洗涤。将板的内容物用等分量(50 μ l)细胞透化缓冲液在室温下处理 10 分钟,所述缓冲液由 PBS 和 0.5% 吐温-20 (Tween-20)的混合物组成。取出“透化”缓冲液,用等分量(50 μ l)封闭缓冲液在室温下处理 1 小时以封闭非特异性结合位点,封闭缓冲液由含 5%脱脂奶粉[“Marvel”(注册商标); Premier Beverages, Stafford, GB]的 PBS 与 0.5%吐温-20 的混合物组成。取出“封闭”缓冲液,将细胞与兔抗 phospho-Akt (Ser473)抗体溶液(50 μ l/孔; Cell Signalling, Hitchin, Herts, U.K., 目录号 9277)一起在室温下孵育 1 小时,所述抗体溶液预先用“封闭”缓冲液按 1:500 稀释。用 PBS 和 0.05%吐温-20 的混合物洗涤细胞三次。随后,将细胞与 Alexafluor488 标记的山羊抗兔 IgG (50 μ l/孔; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, UK, 目录号 A11008)一起在室温下孵育 1 小时,所述抗兔 IgG 预先用“封闭”缓冲液按 1:500 稀释。用 PBS 和 0.05%吐温-20 的混合物洗涤细胞三次。将等分量 PBS (50 μ l)加入各孔中,用黑色板密封材料将各个板密封,检测并分析荧光信号。

分析各种化合物的荧光剂量反应数据, Akt 中丝氨酸 473 的抑制程度表示为 IC_{50} 值。

(c) MDA-MB-468 人乳腺癌体外增殖试验

本试验测定试验化合物抑制细胞增殖的能力, 采用 Cellomics Arrayscan 技术进行评价。将 MDA-MB-468 人乳腺癌细胞系(LGC Promochem, 目录号 HTB-132)按照上文中生物学试验(b)的描述例行维持。

对于增殖测定, 细胞用 Accutase 处理使其从培养瓶上脱落, 以每孔 8000 细胞的密度接种到黑色 Packard 96 孔板的内 60 孔, 各孔内装有 100 μ l 完全生长培养基。外孔内装有 100 μ l 无菌 PBS。将细胞在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 下孵育过夜, 使细胞贴壁。

第 2 天, 细胞用试验化合物处理, 在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 下孵育 48 小时。试验化合物制备为 10mM 的 DMSO 母液, 用生长培养基根据需要连续稀释, 得到一系列测试浓度。将各个化合物的稀释液等分试样(10 μ l)加入孔中, 在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 下孵育细胞 2 天。所有板都包含没有试验化合物的对照孔。

第 4 天, 按 1:1000 的最终稀释度加入 BrdU 标记试剂(Sigma, 目录号 B9285), 将细胞在 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 小时。取出培养基, 将各个孔中的细胞用 100 μ l 乙醇和冰醋酸的混合物(90%乙醇、5%冰醋酸和 5%水)在室温下处理 30 分钟, 使细胞固定。各孔中的细胞用 PBS (100 μ l)洗涤两次。各孔中加入盐酸水溶液(2M, 100 μ l)。在室温下 20 分钟后, 细胞用 PBS 洗涤两次。所有孔中都加入过氧化氢(3%, 50 μ l; Sigma, 目录号 H1009)。在室温下 10 分钟后, 再次用 PBS 洗涤各孔。

在室温下, 用含 1% BSA 和 0.05%吐温-20 的 PBS 以 1:40 稀释的小鼠抗 BrdU 抗体(50 μ l; Caltag, Burlingame, CA, US; 目录号 MD5200)孵育 1 小时, 以检测 BrdU 的掺入。为了显现掺入的 BrdU, 用 PBS 洗涤两次以除去未结合的抗体, 将细胞用 PBS (50 μ l)和 0.05%

吐温-20 缓冲液在室温下处理 1 小时, 缓冲液中含 Alexa fluor 488 标记的山羊抗小鼠 IgG 的 1:1000 稀释液。为了使细胞核显现, 加入 Hoechst 染色剂(Molecular Probes, 目录号 H3570)的 1:1000 稀释液。各个板依次用 PBS 洗涤。随后, 向各个孔加入 PBS (100 μ l), 各个板用 Cellomics 阵列扫描分析, 以评价总细胞数和 BrdU 阳性细胞数。

分析各种化合物的荧光剂量反应数据, MDA-MB-468 细胞生长的抑制程度表示为 IC₅₀ 值。

(d) MDA-MB-468 异种移植物生长体内试验

本试验测量化合物抑制无胸腺裸鼠(Alderley Park nu/nu 品系)的 MDA-MB-468 人乳腺癌细胞生长(生长为肿瘤)的能力。将 matrigel (Beckton Dickinson, 目录号 40234)中总共约 5×10^6 MDA-MB-468 细胞皮下注射到各个试验小鼠的左胁, 让产生的肿瘤生长约 14 天。每周用卡尺测量肿瘤大小两次, 计算其理论体积。为对照组和处理组选取平均肿瘤体积大致相等的小鼠。试验化合物制备为 1%聚山梨醇酯溶媒中的球磨混悬液, 每天口服一次, 持续约 28 天。评价对肿瘤生长的作用。

尽管如预期那样, 式 I 化合物的药理学性质随结构变化而不同, 但是通常在上述试验(a)、(b)、(c)和(d)中的一个或多个试验中, 可以在以下浓度或剂量下证实式 I 化合物的活性:

试验(a): 抗 p110 α Ia 型人 PI3K 的 IC₅₀ 范围为例如 0.01-10 μ M;

试验(b): IC₅₀ 范围为例如 0.01-20 μ M;

试验(c): IC₅₀ 范围为例如 0.01-20 μ M;

试验(d): 活性范围为例如 1-200 mg/kg/天。

例如, 实施例 1 公开的嘧啶化合物在试验(a)、(b)和(c)中均具有活性, 对于抗 p110 α Ia 型人 PI3K, 试验(a)中的 IC₅₀ 约为 0.1 μ M, 试验(b)中的 IC₅₀ 约为 5 μ M, 试验(c)中的 IC₅₀ 约为 8 μ M; 实施例 6 公开的嘧啶化合物在试验(a)和(b)中均具有活性, 试验(a)中的 IC₅₀ 约为

0.1 μ M, 试验(b)中的 IC_{50} 约为 0.3 μ M; 实施例 10 公开的嘧啶化合物在试验(a)和(b)中均具有活性, 试验(a)中的 IC_{50} 约为 0.3 μ M, 试验(b)中的 IC_{50} 约为 0.5 μ M; 实施例 16(27)公开的嘧啶化合物在试验(a)和(b)中均具有活性, 试验(a)中的 IC_{50} 约为 0.1 μ M, 试验(b)中的 IC_{50} 约为 0.7 μ M。

当上文中定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐按下文定义的剂量范围给予时, 没有不适当的毒理学作用。

本发明另一方面提供药物组合物, 该组合物包含上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药以及药学上可接受的稀释剂或载体。

本发明组合物可以为适合以下给药方式的剂型: 口服(例如为片剂、锭剂、硬质或软质胶囊剂、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散的散剂或颗粒剂、糖浆剂或者酏剂)、局部应用(例如为乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、或者水性或油性的溶液剂或混悬剂)、吸入给药(例如为微细粉末或液态气雾剂)、吹入给药(例如为微细粉末)或者胃肠外给药(例如为用于静脉内、皮下、腹膜内或肌肉给药的无菌水性或油性溶液剂, 或者为用于直肠给药的栓剂)。

本发明组合物可以利用常规药用赋形剂按照常规方法获得, 这是本领域公知的。因而, 口服组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

与一种或多种赋形剂混合制备单一剂型的活性成分的用量必需根据所治疗的对象和具体的给药途径而变化。例如, 用于口服给予人体的制剂通常包含例如 1mg~1g 活性药物(更适宜为 1-250mg, 例如 1-100mg), 并且活性药物与适当用量的赋形剂混合, 赋形剂可以占组合物总重量的约 5%至约 98%。

式 I 化合物的治疗性或预防性剂量大小当然需要根据疾病状态的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及给药途径, 依照公知的医学原则变化。

在式 I 化合物用于治疗或预防目的时, 通常给予的化合物应使每天的接受剂量达到例如 1mg/kg 体重至 100mg/kg 体重, 必要时可分次给予。通常在胃肠外途径给药时, 采用较低的剂量。因此, 例如对于静脉内给药, 通常采用的剂量范围例如 1mg/kg 体重至 25mg/kg 体重。类似地, 对于吸入给药, 采用的剂量范围例如 1mg/kg 体重至 25mg/kg 体重。不过, 优选口服给药, 特别是以片剂形式给药。典型的单位剂量包含约 10mg ~ 0.5g 本发明化合物。

如上所述, 已知 PI3K 酶通过以下的一种或多种介导作用促进肿瘤发生: 介导癌细胞和其它细胞增殖、介导血管生成事件以及介导癌细胞的运动、迁移和侵袭。我们发现, 本发明嘧啶衍生物具有有效的抗肿瘤活性, 相信这种活性是通过抑制一种或多种 I 类 PI3K 酶(例如 Ia 类 PI3K 酶和/或 Ib 类 PI3K 酶)而获得, 所述 PI3K 酶参与导致肿瘤细胞增殖和存活以及转移性肿瘤细胞的侵袭力和迁移能力的信号转导步骤。

