



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101801963 A

(43) 申请公布日 2010.08.11

(21) 申请号 200880107209.0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.07.08

C07D 413/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 417/14 (2006.01)

60/948570 2007.07.09 US

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 35/00 (2006.01)

2010.03.09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/050549 2008.07.08

(87) PCT申请的公布数据

W02009/007751 EN 2009.01.15

(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·R·V·芬莱 K·G·派克

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公

司 72001

代理人 林毅斌 林森

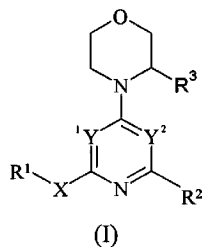
权利要求书 5 页 说明书 91 页

(54) 发明名称

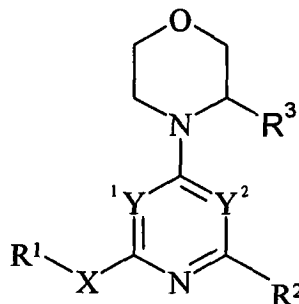
用于治疗增殖性疾病的三取代的嘧啶衍生物

(57) 摘要

式 (I) 化合物或其可药用盐、它们的制备方法、包含它们的药物组合物和它们在治疗中的用途,例如治疗增殖性疾病如癌症,尤其是治疗 mTOR 激酶和 / 或一种或多种 PI3K 酶介导的疾病。



1. 式 (I) 化合物或其可药用盐



式 (I)

;其中

X 为选自以下的连接基团： $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5-$ 、 $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^5 = \text{CR}^4-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{CCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4-$ 和 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$ ；

¹Y 和 Y² 独立为 N 或 CR⁸，条件是 ¹Y 和 Y² 中一个为 N 而另一个为 CR⁸；

R¹ 为选自以下的基团：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、碳环基、碳环基 C₁₋₆ 烷基、杂环基和杂环基 C₁₋₆ 烷基，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、R⁹、-OR⁹、-SR⁹、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-COR⁹、-CO₂R⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹CO₂R¹⁰、-NR⁹CONR¹⁰R¹⁵、-NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ 和 -NR⁹SO₂R¹⁰；

R² 为选自 C₁₋₆ 烷基、碳环基和杂环基的基团，所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、-R¹¹、-OR¹¹、-SR¹¹、-SOR¹¹、-SO₂R¹¹、-COR¹¹、-CO₂R¹¹、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹² 和 -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶；

R³ 选自卤素、氰基、硝基、-R¹³、-OR¹³、-SR¹³、-SOR¹³、-SO₂R¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-NR¹³COR¹⁴、-NR¹³CO₂R¹⁴ 和 -NR¹³SO₂R¹⁴；

R⁴ 和 R⁵ 独立为氢或 C₁₋₆ 烷基；

或 R¹ 和 R⁴ 与它们连接的一个或多个原子一起形成 4- 至 10- 元碳环或杂环，其中 1、2 或 3 个环碳原子任选被 N、O 或 S 置换且所述环被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤基 C₁₋₆ 烷基、卤基 C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基 C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨磺酰基、C₁₋₆ 烷基氨磺酰基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨磺酰基、C₁₋₆ 烷酰基氨基、C₁₋₆ 烷酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆ 烷基氨基甲酰基和二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基甲酰基；

R⁶ 和 R⁷ 独立选自氢、卤素、氰基、硝基和 C₁₋₆ 烷基；

R⁸ 选自氢、卤素、氰基和 C₁₋₆ 烷基；

R⁹ 和 R¹⁰ 独立为氢或为选自 C₁₋₆ 烷基、碳环基、碳环基 C₁₋₆ 烷基、杂环基和杂环基 C₁₋₆ 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基 C₁₋₆ 烷基、

(C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨磺酰基、C₁₋₆ 烷基氨磺酰基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨磺酰基、C₁₋₆ 烷酰基氨基、C₁₋₆ 烷酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆ 烷基氨基甲酰基和二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基甲酰基；

R¹¹ 和 R¹² 独立为氢或为选自 C₁₋₆ 烷基、碳环基、碳环基 C₁₋₆ 烷基、杂环基和杂环基 C₁₋₆ 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基 C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷酰基氨基、C₁₋₆ 烷酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆ 烷基氨基甲酰基和二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基甲酰基；

R¹³、R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 独立为氢或为选自 C₁₋₆ 烷基、碳环基、碳环基 C₁₋₆ 烷基、杂环基和杂环基 C₁₋₆ 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基 C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨磺酰基、C₁₋₆ 烷基氨磺酰基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨磺酰基、C₁₋₆ 烷酰基氨基、C₁₋₆ 烷酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆ 烷基氨基甲酰基和二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基甲酰基。

2. 权利要求 1 的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 ¹Y 为 CH 和 Y² 为 N。

3. 权利要求 1 或 2 的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 X 为 -S(O)₂CR⁶R⁷- 或 -C(O)NHR⁴。

4. 权利要求 3 的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 X 为 -S(O)₂CH₂-、-S(O)₂CH(CH₃)-、-S(O)₂C(CH₃)₂- 或 -C(O)NH-。

5. 权利要求 1-4 中任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R¹ 为选自以下的基团：甲基、乙基、异丙基、仲丁基、异丁基、苯基、2- 甲氧基苯基、3- 甲氧基苯基、3- 氟-4- 甲氧基苯基、4- 甲氧基-3- 三氟甲基苯基、2- 甲氧基吡啶-5- 基、2- 甲氧基吡啶-4- 基、2- 甲氧基吡啶-4- 基、2- 乙酰氨基吡啶-5- 基、2- 乙酰氨基吡啶-4- 基和 4-[(苯胺基羰基) 氨基] 苯基。

6. 权利要求 5 的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 -XR¹ 为选自以下的基团：-CH₂SO₂-R¹ 和 -C(CH₃)₂SO₂-R¹，其中 R¹ 为甲基、乙基、异丙基、仲丁基、异丁基或苯基；或

-XR¹ 为 -NHC(O)-R¹，其中 R¹ 为 2- 甲氧基苯基、3- 甲氧基苯基、3- 氟-4- 甲氧基苯基、4- 甲氧基-3- 三氟甲基苯基、2- 甲氧基吡啶-5- 基、2- 甲氧基吡啶-4- 基、2- 甲氧基吡啶-4- 基、2- 乙酰氨基吡啶-5- 基、2- 乙酰氨基吡啶-4- 基或 4-[(苯胺基羰基) 氨基] 苯基。

7. 权利要求 1-6 中任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R² 选自吗啉基、哌啶基、苯基、萘基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、氮杂吡啶基、吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并噻吩基，所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代：卤素、甲基、甲氧基、羟基甲基、氰基甲基、苯氧基、吡咯烷基、-CONH₂、-CONHCH₃ 和 -CON(CH₃)₂。

8. 权利要求 1-6 中任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R² 为 (吡啶-3- 基) 氨

基、羟基哌啶基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、氮杂吡啶基、苯并咪唑-5-基、3-(吡啶-4-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、2-氨基羰基吡啶-5-基、3-氨基羰基吡啶-5-基、2-氨基羰基吡啶-6-基、3-氨基羰基吡啶-6-基、吗啉基、2-(吡啶-4-基)噻唑-5-基或甲基吗啉基。

9. 权利要求 1 的式 (I) 化合物或其可药用盐,所述化合物选自以下任一化合物或其可药用盐:

N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺,

N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺,

N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-3-甲氧基-苯甲酰胺,

N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺,

N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-3-甲氧基-苯甲酰胺,

N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-6-甲氧基-吡啶-3-甲酰胺,

N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-甲氧基-吡啶-4-甲酰胺,

6-乙酰氨基-N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]吡啶-3-甲酰胺,

N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺,

2-乙酰氨基-N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]吡啶-4-甲酰胺,

N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-3-氟-4-甲氧基-苯甲酰胺,

N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-吡啶-4-甲酰胺,

6-乙酰氨基-N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]吡啶-3-甲酰胺,

N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺,

2-乙酰氨基-N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]吡啶-4-甲酰胺,

N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-3-氟-4-甲氧基-苯甲酰胺,

N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-4-(苯基氨基甲酰基氨基)苯甲酰胺,

N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-4-(苯基氨基甲酰基氨基)苯甲酰胺,

N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺,

2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶,

1-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]哌啶-3-醇,

4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-吗啉-4-基-嘧啶,

3-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-5,7-二氮杂二环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯,

5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

5-[4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

5-[4-(丁-2-基磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

5-[4-(丁-2-基亚磺酰基甲基)-6-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶

哌啶，

5-[4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶，

5-[4-(乙基磺酰基甲基)-6-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶，

4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-N-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺，

4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-[4-(1H-吡啶-4-基)苯基]嘧啶，

4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-[3-(1H-吡啶-4-基)苯基]嘧啶，

5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-甲酰胺，

4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-[2-(1H-吡啶-4-基)-1,3-噻唑-5-基]嘧啶，

6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶，

6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-甲酰胺，

5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酰胺，

6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酰胺，

5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-苯并咪唑，

3-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-5,7-二氮杂二环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯，

5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶，

4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶，

6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶，

4-[4-(苯磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶，

5-[4-(苯磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶，

3-[4-(苯磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-5,7-二氮杂二环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯，

6-[4-(苯磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶，和

5-[4-(苯磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-苯并咪唑。

10. 用于治疗增殖性疾病的药物的权利要求 1-9 中任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐。

11. 权利要求 1-9 中任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。

12. 权利要求 1-9 中任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐在温血动物如人中产生抗增殖作用的用途。

13. 权利要求 1-9 中任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于在温血动物如人中产生抗增殖作用的药物中的用途。

14. 在需要治疗的温血动物如人中产生抗增殖作用的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的权利要求 1-9 中任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐。

15. 治疗需要治疗的温血动物如人所患以下疾病的方法:癌症、炎性疾病、呼吸道阻塞疾病、免疫疾病或心血管疾病,所述方法包括给予有效量的权利要求 1-9 中任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐。

16. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求 1-9 中任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐和可药用稀释剂或载体。

17. 用作药物的权利要求 1-9 中任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐。

用于治疗增殖性疾病的三取代的嘧啶衍生物

[0001] 本发明涉及吗啉代嘧啶化合物、它们的制备方法、包含它们的药物组合物和它们在治疗中的用途,例如治疗增殖性疾病如癌症,尤其是治疗由 mTOR 激酶和 / 或一或多种 PI3K 酶介导的疾病。

[0002] 目前,充分了解的是,致癌基因和肿瘤抑制基因的失调促使恶性肿瘤的形成,例如,通过提高细胞增殖或提高细胞存活。同样已知由 PI3K/mTOR 家族介导的信号转导途径在许多细胞过程(包括增殖和存活)中具有核心作用,这些途径的失调是多种人类癌症及其它疾病的诱因。

[0003] 大环内酯类抗生素雷帕霉素(西罗莫司(Sirolimus))的哺乳动物靶标是酶 mTOR。这种酶属于蛋白激酶的磷脂酰肌醇(PI) 激酶相关的激酶(PIKK) 家族,其还包括 ATM、ATR、DNA-PK 和 hSMG-1。与其它 PIKK 家族成员类似, mTOR 不具有可检测出的脂质激酶活性,而相反起丝氨酸 / 苏氨酸激酶的作用。对 mTOR 信号转导的许多认识是基于雷帕霉素的使用。雷帕霉素首先与 12 kDa 抑免蛋白 FK506- 结合蛋白(FKBP12) 结合,这种复合物抑制 mTOR 信号转导(Tee 和 Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37)。mTOR 蛋白由催化激酶结构域、FKBP12- 雷帕霉素结合(FRB) 结构域、假定的阻抑结构域(C- 末端附近以及在 N- 末端处的至多 20 个串联重复 HEAT 模体) 以及 FRAP-ATM-TRRAP(FAT) 和 FAT C- 末端结构域组成(Huang 和 Houghton, Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 371-377)。

[0004] mTOR 激酶是细胞生长的关键调节子,并且显示出能调节许多细胞功能,包括翻译、转录、mRNA 转换、蛋白质稳定性、肌动蛋白细胞骨架再组织和自噬(Jacinto 和 Hall, Nature Reviews Molecular and Cell Biology, 2005, 4, 117-126)。mTOR 激酶将源于生长因子(例如胰岛素或胰岛素样生长因子)和营养素(例如氨基酸和葡萄糖)的信号进行整合,以调节细胞生长。mTOR 激酶通过 PI3K-Akt 途径由生长因子活化。mTOR 激酶在哺乳动物细胞中表征最充分的功能是调节转译,这通过两个途径,即活化核糖体 S6K1(以提高携带 5' - 端寡嘧啶束(TOP) 的 mRNA 翻译)和抑制 4E-BP1(以允许 CAP 依赖性 mRNA 翻译)来进行。

[0005] 通常,研究者使用雷帕霉素和相关的雷帕霉素类似物(基于它们针对作为胞内靶标的 mTOR 的特异性)进行抑制,探究了 mTOR 的生理学和病理学作用。然而,最新数据表明,雷帕霉素对 mTOR 信号转导功能显示出不定的抑制作用,并且表明直接抑制 mTOR 激酶结构域可以表现比雷帕霉素所获得的抗癌活性广泛得多的抗癌活性(Edinger 等人, Cancer Research, 2003, 63, 8451-8460)。为此,可以使用 mTOR 激酶活性的有效和选择性抑制剂,以便更彻底地了解 mTOR 激酶功能,并提供有用的治疗剂。

[0006] 现在有相当多的证据表明, mTOR 的途径上游例如 PI3K 途径在癌症中频繁地被活化(Vivanco 和 Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501; Bjornsti 和 Houghton, Nature Reviews Cancer, 2004, 4, 335-348; Inoki 等, Nature Genetics, 2005, 37, 19-24)。例如,在不同的人类肿瘤中发生突变的 PI3K 途径的组分包括生长因子受体的激活突变和 PI3K 和 Akt 的放大和 / 或过量表达。

[0007] 此外,有证据表明,内皮细胞增殖可能也取决于 mTOR 信号转导。内皮细胞增殖由

PI3K-Akt-mTOR 信号转导途径的血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 活化作用所刺激 (Dancey, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2005, 14, 313-328)。此外, 据认为, mTOR 激酶信号转导可通过对低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 的表达的作用部分地控制 VEGF 合成 (Hudson 等, Molecular and Cellular Biology, 2002, 22, 7004-7014)。因此, 肿瘤血管生成可能以两种方式依赖 mTOR 激酶信号转导: 通过肿瘤细胞和基质细胞对 VEGF 的低氧诱导的合成作用, 和通过 PI3K-Akt-mTOR 信号转导对内皮增殖和存活的 VEGF 刺激作用。

[0008] 这些研究结果表明, mTOR 激酶的药理学抑制剂应该具有治疗价值, 可用于治疗各种形式的癌症, 包括实体瘤例如癌和肉瘤, 和白血病和淋巴恶性肿瘤。具体而言, mTOR 激酶抑制剂应该具有治疗价值, 可用于治疗例如乳腺癌, 结肠直肠癌, 肺癌 (包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌) 和前列腺癌, 和胆管癌, 骨癌, 膀胱癌, 头颈癌, 肾癌, 肝癌, 胃肠组织癌, 食道癌, 卵巢癌, 胰腺癌, 皮肤癌, 睾丸癌, 甲状腺癌, 子宫癌, 宫颈和外阴癌, 和白血病 (包括 ALL 和 CML), 多发性骨髓瘤和淋巴瘤。

[0009] 有证据表明, 除了致肿瘤性之外, mTOR 激酶还在一系列错构瘤综合征中起作用。近期研究表明, 肿瘤抑制蛋白例如 TSC1、TSC2、PTEN 和 LKB1 强烈地控制 mTOR 激酶信号转导。这些肿瘤抑制蛋白的丧失可导致产生多种由 mTOR 激酶信号转导增加引起的错构瘤病症 (Tee 和 Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37)。关于与 mTOR 激酶的调节异常有关的确定分子的综合征包括: 普-杰综合征 (PJS), 考登病, Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征 (BRRS), Proteus 综合征, Lhermitte-Duclos 疾病和结节状硬化症 (TSC) (Inoki 等, Nature Genetics, 2005, 37, 19-24)。患有这些综合征的患者在许多器官中特征性地形成良性错构肿瘤。

[0010] 最新的研究显示了 mTOR 激酶在其它疾病中的作用 (Easton & Houghton, Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2004, 8, 551-564)。已经表明, 雷帕霉素是抑制 T 细胞、B 细胞和抗体产生的抗原诱导性增殖的有效免疫抑制剂 (Sehgal, Transplantation Proceedings, 2003, 35, 7S-14S), 因此 mTOR 激酶抑制剂也可用作免疫抑制剂。抑制 mTOR 激酶活性也可用于预防再狭窄, 即控制脉管系统中的正常细胞在响应脉管系统疾病治疗中支架的引入时的不希望有的增殖 (Morice 等, New England Journal of Medicine, 2002, 346, 1773-1780)。此外, 雷帕霉素类似物 (依维莫司) 可以降低心脏同种异体移植血管病变的严重程度和发生率 (Eisen 等人, New England Journal of Medicine, 2003, 349, 847-858)。mTOR 激酶活性的提高与心脏肥大有关, 后者作为心力衰竭的主要危险因素在临床上是很重要的并且由心肌细胞的细胞尺寸增大引起 (Tee & Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37)。因此, 除了能预防和治疗癌症之外, 预期 mTOR 激酶抑制剂还具有预防和治疗多种疾病的价值。