因此, 本发明衍生物具有抗肿瘤药物的价值, 特别可用作哺乳动物癌细胞的增殖、存活、运动、播散和侵袭的选择性抑制剂, 从而抑制肿瘤的生长和存活, 并且抑制转移性肿瘤的生长。具体地说, 本发明嘧啶衍生物在抑制和/或治疗实体瘤疾病中具有作为抗增殖药物和抗侵袭药物的价值。具体地说, 本发明化合物可用于预防或治疗对抑制一种或多种 PI3K 酶(例如 Ia 类 PI3K 酶和/或 Ib 类 PI3K 酶)敏感的肿瘤, 所述 PI3K 酶参与导致肿瘤细胞增殖和存活以及转移性肿瘤细胞的迁移能力和侵袭力的信号转导步骤。此外, 本发明化合物可用于预防或治疗仅仅或部分受 PI3K 酶(例如 Ia 类 PI3K 酶和 Ib 类 PI3K 酶)抑制作用介导的肿瘤, 即本发明化合物可用于在需要这种治疗的温血动物体内产生 PI3K 酶抑制作用。

如上所述, PI3K 酶抑制剂应当在例如以下疾病的治疗中具有治疗价值: 乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)、前列腺癌、胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈部

癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈癌、外阴癌、白血病[包括急性淋巴细胞性白血病(ALL)和慢性髓细胞性白血病(CML)]、多发性骨髓瘤和淋巴瘤。

本发明另一方面提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，它们用作温血动物(例如人)的药物。

本发明另一方面提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，它们用于在温血动物(例如人)体内产生抗增殖作用。

本发明该方面的另一特征提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，它们作为抗侵袭药用于温血动物(例如人)以抑制和/或治疗实体瘤疾病。

本发明另一方面提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在温血动物(例如人)体内产生抗增殖作用中的用途。

本发明该方面的另一特征提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备用于在温血动物(例如人)体内产生抗增殖作用的药物中的用途。

本发明该方面的另一特征提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备作为抗侵袭药用于温血动物(例如人)以抑制和/或治疗实体瘤疾病的药物中的用途。

本发明该方面的另一特征提供在需要这种治疗的温血动物(例如人)体内产生抗增殖作用的方法，该方法包括给予所述动物有效量的上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

本发明该方面的另一特征提供通过控制和/或治疗实体瘤疾病在需要这种治疗的温血动物(例如人)体内产生抗侵袭作用的方法，该方法包括给予所述动物有效量的上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药

学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

本发明另一方面提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备用于预防或治疗温血动物(例如人)的实体瘤疾病的药物中的用途。

本发明该方面的另一特征提供对需要这种治疗的温血动物(例如人)预防或治疗实体瘤疾病的方法,该方法包括给予所述动物有效量的上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

本发明另一方面提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,它们用于预防或治疗对抑制 PI3K 酶(例如 Ia 类 PI3K 酶和/或 Ib 类 PI3K 酶)敏感的肿瘤,所述 PI3K 酶参与导致肿瘤细胞增殖、存活、侵袭力和迁移能力的信号转导步骤。

本发明该方面的另一特征提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备用于预防或治疗对抑制 PI3K 酶(例如 Ia 类 PI3K 酶和/或 Ib 类 PI3K 酶)敏感的肿瘤的药物中的用途,所述 PI3K 酶参与导致肿瘤细胞增殖、存活、侵袭力和迁移能力的信号转导步骤。

本发明该方面的另一特征提供预防或治疗对抑制 PI3K 酶(例如 Ia 类 PI3K 酶和/或 Ib 类 PI3K 酶)敏感的肿瘤的方法,所述 PI3K 酶参与导致肿瘤细胞增殖、存活、侵袭力和迁移能力的信号转导步骤,所述方法包括给予所述动物有效量的上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

本发明另一方面提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,它们用于提供 PI3K 酶抑制作用(例如 Ia 类 PI3K 酶或 Ib 类 PI3K 酶抑制作用)。

本发明该方面的另一特征提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备用于提供 PI3K 酶抑制作用(例如 Ia 类 PI3K 酶或 Ib 类 PI3K 酶抑制作用)的药物中的用途。

本发明另一方面还提供产生 PI3K 酶抑制作用(例如 Ia 类 PI3K 酶或 Ib 类 PI3K 酶抑制作用)的方法,该方法包括给予有效量的上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

如上所述,本发明某些化合物抗 Ia 类 PI3K 酶的功效显著大于抗 Ib 类 PI3K 酶或者抗 EGF 受体酪氨酸激酶、VEGF 受体酪氨酸激酶或 Src 非受体酪氨酸激酶的功效。这类化合物具有足够的抗 Ia 类 PI3K 酶功效,这样它们以某个剂量使用时足以抑制 Ia 类 PI3K 酶,而对 Ib 类 PI3K 酶或者 EGF 受体酪氨酸激酶、VEGF 受体酪氨酸激酶或 Src 非受体酪氨酸激酶几乎没有活性。这类化合物很可能用于选择性抑制 Ia 类 PI3K 酶,并且很可能用于有效治疗例如 Ia 类 PI3K 酶引起的肿瘤。

本发明该方面提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,它们用于提供选择性 Ia 类 PI3K 酶抑制作用。

本发明该方面的另一特征提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备用于提供选择性 Ia 类 PI3K 酶抑制作用的药物中的用途。

本发明另一方面还提供产生选择性 Ia 类 PI3K 酶抑制作用的方法,该方法包括给予有效量的上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

“选择性 Ia 类 PI3K 酶抑制作用”,是指式 I 嘧啶衍生物抗 Ia 类 PI3K 酶的功效高于抗其它激酶的功效。具体地说,本发明部分化合物抗 Ia 类 PI3K 酶的功效高于抗其它激酶(例如受体或非受体酪氨酸激酶或者丝氨酸/苏氨酸激酶)的功效。例如,本发明的选择性 Ia 类 PI3K 酶抑制剂的抗 Ia 类 PI3K 酶功效是抗其它激酶功效的至少 5 倍,优选至少 10 倍,更优选至少 100 倍。

本发明另一特征提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学

上可接受的盐、溶剂合物或前药，它们用于治疗乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌。

本发明该方面的另一特征提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，它们用于治疗胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈部癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈癌、外阴癌、白血病(包括 ALL 和 CML)、多发性骨髓瘤和淋巴瘤。

本发明该方面的另一特征提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途：乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌。

本发明该方面的另一特征提供上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途：胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈部癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈癌、外阴癌、白血病(包括 ALL 和 CML)、多发性骨髓瘤和淋巴瘤。

本发明该方面的另一特征提供对需要这种治疗的温血动物(例如人)治疗乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌的方法，该方法包括给予有效量的上文中定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

本发明该方面的另一特征提供对需要这种治疗的温血动物(例如人)治疗以下疾病的方法：胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈部癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈癌、外阴癌、白血病(包括 ALL 和 CML)、多发性骨髓瘤和淋巴瘤，该方法包括给予有效量的上文中定义的式 I

嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

如上所述，式 I 化合物的体内作用可以部分通过一种或多种代谢物发挥作用，所述代谢物在给予式 I 化合物后在人体或动物体内生成。

上文定义抗癌疗法可以作为单一疗法应用，或者除本发明嘧啶衍生物外，还可以联合应用常规的外科手术、放射疗法或化学疗法。所述化学疗法可以包括应用一种或多种以下类型的抗肿瘤药物：

(i) 医学肿瘤学中使用的其它抗增殖/抗肿瘤药物以及它们的组合，例如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲)；抗代谢药(例如抗叶酸药，例如氟嘧啶类如 5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲)；抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素，例如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 C、放线菌素 D 和光辉霉素)；抗有丝分裂药(例如长春花属生物碱如长春新碱、长春花碱、长春地辛和长春瑞滨，以及紫杉醇类如泰素和泰索帝)；拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素类如依托泊苷和替尼泊苷、安吖啶、拓泊替康和喜树碱)；

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

(iii) 抗侵袭药(例如 c-Src 激酶家族抑制剂如 4-(6-氯-2,3-亚甲二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530；国际专利申请 WO 01/94341)和 N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼，BMS-354825；*J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 6658-6661)、金属

蛋白酶抑制剂如马立马司他以及尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂);

(iv) 生长因子功能抑制剂: 例如这类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗 erbB2 抗体曲妥珠单抗[Herceptin™]和抗 erbB1 抗体西妥昔单抗[C225]); 这类抑制剂还包括例如酪氨酸激酶抑制剂, 例如表皮生长因子家族抑制剂(例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂, 例如 *N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼, ZD1839)、*N*-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼, OSI-774)和 6-丙烯酰氨基-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033), 以及 erbB2 酪氨酸激酶抑制剂例如拉帕替尼)、肝细胞生长因子家族抑制剂、血小板衍生生长因子家族抑制剂例如伊马替尼、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如 Ras/Raf 信号转导抑制剂如法尼基转移酶抑制剂, 例如索拉非尼(BAY 43-9006))和通过 MEK、AKT 和/或 PI3K 激酶的细胞信号转导抑制剂;

(v) 抗血管生成药, 例如抑制血管内皮生长因子作用的药物[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(Avastin™)和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂如 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(ZD6474; WO 01/32651 中的实施例 2)、4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171; WO 00/47212 中的实施例 240)、vatalanib (PTK787; WO 98/35985)和 SU11248 (舒尼替尼; WO 01/60814), 以及通过其它机制起作用的化合物(例如利诺胺、整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂和血管生长抑素)];

(vi) 血管破坏性药例如考布他汀 A4 以及国际专利申请 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 和 WO 02/08213 中公开的化合物;

(vii) 反义疗法, 例如定向上述靶的化合物例如 ISIS 2503、抗 ras 反义疗法;

(viii) 基因疗法, 包括例如置换异常基因(例如异常 p53、异常 BRCA1 或 BRCA2)的方法, GDEPT (基因指导的酶前药疗法)例如采用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法, 以及提高患者对化学疗法或放射疗法耐受性的方法例如多药耐药性基因疗法;

(ix) 免疫疗法, 包括例如提高患者肿瘤细胞免疫原性的离体(ex vivo)法和体内(in vivo)法(例如用细胞因子如白介素 2、白介素 4 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子转染)、减少 T 细胞无反应性的方法、利用转染免疫细胞(例如细胞因子转染的树突细胞)的方法、利用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法以及利用抗独特型抗体的方法。

通过同时、序贯或独立给予各治疗组分可以实现这类联合疗法。这类联合产品采用上述剂量范围的本发明化合物以及批准剂量范围内的其它活性药物。

本发明该方面提供一种药物产品, 该产品包含上文中定义的式 I 嘧啶衍生物以及上文中定义的用于癌症联合疗法的其它抗肿瘤药物。

尽管本发明式 I 化合物的主要价值是作为用于温血动物(包括人)的治疗药物, 但是在需要时, 它们也可用于抑制 PI3K 酶的作用。因此, 它们可用作药理学标准, 用于开发新的生物学试验以及寻找新的药物。

下面将用实施例说明本发明, 通常:

(i) 除非另有说明, 否则各种操作在室温(即 17-25℃)及惰性气体(例如氮气或者氩气)下进行;

(ii) 在微波辐射下进行的反应使用 Smith Synthesiser (300 千瓦), 设定在标准档或高档, 为了维持所需温度, 该设备利用温度传感器自动调节微波功率输出;

(iii) 反应进程由薄层色谱(TLC)和/或分析型高压液相色谱(HPLC)跟踪; 给出的反应时间不一定是所需的最少时间;

(iv) 必要时, 有机溶液经无水硫酸镁干燥, 后处理过程在过滤

除去残余固体后进行, 蒸发过程采用真空旋转蒸发;

(v) 所给出的产量不一定是最大产量, 必要时, 如果需要大量反应产物可以重复进行反应;

(vi) 式 I 最终产物的结构通过核磁共振(NMR)和/或质谱技术证实; 电喷雾质谱数据用 Waters ZMD 或 Waters ZQ LC/质谱仪获得, 得到阳离子和阴离子数据, 通常只报告与母体结构相关的离子数据; 质子 NMR 化学位移值以 δ 标度测量, 采用 Bruker Spectrospin DPX300 光谱仪, 磁场强度 300 MHz; 使用以下的缩写: s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; br, 宽峰;

(vii) 除非另有说明, 否则没有拆分含不称碳和/或硫原子的化合物;

(viii) 中间体不一定完全纯化, 但是通过 TLC、分析型 HPLC、红外线(IR)和/或 NMR 分析判断它们的结构和纯度;

(ix) 除非另有说明, 否则柱色谱(快速过程)和中压液相色谱(MPLC)使用 Merck Kieselgel 硅胶(Art. 9385);

(x) 制备型 HPLC 采用 C18 反相硅胶, 例如 Waters “Xterra” 制备型反相柱(5 微米硅胶, 直径 19mm, 长 100mm), 用极性逐渐降低的混合物作为洗脱液, 例如水(含 1%乙酸或者 1%氢氧化铵水溶液($d=0.88$))和乙腈的极性逐渐降低的混合物;

(xi) 使用以下的分析型 HPLC 方法; 通常, 使用反相硅胶, 并且流速约为 1ml/min, 利用 Electrospray Mass Spectrometry 以及波长 254nm 的 UV 吸收检测; 对于各个方法, 溶剂 A 为水, 溶剂 B 为乙腈; 使用以下的柱和溶剂混合物:

方法 A1: Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å 柱(4 微米硅胶, 直径 2.1mm, 长 50mm), 使用含 0.1%氢氧化铵水溶液($d=0.88$)的去离子水的溶剂 C, 溶剂梯度: 溶剂 A、B 和 C 的混合物(90:5:5)至溶剂 B 和 C 的混合物(95:5), 4 分钟;

方法 A2: Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å 柱(4 微米硅胶, 直

径 2.1mm, 长 50mm), 使用含 0.1% 氢氧化铵水溶液($d=0.88$)的去离子水的溶剂 C, 溶剂梯度: 溶剂 B 和 C 的混合物(95:5)至溶剂 A、B 和 C 的混合物(58:37:5), 4 分钟;

方法 A3: Waters “Xterra” 反相柱(5 微米硅胶, 直径 2mm, 长 50mm), 使用由 10mM 碳酸氢铵水溶液(加入氨调节至 pH10)组成的溶剂 C, 溶剂梯度: 溶剂 B 和 C 的混合物(1:99)至 100% 溶剂 B, 4 分钟;

方法 B1: Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å 柱(4 微米硅胶, 直径 2.1mm, 长 50mm), 使用由水和乙腈的 1:1 混合物(混合物包含 1% 甲酸)组成的溶剂 C, 溶剂梯度: 溶剂 A、B 和 C 的混合物(90:5:5)至溶剂 B 和 C 的混合物(95:5), 4 分钟;

方法 B2: Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å 柱(4 微米硅胶, 直径 2.1mm, 长 50mm), 使用由水和乙腈的 1:1 混合物(混合物包含 1% 甲酸)组成的溶剂 C, 溶剂梯度: 溶剂 A 和 C 的混合物(95:5)至溶剂 A、B 和 C 的混合物(58:37:5), 4 分钟;

方法 B3: Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å 柱(4 微米硅胶, 直径 2.1mm, 长 50mm), 使用由水和乙腈的 1:1 混合物(混合物包含 1% 甲酸)组成的溶剂 C, 溶剂梯度: 溶剂 A、B 和 C 的混合物(35:60:5)至溶剂 B 和 C 的混合物(95:5), 4 分钟;

(xii) 当获得的部分化合物为酸加成盐例如单盐酸盐或二盐酸盐时, 盐的化学计量基于化合物中的碱性基团数量和性质, 盐的精确化学计量一般没有利用例如元素分析数据来确定;

(xiii) 使用下列缩写词:

DMSO	二甲亚砜
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
THF	四氢呋喃

实施例 1

2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-(3-哌啶-4-基羰基氨基苯基)嘧啶

将二异丙基乙胺(0.031ml)加入到 *N*-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(0.03g)、六氟磷酸 2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(V)(0.049g)和 DMA (2ml)的搅拌混合物中,在室温、氮气氛下搅拌所得混合物 10 分钟。将所得混合物加入到 4-(3-氨基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.043g)中,在室温下搅拌混合物 2 小时。蒸发 DMA,残余物用硅胶柱色谱法纯化,用极性逐渐增高的溶剂梯度 0%~5%甲醇/二氯甲烷作为洗脱液。将如此获得的产物和三氟乙酸(2ml)的混合物在室温下搅拌 20 分钟。蒸发混合物。加入乙腈,再次蒸发混合物。残余物通过 HPLC 纯化,使用 Waters “Xterra” 制备型反相柱(5 微米硅胶,直径 19mm,长 100mm),用极性逐渐降低的水[含 1% 氢氧化铵水溶液($d=0.88$)]和乙腈的混合物作为洗脱液。如此获得的产物通过反相硅胶柱色谱进一步纯化,使用 “Isolute SCX-3” 柱(1g; International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, UK),首先用甲醇洗涤柱,然后用 7M 氨的甲醇溶液洗脱柱。由此得到固体标题化合物(0.012g); NMR 谱:

(DMSO_d6 &

CD₃CO₂D) 1.95-2.06 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.78 (d, 8H), 4.58 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.89 (d, 2H), 8.33-8.43 (m, 3H);

质谱: $M+H^+$ 474。

用作原料的 4-(3-氨基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶按照下述方法制备:

在氮气氛下,将 2,4,6-三氯嘧啶(3.66g)、3-硝基苯基硼酸(3.34g)、四(三苯基磷)合钨(0) (0.02g)、碳酸钠饱和水溶液(6.36g)和 1,2-二甲氧基乙烷(60ml)的混合物搅拌并加热至 90℃ 30 分钟,加热至 85℃ 16 小时。让所得反应混合物冷却至室温。过滤分离出沉淀,用二氯甲烷(20ml)洗涤。由此得到 2,6-二氯-4-(3-硝基苯基)嘧啶(1.1g),直接使用无需再表征。

将 2,6-二氯-4-(3-硝基苯基)嘧啶(1.1g)、吗啉(0.177g)和 DMA (5ml) 的混合物在室温下搅拌 2 小时。蒸发溶剂, 残余物重新悬浮于二氯甲烷。过滤收集所得固体, 用少量二氯甲烷洗涤。由此得到 2-氯-6-吗啉基-4-(3-硝基苯基)嘧啶(0.262g), 直接使用无需再纯化。产物样品(0.02g)用硅胶柱色谱法纯化, 使用极性逐渐增高的溶剂梯度 0%~3%乙酸乙酯/二氯甲烷作为洗脱液, 得到纯化的 2-氯-6-吗啉基-4-(3-硝基苯基)嘧啶(固体, 0.014g); NMR 谱:

(DMSO-d₆) 3.74 (d, 8H), 7.55 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.92 (t, 1H).