[0011] 同样认为, 许多这些吗啉代嘧啶衍生物对激酶的磷脂酰肌醇 (PI) 3- 激酶家族具有抑制活性。

[0012] 磷脂酰肌醇 (PI) 3- 激酶 (PI3K) 是普遍存在的脂质激酶, 其可担当细胞表面受体下游的信号转导体, 并且在组成性胞内膜和蛋白质运输途径中起作用。所有的 PI3K 是双特异性酶, 其具有在 3- 羟基位置将磷酸肌醇磷酸化的脂质激酶活性以及尚未表征充分的蛋白激酶活性。PI3K 催化反应的脂质产物 (包括磷脂酰肌醇 3, 4, 5- 三磷酸酯 [PI (3, 4, 5) P₃]、磷脂酰肌醇 3, 4- 二磷酸酯 [PI (3, 4) P₂] 和磷脂酰肌醇 3- 单磷酸酯 [PI (3) P]) 在各种

信号转导途径中构成第二信使,所述途径包括对细胞增殖、粘附、存活、细胞骨架重排和小泡运输必不可少的那些途径。PI(3)P 在所有细胞中组成性存在,并且其水平不会随着激动剂的刺激而显著地变化。相反,PI(3,4)P₂ 和 PI(3,4,5)P₃ 表面上不存在于大部分细胞中,但它们可在激动剂的刺激下迅速聚集。

[0013] PI3K 产生的 3-磷酸肌醇第二信使的下游效应由包含以下结构域的靶分子所介导:3-磷酸肌醇结合结构域例如血小板白细胞 C 激酶底物同系 (PH) 结构域和最近确定的 FYVE 和 phox 结构域。PI3K 的充分表征的蛋白靶标包括 PDK1 和蛋白激酶 B(PKB)。此外,酪氨酸激酶例如 Btk 和 Itk 依赖于 PI3K 活性。

[0014] 依照其生理底物特异性,可以将脂质激酶 PI3K 家族分为三类 (Vanhaesebroeck 等, Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267)。III 类 PI3K 酶仅使 PI 磷酸化。相比之下,II 类 PI3K 酶使 PI 和 PI 4-磷酸酯 [PI(4)P] 两者磷酸化。I 类 PI3K 酶使 PI、PI(4)P 和 PI 4,5-二磷酸酯 [PI(4,5)P₂] 磷酸化,但据认为只有 PI(4,5)P₂ 才是生理学细胞底物。PI(4,5)P₂ 的磷酸化产生脂质第二信使 PI(3,4,5)P₃。脂质激酶超级家族的相关性较小的成员是 IV 类激酶,例如 mTOR(上文已论述),和 DNA 依赖性激酶(其使蛋白质底物内的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化)。研究和了解得最充分的 PI3K 脂质激酶是 I 类 PI3K 酶。

[0015] I 类 PI3K 是由 p110 催化亚单位和调节亚单位组成的杂二聚体。基于调节配偶体 (regulatory partner) 和调节机理,该家族可进一步分为 Ia 类和 Ib 类酶。Ia 类酶由三种独特的催化亚单位 (p110 α 、p110 β 和 p110 δ) 组成,后者与五种独特的调节亚单位 (p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 和 p55 γ) 二聚体化,所有的催化亚单位能够与所有的调节亚单位相互作用,形成各种杂二聚体。Ia 类 PI3K 因响应受体酪氨酸激酶的生长因子刺激作用而被活化,所述过程通过其调节亚单位 SH2 结构域与被活化的受体或衔接蛋白例如 IRS-1 的特定磷酸酪氨酸残基的相互作用来实现。p110 α 和 p110 β 两者在所有细胞类型中组成性表达,而 p110 δ 表达更局限于白细胞群体和某些上皮细胞。相比之下,单独的 Ib 类酶由与 p101 调节亚单位相互作用的 p110 γ 催化亚单位组成。此外, Ib 类酶因响应 G 蛋白偶联受体系统 (GPCR) 而被活化,并且其表达似乎局限于白细胞和心肌细胞。

[0016] 现在有相当多的证据表明,在多种人类癌症中, Ia 类 PI3K 酶可直接或间接地促使肿瘤形成 (Vivanco 和 Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501)。例如,在一些肿瘤例如卵巢肿瘤 (Shayesteh 等, Nature Genetics, 1999, 21, 99-102) 和宫颈肿瘤 (Ma 等, Oncogene, 2000, 19, 2739-2744) 中, p110 α 亚单位得以扩增。最近发现,在 p110 α 催化亚单位的催化部位内的活化突变与各种其它肿瘤有关,例如结肠直肠部位和乳房和肺的那些肿瘤 (Samuels 等, Science, 2004, 304, 554)。在诸如卵巢癌和结肠癌等的癌症中,也确定了 p85 α 调节亚单位中的肿瘤相关的突变 (Philp 等人, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429)。除了直接作用之外,据认为 Ia 类 PI3K 的活化还促使在信号转导途径上游出现的致肿瘤事件发生,例如,经由受体酪氨酸激酶、GPCR 系统或整联蛋白的配体依赖性或非配体独立性活化 (Vara 等, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204)。这种上游信号转导途径的实例包括:在各种肿瘤中受体酪氨酸激酶 erbB2 的过量表达(其导致 PI3K 所介导的途径的活化) (Harari 等, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114) 和 ras 致癌基因的过量表达 (Kauffmann-Zeh 等, Nature, 1997, 385, 544-548)。此外, Ia 类 PI3K 可间接地促使由各种下游信号转导事件引起的肿瘤发生。例如, PTEN 肿瘤抑制磷酸酶(其催化 PI(3,4,5)

P_3 回复成 $PI(4,5)P_2$ 的效果的丧失与很大范围的由 PI3K 所介导的 $PI(3,4,5)P_3$ 产生的失调而形成的肿瘤有关 (Simpson and Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, 264, 29-41)。此外, 其它 PI3K 介导的信号转导事件的作用增强被认为例如通过 Akt 的活化而使促各种癌症发生 (Nicholson 和 Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, 14, 381-395)。

[0017] 除了在肿瘤细胞中介导增殖和存活信号转导中的作用之外, 有证据说明, Ia 类 PI3K 酶还在肿瘤相关的基质细胞中促使肿瘤发生。例如, 已知的是, 在对促血管生成因子 (pro-angiogenic factor) 例如 VEGF 的响应中, PI3K 信号转导在介导内皮细胞的血管生成事件中起重要作用 (Abid 等, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294-300)。因为 I 类 PI3K 酶还涉及运动性和迁移 (Sawyer, *Expert Opinion Investig. Drugs*, 2004, 13, 1-19), 所以 PI3K 酶抑制剂应能通过抑制肿瘤细胞侵入和转移来提供治疗益处。此外, I 类 PI3K 酶在调节免疫细胞中起重要作用, 后者是炎性细胞的促肿瘤发生作用的原因 (Coussens 和 Werb, *Nature*, 2002, 420, 860-867)。

[0018] 这些发现表明, I 类 PI3K 酶的药理学抑制剂具有治疗价值, 可用于治疗各种疾病, 包括不同形式的癌症疾病, 包括实体瘤例如癌和肉瘤以及白血病和淋巴恶性肿瘤。具体而言, I 类 PI3K 酶的抑制剂应具有治疗价值, 可用于治疗例如乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌 (包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌) 和前列腺癌、和胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈和外阴癌、和白血病 (包括 ALL 和 CML)、多发性骨髓瘤和淋巴瘤。

[0019] PI3K γ (Ib 类 PI3K) 受 GPCRs 活化, 这在缺乏该酶的小鼠中最后得以证实。因此, 来源于缺乏 PI3K γ 的动物的嗜中性粒细胞和巨噬细胞不能响应各种趋化物质 (例如 IL-8、C5a、fMLP 和 MIP-1a) 的刺激而产生 $PI(3,4,5)P_3$, 而通过蛋白酪氨酸激酶偶联受体对 Ia 类 PI3Ks 的信号转导则是完好的 (Hirsch 等, *Science*, 2000, 287 (5455), 1049-1053; Li 等, *Science*, 2002, 287 (5455), 1046-1049; Sasaki 等, *Science*, 2002, 287 (5455), 1040-1046)。此外, 在无 PI3K γ 的细胞中, $PI(3,4,5)P_3$ 介导的 PKB 的磷酸化不是由这些 GPCR 配体来启动。这些结果共同表明, 至少在静息的造血细胞中, PI3K γ 是在体内被 GPCR 活化的唯一的 PI3K 同工型。当对鼠骨髓来源的嗜中性粒细胞和野生型和 PI3K $\gamma^{-/-}$ 小鼠来源的腹膜巨噬细胞进行体外试验时, 在趋化和粘附作用试验中观察到性能降低 (但不是完全消除)。然而, 这转变为 IL-8 驱动的嗜中性粒细胞渗透到组织中的急剧损伤 (Hirsch 等, *Science*, 2000, 287 (5455), 1049-1053)。最新的数据表明, PI3K γ 与路径寻找 (pathfinding) 过程有关, 而与产生用于活动性的机械力无关, 因为在缺乏 PI3K γ 的细胞中的随机迁移未被削弱 (Hannigan 等, *Proc. Nat. Acad. of Sciences of U. S. A.*, 2002, 99 (6), 3603-8)。使 PI3K γ 与呼吸系统疾病病理关联的数据表明, PI3K γ 在调节内毒素诱导的肺渗透和导致急性肺损伤的嗜中性粒细胞活化方面起关键作用 (Yum 等, *J. Immunology*, 2001, 167 (11), 6601-8)。尽管事实上 PI3K γ 在白细胞中高度表达, 但其丧失似乎不妨碍造血作用, 并且无 PI3K γ 的小鼠能生长发育并繁殖的这一事实表明这种 PI3K 同工型可作为潜在的药物靶标。对小鼠的敲除研究也证实, PI3K γ 是肥大细胞活化的必要的扩大物 (amplifier) (Laffargue 等, *Immunity*, 2002, 16 (3), 441-451)。

[0020] 因此, 除了对肿瘤发生起作用之外, 有证据表明 I 类 PI3K 酶还在其它疾病中起作用 (Wymann 等, *Trends in Pharmacological Science*, 2003, 24, 366-376)。Ia 类 PI3K 酶和

单独的 Ib 类酶两者在免疫系统的细胞中都具有重要的作用 (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319), 因此它们是炎性和过敏适应症的治疗靶标。最新的报道表明, 缺乏 PI3K γ 和 PI3K δ 的小鼠能生长发育, 但炎性和过敏应答减弱 (Ali 等, Nature, 2004, 431 (7011), 1007-11)。通过抗炎作用或直接影响心肌细胞, PI3K 的抑制作用还可用于治疗心血管疾病 (Prasad 等, Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212)。因此, 除了癌症之外, 预期 I 类 PI3K 酶的抑制剂还具有预防和治疗多种疾病的价值。

[0021] 已经确定了抑制 PI3K 和磷脂酰肌醇 (PI) 激酶相关的激酶 (PI3KKs) 的数种化合物, 包括渥曼青霉素和槲皮素衍生物 LY294002。这些化合物是 PI3K 和 PI3KK 的合理具体抑制剂 (相对于其它激酶而言), 但它们功效不足, 并且在 PI3K 家族内显示出较低的选择性。

[0022] 因此, 需要的是提供更有效治疗癌症、炎症性疾病或呼吸道阻塞疾病、免疫疾病或心血管疾病的 mTOR 和 / 或 PI3K 抑制剂。

[0023] 吗啉代嘧啶衍生物和 PI3K 抑制剂是本领域已知的。

[0024] 国际专利申请 WO 2004/048365 公开了具有 PI3K 酶抑制活性且可用于治疗癌症的化合物。这些化合物是芳氨基和杂芳基氨基取代的嘧啶, 它们因其芳氨基和杂芳基氨基取代基而不同于本发明化合物。WO 2004/048365 未公开具有 -XR¹ 取代基的本发明化合物。在欧洲专利申请 1277738 中也公开了可用于治疗癌症的 PI3K 活性抑制剂, 该申请提及 4- 吗啉代取代的双环杂芳基化合物 (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, 但没有提及单环的嘧啶衍生物。

[0025] WO 2007/080382、WO 2008/023180 和 WO 2008/023159 公开了具有 mTOR 和 / 或 PI3K 酶抑制活性并可用于治疗癌症的化合物。

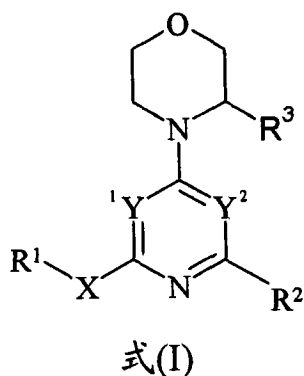
[0026] 在化学文摘数据库 (Chemical Abstracts database) 上登记了许多诸如 4- 吗啉 -4- 基 -6- (苯基磺酰基甲基) -2- 吡啶 -4- 基 - 嘧啶和 4- {6- [(苯基磺酰) 甲基] -2- 吡啶 -2- 基嘧啶 -4- 基} 吗啉化合物, 但没有表明应用性, 并且未提出这些化合物具有 mTOR 和 / 或 PI3K 抑制活性或有用的治疗性能。

[0027] 意想不到的的是, 我们发现某些吗啉代嘧啶衍生物具有有用的治疗性能。在不希望受任何理论束缚下, 据相信, 这些衍生物的治疗效用源自它们针对 mTOR 激酶和 / 或一种或多种 PI3K 酶 (例如 Ia 类酶和 / 或 Ib 类酶) 的抑制活性。因为 PI3K/mTOR 家族所介导的信号转导途径在许多细胞过程 (包括增殖和存活) 中起关键作用, 并且因为这些途径的失调是多种人类癌症及其它疾病的诱因, 所以预期这些衍生物具有治疗效用。具体而言, 预期这些衍生物具有抗增殖和 / 或凋亡性能, 这意味着它们可用于治疗增殖性疾病, 例如癌症。本发明化合物还可用于抑制失控性细胞增殖, 这种失控性细胞增殖起因于各种非恶性病, 例如炎症性疾病、呼吸道阻塞疾病、免疫疾病或心血管疾病。

[0028] 大体上, 本发明化合物不止具有针对 mTOR 激酶的有效抑制活性, 而且还可具有针对一种或多种 PI3K 酶 (例如 Ia 类酶和 / 或 Ib 类酶) 的有效抑制活性。

[0029] 根据本发明的一方面, 提供了用作治疗增殖性疾病的药物的式 (I) 化合物或其可药用盐

[0030]



[0031] ;其中

[0032] X 为选自以下的连接基团： $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5-$ 、 $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^5 = \text{CR}^4-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{CCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4-$ 和 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$ ；

[0033] ^1Y 和 Y^2 独立为 N 或 CR^8 ，条件是 ^1Y 和 Y^2 中一个为 N 而另一个为 CR^8 ；

[0034] R^1 为选自以下的基团： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、 R^9 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{SOR}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^9\text{COCONR}^{10}\text{R}^{15}$ 和 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ；

[0035] R^2 为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团，所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、 $-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{SOR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 和 $-\text{NR}^{11}\text{COCONR}^{12}\text{R}^{16}$ ；

[0036] R^3 选自卤素、氰基、硝基、 $-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{SOR}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 和 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ；

[0037] R^4 和 R^5 独立为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0038] 或 R^1 和 R^4 与它们连接的一个或多个原子一起形成 4- 至 10- 元碳环或杂环，其中 1、2 或 3 个环碳原子任选被 N、O 或 S 置换且所述环被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基；

[0039] R^6 和 R^7 独立选自氢、卤素、氰基、硝基和 C_{1-6} 烷基；

[0040] R^8 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-6} 烷基；

[0041] R^9 和 R^{10} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基

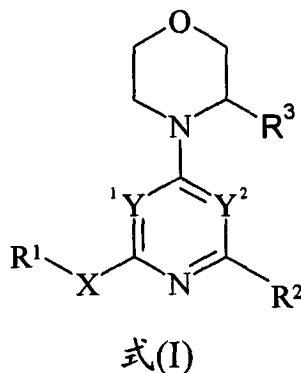
基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基；

[0042] R^{11} 和 R^{12} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团, 所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基；

[0043] R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团, 所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基。

[0044] 根据本发明的一方面, 提供了用作治疗增殖性疾病的药物的式 (I) 化合物或其可药用盐

[0045]



[0046] ;其中

[0047] X 为选自以下的连接基团: $-CR^4 = CR^5-$ 、 $-CR^4 = CR^5CR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7CR^5 = CR^4-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-C \equiv CCR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7C \equiv C-$ 、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 和 $-NR^4S(O)_2-$ ；

[0048] ^1Y 和 Y^2 独立为 N 或 CR^8 , 条件是 ^1Y 和 Y^2 中一个为 N 而另一个为 CR^8 ；

[0049] R^1 为选自以下的基团: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基, 所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代: 卤素、氰基、硝基、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{15}$ 、 $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ 和 $-NR^9SO_2R^{10}$ ；

[0050] R^2 为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 和 $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

[0051] R^3 选自卤素、氰基、硝基、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SOR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 和 $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

[0052] R^4 和 R^5 独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0053] 或 R^1 和 R^4 与它们连接的一个或多个原子一起形成 4- 至 10- 元碳环或杂环,其中 1、2 或 3 个环碳原子任选被 N、O 或 S 置换且所述环被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基;

[0054] R^6 和 R^7 独立选自氢、卤素、氰基、硝基和 C_{1-6} 烷基;

[0055] R^8 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-6} 烷基;

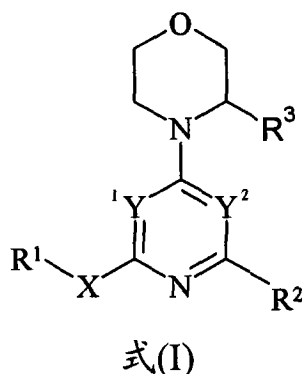
[0056] R^9 和 R^{10} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基;

[0057] R^{11} 和 R^{12} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基;

[0058] R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基。

[0059] 根据本发明的一方面,提供了用作治疗增殖性疾病的药物的式(I)化合物或其可药用盐

[0060]



[0061] ;其中

[0062] X为选自以下的连接基团: $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5-$ 、 $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^5 = \text{CR}^4-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{CCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4-$ 和 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$;

[0063] ^1Y 和 ^2Y 独立为N或 CR^8 ,条件是 ^1Y 和 ^2Y 中一个为N而另一个为 CR^8 ;

[0064] R^1 为选自以下的基团: C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、 R^9 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 和 $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$;

[0065] R^2 为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、 R^{11} 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 和 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

[0066] R^3 选自卤素、氰基、硝基、 R^{13} 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和 $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$;

[0067] R^4 和 R^5 独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0068] R^6 和 R^7 独立选自氢、卤素、氰基、硝基和 C_{1-6} 烷基;

[0069] R^8 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-6} 烷基;

[0070] R^9 和 R^{10} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基;

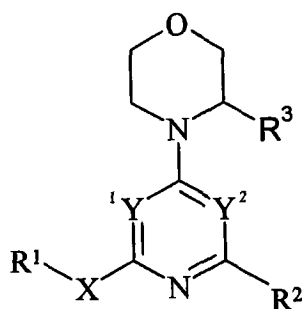
[0071] R^{11} 和 R^{12} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基;

[0072] R^{13} 和 R^{14} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基。

[0073] 根据本发明的另一方面,提供了式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗增殖

性疾病的药物中的用途

[0074]



式(I)

[0075] ;其中

[0076] X为选自以下的连接基团： $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5-$ 、 $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^5 = \text{CR}^4-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{CCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4-$ 和 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$ ；

[0077] ¹Y和Y²独立为N或CR⁸，条件是¹Y和Y²中一个为N而另一个为CR⁸；

[0078] R¹为选自以下的基团：C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、碳环基、碳环基C₁₋₆烷基、杂环基和杂环基C₁₋₆烷基，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、-R⁹、-OR⁹、-SR⁹、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-COR⁹、-CO₂R⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹CO₂R¹⁰、-NR⁹CONR¹⁰R¹⁵、-NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵和-NR⁹SO₂R¹⁰；

[0079] R²为选自C₁₋₆烷基、碳环基和杂环基的基团，所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、-R¹¹、-OR¹¹、-SR¹¹、-SOR¹¹、-SO₂R¹¹、-COR¹¹、-CO₂R¹¹、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²和-NR¹¹COCONR¹²R¹⁶；

[0080] R³选自卤素、氰基、硝基、-R¹³、-OR¹³、-SR¹³、-SOR¹³、-SO₂R¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-NR¹³COR¹⁴、-NR¹³CO₂R¹⁴和-NR¹³SO₂R¹⁴；

[0081] R⁴和R⁵独立为氢或C₁₋₆烷基；

[0082] 或R¹和R⁴与它们连接的一个或多个原子一起形成4-至10-元碳环或杂环，其中1、2或3个环碳原子任选被N、O或S置换且所述环被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、氧代、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、氨基C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基、氰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基(C₁₋₆烷基)氨基、氨磺酰基、C₁₋₆烷基氨磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨磺酰基、C₁₋₆烷酰基氨基、C₁₋₆烷酰基(C₁₋₆烷基)氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆烷基氨基甲酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基；

[0083] R⁶和R⁷独立选自氢、卤素、氰基、硝基和C₁₋₆烷基；

[0084] R⁸选自氢、卤素、氰基和C₁₋₆烷基；

[0085] R⁹和R¹⁰独立为氢或选自C₁₋₆烷基、碳环基、碳环基C₁₋₆烷基、杂环基和杂环基C₁₋₆烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆

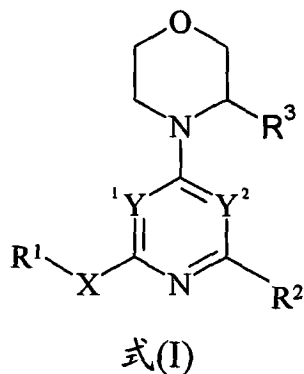
烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基；

[0086] R^{11} 和 R^{12} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基；

[0087] R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基。

[0088] 根据本发明的另一方面，提供了式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途

[0089]



[0090] ;其中

[0091] X 为选自以下的连接基团： $-CR^4 = CR^5-$ 、 $-CR^4 = CR^5CR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7CR^5 = CR^4-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-C \equiv CCR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7C \equiv C-$ 、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 和 $-NR^4S(O)_2-$ ；

[0092] Y^1 和 Y^2 独立为 N 或 CR^8 ，条件是 Y^1 和 Y^2 中一个为 N 而另一个为 CR^8 ；

[0093] R^1 为选自以下的基团： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、

硝基、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{15}$ 、 $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ 和 $-NR^9SO_2R^{10}$ ；

[0094] R^2 为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团，所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 和 $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$ ；

[0095] R^3 选自卤素、氰基、硝基、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SOR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-R^{13}CO_2R^{14}$ 和 $-NR^{13}SO_2R^{14}$ ；

[0096] R^4 和 R^5 独立为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0097] 或 R^1 和 R^4 与它们连接的一个或多个原子一起形成 4- 至 10- 元碳环或杂环，其中 1、2 或 3 个环碳原子任选被 N、O 或 S 置换且所述环被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基；

[0098] R^6 和 R^7 独立选自氢、卤素、氰基、硝基和 C_{1-6} 烷基；

[0099] R^8 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-6} 烷基；

[0100] R^9 和 R^{10} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基；

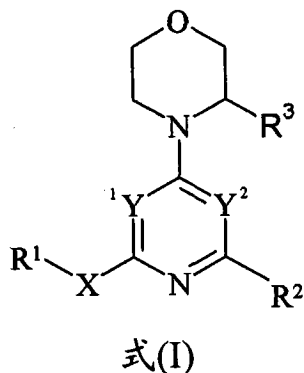
[0101] R^{11} 和 R^{12} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基；

[0102] R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨磺酰基

基、二(C₁₋₆烷基)氨磺酰基、C₁₋₆烷酰基氨基、C₁₋₆烷酰基(C₁₋₆烷基)氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆烷基氨基甲酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基。

[0103] 根据本发明的另一方面,提供了式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途

[0104]



[0105] ;其中

[0106] X为选自以下的连接基团: $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5-$ 、 $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^5 = \text{CR}^4-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{CCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4-$ 和 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$;

[0107] ¹Y和Y²独立为N或CR⁸,条件是¹Y和Y²中一个为N而另一个为CR⁸;

[0108] R¹为选自以下的基团:C₁₋₆烷基、碳环基、碳环基C₁₋₆烷基、杂环基和杂环基C₁₋₆烷基,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、R⁹、-OR⁹、-COR⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰和-NR⁹COR¹⁰;

[0109] R²为选自C₁₋₆烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、-R¹¹、-OR¹¹、-COR¹¹、-CONR¹¹R¹²和-NR¹¹R¹²;

[0110] R³选自卤素、氰基、硝基、-R¹³、-OR¹³、-COR¹³、-CONR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴和-NR¹³COR¹⁴;

[0111] R⁴和R⁵独立为氢或C₁₋₆烷基;

[0112] R⁶和R⁷独立选自氢、卤素、氰基、硝基和C₁₋₆烷基;

[0113] R⁸选自氢、卤素、氰基和C₁₋₆烷基;

[0114] R⁹和R¹⁰独立为氢或选自C₁₋₆烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基和二(C₁₋₆烷基)氨基;

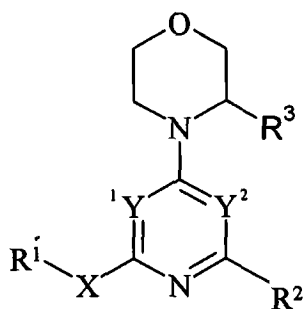
[0115] R¹¹和R¹²独立为氢或选自C₁₋₆烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基和二(C₁₋₆烷基)氨基;

[0116] R¹³和R¹⁴独立为氢或选自C₁₋₆烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基

氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基。

[0117] 根据本发明的另一方面,提供了式 (I) 化合物或其可药用盐

[0118]



式(I)

[0119] ;其中

[0120] X 为选自以下的连接基团: $-CR^4 = CR^5-$, $-CR^4 = CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5 = CR^4-$, $-C \equiv C-$, $-C \equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C \equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-(O)_2NR^4-$ 和 $-NR^4S(O)_2-$;

[0121] Y^1 和 Y^2 独立为 N 或 CR^8 , 条件是 Y^1 和 Y^2 中一个为 N 而另一个为 CR^8 ;

[0122] R^1 为选自以下的基团: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基, 所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代: 卤素、氰基、硝基、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-O_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{15}$ 、 $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ 和 $NR^9SO_2R^{10}$;

[0123] R^2 为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团, 所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代: 卤素、氰基、硝基、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 和 $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

[0124] R^3 选自卤素、氰基、硝基、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-R^{13}$ 、 $-SOR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 和 $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

[0125] R^4 和 R^5 独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0126] 或 R^1 和 R^4 与它们连接的一个或多个原子一起形成 4- 至 10- 元碳环或杂环, 其中 1、2 或 3 个环碳原子任选被 N 、 O 或 S 置换且所述环被一个或多个选自以下的取代基任选取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基;

[0127] R^6 和 R^7 独立选自氢、卤素、氰基、硝基和 C_{1-6} 烷基;

[0128] R^8 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-6} 烷基;

[0129] R^9 和 R^{10} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团, 所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、

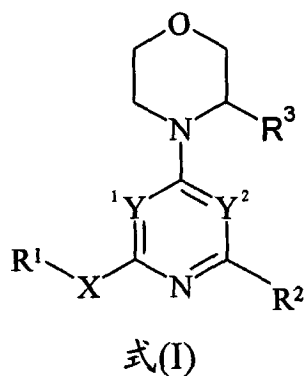
C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基 C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷基氨基磺酰基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷酰基氨基、C₁₋₆ 烷酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆ 烷基氨基甲酰基和二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基甲酰基；

[0130] R¹¹ 和 R¹² 独立为氢或选自 C₁₋₆ 烷基、碳环基、碳环基 C₁₋₆ 烷基、杂环基和杂环基 C₁₋₆ 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基 C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷基氨基磺酰基和二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基磺酰基；

[0131] R¹³、R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 独立为氢或选自 C₁₋₆ 烷基、碳环基、碳环基 C₁₋₆ 烷基、杂环基和杂环基 C₁₋₆ 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基 C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷基氨基磺酰基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷酰基氨基、C₁₋₆ 烷酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆ 烷基氨基甲酰基和二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基甲酰基。

[0132] 根据本发明的另一方面，还提供了式 (I) 化合物或其可药用盐

[0133]



[0134] ；其中

[0135] X 为选自以下的连接基团：-CR⁴ = CR⁵-、-CR⁴ = CR⁵CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷CR⁵ = CR⁴-、-C ≡ C-、-C ≡ CCR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷C ≡ C-、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴C(O)-、-NR⁴C(O)NR⁵-、-S(O)₂NR⁴- 和 -NR⁴S(O)₂-；

[0136] ¹Y 和 Y² 独立为 N 或 CR⁸，条件是 ¹Y 和 Y² 中一个为 N 而另一个为 CR⁸；

[0137] R¹ 为选自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、碳环基、碳环基 C₁₋₆ 烷基、杂环基和杂环基 C₁₋₆ 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、

$-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-O_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{15}$ 、 $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ 和 $NR^9SO_2R^{10}$ ；

[0138] R^2 为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团，所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 和 $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$ ；

[0139] R^3 独立选自卤素、氰基、硝基、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SOR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 和 $-NR^{13}SO_2R^{14}$ ；

[0140] R^4 和 R^5 独立为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0141] 或 R^1 和 R^4 与它们连接的一个或多个原子一起形成 4- 至 10- 元碳环或杂环，其中 1、2 或 3 个环碳原子任选被 N、O 或 S 置换且所述环被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基；

[0142] R^6 和 R^7 独立选自氢、卤素、氰基、硝基和 C_{1-6} 烷基；

[0143] R^8 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-6} 烷基；

[0144] R^9 和 R^{10} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基；

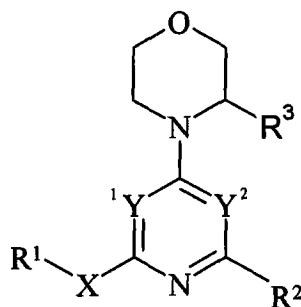
[0145] R^{11} 和 R^{12} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 C_{1-6} 烷酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基；

[0146] R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立为氢或选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基 C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基

基、二(C₁₋₆烷基)氨磺酰基、C₁₋₆烷酰基氨基、C₁₋₆烷酰基(C₁₋₆烷基)氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆烷基氨基甲酰基和二(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基。

[0147] 根据本发明的另一方面,还提供了式(I)化合物或其可药用盐

[0148]



式(I)

[0149] ;其中

[0150] X为选自以下的连接基团: $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5-$ 、 $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^5 = \text{CR}^4-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{C} \equiv \text{CCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{C} \equiv \text{C}-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4-$ 和 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$;

[0151] ¹Y和Y²独立为N或CR⁸,条件是¹Y和Y²中一个为N而另一个为CR⁸;

[0152] R¹为选自以下的基团:C₁₋₆烷基、碳环基、碳环基C₁₋₆烷基、杂环基和杂环基C₁₋₆烷基,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、R⁹、-OR⁹、-COR⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰和-R⁹COR¹⁰;

[0153] R²为选自C₁₋₆烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、-R¹¹、-OR¹¹、-COR¹¹、-CONR¹¹R¹²和-NR¹¹R¹²;

[0154] R³选自卤素、氰基、硝基、-R¹³、-OR¹³、-COR¹³、-CONR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴和-NR¹³COR¹⁴;

[0155] R⁴和R⁵独立为氢或C₁₋₆烷基;

[0156] R⁶和R⁷独立选自氢、卤素、氰基、硝基和C₁₋₆烷基;

[0157] R⁸选自氢、卤素、氰基和C₁₋₆烷基;

[0158] R⁹和R¹⁰独立为氢或选自C₁₋₆烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基和二(C₁₋₆烷基)氨基;

[0159] R¹¹和R¹²独立为氢或选自C₁₋₆烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基和二(C₁₋₆烷基)氨基;

[0160] R¹³和R¹⁴独立为氢或选自C₁₋₆烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基和二(C₁₋₆烷基)氨基。

[0161] 某些式 (I) 化合物可以立体异构形式存在。应理解的是,本发明包括式 (I) 化合物的所有几何和旋光异构体和其混合物,包括消旋体。互变异构体和其混合物也构成本发明的一个方面。溶剂化物和其混合物也构成本发明的一个方面。例如,式 (I) 化合物的合适溶剂化物例如水合物,例如半水合物、单水合物、二水合物或三水合物或其其它数目的水合物。

[0162] 本发明涉及如文中定义的式 (I) 化合物以及其盐。用于药物组合物的盐为可药用盐,但其它盐可用于制备式 (I) 化合物和它们的可药用盐。本发明的可药用盐可以例如包括如文中定义的式 (I) 化合物的酸加成盐,式 (I) 化合物具有足够碱性形成这样的盐。这样的酸加成盐包括但不限于富马酸盐、甲磺酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、柠檬酸盐和马来酸盐,和与磷酸和硫酸形成的盐。此外,当式 (I) 化合物具有足够酸性时,盐是碱式盐且实例包括但不限于:碱金属盐例如钠或钾盐,碱土金属盐例如钙或镁盐,或有机胺盐例如三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、吗啉、N- 甲基哌啶、N- 乙基哌啶、二苄基胺或氨基酸例如赖氨酸的盐。

[0163] 也可以以体内可水解的酯的形式提供式 (I) 化合物。包含羧基或羟基的式 (I) 化合物的体内可水解的酯为,例如在人或动物体内可裂解产生母体酸或醇的可药用酯。这样的酯可以通过例如将试验化合物经静脉内给予试验动物并随后检验试验动物的体液来加以鉴定。

[0164] 羧基的合适的可药用酯包括 C_{1-6} 烷氧基甲基酯例如甲氧基甲基酯, C_{1-6} 烷酰氧基甲基酯例如新戊酰氧基甲基酯, 酞基酯, C_{3-8} 环烷氧基羰基氧基 C_{1-6} 烷基酯例如 1- 环己基羰基氧基乙基酯, 1,3- 二氧杂环戊烯 -2- 酮基甲基酯例如 5- 甲基 -1,3- 二氧杂环戊烯 -2- 酮基甲基酯, 和 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基乙基酯例如 1- 甲氧基羰基氧基乙基酯; 和可以在本发明化合物的任何羧基上形成酯。