在氮气氛下、封闭玻璃管中, 将 2-氯-6-吗啉基-4-(3-硝基苯基)嘧啶(0.242g)、3-羟甲基苯基硼酸(0.272g)、四(三苯基膦)合钨(0) (0.018g)、碳酸钠饱和水溶液(0.68g)和 1,2-二甲氧基乙烷(5ml)的混合物搅拌并用微波辐射加热至 120℃ 10 分钟。蒸发所得反应混合物, 残余物用硅胶柱色谱法纯化, 用极性逐渐增高的梯度 0%~10%甲醇/二氯甲烷作为洗脱液。由此得到 2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-(3-硝基苯基)嘧啶(固体, 0.142g); NMR 谱:

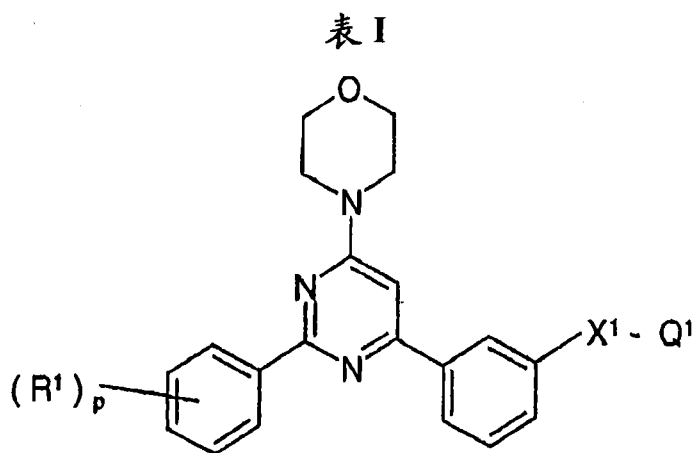
(DMSO-d₆) 3.71-3.94 (m, 8H), 4.62 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 7.48 (d, 3H), 7.86 (t, 1H), 8.35-8.39 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.09 (t, 1H).

将部分(0.12g)如此获得的产物、氯化亚锡二水合物(0.275g)、乙酸乙酯(3ml)和乙醇(3ml)的混合物搅拌并加热至 60℃ 2 小时。蒸发反应混合物, 残余物用二氯甲烷(20ml)和浓氢氧化铵水溶液(2ml, d=0.88)的混合物处理。在室温下搅拌混合物 5 分钟。过滤除去所得沉淀, 蒸发滤液。残余物用硅胶柱色谱法纯化, 用极性逐渐增高的梯度 0%~10%甲醇/二氯甲烷作为洗脱液。由此得到 4-(3-氨基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.102g); NMR 谱:

(DMSO-d₆)
3.77 (d, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.2-5.27 (m, 3H), 6.71 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

实施例 2

按照类似于实施例 1 描述的方法, 将适当 4-(3-氨基苯基)-6-吗啉基嘧啶与适当羧酸反应, 得到表 I 中的化合物。除非另有说明, 否则羧酸中的伯氨基和仲氨基用 *N*-叔丁氧基羰基保护, 如实施例 1 中的描述将其用三氟乙酸处理而脱去。如果羧酸中不存在这样的伯氨基或仲氨基, 省略实施例 1 中描述的三氟乙酸处理过程。



编号	(R ¹) _p	X ¹ -Q ¹
[1]	3-羟甲基	哌啶-3-基羰基氨基
[2]	3-羟甲基	2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰氨基
[3]	3-羟甲基	2-哌啶-4-基氧基乙酰氨基
[4]	3-羟甲基	3-氨基甲基苯甲酰氨基

注释 下面是产物的表征数据。

[1] *N*-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸用作原料。下面是产物的表征数据: NMR 谱:

(DMSO-d₆) 1.42-1.74

(m, 3H), 1.91-2.0 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.71-2.8 (m, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.41-7.5 (m, 3H), 7.85-7.92 (m, 2H), 8.34-8.44 (m, 3H), 10.2 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 474。

[2] 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酸用作原料。下面是产物的表征数据: NMR 谱:

(DMSO_d₆) 2.19 (s, 3H), 2.36-2.44 (m, 4H), 2.53-2.58 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.71-3.85 (m, 8H), 4.58-4.65 (m, 2H), 5.24-5.3 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.83-7.98 (m, 2H), 8.33-8.44 (m, 3H), 9.84 (s, 1H);
质谱: M+H⁺ 503。

[3] 2-[N-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基氧基]乙酸用作原料。下面是产物的表征数据: NMR 谱:

(DMSO_d₆)
 1.37-1.57 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 8H), 4.13 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.85-8.0 (m, 2H), 8.33-8.47 (m, 3H);
质谱: M+H⁺ 504。

[4] 3-[N-(叔丁氧基羰基)氨基甲基]苯甲酸用作原料。下面是产物的表征数据: NMR 谱:

(DMSO_d₆) 3.7-3.88 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 5.21-5.33 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.95-8.07 (m, 3H), 8.36-8.46 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 10.39 (s, 1H);
质谱: M+H⁺ 496。

实施例 3

2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-(4-哌啶-3-基羰基氨基苯基)嘧啶

将二异丙基乙胺(0.048ml)加入到 N-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸(0.038g)、六氟磷酸 2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒(V)(0.066g)和 DMA (2ml)的搅拌混合物中,在室温、氮气氛下搅拌所得混合物 40 分钟。将所得混合物加入到 4-(4-氨基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.05g)中,在室温下搅拌混合物 18 小时。蒸发 DMA,残余物在二氯甲烷和氢氧化铵水溶液(d=0.88)之间分配。蒸发有机层。将如此获得的产物、三氟乙酸(0.5ml)和二氯甲烷(1.5ml)的混合物在室温下搅拌 20 分钟。蒸发反应混合物,残余物通过 HPLC 纯

化, 使用 Waters “Xterra” 制备型反相柱(5 微米硅胶, 直径 19mm, 长 100mm), 用极性逐渐降低的水[含 1%氢氧化铵水溶液($d=0.88$)]和乙腈的混合物作为洗脱液。如此获得的产物用乙醚研磨。过滤分离所得固体, 用乙醚洗涤后干燥。由此得到固体标题化合物(0.031g); NMR 谱:

(DMSO d_6) 1.33 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 8H), 4.53 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.28 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.09 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 474。

用作原料的 4-(4-氨基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶按照下述方法制备:

将二异丙基乙胺(6.3g)加入到 2,4,6-三氯嘧啶(10g)和二氯甲烷(100ml)的预先冷却至 0℃的搅拌溶液。缓慢加入吗啉(4.3g), 在室温下搅拌所得反应混合物 3 小时。混合物用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤。分离出有机层, 经硫酸镁干燥后蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化, 使用极性逐渐增高的溶剂梯度: 异己烷与二氯甲烷的混合物。收集极性较高的异构体产物。由此得到 2,4-二氯-6-吗啉基嘧啶(固体, 7.8g); NMR 谱: (DMSO d_6) 3.60-3.74 (m, 8H), 6.96 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 234。

在氮气氛下, 将 3-羟甲基苯基硼酸(4.5g)、2,4-二氯-6-吗啉基嘧啶(7g)、四(三苯基膦)合钨(0) (0.35g)、碳酸钠饱和水溶液(12.7g)和 1,4-二噁烷(250ml)的混合物搅拌并加热至 105℃ 4 小时。蒸发所得反应混合物。残余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥后蒸发。如此获得的产物用甲醇研磨。分离出所得固体, 用甲醇洗涤, 干燥。由此得到 4-氯-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(2.25g); NMR 谱:

(DMSO d_6) 3.58-3.81 (m, 8H), 4.57 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 8.15-8.19 (m, 1H), 8.27 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 306。

在 1 小时内, 使氮气通过 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(5.13g)、4-氯-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(6.5g)和 1,4-二噁烷(175ml)的混合物。依次加入四(三苯基膦)合钯(0) (1.23g)、碳酸钠饱和水溶液(9.03g)。在氮气氛下, 将所得混合物搅拌并加热至 86°C 18 小时。冷却所得反应混合物至室温。过滤分离析出的固体, 依次用 1,4-二噁烷和蒸馏水洗涤, 干燥。由此得到 4-(4-氨基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(6.81g); NMR 谱:

(DMSO d_6)

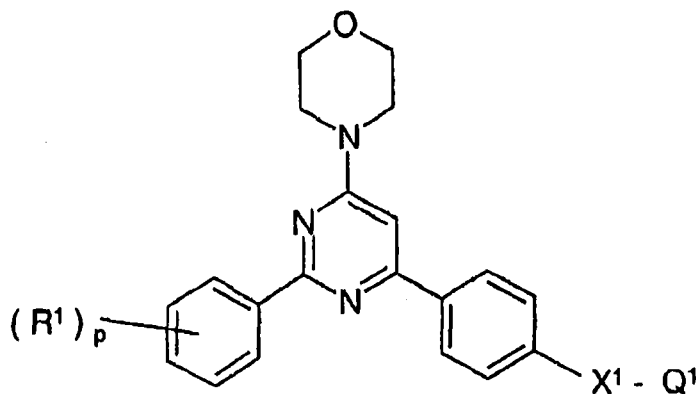
3.76 (s, 8H), 4.6 (d, 2H), 5.25 (t, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.67 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 8.32 (m, 1H), 8.41 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 363。

实施例 4

按照类似于实施例 3 描述的方法, 将适当 4-(4-氨基苯基)-6-吗啉基嘧啶与适当羧酸反应, 得到表 II 中的化合物。除非另有说明, 否则羧酸中的伯氨基和仲氨基用 *N*-叔丁氧基羰基保护, 如实施例 3 中的描述将其用三氟乙酸处理而脱去。如果羧酸中不存在这样的伯氨基或仲氨基, 省略实施例 3 中描述的三氟乙酸处理过程。