[0165] 羟基的合适可药用酯包括无机酸酯例如磷酸酯 (包括氨基磷酸环酯) 和 α - 酰氧基烷基醚, 和由于酯的体内水解而分解得到母体羟基的相关化合物。 α - 酰氧基烷基醚的例子包括乙酰氧基甲氧基醚和 2,2- 二甲基丙酰氧基甲氧基醚。形成羟基的体内可水解酯的选择包括 C_{1-10} 烷酰基, 例如甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、取代的苯甲酰基和苯乙酰基; C_{1-10} 烷氧羰基 (得到烷基碳酸酯), 例如乙氧羰基; 二 - C_{1-4} 烷基氨基甲酰基和 N-(二 - C_{1-4} 烷基氨基乙基)-N- C_{1-4} 烷基氨基甲酰基 (得到氨基甲酸酯); 二 - C_{1-4} 烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨甲基、 C_{1-4} 烷基氨基甲基和二 -(C_{1-4} 烷基) 氨甲基, 和通过亚甲基连接基由环氮原子连接至苯甲酰基环的 3- 或 4- 位的吗啉代或哌嗪 -1- 基。其它有益的体内可水解的酯包括例如 $R^A C(O)OC_{1-6}$ 烷基 -CO-, 其中 R^A 是例如苄氧基 - C_{1-4} 烷基或苯基。在这种酯中, 苯基上的合适取代基包括例如 4- C_{1-4} 哌嗪 -1- 基 - C_{1-4} 烷基, 哌嗪 -1- 基 - C_{1-4} 烷基和吗啉代 - C_{1-4} 烷基。

[0166] 式 (I) 化合物也可以以前体药物形式给予, 其在人或动物体内分解, 得到式 (I) 化合物。前体药物的各种形式在本领域是已知的。例如, 这种前体药物衍生物参见:

[0167] a) 前药的设计 (Design of Prodrugs), 由 H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985) 和酶学中的方法 (Methods in Enzymology), 第 42 卷, 第 309-396 页, 由 K. Widder 等编辑, (Academic Press, 1985);

[0168] b) 药物设计和研制的教科书 (A Textbook of Drug Design and Development),

由 Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, 第 5 章“Design and Application of Prodrugs”, 由 H. Bundgaard 编写第 113-191 页 (1991);

[0169] c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0170] d) H. Bundgaard 等, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and

[0171] e) N. Kakeya 等, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)。

[0172] 本说明书中的一般术语“ C_{p-q} 烷基”包括直链和支链烷基。然而, 提及单独的烷基例如“丙基”仅特指直链形式 (即正丙基和异丙基), 提及单独的支链烷基例如“叔丁基”仅特指支链形式。

[0173] C_{p-q} 烷基及其它术语中的前缀 C_{p-q} (其中 p 和 q 为整数) 表明基团中存在的碳原子范围, 例如 C_{1-4} 烷基包括 C_1 烷基 (甲基)、 C_2 烷基 (乙基)、 C_3 烷基 (正丙基和异丙基形式的丙基) 和 C_4 烷基 (正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基)。

[0174] 术语 C_{p-q} 烷氧基包括 $-O-C_{p-q}$ 烷基。

[0175] 术语 C_{p-q} 烷酰基包括 $-C(=O)$ 烷基。

[0176] 术语卤素包括氟、氯、溴和碘。

[0177] “碳环”是包含 3 至 14 个环原子的饱和、不饱和或部分饱和的单环、双环或三环系统, 其中环 CH_2 基团可以被 $C=O$ 基团代替。“碳环”包括“芳基”、“ C_{p-q} 环烷基”和“ C_{p-q} 环烯基”。

[0178] “芳基”是芳族单环、双环或三环的碳环系。

[0179] “ C_{p-q} 环烯基”是包含至少 1 个 $C=C$ 键的不饱和或部分饱和的单环、双环或三环碳环系, 其中环 CH_2 基团可以被 $C=O$ 基团代替。

[0180] “ C_{p-q} 环烷基”是饱和的单环、双环或三环碳环系, 其中环 CH_2 基团可被 $C=O$ 基团代替。

[0181] “杂环基”是包含 3 至 14 个环原子的饱和、不饱和或部分饱和的单环、双环或三环系统, 其中 1、2、3 或 4 个环原子选自氮、硫或氧, 该环可以是碳或氮连接的且其中环氮或硫原子可以被氧化, 其中环 CH_2 基团可以被 $C=O$ 基团代替。“杂环基”包括“杂芳基”、“环杂烷基”和“环杂烯基”。

[0182] “杂芳基”是芳族单环、双环或三环的杂环基, 尤其具有 5 至 10 个环原子, 其中 1、2、3 或 4 个环原子选自氮、硫或氧, 其中环氮或硫可以被氧化。

[0183] “环杂烯基”是具有 5 至 10 个环原子的不饱和或部分饱和的单环、双环或三环杂环基环系, 其中 1、2、3 或 4 个环原子选自氮、硫或氧, 该环可以是碳或氮连接的, 其中环中的氮或硫原子可以被氧化, 其中环 CH_2 基团可以被 $C=O$ 基团代替。

[0184] “环杂烷基”是具有 5 至 10 个环原子的饱和单环、双环或三环杂环系统, 其中 1、2、3 或 4 个环原子选自氮、硫或氧, 该环可以是碳或氮连接的, 其中环氮或硫原子可以被氧化且其中环 CH_2 基团可以被 $C=O$ 基团代替。

[0185] 本说明书可以使用组合术语来描述包含多于一个官能团的基团。除非本文另外描述, 否则可以按照本领域所理解的来解释这样的术语。例如, 碳环 C_{p-q} 烷基包括被碳环取代的 C_{p-q} 烷基, 杂环基 C_{p-q} 烷基包括被杂环基取代的 C_{p-q} 烷基, 和二 (C_{p-q} 烷基) 氨基包括被 2 个 C_{p-q} 烷基 (可以相同或不同) 取代的氨基。

[0186] 卤代 C_{p-q} 烷基是被 1 个或多个卤素取代基 (尤其是 1、2 或 3 个卤素取代基) 取代

的 C_{p-q} 烷基。同样,包含卤素的其它一般术语例如卤代 C_{p-q} 烷氧基可以包含 1 个或多个卤素取代基(尤其是 1、2 或 3 个卤素取代基)。

[0187] 羟基 C_{p-q} 烷基是被 1 个或多个羟基取代基(尤其是 1、2 或 3 个羟基取代基)取代的 C_{p-q} 烷基。同样,包含羟基的其它一般术语例如羟基 C_{p-q} 烷氧基可以包含 1 个或多个羟基取代基(尤其是 1、2 或 3 个羟基取代基)。

[0188] C_{p-q} 烷氧基 C_{p-q} 烷基是被 1 个或多个 C_{p-q} 烷氧基取代基(尤其是 1、2 或 3 个 C_{p-q} 烷氧基取代基)取代的 C_{p-q} 烷基。同样,包含 C_{p-q} 烷氧基的其它一般术语例如 C_{p-q} 烷氧基 C_{p-q} 烷氧基可以包含 1 个或多个 C_{p-q} 烷氧基取代基(尤其是 1、2 或 3 个 C_{p-q} 烷氧基取代基)。

[0189] 当任选的取代基选自“1 或 2”、“1、2 或 3”或“1、2、3 或 4”个基团或取代基时,应理解的是,该定义包括选自特指基团中的一个的所有取代基(即所有的取代基是相同的),或选自特指基团中的两个或多个的取代基(即取代基是不相同的)。

[0190] 借助于计算机软件(ACD/Name version 8.0)命名本发明化合物。

[0191] “增殖性疾病”包括恶性疾病如癌症以及非恶性病例如炎症性疾病、呼吸道阻塞疾病、免疫疾病或心血管疾病。

[0192] 任何 R 基团或这种基团的任何部分或取代基的合适值包括:

[0193] C_{1-4} 烷基:甲基,乙基,丙基,丁基,2-甲基丙基和叔丁基;

[0194] C_{1-6} 烷基: C_{1-4} 烷基,戊基,2,2-二甲丙基,3-甲基丁基和己基;

[0195] C_{3-6} 环烷基:环丙基,环丁基,环戊基和环己基;

[0196] C_{3-6} 环烷基 C_{1-4} 烷基:环丙基甲基,环丙基乙基,环丁基甲基,环戊基甲基和环己基甲基;

[0197] 芳基:苯基和萘基;

[0198] 芳基 C_{1-4} 烷基:苄基,苯乙基,萘基甲基和萘基乙基;

[0199] 碳环:芳基,环己烯基和 C_{3-6} 环烷基;

[0200] 卤素:氟,氯,溴和碘;

[0201] C_{1-4} 烷氧基:甲氧基,乙氧基,丙氧基和异丙氧基;

[0202] C_{1-6} 烷氧基: C_{1-4} 烷氧基,戊氧基,1-乙基丙氧基和己氧基;

[0203] C_{1-6} 烷基:乙酰基,丙酰基和 2-甲基丙酰基;

[0204] 杂芳基:吡啶基,咪唑基,噻吩基,噻唑基,噻吩基,吡咯基,吡唑基,噻唑基,噻唑基,三唑基,噁唑基,异噁唑基,呋喃基,呋喃基,吡嗪基,吡嗪基,苯并呋喃基,二苯并呋喃基和苯并噻吩基;

[0205] 杂芳基 C_{1-4} 烷基:吡咯基甲基,吡咯基乙基,咪唑基甲基,咪唑基乙基,吡唑基甲基,吡唑基乙基,呋喃基甲基,呋喃基乙基,噻吩基甲基,噻吩基乙基,吡啶基甲基,吡啶基乙基,吡嗪基甲基,吡嗪基乙基,噻唑基甲基,噻唑基乙基,噻唑基丙基,噻唑基丁基,咪唑基丙基,咪唑基丁基,噻吩基丙基,1,3,4-三唑基丙基和噁唑基甲基;

[0206] 杂环基:杂芳基,吡咯烷基,异噻吩基,噻吩基,苯并噻吩基,苯并噻吩基,哌啶基,哌啶基,氮杂环丁烷基,吗啉基,四氢异噻吩基,四氢噻吩基,二氢吡啶基,二氢-2H-吡喃基和四氢呋喃基。

[0207] 应注意,对说明书中使用的术语所给出的实例不是限制性的。

[0208] m、X、 ^1Y 和 Y^2 、 XR^1 、 R^1 、 $X-R^1$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 的具体值如下。

如果合适的话,这些值可以单独使用或与本发明的任何方面或其部分以及本文所定义的任何定义、权利要求或实施方案结合使用。

[0209] X

[0210] 在本发明一个方面中,X为选自以下的连接基团: $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}^4-$ 和 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$ 。

[0211] 在另一个方面中,X为选自以下的连接基团: $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 和 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 。

[0212] 在又一个方面中,X为选自以下的连接基团: $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 和 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 。

[0213] 在又一个方面中,X为选自以下的连接基团: $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 。

[0214] 在再一个方面中,X为选自以下的连接基团: $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 。

[0215] 在另一个方面中,X为选自以下的连接基团: $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ 和 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 。

[0216] 在另一个方面中,X为选自以下的连接基团: $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 。

[0217] 在又一个方面中,X为选自以下的连接基团: $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 。

[0218] 在再一个方面中,X为选自以下的连接基团: $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 。

[0219] 在另一个方面中,X为 $-\text{SCH}_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 。

[0220] 在另一个方面中,X为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 。

[0221] 在又一个方面中,X为选自以下的连接基团: $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$ 。

[0222] ^1Y 和 Y^2

[0223] 在本发明一个方面中, ^1Y 为N和 Y^2 为 CR^8 。

[0224] 在另一个方面中, ^1Y 为N和 Y^2 为CH。

[0225] 在又一个方面中, ^1Y 为 CR^8 和 Y^2 为N。

[0226] 在再一个方面中, ^1Y 为CH或CF和 Y^2 为N。

[0227] 在再一方面中, ^1Y 为CH和 Y^2 为N。

[0228] R^1

[0229] 在本发明一个方面中, R^1 为选自以下的基团: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-4} 烷基、芳基 C_{1-4} 烷基、环杂烷基、杂芳基、环杂烷基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、 R^9 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 和 $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 。

[0230] 在另一方面中, R^1 为选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环

戊基、环己基、苯基、苄基、苯乙基、吡咯烷基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、吡唑基甲基、吡唑基乙基、呋喃基甲基、呋喃基乙基、噻吩基甲基、噻吩基乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、嘧啶基甲基、嘧啶基乙基、吡嗪基甲基和吡嗪基乙基，所述基团被 1、2 或 3 个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 和 $-NR^9COR^{10}$ 。

[0231] 在又一方面中， R^1 为选自以下的基团：甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环己基、苯基、苄基、苯乙基、吡啶基、吡唑基乙基、呋喃基甲基、噻吩基甲基和吡嗪基乙基，所述基团被 1 或 2 个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-NHCONHC_6H_5$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 和 $-CONHCH_3$ 。

[0232] 在再一方面中， R^1 为选自以下的基团：甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环己基、苯基、苄基、苯乙基、吡啶基、吡唑基乙基、呋喃基甲基、噻吩基甲基和吡嗪基乙基，所述基团被 1 或 2 个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-CONH_2$ 和 $-CONHCH_3$ 。

[0233] 在再一方面中， R^1 为选自以下的基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环己基、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$ 、苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、2-氯-6-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-溴-2-氟苯基、4-三氟甲基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-氰基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-(N-甲基氨基羰基)苯基、苄基、4-氟苄基、2-氯苄基、2-氯-6-氟苄基、4-甲氧基苄基、苯乙基、3-三氟苯乙基、呋喃-2-基甲基、噻吩-2-基甲基、2-吡嗪-2-基乙基、吡啶-3-基、2-甲基吡啶-3-基、2-氨基羰基吡啶-3-基、2-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-甲氧基-3-三氟甲基苯基、2-甲氧基吡啶-5-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-乙酰氨基吡啶-5-基、2-乙酰氨基吡啶-4-基和 4-[(苯胺基羰基)氨基]苯基。

[0234] 在又一方面中， R^1 为选自以下的基团：甲基、乙基、异丙基、仲丁基、异丁基、苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-甲氧基-3-三氟甲基苯基、2-甲氧基吡啶-5-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-乙酰氨基吡啶-5-基、2-乙酰氨基吡啶-4-基和 4-[(苯胺基羰基)氨基]苯基。

[0235] $-X-R^1$

[0236] 在另一方面中， $-XR^1$ 为选自以下的基团： $-CH_2SO_2-R^1$ 和 $-C(CH_3)_2SO_2-R^1$ ，其中 R^1 为甲基、乙基、异丙基、仲丁基、异丁基或苯基。

[0237] 在又一方面中， $-XR^1$ 为 $-NHCO-R^1$ ，其中 R^1 为 2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-甲氧基-3-三氟甲基苯基、2-甲氧基吡啶-5-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-乙酰氨基吡啶-5-基、2-乙酰氨基吡啶-4-基或 4-[(苯胺基羰基)氨基]苯基。

[0238] R^2

[0239] 在本发明一个方面中， R^2 选自芳基和杂芳基，所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 和 $-NR^{11}R^{12}$ 。

[0240] 在另一个方面中， R^2 选自苯基、萘基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、氮杂吡啶基、吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二苯并呋喃

基、苯并噻吩基,所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 和 $-NR^{11}R^{12}$ 。

[0241] 在本发明另一个方面中, R^2 选自吗啉基、哌啶基、苯基、萘基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、氮杂吡啶基、吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并噻吩基,所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代:卤素、甲基、甲氧基、羟基甲基、氰基甲基、苯氧基、吡咯烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 和 $-CON(CH_3)_2$ 。

[0242] 在另一个方面中, R^2 选自苯基、萘基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、氮杂吡啶基、吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并噻吩基,所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代:卤素、甲基、甲氧基、羟基甲基、氰基甲基、苯氧基、吡咯烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 和 $-CON(CH_3)_2$ 。

[0243] 在又一个方面中, R^2 为 3-(羟基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、4-(氰基甲基)苯基、3,4-二甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-苯氧基苯基、3-吡咯烷基-1-基苯基、3-(氨基羰基)苯基、4-(二甲基氨基羰基)苯基、呋喃-3-基、噻吩-3-基、5-(羟基甲基)噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-5-基、2-甲氧基嘧啶-5-基、2-甲氧基萘-6-基、5,7-二氮杂二环[4.3.0]壬-2,4,8,10-四烯基、氮杂吡啶基、吡啶-5-基、1-甲基吡啶-5-基、喹啉-6-基、苯并咪唑基、苯并呋喃-2-基、二苯并呋喃-1-基和苯并噻吩-3-基。

[0244] 在再一个方面中, R^2 为吡啶-2-基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、3-羟基甲基苯基、4-羟基甲基苯基或吡啶-5-基。

[0245] 在另一个方面中, R^2 为苯基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、羟基哌啶基、吡啶-5-基、氮杂吡啶基、3-(吡唑-4-基)苯基、4-(吡唑-4-基)苯基、2-氨基羰基吡啶-5-基、3-氨基羰基吡啶-5-基、吗啉基、2-(吡唑-4-基)噻唑-5-基、甲基吗啉基或二甲基吗啉基。

[0246] 在另一个方面中, R^2 为(吡唑-3-基)氨基、羟基哌啶基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、氮杂吡啶基、苯并咪唑-5-基、3-(吡唑-4-基)苯基、4-(吡唑-4-基)苯基、2-氨基羰基吡啶-5-基、3-氨基羰基吡啶-5-基、2-氨基羰基吡啶-6-基、3-氨基羰基吡啶-6-基、吗啉基、2-(吡唑-4-基)噻唑-5-基或甲基吗啉基。

[0247] 在再一个方面中, R^2 为氮杂吡啶基、吡啶-5-基、苯并咪唑基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、3-羟基甲基苯基或 4-羟基甲基苯基。

[0248] 在另一个方面中, R^2 为吡啶-2-基。

[0249] 在又一个方面中, R^2 为 3-羟基苯基或 4-羟基苯基。

[0250] 在再另一个方面中, R^2 为 3-羟基甲基苯基或 4-羟基甲基苯基。

[0251] 在又一个方面中, R^2 为吡啶-5-基。

[0252] 在一个方面中, R^2 为吗啉基。

[0253] 在另一个方面中, R^2 为吗啉基、甲基吗啉基或二甲基吗啉基。

[0254] R^3

[0255] 在本发明一个方面中, R^3 为甲基。

[0256] R^4

[0257] 在本发明一个方面中, R^4 为氢或甲基。

- [0258] 在另一个方面中, R^4 为氢。
- [0259] R^5
- [0260] 在本发明一个方面中, R^5 为氢或甲基。
- [0261] 在另一个方面中, R^5 为氢。
- [0262] R^6
- [0263] 在本发明一个方面中, R^6 为氢或甲基。
- [0264] 在另一个方面中, R^6 为氢。
- [0265] R^7
- [0266] 在本发明一个方面中, R^7 为氢或甲基。
- [0267] 在另一个方面中, R^7 为氢。
- [0268] 在本发明另一个方面中, 当 R^6 为甲基时, R^7 为甲基。
- [0269] R^8
- [0270] 在本发明一个方面中, R^8 为氢或卤素。
- [0271] 在另一个方面中, R^8 为氢或氟。
- [0272] 在又一个方面中, R^8 为氢。
- [0273] R^9
- [0274] 在本发明一个方面中, R^9 为氢或 C_{1-4} 烷基, 所述 C_{1-4} 烷基被 1、2 或 3 个选自以下的取代基任选取代: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基和二 (C_{1-4} 烷基) 氨基。
- [0275] 在另一个方面中, R^9 为氢或 C_{1-4} 烷基, 所述 C_{1-4} 烷基被 1、2 或 3 个卤素取代基任选取代。
- [0276] 在又一个方面中, R^9 为氢、甲基或三氟甲基。
- [0277] R^{10}
- [0278] 在本发明一个方面中, R^{10} 为氢。
- [0279] R^{11}
- [0280] 在本发明一个方面中, R^{11} 为氢或选自 C_{1-4} 烷基、芳基和环杂烷基的基团, 所述基团被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和氰基的取代基任选取代。
- [0281] 在另一个方面中, R^{11} 为氢、被羟基或氰基任选取代的甲基、苯基或吡咯烷基。
- [0282] 在另一个方面中, R^{11} 为氢或甲基。
- [0283] R^{12}
- [0284] 在本发明一个方面中, R^{12} 为氢或甲基。
- [0285] 在式 (I) 化合物或其可药用盐的具体类型中;
- [0286] X 为选自以下的连接基团: $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 和 $-NR^4S(O)_2-$;
- [0287] ^1Y 和 Y^2 独立为 N 或 CR^8 , 条件是 ^1Y 和 Y^2 中的一个为 N 而另一个为 CR^8 ;
- [0288] R^1 为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、碳环基 C_{1-6} 烷基、杂环基和杂环基 C_{1-6} 烷基的基团, 所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代: 卤素、氰基、硝基、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 和 $-NR^9COR^{10}$;

[0289] R^2 选自芳基和杂芳基,所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 和 $-NR^{11}R^{12}$;

[0290] R^3 为甲基;

[0291] R^4 和 R^5 独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0292] R^6 和 R^7 独立选自氢、卤素、氰基、硝基和 C_{1-6} 烷基;

[0293] R^8 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-6} 烷基;

[0294] R^9 和 R^{10} 独立为氢或为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基;

[0295] R^{11} 和 R^{12} 独立为氢或为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基;

[0296] R^{13} 和 R^{14} 独立为氢或为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基。

[0297] 在式 (I) 化合物或其可药用盐的另一具体类型中;

[0298] X 为选自以下的连接基团: $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 和 $-NR^4C(O)-$;

[0299] ^1Y 为 CR^8 和 Y^2 为 N;

[0300] R^1 为选自以下的基团: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-4} 烷基、芳基 C_{1-4} 烷基、环杂烷基、杂芳基、环杂烷基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 和 $-NR^9COR^{10}$ 。

[0301] R^2 选自芳基和杂芳基,所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 和 $-NR^{11}R^{12}$;

[0302] R^3 为甲基;

[0303] R^4 和 R^5 独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0304] R^6 和 R^7 独立选自氢、卤素、氰基、硝基和 C_{1-6} 烷基;

[0305] R^8 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-6} 烷基;

[0306] R^9 和 R^{10} 独立为氢或为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基;

[0307] R^{11} 和 R^{12} 独立为氢或为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基

氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基；

[0308] R^{13} 和 R^{14} 独立为氢或为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基。

[0309] 在式 (I) 化合物或其可药用盐的又一具体类型中；

[0310] X 为选自以下的连接基团： $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 和 $-NR^4C(O)-$ ；

[0311] ^1Y 为 CH 或 CF 和 Y^2 为 N；

[0312] R^1 为选自以下的基团：甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环己基、苯基、苄基、苯乙基、吡啶基、吡啶基乙基、呋喃基甲基、噻吩基甲基和吡嗪基乙基，所述基团被 1 或 2 个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-NHCONHC_6H_5$ 、 $-NHCOC_6H_5$ 、 $-CONH_2$ 和 $-CONHCH_3$ ；

[0313] R^2 选自吗啉基、哌啶基、苯基、萘基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、氮杂吡啶基、吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并噻吩基，所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代：卤素、甲基、甲氧基、羟基甲基、氰基甲基、苯氧基、吡咯烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 和 $-CON(CH_3)_2$ ；

[0314] R^3 为甲基；

[0315] R^4 为氢或甲基；

[0316] R^6 为氢或甲基；

[0317] R^7 为氢或甲基。

[0318] 在式 (I) 化合物或其可药用盐的另一具体类型中；

[0319] X 为选自以下的连接基团： $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 和 $-NR^4C(O)-$ ；

[0320] ^1Y 为 CR^8 和 Y^2 为 N；

[0321] R^1 为选自以下的基团： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-4} 烷基、芳基 C_{1-4} 烷基、环杂烷基、杂芳基、环杂烷基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 和 $-NR^9COR^{10}$ 。

[0322] R^2 选自芳基和杂芳基，所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 和 $-NR^{11}R^{12}$ ；

[0323] R^3 为甲基；

[0324] R^4 和 R^5 独立为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0325] R^6 和 R^7 独立选自氢、卤素、氰基、硝基和 C_{1-6} 烷基；

[0326] R^8 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-6} 烷基；

[0327] R^9 和 R^{10} 独立为氢或为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团，所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基；

[0328] R^{11} 和 R^{12} 独立为氢或为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基;

[0329] R^{13} 和 R^{14} 独立为氢或为选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基的基团,所述基团被一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基。

[0330] 在式 (I) 化合物或其可药用盐的又一具体类型中;

[0331] X 为选自以下的连接基团: $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 和 $NR^4C(O)-$;

[0332] ^1Y 为 CH 或 CF 和 Y^2 为 N;

[0333] R^1 为选自以下的基团:甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环己基、苯基、苄基、苯乙基、吡啶基、吡啶基乙基、呋喃基甲基、噻吩基甲基和吡嗪基乙基,所述基团被 1 或 2 个选自以下的取代基任选取代:卤素、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-NHCONHC_6H_5$ 、 $-NHCOC_6H_5$ 、 $-CONH_2$ 和 $-CONHCH_3$;

[0334] R^2 选自吗啉基、哌啶基、苯基、萘基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、氮杂吡啶基、吡啶基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并噻吩基,所述基团被一个或多个独立选自以下的取代基任选取代:卤素、甲基、甲氧基、羟基甲基、氰基甲基、苯氧基、吡咯烷基、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 和 $-CON(CH_3)_2$;

[0335] R^3 为甲基;

[0336] R^4 为氢或甲基;

[0337] R^6 为氢或甲基;

[0338] R^7 为氢或甲基。

[0339] 在式 (I) 化合物或其可药用盐的又一具体类型中;

[0340] X 为选自以下的连接基团: $-S(O)_2CR^6R^7-$ 和 $-C(O)NR^4-$;

[0341] ^1Y 为 CH 和 Y^2 为 N;

[0342] R^1 为选自以下的基团:甲基、乙基、异丙基、仲丁基、异丁基、苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-甲氧基-3-三氟甲基苯基、2-甲氧基吡啶-5-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-乙酰氨基吡啶-5-基、2-乙酰氨基吡啶-4-基和 4-[(苯胺基羰基)氨基]苯基;

[0343] R^2 为(吡啶-3-基)氨基、羟基哌啶基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、氮杂吡啶基、苯并咪唑-5-基、3-(吡啶-4-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、2-氨基羰基吡啶-5-基、3-氨基羰基吡啶-5-基、2-氨基羰基吡啶-6-基、3-氨基羰基吡啶-6-基、吗啉基、2-(吡啶-4-基)噻唑-5-基或甲基吗啉基;

[0344] R^3 为甲基;

[0345] R^4 为氢或甲基;

[0346] R^6 为氢或甲基;

[0347] R^7 为氢或甲基。

[0348] 在式 (I) 化合物或其可药用盐的又一具体类型中;

[0349] ^1Y 为 CH 和 Y^2 为 N；

[0350] R^1 为选自以下的基团：甲基、乙基、异丙基、仲丁基、异丁基、苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-甲氧基-3-三氟甲基苯基、2-甲氧基吡啶-5-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-乙酰氨基吡啶-5-基、2-乙酰氨基吡啶-4-基和 4-[(苯胺基羰基)氨基]苯基；

[0351] R^2 为(吡啶-3-基)氨基、羟基哌啶基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、氮杂吡啶基、苯并咪唑-5-基、3-(吡啶-4-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、2-氨基羰基吡啶-5-基、3-氨基羰基吡啶-5-基、2-氨基羰基吡啶-6-基、3-氨基羰基吡啶-6-基、吗啉基、2-(吡啶-4-基)噻唑-5-基或甲基吗啉基；

[0352] R^3 为甲基；

[0353] R^4 为氢或甲基；

[0354] R^6 为氢或甲基；

[0355] R^7 为氢或甲基；和

[0356] $-XR^1$ 为选自以下的基团： $-\text{CH}_2\text{SO}_2-\text{R}^1$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2-\text{R}^1$ ，其中 R^1 为甲基、乙基、异丙基、仲丁基、异丁基或苯基；或

[0357] $-XR^1$ 为 $-\text{NHCO}-\text{R}^1$ ，其中 R^1 为 2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-甲氧基-3-三氟甲基苯基、2-甲氧基吡啶-5-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、2-乙酰氨基吡啶-5-基、2-乙酰氨基吡啶-4-基或 4-[(苯胺基羰基)氨基]苯基。

[0358] 本发明另一方面提供了选自任一实施例的化合物或化合物的组合或其可药用盐。

[0359] 本发明另一方面提供了一种化合物或化合物的组合或其可药用盐，所述化合物选自

[0360] N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺，

[0361] N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺，

[0362] N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-3-甲氧基-苯甲酰胺，

[0363] N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺，

[0364] N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-3-甲氧基-苯甲酰胺，

[0365] N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-6-甲氧基-吡啶-3-甲酰胺，

[0366] N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-甲氧基-吡啶-4-甲酰胺，

[0367] 6-乙酰氨基-N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]吡啶-3-甲酰胺，

[0368] N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺，

[0369] 2-乙酰氨基-N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]吡啶-4-甲酰胺，

[0370] N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-3-氟-4-甲氧基-苯甲酰胺

胺,

[0371] N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-吡啶-4-甲酰胺,

[0372] 6-乙酰氨基-N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]吡啶-3-甲酰胺,

[0373] N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺,

[0374] 2-乙酰氨基-N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]吡啶-4-甲酰胺,

[0375] N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-3-氟-4-甲氧基-苯甲酰胺,

[0376] N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-4-(苯基氨基甲酰基氨基)苯甲酰胺,

[0377] N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-4-(苯基氨基甲酰基氨基)苯甲酰胺,

[0378] N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺,

[0379] 2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶,

[0380] 1-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]哌啶-3-醇,

[0381] 4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-吗啉-4-基-嘧啶,

[0382] 3-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-5,7-二氮杂二环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯,

[0383] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0384] 5-[4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0385] 5-[4-(丁-2-基磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0386] 5-[4-(丁-2-基亚磺酰基甲基)-6-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0387] 5-[4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0388] 5-[4-(乙基磺酰基甲基)-6-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0389] 4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-N-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺,

[0390] 4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-[4-(1H-吡啶-4-基)苯基]嘧啶,

[0391] 4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-[3-(1H-吡啶-4-基)苯基]嘧啶,

[0392] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0393] 4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-[2-(1H-吡啶-4-基)-1,

3-噻唑-5-基]嘧啶,

[0394] 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0395] 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-甲酰胺,

[0396] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酰胺,

[0397] 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酰胺,

[0398] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-苯并咪唑,

[0399] 3-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-5,7-二氮杂二环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯,

[0400] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0401] 4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0402] 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0403] 4-[4-(苯磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0404] 5-[4-(苯磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶,

[0405] 3-[4-(苯磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-5,7-二氮杂二环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯,

[0406] 6-[4-(苯磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶,和

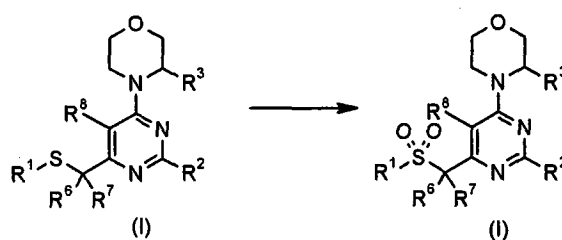
[0407] 5-[4-(苯磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-苯并咪唑。

[0408] 在本发明的某些方面中提供了例如用于治疗增殖性疾病的药物的式(I)化合物,或式(I)化合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。

[0409] 本发明还提供了制备式(I)化合物或其可药用盐的方法。

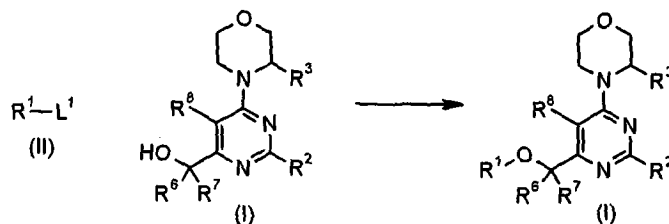
[0410] 其中 $X = -S(O)_2CR^6R^7-$ 的式(I)化合物可如下制备:在室温下、水和乙醇的混合溶剂系统中,例如通过使用 Oxone[®] 氧化其中 $X = SCR^6R^7-$ 的式(I)化合物。

[0411]



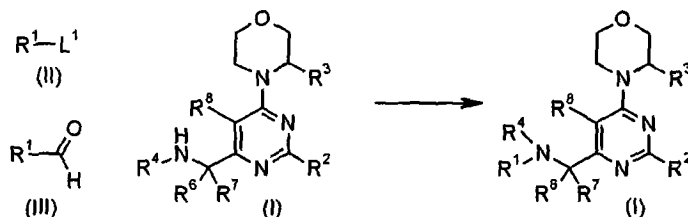
[0412] 其中 $R^1X = R^1OCR^6R^7-$ 的式(I)化合物可如下制备:任选在合适的碱如三乙胺和溶剂如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺存在下,使式(I)化合物,其中 $R^1X = HOCR^6R^7-$,与式(II)化合物反应,其中 L^1 为离去基团(如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等)。

[0413]



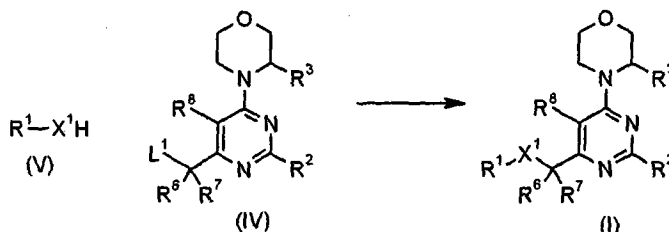
[0414] 其中 $R^1X = R^1R^4NCR^6R^7-$ 的式 (I) 化合物可如下制备: 任选在合适的碱如三乙胺和溶剂如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺存在下使式 (I) 化合物, 其中 $R^1X = HR^4NCR^6R^7-$, 与式 (II) 化合物反应, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等); 或在合适的还原剂如 $NaCNBH_3$ 存在下, 使式 (I) 化合物, 其中 $R^1X = HR^4NCR^6R^7-$, 与式 (III) 化合物反应。

[0415]



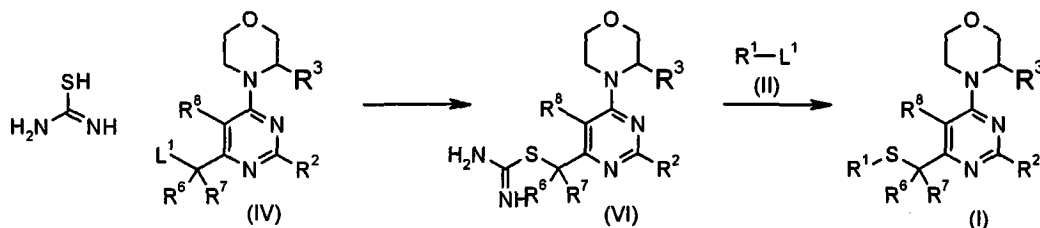
[0416] 式 (I) 化合物, 其中 $X^1 = -S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-R^4NCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$, 可如下制备: 任选在合适的碱如三乙胺和溶剂如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺存在下, 使式 (IV) 化合物, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等), 与式 (V) 化合物反应。