表 II



编号	(R ¹) _p	X ¹ -Q ¹
[1]	3-羟甲基	异丁酰基氨基
[2]	3-羟甲基	(2 <i>S</i>)-2-羟基环己-1-基羰基氨基
[3]	3-羟甲基	甘氨酸氨基
[4]	3-羟甲基	(<i>N</i> -甲基甘氨酸)氨基
[5]	3-羟甲基	(<i>N</i> -乙基甘氨酸)氨基
[6]	3-羟甲基	(<i>N</i> -甲基- <i>L</i> -缬氨酸)氨基
[7]	3-羟甲基	(<i>N,N</i> -二甲基甘氨酸)氨基
[8]	3-羟甲基	(<i>N</i> -乙酰基甘氨酸)氨基
[9]	3-羟甲基	(<i>N</i> -乙酰基丝氨酸)氨基
[10]	3-羟甲基	3-(<i>N,N</i> -二甲基氨基甲酰基)丙酰氨基
[11]	3-羟甲基	哌啶-4-基羰基氨基
[12]	3-羟甲基	1-甲基哌啶-4-基羰基氨基
[13]	3-羟甲基	(1-甲基脯氨酸)氨基
[14]	3-羟甲基	[(4 <i>R</i>)-4-羟基- <i>L</i> -脯氨酸]氨基
[15]	3-羟甲基	氮杂环丁烷-2-基羰基氨基
[16]	3-羟甲基	2-[(3 <i>S</i>)-哌啶-3-基]乙酰氨基
[17]	3-羟甲基	2-哌啶-4-基氧基乙酰氨基
[18]	3-羟甲基	3-氨基甲基苯甲酰氨基
[19]	3-羟甲基	4-氨基甲基苯甲酰氨基
[20]	3-羟甲基	异烟酰氨基
[21]	3-羟甲基	吡嗪-2-基羰基氨基
[22]	3-羟甲基	(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)羰基氨基
[23]	3-羟甲基	(2 <i>S</i>)-3-吡咯啉-2-基羰基氨基
[24]	3-羟甲基	3-吡啶-3-基丙酰氨基
[25]	3-羟甲基	2-(3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙酰氨基
[26]	3-羟甲基	5-甲基异噁唑-4-基羰基氨基

[27]	3-羟甲基	1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-5-基羰基氨基
[28]	3-羟甲基	2-(1 <i>H</i> -四唑-5-基)乙酰氨基
[29]	3-羟甲基	3-哒嗪-4-基丙酰氨基

注释 下面是产物的表征数据。

[1] NMR 谱:

(DMSO- d_6) 1.12 (d, 6H), 2.6-2.67 (m, 3H), 2.64-2.67 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 8H), 4.59 (d, 2H), 5.24 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.31-8.36 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 10.02 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 433。

[2] 质谱: $M+H^+$ 490; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.24 分钟。

[3] NMR 谱:

(DMSO- d_6) 3.72-3.86 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.44 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 420。

[4] NMR 谱:

(DMSO- d_6) 2.34 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.44 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 434。

[5] 质谱: $M+H^+$ 448; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.84 分钟。

[6] 质谱: $M+H^+$ 476; HPLC: 方法 B1, 保留时间 1.1 分钟。

[7] 质谱: $M+H^+$ 448; HPLC: 方法 B1, 保留时间 2.86 分钟。

[8] NMR 谱:

(DMSO- d_6) 3.3 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 3.92 (d, 2H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (t, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.34-8.38 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 462。

[9] 质谱: $M+H^+$ 492; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.44 分钟。

[10] 质谱: $M+H^+$ 490; HPLC: 方法 B1, 保留时间 2.64 分钟。

[11] NMR 谱:

(DMSO_d₆) 1.48-1.6 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H), 3.0 (d, 2H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.04 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 474。

[12] NMR 谱:

(DMSO_d₆) 1.62-1.74 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.24-5.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.07 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 488。

[13] 质谱: M+H⁺ 474; HPLC: 方法 B1, 保留时间 3.07 分钟。

[14] NMR 谱:

(DMSO_d₆) 1.79-1.9 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.83-2.9 (m, 1H), 2.96-3.03 (m, 1H), 3.72-3.85 (m, 8H), 3.99 (t, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.79-4.84 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.26-8.45 (m, 4H), 10.22 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 476。

[15] NMR 谱:

(DMSO_d₆) 3.3 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 3.92 (d, 2H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (t, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.34-8.38 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 446。

[16] NMR 谱:

(DMSO_d₆) 1.06-1.17 (m, 1H), 1.3-1.42 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 3H), 2.39-2.46 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.07 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 488。

[17] NMR 谱:

(DMSO_d₆) 1.34-1.44 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.92-3.0 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 8H), 4.12 (s, 2H), 4.59-4.63 (m, 2H), 5.23-5.28 (m, 1H), 7.25

(s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 504。

[18] NMR 谱:

(DMSO_d₆) 3.75-3.86 (m, 10H), 4.62 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 3H), 8.27-8.39 (m, 3H), 8.45 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 496。

[19] NMR 谱:

(DMSO_d₆) 3.73-3.86 (m, 10H), 4.62 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.94-8.05 (m, 4H), 8.30-8.39 (m, 3H), 8.45 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 496。

[20] 质谱: $M+H^+$ 468; HPLC: 方法 B1, 保留时间 1.45 分钟。

[21] 质谱: $M+H^+$ 469; HPLC: 方法 B1, 保留时间 2.89 分钟。

[22] 质谱: $M+H^+$ 471; HPLC: 方法 B1, 保留时间 2.86 分钟。

[23] 质谱: $M+H^+$ 458; HPLC: 方法 B1, 保留时间 1.07 分钟。

[24] 质谱: $M+H^+$ 496; HPLC: 方法 B1, 保留时间 2.78 分钟。

[25] 质谱: $M+H^+$ 499; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.88 分钟。

[26] 质谱: $M+H^+$ 472; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.28 分钟。

[27] 质谱: $M+H^+$ 458; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.3 分钟。

[28] 质谱: $M+H^+$ 473; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.15 分钟。

[29] 质谱: $M+H^+$ 497; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.62 分钟。

实施例 5

2-(2-氟-3-羟基苯基)-6-吗啉基-4-(3-哌啶-3-基羰基氨基苯基)嘧啶

在氮气氛下, 将 2-氟-3-羟基苯基硼酸(0.058g)、2-氟-6-吗啉基-4-(3-哌啶-3-基羰基氨基苯基)嘧啶(0.151g)、四(三苯基膦)合钼(0)(0.014g)、碳酸钠饱和水溶液(0.106g)和 1,4-二噁烷(3ml)的混合物置于封闭玻璃管中, 用微波辐射加热至 140℃ 15 分钟。蒸发所得反应混合物, 残余物在二氯甲烷和水之间分配。有机层用盐水洗涤, 经硫

酸镁干燥后蒸发。残余物通过 HPLC 纯化, 使用 Waters “Xterra” 制备型反相柱(5 微米硅胶, 直径 19mm, 长 100mm), 用极性逐渐降低的水[含 1%氢氧化铵水溶液($d=0.88$)]和乙腈的混合物作为洗脱液。如此获得的产物通过硅胶柱色谱进一步纯化, 用极性逐渐增高的梯度 0%~10%甲醇/二氯甲烷作为洗脱液。由此得到标题化合物(无色固体, 0.013g); NMR 谱:

(DMSO- d_6) 1.48 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.71 (m, 8H), 7.05 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 10.08 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 478。

用作原料的 2-氟-3-羟基苯基硼酸按照下述方法制备:

将三溴化硼(0.85ml)的无水二氯甲烷(2ml)溶液加入到 2-氟-3-甲氧基苯基硼酸(0.51g)和无水二氯甲烷(20ml)的预先冷却至 0℃的搅拌溶液中。在 0℃搅拌反应混合物 1 小时。加入甲醇(7ml), 将反应物在 0℃下再搅拌 1 小时。蒸发所得混合物。将甲醇(2ml)加入到残余物中, 蒸发溶液。残余物用乙醚研磨, 过滤混合物。蒸发滤液, 残余物用乙腈研磨。过滤分离出所得固体, 用乙腈洗涤, 干燥。由此得到 2-氟-3-羟基苯基硼酸(0.064g);

NMR 谱: (DMSO- d_6) 6.86-6.98 (m, 3H), 8.07 (s, 2H), 9.47 (s, 1H)。

用作原料的 2-氯-6-吗啉基-4-(3-哌啶-3-基羰基氨基苯基)嘧啶按照下述方法制备:

将氯化亚锡二水合物(12g)加入到 2-氯-6-吗啉基-4-(3-硝基苯基)嘧啶(4.27g)和乙酸乙酯(220ml)的搅拌悬浮液中, 将所得混合物搅拌并加热至 60℃ 3.5 小时。让反应混合物冷却, 加入氢氧化铵水溶液($d=0.88$; 60ml)。剧烈搅拌混合物 30 分钟, 此后倾析出乙酸乙酯层。蒸发有机溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法纯化, 用极性逐渐增高的梯度 0%~30%乙酸乙酯/二氯甲烷作为洗脱液。由此得到 4-(3-氨基苯基)-2-氯-6-吗啉基嘧啶(固体, 1.29g); NMR 谱:

(DMSO-d₆) 3.69 (s, 8H), 5.26 (s, 2H), 6.7 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.34 (t, 1H);

质谱: M+H⁺ 291。

将二异丙基乙胺(1.07g)加入到 *N*-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸(1.23g)、六氟磷酸 2-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(2.04g)和 DMA (20ml)的搅拌溶液中, 在室温下搅拌混合物 5 分钟。加入 4-(3-氨基苯基)-2-氯-6-吗啉基嘧啶(1.2g), 在室温下搅拌反应混合物 2 小时。蒸发溶液, 使残余物吸附到反相硅胶上, 采用 “Isolute SCX-3” 柱(50g), 让其静置 5 分钟。将柱首先用二氯甲烷和甲醇的混合物(10:1)洗脱。由此得到 4-{3-[*N*-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基羰基氨基]苯基}-2-氯-6-吗啉基嘧啶(0.52g); NMR 谱:

(CDCl₃) 1.41 (s, 9H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.81-1.9 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 3.11-3.26 (m, 1H), 3.43-3.84 (m, 11H), 6.7 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.11 (s, 1H).