[0417]



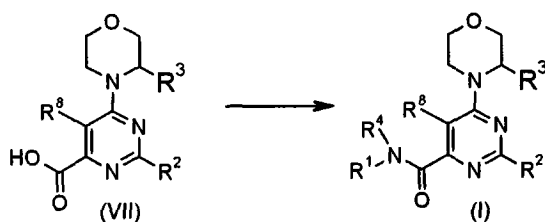
[0418] 其中 $X = -SCR^6R^7-$ 的式 (I) 化合物可如下制备: 在合适的溶剂如乙醇中, 使式 (IV) 化合物, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等), 与硫脲反应产生式 (VI) 化合物, 随后在合适的碱如氢氧化钠和溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺存在下使其与式 (II) 化合物反应。

[0419]



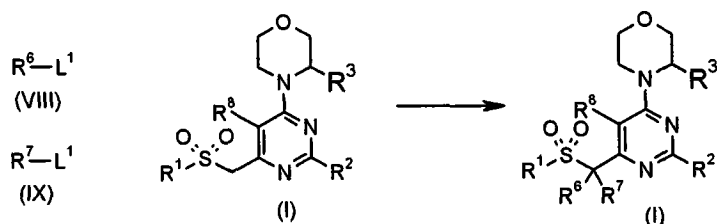
[0420] 其中 $X = -R^4NC(O)-$ 的式 (I) 化合物可如下制备: 使式 (VII) 化合物与式 R^1R^4NH 的胺反应, 随后通过文献已知方法如使用偶合剂如 HATU 使羧酸适当活化或转化为酰氯。

[0421]



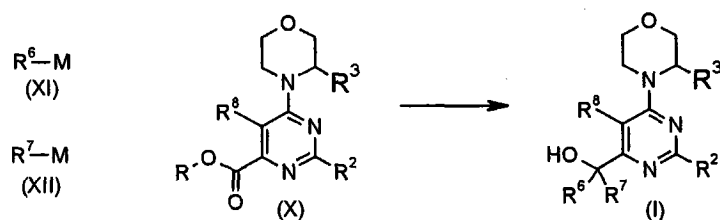
[0422] 其中 $X = -S(O)_2CR^6R^7-$ 的式 (I) 化合物可如下相继的反应制备: 在合适的碱如氢氧化钠或叔丁醇钾存在下、在合适溶剂如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺存在下使式 (I) 化合物, 其中 $X = -S(O)_2CH_2-$, 与式 (VIII) 化合物反应, 随后与式 (IX) 化合物反应, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等)。

[0423]



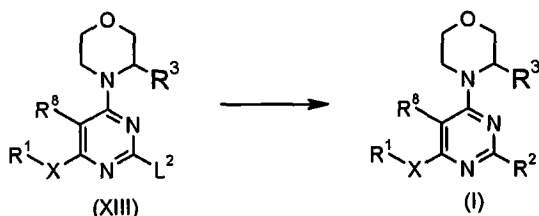
[0424] 其中 $R^1X = HO-CR^6R^7-$ 的式 (I) 化合物可如下制备: 通过合适的溶剂中, 使式 (X) 化合物与合适的式 (XI) 和式 (XII) 的有机金属试剂如格氏试剂反应。如果 R^6 和 R^7 不同, 则可使用文献已知的技术如将式 (X) 化合物转化为 Weinreb 酰胺并与式 (XI) 的有机金属试剂反应, 随后在后续步骤中与式 (XII) 的有机金属试剂反应。

[0425]



[0426] 式 (I) 化合物可如下制备: 在合适的金属催化剂 (如钯或铜) 存在下、合适的溶剂如 1,4-二噁烷中, 使式 (XIII) 化合物, 其中 L^2 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、 $-SMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 等), 与合适的有机金属试剂 (如硼酸 $R^2B(OH)_2$ 或硼酸酯 $R^2B(OR)_2$ 等) 反应。或者, 如果 R^2 通过氮、氧或硫原子与嘧啶环连接, 则式 (I) 化合物可如下制备: 在合适的碱如碳酸钾存在下、合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中, 使式 (XIII) 化合物, 其中 L^2 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、 $-SMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 等) 与所需胺、醇或硫醇反应。

[0427]

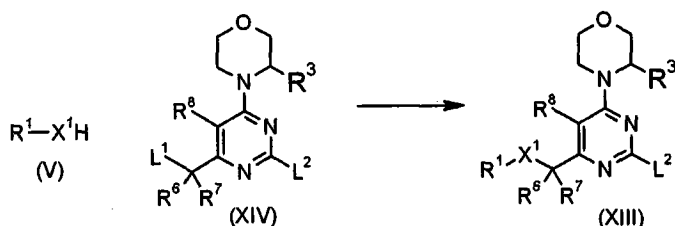


[0428] 应当理解的是, 通过如上所列举的技术或文献已知的其他技术如氧化、烷化、还原胺化等, 可将式 (XIII) 化合物转化成其他式 (XIII) 化合物。

[0429] 式 (XIII) 化合物, 其中 $X^1 = -S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-R^4NCR^6R^7-$ 、 $-S(O)$

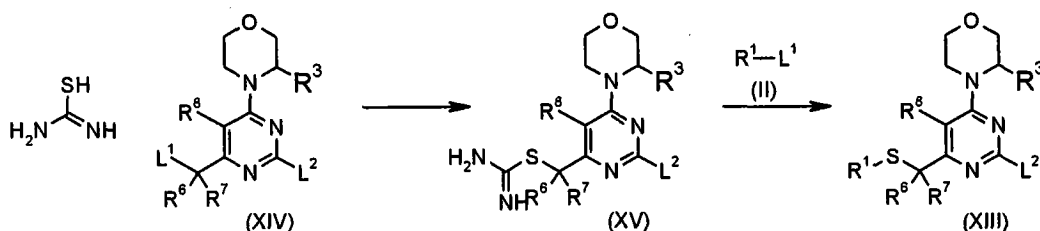
CR^6R^7- , 可如下制备: 任选在合适的碱如三乙胺和溶剂如四氢呋喃或 N, N-二甲基甲酰胺存在下, 使式 (XIV) 化合物, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等), 与式 (V) 化合物反应。

[0430]



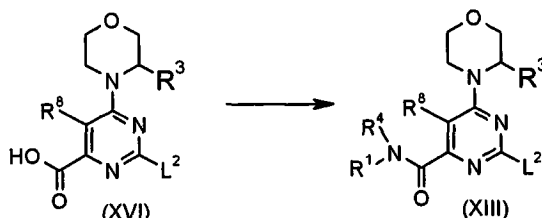
[0431] 其中 $\text{X} = -\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 的式 (XIII) 化合物, 可如下制备: 在合适的溶剂如乙醇中使式 (XIV) 化合物, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等), 与硫脲反应来产生式 (XV) 化合物, 随后在合适的碱如氢氧化钠和溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺存在下将其相继与式 (II) 化合物反应。

[0432]



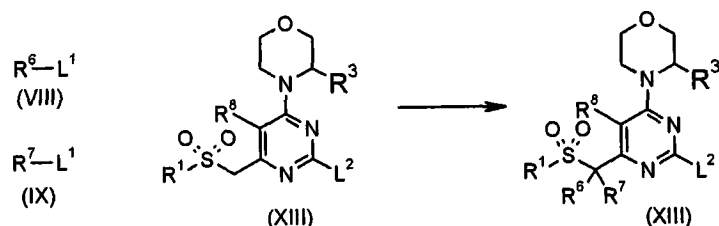
[0433] 其中 $\text{X} = -\text{R}^4\text{NC(O)}-$ 的式 (XIII) 化合物可如下制备: 使式 (XVI) 化合物与式 $\text{R}^1\text{R}^4\text{NH}$ 的胺反应, 随后通过文献已知方法如使用偶联剂 (如 HATU) 使羧酸适当活化或转化成酰氯。

[0434]



[0435] 其中 $\text{X} = -\text{S(O)}_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ 的式 (XIII) 化合物可通过如下连串反应制备: 在合适的碱如氢氧化钠或叔丁醇钾存在下、合适溶剂如四氢呋喃或 N, N-二甲基甲酰胺中, 使式 (XIII) 化合物, 其中 $\text{X} = -\text{S(O)}_2\text{CH}_2-$, 与式 (VIII) 化合物反应, 随后与式 (IX) 化合物反应, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等)。

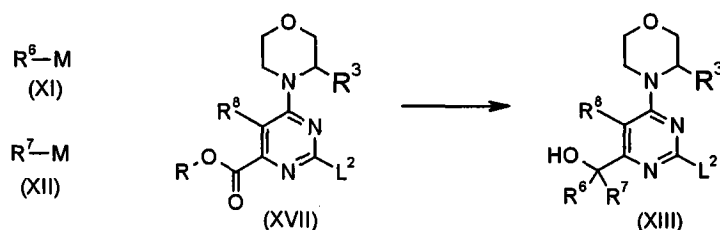
[0436]



[0437] 其中 $\text{R}^1\text{X} = \text{HOCR}^6\text{R}^7-$ 的式 (XIII) 化合物可如下制备: 在合适的溶剂中, 使式 (XVII) 化合物与合适的式 (XI) 和式 (XII) 的有机金属试剂如格氏试剂反应。如果 R^6 和 R^7 不同, 则可使用文献已知的技术如将式 (XVII) 化合物转化为 Weinreb 酰胺并与式 (XI) 的

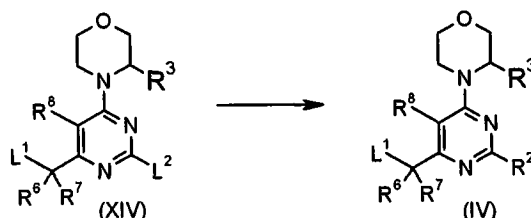
有机金属试剂反应,随后在后继步骤中与式 (XII) 的有机金属试剂反应。

[0438]



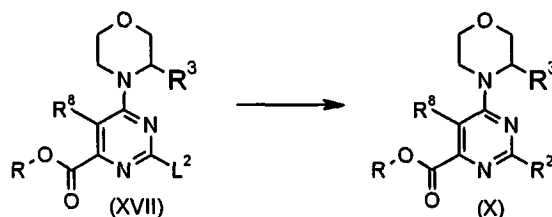
[0439] 式 (IV) 化合物可如下制备:在合适的金属催化剂(如钯或铜)存在下、合适的溶剂如 1,4-二噁烷中,使式 (XIV) 化合物,其中 L² 为离去基团(如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、-SMe、-S(O)₂Me 等)和 L¹ 为离去基团(如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等),与合适的有机金属试剂(如硼酸 R²B(OH)₂ 或硼酸酯 R²B(OR)₂ 等)反应。或者,如果 R² 通过氮、氧或硫原子连接嘧啶环,则式 (IV) 化合物可如下制备:在合适的碱如碳酸钾存在下、合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中,使式 (XIV) 化合物,其中 L² 为离去基团(如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、-SMe、-S(O)₂Me 等),与所需胺、醇或硫醇反应。

[0440]



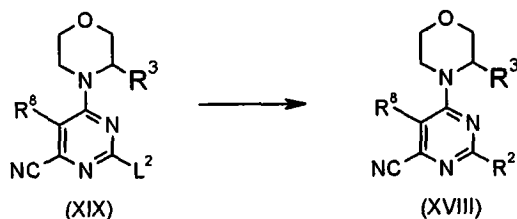
[0441] 式 (X) 化合物可如下制备:在合适的金属催化剂(如钯或铜)存在下、合适的溶剂如 1,4-二噁烷中,使式 (XVII) 化合物,其中 L² 为离去基团(如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、-SMe、-S(O)₂Me 等)和 R 为氢或 C₁₋₄ 烷基,与合适的有机金属试剂(如硼酸 R²B(OH)₂ 或硼酸酯 R²B(OR)₂ 等)反应。或者,如果 R² 通过氮、氧或硫原子连接嘧啶环,则式 (X) 化合物可如下制备:在合适的碱如碳酸钾存在下、合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中,使式 (XVII) 化合物,其中 L² 为离去基团(如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、-SMe、-S(O)₂Me 等),与所需胺、醇或硫醇反应。

[0442]



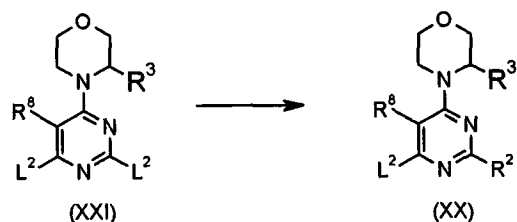
[0443] 式 (XVIII) 化合物可如下制备:在合适的金属催化剂(如钯或铜)存在下、合适的溶剂如 1,4-二噁烷中,使式 (XIX) 化合物,其中 L² 为离去基团(如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、-SMe、-S(O)₂Me 等),与合适的有机金属试剂(如硼酸 R²B(OH)₂ 或硼酸酯 R²B(OR)₂ 等)反应。或者,如果 R² 通过氮、氧或硫原子连接嘧啶环,则式 (XVII) 化合物可如下制备:在合适的碱如碳酸钾存在下、合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中,使式 (XIX) 化合物,其中 L² 为离去基团(如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、-SMe、-S(O)₂Me 等),与所需胺、醇或硫醇反应。

[0444]



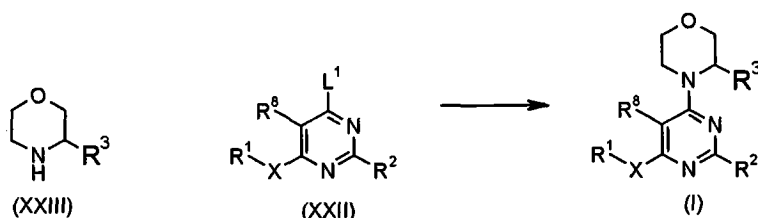
[0445] 式 (XX) 化合物可如下制备: 在合适的金属催化剂 (如钯或铜) 存在下、合适的溶剂如 1,4-二噁烷中, 使式 (XXI) 化合物, 其中 L^2 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、 $-SMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 等), 与合适的有机金属试剂 (如硼酸 $R^2B(OH)_2$ 或硼酸酯 $R^2B(OR)_2$ 等) 反应。或者, 如果 R^2 通过氮、氧或硫原子连接嘧啶环, 则式 (XX) 化合物可如下制备: 在合适的碱如碳酸钾存在下、合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中, 使式 (XXI) 化合物, 其中 L^2 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、 $-SMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 等), 与所需胺、醇或硫醇反应。

[0446]



[0447] 式 (I) 化合物, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等), 可如下制备: 任选在合适的碱如三乙胺存在下、合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中, 使式 (XXII) 化合物与式 (XXIII) 化合物反应。

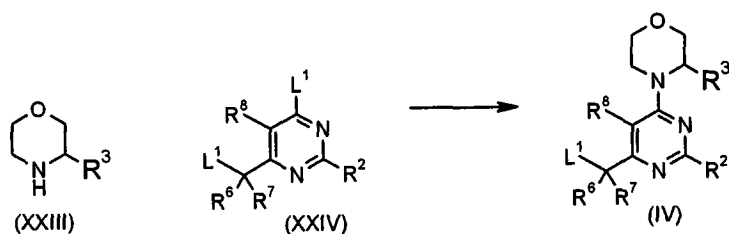
[0448]



[0449] 应当理解的是, 通过如上所列技术如氧化、烷化、还原胺化等或文献已知的其他技术可将式 (XXII) 化合物转化成其他式 (XXII) 化合物。

[0450] 式 (IV) 化合物, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等), 可如下制备: 任选在合适的碱如三乙胺存在下、合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中, 使式 (XXIV) 化合物与式 (XXIII) 化合物反应。

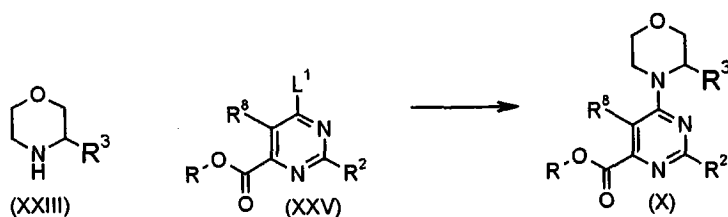
[0451]



[0452] 式 (X) 化合物, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等) 且 R 为氢或 C_{1-4} 烷基, 可如下制备: 任选在合适的碱如三乙胺存在下、合适的溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺

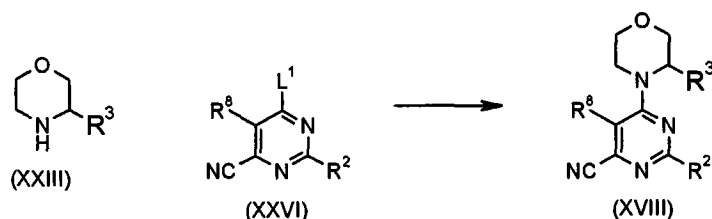
胺中,使式 (XXV) 化合物与式 (XXIII) 化合物反应。

[0453]



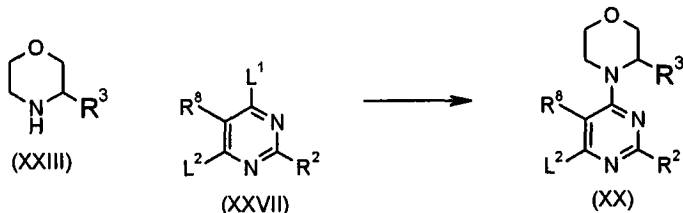
[0454] 式 (XVIII) 化合物,其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等),可如下制备:任选在合适的碱如三乙胺存在下、合适的溶剂如 N, N- 二甲基甲酰胺中,使式 (XXVI) 化合物与式 (XXIII) 化合物反应。

[0455]



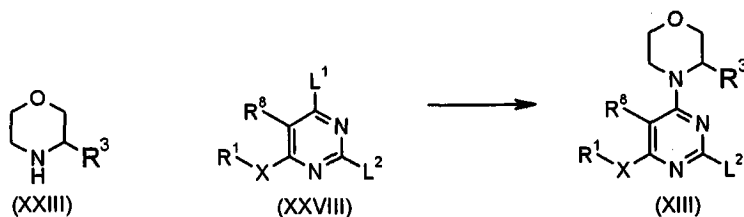
[0456] 式 (XX) 化合物,其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等) 和 L^2 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、 $-SMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 等),可如下制备:任选在合适的碱如三乙胺存在下、合适的溶剂如 N, N- 二甲基甲酰胺中,使式 (XXVII) 化合物与式 (XXIII) 化合物反应。

[0457]



[0458] 式 (XIII) 化合物,其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等) 和 L^2 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、 $-SMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 等),可如下制备:任选在合适的碱如三乙胺存在下、合适的溶剂如 N, N- 二甲基甲酰胺中,使式 (XXVIII) 化合物与式 (XXIII) 化合物反应。

[0459]

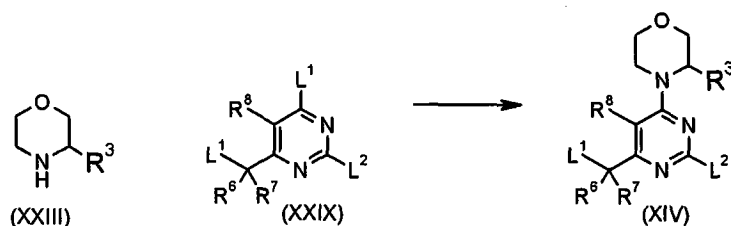


[0460] 应当理解的是,通过如上所列技术或文献已知的其他技术如氧化、烷化、还原胺化等可将式 (XIII) 化合物转化成其他式 (XIII) 化合物。

[0461] 式 (XIV) 化合物,其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等) 和 L^2 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、 $-SMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 等),可如下制备:任选在合适的碱如三乙胺存在下、合适的溶剂如 N, N- 二甲基甲酰胺中,使式 (XXIX) 化合物与式 (XXIII) 化合物反应。

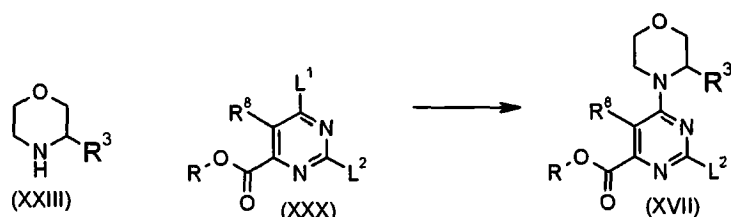
化合物反应。

[0462]



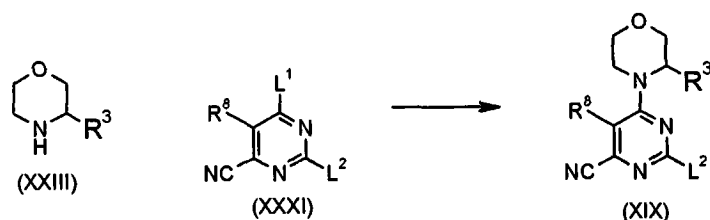
[0463] 式 (XVII) 化合物, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等) 和 L^2 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、 $-SMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 等) 且 R 为氢或 C_{1-4} 烷基, 可如下制备: 任选在合适的碱如三乙胺存在下、合适的溶剂如 N,N -二甲基甲酰胺中, 使式 (XXX) 化合物与式 (XXIII) 化合物反应。

[0464]



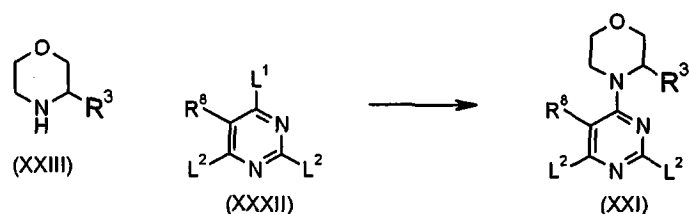
[0465] 式 (XIX) 化合物, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等) 和 L^2 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、 $-SMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 等), 可如下制备: 任选在合适的碱如三乙胺存在下、合适的溶剂如 N,N -二甲基甲酰胺中, 使式 (XXXI) 化合物与式 (XXIII) 化合物反应。

[0466]



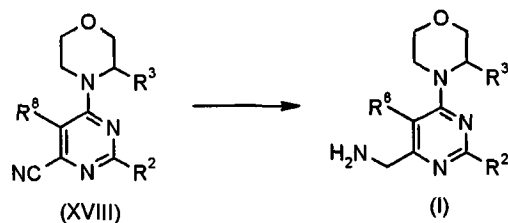
[0467] 式 (XXI) 化合物, 其中 L^1 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基等) 和 L^2 为离去基团 (如卤素、甲苯磺酰基、甲磺酰基、 $-SMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 等), 可如下制备: 任选在合适的碱如三乙胺存在下、合适的溶剂如 N,N -二甲基甲酰胺中, 使式 (XXXII) 化合物与式 (XXIII) 化合物反应。

[0468]



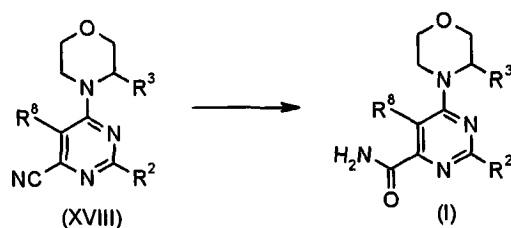
[0469] 式 (I) 化合物, 其中 $R^1X = H_2NCH_2-$, 可如下制备: 在合适的溶剂如乙醇中, 使式 (XVIII) 化合物还原例如用氢气和合适催化剂 (如钯 / 碳) 氢化。

[0470]



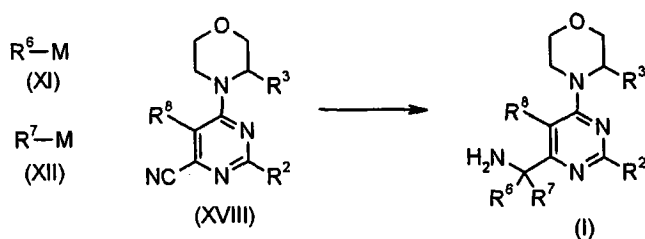
[0471] 式 (I) 化合物, 其中 $R^1X = H_2NC(O)-$, 可如下制备: 在合适的溶剂如水 / 乙醇混合物中, 用例如氢氧化钠使式 (XVIII) 化合物水解。

[0472]



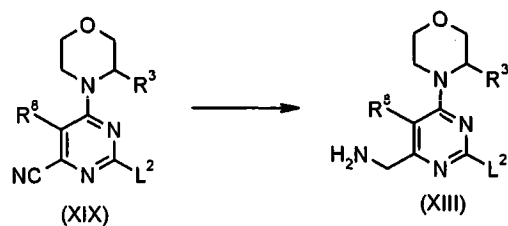
[0473] 式 (I) 化合物, 其中 $R^1X = H_2NCR^6R^7-$, 可制备如下: 使式 (XVIII) 化合物与有机金属试剂 (XI) 和 (XII) 反应。

[0474]



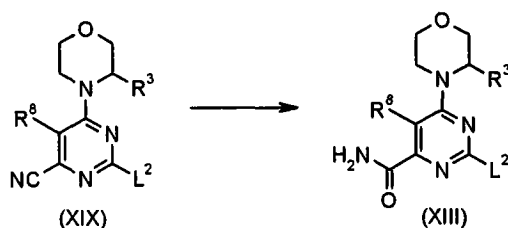
[0475] 式 (XIII) 化合物, 其中 $R^1X = H_2NCH_2-$, 可制备如下: 在合适的溶剂如乙醇中, 使式 (XIX) 化合物还原例如用氢气和合适催化剂 (如钯 / 碳) 氢化。

[0476]



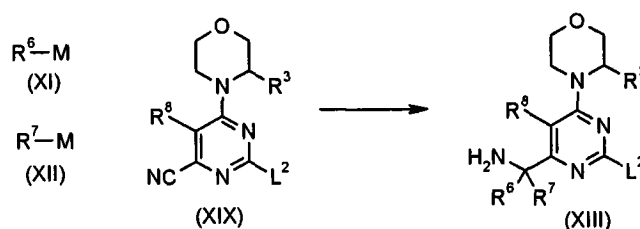
[0477] 式 (XIII) 化合物, 其中 $R^1X = H_2NC(O)-$, 可如下制备: 在合适的溶剂如水 / 乙醇混合物中, 用例如氢氧化钠使式 (XIX) 化合物水解。

[0478]



[0479] 式 (XIII) 化合物, 其中 $R^1X = H_2NCR^6R^7-$, 可制备如下: 使式 (XIX) 化合物与有机金属试剂 (XI) 和 (XII) 反应。

[0480]



[0481] 应理解的是,使用文献已知的技术可引入 R^2 基团并随后在合成中的后续阶段将其转化为式 R^2 的其他基团。

[0482] 应理解的是,在上述过程之前或紧随其后,可以通过标准芳族取代反应引入本发明化合物中的各种环取代基中的某些,或通过常规官能团修饰产生所述环取代基,这包括在本发明的方法方面中。例如,利用标准芳族取代反应或通过常规官能团修饰,可以将式 (I) 化合物转变为其它的式 (I) 化合物。这些反应和修饰包括:例如,借助于芳族取代反应、取代基的还原、取代基的烷基化和取代基的氧化来引入取代基。用于这些方法的试剂和反应条件在化学领域是众所周知的。芳族取代反应的具体例子包括:使用浓硝酸引入硝基,在弗里德尔-克拉夫茨反应条件下,使用例如酰卤和路易斯酸(例如三氯化铝)引入酰基;在弗里德尔-克拉夫茨反应条件下,使用卤代烷和路易斯酸(例如三氯化铝)引入烷基;和引入卤素基团。修饰的具体例子包括:通过例如催化氢化(用镍催化剂)或用铁处理(在盐酸的存在下,加热),将硝基还原为氨基;烷硫基氧化为烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

[0483] 还应理解,文中提及的一些反应中,可能需要/希望保护化合物中的任何敏感基团。需要或希望保护的情况和保护的合适方法,对于本领域技术人员来说是已知的。可以按照标准实践使用常规保护基(为了举例说明,参见 T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991)。因此,如果反应物包括诸如氨基、羧基或羟基等基团,则可能需要在文中提及的一些反应中保护该基团。

[0484] 对于氨基或烷基氨基而言,合适保护基是例如酰基,例如烷酰基(例如乙酰基),烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基),芳基甲氧羰基(例如苄氧羰基),或芳酰基(例如苯甲酰基)。上述保护基的脱保护条件必须随保护基的选择而变化。因此,例如,酰基(例如烷酰基)或烷氧羰基或芳酰基,可以例如通过用合适的碱例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)水解来脱除。或者,酰基例如叔丁氧羰基,可以例如通过用合适酸(例如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸)处理来脱除;芳基甲氧羰基例如苄氧羰基,可以例如通过用催化剂例如钯/碳氢化或通过用路易斯酸例如三(三氟乙酸)硼处理来脱除。对于伯氨基的合适的备选保护基是例如邻苯二甲酰基,其可以通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺)或用肼处理来脱除。

[0485] 对于羟基而言,合适保护基是例如酰基,例如烷酰基(例如乙酰基),芳酰基(例如苯甲酰基),或芳甲基(例如苄基)。上述保护基的脱保护条件需要随保护基的选择而变化。因此,例如,酰基例如烷酰基或芳酰基,可以例如通过用合适的碱例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)水解来脱除。或者,对于芳甲基例如苄基而言,可以例如通过用催化剂例如钯/碳氢化来脱除。

[0486] 对于羧基而言,合适保护基是例如酯化基团,例如甲基或乙基基团,其可以例如通过用碱例如氢氧化钠水解来除去;或例如叔丁基,其可以例如通过用酸例如有机酸例如三氟乙酸处理来除去;或例如苄基,其可以例如通过用催化剂例如钯/碳氢化来除去。

[0487] 可在合成中任何方便的阶段使用化学领域熟知的常规技术脱除保护基团。

[0488] 文中定义的许多中间体为新颖的且他们提供了本发明的另外的特征。

[0489] 生物学试验

[0490] 下列试验可用于测定本发明化合物作为 mTOR 激酶抑制剂、作为 PI3 激酶抑制剂、作为 PI3 激酶信号途径活化的体外抑制剂和作为 MDA-MB-468 人乳腺癌细胞增殖的体外抑制剂的效果。

[0491] (a) (i) 体外 mTOR 激酶试验

[0492] 该试验使用 AlphaScreen 技术 (Gray 等, Analytical Biochemistry, 2003, 313 : 234-245), 测定试验化合物抑制由重组 mTOR 磷酸化的能力。

[0493] 如 Vilella-Bach 等, 在 Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272 中所描述, 在 HEK293 细胞中, 使包含 mTOR 氨基酸残基 1362 至 2549 的 C 端截短的 mTOR (EMBL 登记编号 L34075) 稳定地表达为 FLAG 标记的融合体。在 5% CO₂, 37°C 下, 将 HEK293 FLAG 标记的 mTOR (1362-2549) 稳定细胞系按常规维持在 Dulbecco 改性的 Eagle's 生长培养基 (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK 目录号 41966-029) 中, 直至达到 70-90% 汇合, 生长培养基包含 10% 热灭活的胎牛血清 (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK 目录编号 F0392)、1% L-谷氨酰胺 (Gibco, 目录编号 25030-024) 和 2mg/ml 遗传霉素 (G418 硫酸盐; Invitrogen Limited, UK 目录编号 10131-027)。在哺乳动物 HEK293 细胞系中表达之后, 使用标准纯化技术, 用 FLAG 表位标记来纯化表达的蛋白。

[0494] 将试验化合物制成 DMSO 中的 10mM 储备溶液, 并根据需要稀释到水中, 得到一系列最终试验浓度。将等份 (2 μ l) 的各化合物稀释液置于 Greiner 低容量 (LV) 白色聚苯乙烯 384 孔板 (Greiner Bio-one) 的孔中。将重组纯化的 mTOR 酶、1 μ M 生物素化的肽底物 (生物素-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH₂; Bachem UK Ltd)、ATP (20 μ M) 和缓冲溶液 [包含 Tris-HCl pH7.4 缓冲液 (50mM)、EGTA (0.1mM)、牛血清白蛋白 (0.5mg/mL)、DTT (1.25mM) 和氯化锰 (10mM)] 的 30 μ l 混合物在室温下搅拌 90 分钟。

[0495] 通过使用 5% DMSO 代替试验化合物, 设立产生对应于最大酶活性的最大信号的对照孔。通过加入 EDTA (83mM) 来代替试验化合物, 设立产生对应于完全受抑制的酶的最小信号的对照孔。在室温下, 将这些试验溶液培养 2 小时。

[0496] 通过加入 10 μ l EDTA (50mM)、牛血清白蛋白 (BSA, 0.5mg/mL) 和 Tris-HCl pH7.4 缓冲液 (50mM) (包含 p70S6 激酶 (T389) 1A5 单克隆抗体 (Cell Signalling Technology, 目录编号 9206B) 和 AlphaScreen 链霉亲和素供体) 的混合物来终止各反应, 加入 A 蛋白受体珠粒 (200ng; Perkin Elmer, 目录编号分别为 6760002B 和 6760137R), 在室温下, 在暗处将试验板放置大约 20 小时。使用 Packard Envision 仪器, 读出得到的信号 (由在 680nm 处的激光激发产生)。

[0497] 由于 mTOR 介导的磷酸化, 原位形成了磷酸化的生物素化肽。磷酸化的生物素化肽 (其与 AlphaScreen 链霉亲和素供体珠粒连接) 与 p70S6 激酶 (T389) 1A5 单克隆抗体 (其与 Alphascreen 蛋白 A 受体珠粒连接) 形成复合体。在用 680nm 处的激光激发时, 供体珠粒:受体珠粒复合体就产生可以测定的信号。因此, mTOR 激酶活性的存在可产生试验信号。在 mTOR 激酶抑制剂的存在下, 信号强度降低。

[0498] 既定的试验化合物对 mTOR 酶的抑制情况可以以 IC_{50} 值表示。

[0499] (a) (ii) 体外 mTOR 激酶试验 (Echo)