随后, 将柱用 7M 氨的甲醇溶液洗脱。由此得到 2-氯-6-吗啉基-4-(3-哌啶-3-基羰基氨基苯基)嘧啶(固体, 0.52g); NMR 谱:

(CDCl₃) 1.69-1.82 (m, 3H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.62-3.82 (m, 11H), 6.75 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).

实施例 6

2-(3-羟基苯基)-6-吗啉基-4-(3-哌啶-3-基羰基氨基苯基)嘧啶

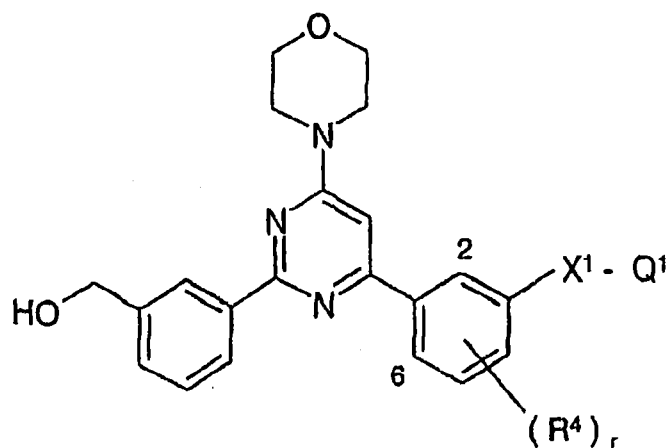
在氮气氛下, 将 4-{3-[*N*-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基羰基氨基]苯基}-2-氯-6-吗啉基嘧啶(0.05g)、3-羟基苯基硼酸(0.0275g)、氟化铯(0.03g)、络合二氯甲烷的二氯化[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]合钯(II) (1:1, 0.004g)以及甲醇(2ml)的混合物置于封闭玻璃管中, 加热至 80℃ 16 小时。让反应混合物冷却, 加到 “isolute SCX3” 柱(预先用甲醇平衡)上。将柱依次用甲醇、7M 氨的甲醇溶液洗脱。由此得到 4-{3-[*N*-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基羰基氨基]苯基}-2-(3-羟基苯基)-6-吗啉基嘧啶

样品, 将其溶于二氯甲烷(1.5ml), 用三氟乙酸(0.5ml)在室温下处理 30 分钟。蒸发除去溶剂和过量三氟乙酸, 所得残余物通过 HPLC 纯化, 使用 Waters “Xterra” 制备型反相柱(5 微米硅胶, 直径 19mm, 长 100mm), 用极性逐渐降低的水[含 0.1%三氟乙酸]和乙腈的混合物作为洗脱液。使如此获得的产物通过 “Isolute SCX-3” 反相硅胶柱(10g), 依次用甲醇、7M 氨的甲醇溶液作为洗脱液。如此获得的产物用乙醚研磨。所得固体用乙醚洗涤后干燥。由此得到标题化合物(0.02g); 质谱: $M+H^+$ 460; HPLC: 方法 B1, 保留时间 1.1 分钟。

实施例 7

按照类似于实施例 1 描述的方法, 将适当 4-(3-氨基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶与适当羧酸反应, 得到表 III 中的化合物。除非另有说明, 否则羧酸中的伯氨基和仲氨基用 *N*-叔丁氧基羰基保护, 如实施例 1 中的描述将其用三氟乙酸处理而脱去。

表 III



编号	(R ⁴) _r	X ¹ -Q ¹
[1]	6-氟	嘧啶-3-基羰基氨基
[2]	6-氟	2-嘧啶-4-基氧基乙酰氨基
[3]	4-氟	嘧啶-3-基羰基氨基
[4]	4-甲基	嘧啶-4-基羰基氨基

注释 下面是产物的表征数据。

[1] *N*-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸用作原料。下面是产物的表征数据: NMR 谱:

(DMSO_d₆) 1.32-1.47

(m, 1H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.62 (t, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 3.0-3.08 (m, 1H), 3.76 (s, 8H), 4.57-4.62 (m, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.3-8.39 (m, 2H), 10.14 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 492。

用作原料的 4-(3-氨基-6-氟苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶按照下述方法制备:

在氮气氛下, 将 4-氯-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.31g)、3-氨基-6-氟苯基硼酸(0.185g)、四(三苯基膦)合钯(0) (0.017g)、碳酸钠饱和水溶液(0.424g)和 1,4-二噁烷(16ml)的混合物置于封闭玻璃管中, 用微波辐射加热至 120℃15 分钟。加入第二份(0.185g) 3-氨基-6-氟苯基硼酸, 按照相同方法将反应混合物加热至 140℃。蒸发所得反应混合物, 残余物用硅胶柱色谱法纯化, 用极性逐渐增高的梯度 0%~100% 乙酸乙酯/二氯甲烷作为洗脱液。由此得到 4-(3-氨基-6-氟苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(固体, 0.343g); NMR 谱:

(DMSO_d₆) 3.67-3.78 (m, 8H), 4.59 (d, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.25 (t, 1H), 6.62-6.72 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 8.31 (t, 1H), 8.37 (s, 1H)。

[2] 2-[*N*-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基氧基]乙酸用作原料。下面是产物的表征数据: NMR 谱:

(DMSO_d₆)

1.28-1.44 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.39-3.49 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.21-5.32 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.26-8.35 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 522。

[3] NMR 谱:

(DMSO_d₆ & CD₃CO₂D) 1.68-1.77 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.9-3.38 (m, 5H), 3.71-3.83 (m, 8H), 4.59 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 8.05-8.12 (m, 1H), 8.3-8.34 (m, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.66 (d, 1H);

质谱: M+H⁺ 492。

如下制备用作原料的 4-(3-氨基-4-氟苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶: 3-氨基-4-氟苯基硼酸和 4-氯-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶按照类似于以上注释[1]中描述的方法反应。下面是所需原料的表征数据: NMR 谱:

(DMSO_d₆) 3.77 (s, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.23-5.29 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.40 (s, 1H).

[4] *N*-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸用作原料。下面是产物的表征数据: 质谱: M+H⁺ 448; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.14 分钟。

如下制备用作原料的 4-(3-氨基-4-甲基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶: 3-氨基-4-甲基苯基硼酸和 4-氯-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶按照类似于以上注释[1]中描述的方法反应。下面是所需原料的表征数据: 质谱: M+H⁺ 377。

实施例 8

2-(3-羟基苯基)-6-吗啉基-4-(6-氟-3-哌啶-3-基羰基氨基苯基)嘧啶

按照类似于实施例 1 描述的方法, 将 4-(3-氨基-6-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.153g)与 *N*-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸(0.107g)反应, 所得产物用三氟乙酸处理。由此得到标题化合物(0.138g); NMR 谱:

(DMSO_d₆) 1.86 (宽峰, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.85 (宽峰, 1H), 2.95 (t, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.75 (s, 8H), 6.91 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 8.24 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.38 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 478。

用作原料的 4-(3-氨基-6-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-6-吗啉基嘧啶按

照下述方法制备:

在氮气氛下, 将碳酸钠(1.89g)和最小体积的蒸馏水溶液加入到 2,4-二氯-6-吗啉基嘧啶(1.04g)、3-羟基苯基硼酸(0.472g)和 1,4-二噁烷(40ml)的混合物中。加入四(三苯基膦)合钯(0) (0.111g), 在氮气氛下, 将所得混合物搅拌并回流加热 4 小时。冷却混合物至室温。蒸发溶剂, 残余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥后蒸发。粗产物用硅胶柱色谱法纯化, 用极性逐渐增高的梯度 0%~30%乙酸乙酯/二氯甲烷作为洗脱液。由此得到 4-氯-2-(3-羟基苯基)-6-吗啉基嘧啶(固体, 0.38g); NMR 谱:

(DMSO-d₆) 3.70(t, 8H), 6.9 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 9.6 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 292。

在氮气氛下, 将碳酸钠(0.16g)和最少体积的蒸馏水溶液加入到 4-氯-2-(3-羟基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.107g)、3-氨基-6-氟苯基硼酸(0.071g)和 1,4-二噁烷(2ml)的混合物中。加入四(三苯基膦)合钯(0) (0.015g), 在氮气氛下, 将所得混合物置于封闭玻璃管中, 用微波辐射加热至 120℃ 15 分钟。冷却混合物至室温。蒸发溶剂, 残余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥后蒸发。粗产物用硅胶柱色谱法纯化, 用极性逐渐增高的梯度 0%~100%乙酸乙酯/二氯甲烷。由此得到 4-(3-氨基-6-氟苯基)-2-(3-羟基苯基)-6-吗啉基嘧啶(固体, 0.076g); NMR 谱:

(DMSO-d₆) 3.74 (m, 8H), 5.13 (s, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 9.48 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 367。

实施例 9

4-[6-氟-3-(哌嗪-1-基羰基氨基)苯基]-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶

在氮气氛下, 将 4-(3-氨基-6-氟苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.06g)和二异丙基乙胺(0.054ml)依次加入碳酸二(三氯甲基)酯(0.03g)和无水二噁烷(2ml)的搅拌溶液。在室温下搅拌反应混合物 5

分钟。加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.057g),在室温下搅拌混合物3小时。蒸发溶剂。将三氟乙酸(1ml)和二氯甲烷(1ml)加入到残余物中,在室温下搅拌所得溶液20分钟。蒸发混合物,粗产物通过HPLC纯化,使用Waters“Xterra”制备型反相柱(5微米硅胶,直径19mm,长100mm),用极性逐渐降低的水[含1%氢氧化铵水溶液($d=0.88$)]和乙腈的混合物作为洗脱液。如此获得的产物用甲醇处理,过滤混合物,蒸发滤液。所得物质用乙醚研磨,得到固体,将其分离,用乙醚洗涤后干燥。由此得到标题化合物(0.017g); NMR 谱:

(DMSO- d_6) 2.67-2.74 (m, 4H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.75 (s, 8H), 4.57-4.62 (m, 2H), 5.25 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (s, 1H):

质谱: $M+H^+$ 493。

实施例 10

2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-4-(3-哌嗪-1-基羰基氨基苯基)嘧啶

按照类似于实施例9描述的方法,将碳酸二(三氯甲基)酯与4-(3-氨基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶和哌嗪-1-甲酸叔丁酯反应。所得产物用三氟乙酸处理。由此得到标题化合物,收率33%; NMR 谱:

(DMSO- d_6) 2.7-2.75 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.73-3.86 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.35-8.43 (m, 2H), 8.6 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 475。

实施例 11

2-(3-羟甲基苯基)-4-[3-(*N*-甲基-*N*-哌啶-4-基羰基氨基)苯基]-6-吗啉基嘧啶

将4-(羰基)哌啶-1-甲酸苄基酯(0.114g)的THF (0.5ml)溶液加入到2-(3-羟甲基苯基)-4-[3-(*N*-甲基氨基)苯基]-6-吗啉基嘧啶(0.102g)和

二异丙基乙胺(0.076ml)的 THF (1.5ml)溶液中, 在室温下搅拌所得反应混合物 10 分钟。反应混合物在二氯甲烷和水之间分配。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥后蒸发。残余物用硅胶柱色谱法纯化, 用极性逐渐增高的溶剂混合物梯度异己烷和乙酸乙酯作为洗脱液。由此得到 4-{3-[*N*-(1-苄氧基羰基哌啶-4-基羰基)-*N*-甲基氨基]苯基}-2-(3-羟基苯基)-6-吗啉基嘧啶; 质谱: $M+H^+$ 622; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.57 分钟。

将如此获得的油状物和三氟乙酸(2ml)的混合物在室温下搅拌 16 小时。蒸发混合物, 残余物通过制备型反相色谱纯化, 使用 Waters “Xterra” 制备型反相柱(5 微米硅胶, 直径 19mm, 长 100mm), 使用极性逐渐降低的 0.1%氢氧化铵和乙腈的混合物作为洗脱液。由此得到油状标题化合物(0.04g); NMR 谱:

(DMSO- d_6) 1.61 (s, 4H), 2.22-2.43 (m, 4H), 2.88-3.0 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.72-3.9 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.6-7.69 (m, 1H), 8.22-8.3 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 2H), 8.43 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 488; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.33 分钟。

用作原料的 2-(3-羟基甲基苯基)-4-[3-(*N*-甲基氨基)苯基]-6-吗啉基嘧啶按照下述方法制备:

在 15 分钟内, 使氮气通过置于玻璃管中的 *N*-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯(0.459g)、4-氯-2-(3-羟基甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.366g)、碳酸钠(0.51g)、四(三苯基磷)合钨(0) (0.07g)、水(3ml)和 1,4-二噁烷(12ml)的混合物。给玻璃管加盖, 将混合物用微波辐射加热至 130°C 15 分钟。过滤冷却的反应混合物, 残余物用 DMF 漂洗。合并滤液, 浓缩至较小体积。将水(20ml)加入到残余物中。过滤收集研磨产生的固体, 依次用水、甲醇和乙醚漂洗, 干燥。由此得到树胶状 4-[3-(*N*-叔丁氧基羰基氨基)苯基]-2-(3-羟基甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.165g); 质谱: $M+H^+$ 463; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.62 分钟。

在氮气氛下, 将氢化铝锂(1M THF 溶液; 2.16ml)滴加到 4-[3-(*N*-

叔丁氧基羰基氨基)-苯基]-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.167g)和 THF (4ml)的搅拌混合物中。将由此获得的混合物搅拌并回流加热 2 小时。在冰中冷却反应混合物,用饱和硫酸钠水溶液猝灭。将乙酸乙酯加入到混合物中,倾析出上层有机溶液。通过倾析将水层用乙酸乙酯漂洗两次。合并的乙酸乙酯溶液经硫酸镁干燥后蒸发。由此得到树胶状 2-(3-羟甲基苯基)-4-[3-(*N*-甲基氨基)苯基]-6-吗啉基嘧啶(0.14g); 质谱: $M+H^+$ 377; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.21 分钟。

实施例 12

2-(3-羟甲基苯基)-4-[4-(*N*-甲基氨基甲酰基)苯基]-6-吗啉基嘧啶

在氮气氛围下,将 4-氯-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.031g)、4-(*N*-甲基氨基甲酰基)苯基硼酸(0.02g)、氟化铯(0.038g)、络合二氯甲烷的二氯化[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]合钯(II) (1:1) (1.6mg)以及甲醇(2ml)的混合物置于封闭玻璃管中,加热至 140℃ 15 分钟。蒸发反应混合物,残余物用水研磨。分离出所得固体,通过 HPLC 纯化,使用 Waters “Xterra” 制备型反相柱(5 微米硅胶,直径 19mm,长 100mm),用极性逐渐降低的水[含 1%氢氧化铵水溶液($d=0.88$)]和乙腈的混合物作为洗脱液。由此得到固体标题化合物(8.6mg); NMR 谱:

($DMSO-d_6$) 2.83 (d, 3H), 3.74-3.88 (m, 8H),

4.62 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.34-8.4 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.51-8.56 (m, 1H);

质谱: $M+H^+$ 405。

实施例 13

4-(3-氨基甲酰基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶

按照类似于实施例 12 描述的方法,使 4-氯-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶与 3-氨基甲酰基苯基硼酸反应,得到标题化合物,收率 23%; 质谱: $M+H^+$ 391; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.53 分钟。

实施例 14

4-[3-(*N,N*-二甲基氨基甲酰基)苯基]-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶

按照类似于实施例 12 描述的方法,使 4-氯-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶与 3-(*N,N*-二甲基氨基甲酰基)苯基硼酸反应,得到标题化合物,收率 31%; 质谱: $M+H^+$ 419; HPLC: 方法 B1, 保留时间 1.55 分钟。

实施例 15

4-{3-[4-(氨基甲基)哌啶-1-基羰基]苯基}-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶

将二异丙基乙胺(0.038ml)加入到 4-(3-羧基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.039g)、六氟磷酸 *O*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓(0.038g)和 DMF (0.3ml)的搅拌混合物中,将反应混合物在室温下用超声波处理 1 分钟。加入 4-(叔丁氧基羰基氨基甲基)哌啶(0.032g)的 DMF (0.2ml)溶液,将所得混合物用超声波处理 1 分钟,放在室温下静置 16 小时。蒸发反应混合物,将残余物溶于三氟乙酸(2ml),二氯甲烷(2ml)和水(0.5ml)的混合物。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。蒸发混合物。将残余物溶于乙醇,蒸发溶液。将残余物溶于 DMF (4.4ml),通过加入几滴氢氧化铵水溶液而碱化。过滤混合物,滤液通过 HPLC 纯化,使用 Waters “Xterra” 制备型反相柱(5 微米硅胶,直径 19mm,长 100mm),用极性逐渐降低的水[含 1% 氢氧化铵水溶液($d=0.88$)]和乙腈的混合物作为洗脱液。由此得到固体标题化合物; NMR 谱:

(DMSO- d_6) 1.02-1.14 (m, 2H), 1.61-1.67 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.9-2.97 (m, 2H), 3.16-3.2 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.23-5.3 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.35-8.45 (m, 3H), 8.57 (t, 1H), 8.67 (s, 1H);

质谱: $M+H^+$ 488; HPLC: 方法 A1, 保留时间 3.72 分钟。

用作原料的 4-(3-羧基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶按照下述方法制备:

将碳酸钠(0.848g)的水(10ml)溶液加入到 4-氯-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.612g)、3-羧基苯基硼酸(0.332g)和 1,4-二噁烷(25ml)的混合物中。将混合物用氮气净化,搅拌,加热至 50℃。加入四(三苯基膦)合钨(0) (0.046g),将搅拌混合物在氮气氛下回流加热 20 分钟。冷却反应混合物至室温。蒸发混合物。向残余物中依次加入乙酸乙酯、含乙酸的水。过滤分离所得悬浮液,依次用乙醚和甲醇的混合物(9:1)、乙醚洗涤。干燥如此获得的固体。由此得到 4-(3-羧基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶(0.483g); NMR 谱:

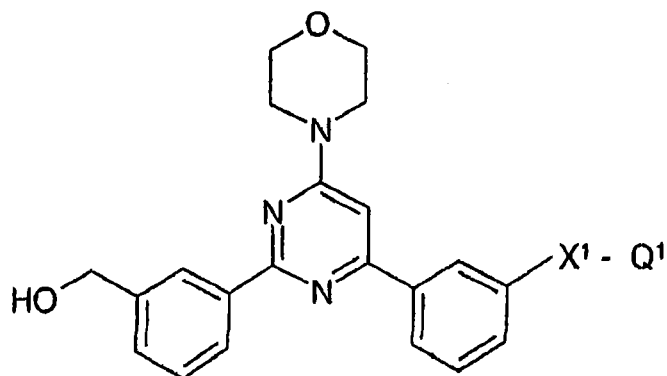
(DMSO-d₆) 3.71-3.88 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.29 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.68 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.81 (s, 1H);

质谱: M+H⁺ 392。

实施例 16

按照类似于实施例 15 描述的方法,使 4-(3-羧基苯基)-2-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶与适当胺反应,得到表 IV 中的化合物。除非另有说明,否则胺中的其它伯氨基或仲氨基(不是构成酰胺基团的氨基)用 *N*-叔丁氧基羰基保护,如实施例 15 中的描述将其用三氟乙酸处理而脱去。如果不存在这样的额外伯氨基或仲氨基,省略实施例 15 中描述的三氟乙酸处理过程。

表 IV



编号	X ¹	Q ¹
[1]	CONH	乙基
[2]	CONH	异丙基
[3]	CON(Me)	异丙基
[4]	CONH	丙基
[5]	CONH	环丁基
[6]	CONH	环戊-3-烯-1-基
[7]	CONH	烯丙基
[8]	CONH	环丙基甲基
[9]	CONH	四氢吡喃-4-基
[10]	CONH	2-乙氧基乙基
[11]	CONH	3-乙氧基丙基
[12]	CONH	氰基甲基
[13]	CON(Me)	氰基甲基
[14]	CON(Et)	2-氰基乙基
[15]	CONH	1-氰基-1-甲基乙基
[16]	CONH	5-氰基戊基
[17]	CONH	2-甲基磺酰基乙基
[18]	CONH	氨基甲酰基甲基

[19]	CONH	1-氨基甲酰基乙基
[20]	CONH	<i>N</i> -甲基氨基甲酰基甲基
[21]	CONH	<i>N</i> -异丙基氨基甲酰基甲基
[22]	CON(Me)	<i>N,N</i> -二甲基氨基甲酰基甲基
[23]	CONH	2-氨基甲酰基乙基
[24]	CONH	新戊酰基甲基
[25]	CONH	4-(<i>N,N</i> -二甲基氨基)丁基
[26]	CONH	3-甲氧基羰基丙基
[27]	CONH	4-(氨基甲基)苯基
[28]	CONH	4-氨基苄基
[29]	CONH	(2 <i>R</i>)-四氢呋喃-2-基甲基
[30]	CON(Me)	四氢呋喃-2-基甲基
[31]	CON(Me)	1,3-二氧戊环-2-基甲基
[32]	CONH	1,4-二噁烷-2-基甲基
[33]	CONH	5-甲基异噁唑-3-基甲基
[34]	CONH	1 <i>H</i> -咪唑-2-基甲基
[35]	CON(Me)	1 <i>H</i> -咪唑-2-基甲基
[36]	CONH	2-(1 <i>H</i> -咪唑-4-基)乙基
[37]	CONH	2-(1 <i>H</i> -咪唑-1-基)乙基
[38]	CONH	吡啶-3-基甲基
[39]	CON(Me)	吡啶-2-基甲基
[40]	CON(Me)	吡啶-4-基甲基
[41]	CONH	2-吡啶-4-基乙基
[42]	CONH	5-甲基吡嗪-2-基甲基
[43]	CO	4-氨基哌啶-1-基
[44]	CO	3-氰基甲基哌啶-1-基
[45]	CO	(2 <i>R</i>)-2-氨基甲酰基吡咯烷-1-基

[46]	CO	(2 <i>S</i>)-2-氨基甲酰基吡咯烷-1-基
[47]	CO	(2 <i>S</i>)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基
[48]	CO	3-氧代哌嗪-1-基
[49]	CO	5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-基
[50]	CO	4-(1-甲基哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基

注释 下面是产物的表征数据。

[1] 质谱: $M+H^+$ 419; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.72 分钟。

[2] 质谱: $M+H^+$ 433; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.1 分钟。

[3] 质谱: $M+H^+$ 447; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.9 分钟。

[4] 质谱: $M+H^+$ 433; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.11 分钟。

[5] 质谱: $M+H^+$ 445; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.11 分钟。

[6] 质谱: $M+H^+$ 457; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.23 分钟。

[7] 质谱: $M+H^+$ 431; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.8 分钟。

[8] 质谱: $M+H^+$ 445; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.17 分钟。

[9] 质谱: $M+H^+$ 475; HPLC: 方法 A1, 保留时间 1.92 分钟。

[10] 质谱: $M+H^+$ 463; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.76 分钟。

[11] 质谱: $M+H^+$ 477; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.83 分钟。

[12] 质谱: $M+H^+$ 430; HPLC: 方法 A3, 保留时间 1.97 分钟。

[13] 质谱: $M+H^+$ 444; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.03 分钟。

[14] 质谱: $M+H^+$ 472; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.06 分钟。

[15] 质谱: $M+H^+$ 458; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.13 分钟。

[16] 质谱: $M+H^+$ 486; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.1 分钟。

[17] NMR 谱:

(DMSO- d_6) 3.08 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.70-3.88 (m, 10H), 4.61 (d, 2H), 5.3 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.42-8.48 (m, 2H), 8.68 (t, 1H), 8.91 (t, 1H);

质谱: $M+H^+$ 497。

[18] NMR 谱:

(DMSO-d₆) 3.72-3.92 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.63-7.69 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.85-8.92 (m, 1H);

质谱: M+H⁺ 448。

[19] 质谱: M+H⁺ 462; HPLC: 方法 A1, 保留时间 1.68 分钟。

[20] 质谱: M+H⁺ 462; HPLC: 方法 A1, 保留时间 1.66 分钟。

[21] NMR 谱:

(DMSO-d₆) 1.09 (d, 6H), 3.78-3.92 (m, 11H), 4.61 (s, 2H), 5.3 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.0-8.04 (m, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.70 (t, 1H), 8.83 (t, 1H);

质谱: M+H⁺ 490。

[22] 质谱: M+H⁺ 490; HPLC: 方法 A1, 保留时间 1.76 分钟。

[23] NMR 谱:

(DMSO-d₆) 2.41 (t, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.31 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 8.36-8.4 (m, 1H), 8.41-8.46 (m, 2H), 8.63-8.71 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 1H);

质谱: M+H⁺ 462。

[24] 质谱: M+H⁺ 489; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.29 分钟。

[25] NMR 谱:

(DMSO-d₆) 1.43-1.53 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.24 (t, 2H), 3.74-3.8 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 8.35-8.46 (m, 3H), 8.63-8.68 (m, 2H);

质谱: M+H⁺ 490。

[26] NMR 谱:

(DMSO-d₆) 2.38-2.46 (m, 2H), 2.55 (d, 3H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.6 (d, 3H), 3.73-3.9 (m, 8H), 4.58-4.65 (m, 2H), 5.22-5.29 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.6-7.67 (m, 1H), 7.93-8.0 (m, 1H), 8.34-8.47 (m, 3H), 8.59-8.67 (m, 1H);

质谱: M+H⁺ 491。

[27] 质谱: M+H⁺ 496; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.46 分钟。

[28] 质谱: M+H⁺ 496; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.78 分钟。

[29] 质谱: $M+H^+$ 475; HPLC: 方法 A3, 保留时间 2.74 分钟。

[30] 质谱: $M+H^+$ 489; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.04 分钟。

[31] 质谱: $M+H^+$ 491; HPLC: 方法 A1, 保留时间 1.98 分钟。

[32] 质谱: $M+H^+$ 491; HPLC: 方法 A1, 保留时间 1.88 分钟。

[33] 质谱: $M+H^+$ 486; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.1 分钟。

[34] 质谱: $M+H^+$ 471; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.34 分钟。

[35] NMR 谱:

(DMSO- d_6) 2.96 (s, 3H), 3.74-3.88 (m, 8H), 4.49 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.73 (s, 1H), 5.3 (t, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44-7.5 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 1H), 8.32-8.46 (m, 4H), 8.52 (s, 1H), 12.06 (d, 1H);

质谱: $M+H^+$ 485。

[36] 质谱: $M+H^+$ 485; HPLC: 方法 A1, 保留时间 1.83 分钟。

[37] 质谱: $M+H^+$ 485; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.45 分钟。

[38] 质谱: $M+H^+$ 482; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.69 分钟。

[39] 质谱: $M+H^+$ 496; HPLC: 方法 A1, 保留时间 1.99 分钟。

[40] NMR 谱:

(DMSO- d_6) 2.92-3.05 (m, 3H), 3.73-3.9 (m, 8H), 4.56 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.18-7.72 (m, 7H), 8.24-8.65 (m, 6H);

质谱: $M+H^+$ 496。

[41] NMR 谱:

(DMSO- d_6) 2.88-2.98 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 2H), 3.73-3.92 (m, 8H), 4.59-4.65 (m, 2H), 5.23-5.31 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.6-7.67 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.34-8.47 (m, 3H), 8.47-8.54 (m, 1H), 8.58-8.63 (m, 1H), 8.68-8.75 (m, 1H);

质谱: $M+H^+$ 496。

[42] 质谱: $M+H^+$ 497; HPLC: 方法 A3, 保留时间 1.88 分钟。

[43] 4-(叔丁氧基羰基氨基)哌啶用作原料。下面是产物的表征数据: 质谱: $M+H^+$ 474; HPLC: 方法 A1, 保留时间 1.99 分钟。

[44] 3-氰基甲基哌啶用作原料, 其制备方法在国际专利申请 WO

01/85714 中有描述。下面是产物的表征数据: 质谱: $M+H^+$ 498; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.1 分钟。

[45] (2R)-2-氨基甲酰基吡咯烷用作原料。下面是产物的表征数据: 质谱: $M+H^+$ 488; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.2 分钟。

[46] (2S)-2-氨基甲酰基吡咯烷(L-脯氨酸)用作原料。下面是产物的表征数据: 质谱: $M+H^+$ 488; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.2 分钟。

[47] (2S)-2-甲氧基甲基吡咯烷用作原料。下面是产物的表征数据: 质谱: $M+H^+$ 489; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.13 分钟。

[48] 质谱: $M+H^+$ 474; HPLC: 方法 A1, 保留时间 1.64 分钟。

[49] 5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷用作原料。下面是产物的表征数据: 质谱: $M+H^+$ 488; HPLC: 方法 A1, 保留时间 1.64 分钟。

[50] 4-(1-甲基哌啶-4-基甲基)哌嗪用作原料。下面是产物的表征数据: 质谱: $M+H^+$ 571; HPLC: 方法 A1, 保留时间 2.76 分钟。