[0500] 该试验使用 AlphaScreen 技术 (Gray 等, *Analytical Biochemistry*, 2003, 313 : 234-245), 测定试验化合物抑制由重组 mTOR 进行的磷酸化的能力。

[0501] 如 Vilella-Bach 等, 在 *Journal of Biochemistry*, 1999, 274, 4266-4272 所述, 在 HEK293 细胞中, 使包含 mTOR 氨基酸残基 1362 至 2549 的 C 端截短的 mTOR (EMBL 登记编号 L34075) 稳定地表达为 FLAG 标记的融合体。在 5% CO_2 , 37°C 下, 将 HEK293 FLAG 标记的 mTOR (1362-2549) 稳定细胞系按常规维持在 Dulbecco 改性的 Eagle's 生长培养基 (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK 目录号 41966-029) 中, 直至达到 70-90% 汇合, 生长培养基包含 10% 热灭活的胎牛血清 (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK 目录编号 F0392)、1% L-谷氨酰胺 (Gibco, 目录编号 25030-024) 和 2mg/ml 遗传霉素 (G418 硫酸盐; Invitrogen Limited, UK 目录编号 10131-027)。在哺乳动物 HEK293 细胞系中表达之后, 使用标准纯化技术, 用 FLAG 表位标记来纯化表达的蛋白。

[0502] 将试验化合物制成 DMSO 中的 10mM 储备溶液, 并根据需要稀释到水中, 得到一系列最终试验浓度。使用 Labcyte Echo 550 将等份的 (120nl 2 μ l) 各化合物稀释液通过声学原理 (acoustically) 分配到 Greiner 低容量 (LV) 白色聚苯乙烯 384-孔板 (Greiner Bio-one) 的孔中。将重组纯化的 mTOR 酶、1 μ M 生物素化的肽底物 (生物素-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH₂; Bachem UK Ltd)、ATP (20 μ M) 和缓冲溶液 [包含 Tris-HCl pH7.4 缓冲液 (50mM)、EGTA (0.1mM)、牛血清白蛋白 (0.5mg/mL)、DTT (1.25mM) 和氯化锰 (10mM)] 的 30 μ l 混合物在室温下搅拌 12090 分钟。

[0503] 通过使用 100% DMSO 代替试验化合物, 设立产生对应于最大酶活性的最大信号的对照孔。通过加入 LY294002 EDTA (100 μ M 83mM) 化合物, 设立产生对应于完全受抑制的酶的最小信号的对照孔。在室温下, 将这些试验溶液培养 2 小时。

[0504] 通过加入 510 μ l EDTA (50mM)、牛血清白蛋白 (BSA, 0.5mg/mL) 和 Tris-HCl pH7.4 缓冲液 (50mM) (包含 p70S6 激酶 (T389) 1A5 单克隆抗体 (Cell Signalling Technology, 目录编号 9206B) 和 AlphaScreen 链霉亲和素供体) 的混合物来终止各反应, 加入 A 蛋白受体珠 (200ng; Perkin Elmer, 目录编号分别为 6760002B 和 6760137R), 在室温下, 在暗处将试验板放置大约 20 小时。使用 Packard Envision 仪器, 读出得到的信号 (由在 680nm 处的激光激发产生)。

[0505] 由于 mTOR 介导的磷酸化, 原位形成了磷酸化的生物素化肽。磷酸化的生物素化肽 (其与 AlphaScreen 链霉亲和素供体珠粒连接) 与 p70S6 激酶 (T389) 1A5 单克隆抗体 (其与 Alphascreen 蛋白 A 受体珠粒连接) 形成复合体。在用 680nm 处的激光激发时, 供体珠粒:受体珠粒复合体就产生可以测定的信号。因此, mTOR 激酶活性的存在可产生试验信号。在 mTOR 激酶抑制剂的存在下, 信号强度降低。既定试验化合物对 mTOR 酶的抑制情况可以以 IC_{50} 值表示。

[0506] (b) (i) 体外 PI3K 酶试验

[0507] 该试验使用 AlphaScreen 技术 (Gray 等, *Analytical Biochemistry*, 2003, 313 : 234-245), 以测定试验化合物抑制脂质 PI (4, 5) P2 的重组 I 型 PI3K 酶磷酸化的能力。

[0508] 使用标准分子生物学和 PCR 克隆技术,从 cDNA 文库分离编码人 PI3K 催化和调节亚单位的 DNA 片段。将所选的 DNA 片段用于产生杆状病毒表达载体。具体而言,将 p110 α 、p110 β 和 p110 δ Ia 型人 PI3K p110 同工型中的任一种的全长 DNA(p110 α 、p110 β 和 p110 δ 的 EMBL 登记号分别为 HSU79143、S67334、Y10055) 亚克隆到 pDEST10 载体 (Invitrogen Limited, Fountain Drive, Paisley, UK) 中。载体是包含 6-His 表位标记的 Fastbac1 的 Gateway 修改形式 (Gateway-adapted version)。还将 Ib 型人 PI3K p110 γ 同工型的截短形式 (对应于氨基酸残基 144-1102 (EMBL 登记号 X8336A)) 和全长人 p85 α 调节亚单位 (EMBL 登记号 HSP13KIN) 亚克隆到包含 6-His 表位标记的 pFastBac1 载体中。使 Ia 型 p110 构建体与 p85 α 调节亚单位共表达。使用标准杆状病毒表达技术在杆状病毒系统中表达之后,使用标准纯化技术,使用 His 表位标记,将表达的蛋白纯化。

[0509] 使用标准分子生物学和 PCR 克隆技术,从 cDNA 文库分离出对应于针对磷酸肌醇 (Grp1) PH 结构域的人一般受体的 263 至 380 位氨基酸的 DNA。将得到的 DNA 片段亚克隆到 pGEX 4T1 大肠杆菌表达载体 (包含 GST 表位标记 (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, UK)) 中,如 Gray 等在 *Analytical Biochemistry*, 2003, 313:234-245 中所描述。使 GST 标记的 Grp1 PH 结构域表达,并使用标准技术纯化。

[0510] 将试验化合物制成 DMSO 中的 10mM 储备溶液,并根据需要稀释到水中,得到一系列最终试验浓度。将等份 (2 μ l) 的各化合物稀释液置于 Greiner 低容量 (LV) 白色聚苯乙烯 384 孔板 (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, UK 目录编号 784075) 的孔中。将每种所选的重组纯化的 PI3K 酶 (15ng)、DiC8-PI (4,5)P2 底物 (40 μ M; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, USA, 目录编号 901)、三磷酸腺苷 (ATP; 4 μ M) 和缓冲溶液 [包含 Tris-HCl pH7.6 缓冲液 (40mM, 10 μ l), 3-[(3-胆酰胺丙基)二甲氨基]-1-丙磺酸内盐 (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。

[0511] 使用 5% DMSO 代替试验化合物,设立产生对应于最大酶活性的最小信号的对照孔。通过加入渥曼青霉素 (6 μ M; Calbiochem/Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, UK 目录编号 681675) 代替试验化合物,设立产生对应于完全受抑制的酶的最大信号的对照孔。也将这些试验溶液在室温下搅拌 20 分钟。

[0512] 通过加入 10 μ l EDTA (100mM)、牛血清白蛋白 (BSA, 0.045%) 和 Tris-HCl pH7.6 缓冲液 (40mM) 的混合物来终止每个反应。

[0513] 加入生物素化的 -DiC8-PI (3,4,5)P3 (50nM; Cell Signals Inc., 目录编号 107)、重组纯化的 GST-Grp1 PH 蛋白 (2.5nM) 和 AlphaScreen 抗 GST 供体和受体珠粒 (100ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, UK, 目录编号 6760603M), 在室温下,在暗处将试验板放置大约 5 至 20 小时。使用 Packard AlphaQuest 仪器,读出得到的信号 (由在 680nm 处的激光激发引起)。

[0514] PI (4,5)P2 因 PI3K 介导的磷酸化而原位形成 PI (3,4,5)P3。GST-Grp1 PH 结构域蛋白 (其与 AlphaScreen 抗 GST 供体珠粒连接) 与生物素化的 PI (3,4,5)P3 (其与 Alphascreen 链霉亲和素受体珠粒连接) 形成复合体。酶促产生的 PI (3,4,5)P3 与生物素化的 PI (3,4,5)P3 竞争与 PH 结构域蛋白结合。在用 680nm 处的激光激发时,供体珠粒:受体珠粒复合体产生可以测定的信号。因此,PI3K 酶活性形成 PI (3,4,5)P3 和随后与生物素

化的 PI(3,4,5)P3 竞争,导致信号降低。在 PI3K 酶抑制剂的存在下,信号强度得以恢复。

[0515] 既定试验化合物对 PI3K 酶的抑制情况以 IC_{50} 值表示。

[0516] (b)(ii) 体外 PI3K 酶试验 (Echo)

[0517] 该试验使用 AlphaScreen 技术 (Gray 等, *Analytical Biochemistry*, 2003, 313 : 234-245), 以测定试验化合物抑制脂质 PI(4,5)P2 的重组 I 型 PI3K 酶磷酸化的能力。

[0518] 使用标准分子生物学和 PCR 克隆技术, 从 cDNA 文库分离编码人 PI3K 催化和调节亚单位的 DNA 片段。将所选的 DNA 片段用于产生杆状病毒表达载体。具体而言, 将 p110 α 、p110 β 和 p110 δ Ia 型人 PI3K p110 同工型中的任一种的全长 DNA (p110 α 、p110 β 和 p110 δ 的 EMBL 登记号分别为 HSU79143、S67334、Y10055) 亚克隆到 pDEST10 载体 (Invitrogen Limited, Fountain Drive, Paisley, UK) 中。载体是包含 6-His 表位标记的 Fastbac1 的 Gateway 修改形式 (Gateway-adapted version)。还将 Ib 型人 PI3K p110 γ 同工型的截短形式 (对应于氨基酸残基 144-1102 (EMBL 登记号 X8336A)) 和全长人 p85 α 调节亚单位 (EMBL 登记号 HSP13KIN) 亚克隆到包含 6-His 表位标记的 pFastBac1 载体中。使 Ia 型 p110 构建体与 p85 α 调节亚单位共表达。使用标准杆状病毒表达技术在杆状病毒系统中表达之后, 使用标准纯化技术, 使用 His 表位标记, 将表达的蛋白纯化。

[0519] 使用标准分子生物学和 PCR 克隆技术, 从 cDNA 文库分离出对应于针对磷酸肌醇 (Grp1) PH 结构域的人一般受体的 263 至 380 位氨基酸的 DNA。将得到的 DNA 片段亚克隆到 pGEX 4T1 大肠杆菌表达载体 (包含 GST 表位标记 (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, UK)) 中, 如 Gray 等在 *Analytical Biochemistry*, 2003, 313 : 234-245 中所描述。使 GST 标记的 Grp1 PH 结构域表达, 并使用标准技术纯化。

[0520] 将试验化合物制成 DMSO 中的 10mM 储备溶液, 并根据需要稀释到水中, 得到一系列最终试验浓度。使用 Labcyte Echo 550 将等份的 (120n12 μ l) 各化合物稀释液通过声学原理分配到 Greiner 低容量 (LV) 白色聚苯乙烯 384-孔板 (Greiner Bio-one) 的孔中。将每种所选的重组纯化的 PI3K 酶 (15ng)、DiC8-PI(4,5)P2 底物 (40 μ M; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, USA, 目录编号 901)、三磷酸腺苷 (ATP; 4 μ M) 和缓冲溶液 [包含 Tris-HCl pH7.6 缓冲液 (40mM, 10 μ l), 3-[(3-胆酰胺丙基)二甲氨基]-1-丙磺酸内盐 (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。

[0521] 使用 1005% DMSO 代替试验化合物, 设立产生对应于最大酶活性的最小信号的对照孔。通过加入渥曼青霉素 (6 μ M; Calbiochem/Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, UK 目录编号 681675) 代替试验化合物, 设立产生对应于完全受抑制的酶的最大信号的对照孔。也将这些试验溶液在室温下温育搅拌 20 分钟。

[0522] 通过加入 1010 μ l EDTA (100mM)、牛血清白蛋白 (BSA, 0.045%) 和 Tris-HCl pH7.6 缓冲液 (40mM) 的混合物来终止每个反应。

[0523] 加入生物素化的 -DiC8-PI(3,4,5)P3 (50nM; Cell Signals Inc., 目录编号 107)、重组纯化的 GST-Grp1 PH 蛋白 (2.5nM) 和 AlphaScreen 抗 GST 供体和受体珠粒 (100ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, UK, 目录编号 6760603M), 在室温下, 在暗处将试验板放置大约 5 至过夜 20 小时。使用 Packard AlphaQuest 仪器, 读出得到的信号 (由在 680nm 处的激光激发引起)。

[0524] PI(4,5)P₂ 因 PI3K 介导的磷酸化而原位形成 PI(3,4,5)P₃。GST-Grp1 PH 结构域蛋白（其与 AlphaScreen 抗 GST 供体珠粒连接）与生物素化的 PI(3,4,5)P₃（其与 Alphascreen 链霉亲和素受体珠粒连接）形成复合体。酶促产生的 PI(3,4,5)P₃ 与生物素化的 PI(3,4,5)P₃ 竞争与 PH 结构域蛋白结合。在用 680nm 处的激光激发时，供体珠粒：受体珠粒复合体产生可以测定的信号。因此，PI3K 酶活性形成 PI(3,4,5)P₃ 和随后与生物素化的 PI(3,4,5)P₃ 竞争，导致信号降低。在 PI3K 酶抑制剂的存在下，信号强度得以恢复。

[0525] 既定试验化合物对 PI3K 酶抑制情况以 IC₅₀ 值表示。

[0526] (c) 体外磷酸 Ser473 Akt 试验

[0527] 该试验测定试验化合物抑制在 Akt 中的丝氨酸 473 处磷酸化的能力，使用 Acumen Explorer 技术 (Acumen Bioscience Limited)、平板读数器（可用于快速定量测定激光扫描所产生的图像特征）进行评价。

[0528] 在 37℃、5% CO₂ 下，将 MDA-MB-468 人乳腺癌细胞系 (LGCPromochem, Teddington, Middlesex, UK, 目录编号 HTB-132) 按常规维持在 DMEM（包含 10% 热灭活的 FCS 和 1% L-谷氨酰胺）中，直至达到 70-90% 的汇合。

[0529] 对于该试验，使用 ‘Accutase’ (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, USA; 目录编号 AT104)，使用标准组织培养法，使细胞从培养瓶中剥离，并重悬于培养基中，得到每 mL 1.7x10⁵ 个细胞。将等分样品 (90 μl) 接种到黑色 Packard 96 孔板 (PerkinElmer, Boston, MA, USA; 目录编号 6005182) 的 60 个内孔的每一个中，得到每孔约 15000 个细胞的密度。将等份 (90 μl) 培养基置于外孔中，以防止边缘效应。在 5% CO₂、37℃ 下温育细胞过夜，使它们贴壁。

[0530] 在第 2 天，用试验化合物处理细胞，并在 5% CO₂、37℃ 下温育 2 小时。在将试验化合物制成 DMSO 中的 10mM 储备溶液，并根据需要用生长培养基系列稀释，得到一系列浓度（其是所需最终试验浓度的 10 倍）。将等份 (10 μl) 的各化合物稀释液置于孔中（一式三份），得到需要的终浓度。作为最小响应对照，各板包括具有终浓度为 100 μM 的 LY294002 (Calbiochem, Beeston, UK, 目录编号 440202) 的孔。作为最大响应对照，孔中包含 1% DMSO 来代替试验化合物。温育后，通过在室温下用 1.6% 甲醛水溶液 (Sigma, Poole, Dorset, UK, 目录编号 F1635) 处理 1 小时，将板的内含物固定。

[0531] 使用 Tecan 96 孔板洗涤器（抽吸速度 10mm/秒）进行所有随后的抽吸和洗涤步骤。除去固定液，用磷酸缓冲盐水 (PBS; 50 μl; Gibco, 目录编号 10010015) 洗涤板的内含物。在室温下，用等份 (50 μl) 的细胞透化缓冲液 (permeabilisation buffer)（由 PBS 和 0.5% Tween-20 的混合物组成）将板的内含物处理 10 分钟。除去 ‘透化’ 缓冲液，在室温下，在 PBS 和 0.05% Tween-20 的混合物中，用包含 5% 干脱脂奶粉 [‘Marvel’（注册商标）; Premier Beverages, Stafford, GB] 的等份 (50 μl) 封闭缓冲液处理 1 小时，将非特异性的结合位点封闭。除去 ‘封闭’ 缓冲液，并在室温下用兔抗磷酸 Akt (Ser473) 抗体溶液（每孔 50 μl; Cell Signalling, Hitchin, Herts, U.K., 目录编号 9277）（以 1 : 500 稀释于 ‘封闭’ 缓冲液中）温育细胞 1 小时。在 PBS 和 0.05% Tween-20 的混合物中洗涤细胞三次。随后，在室温下，用 Alexafluor488 标记的山羊抗兔 IgG（每孔 50 μl; Molecular Probes Invitrogen Limited, Paisley, UK, 目录编号 A11008）（以 1 : 500 稀释于 ‘封闭’ 缓冲液中）温育细胞 1 小时。用 PBS 和 0.05% Tween-20 的混合物洗涤细胞 3 次。将等份

的 PBS (50 μ l) 加入到各孔中,用黑板密封器来密封板,并检测和分析荧光信号。

[0532] 将各化合物获得的荧光剂量反应数据进行分析,并将 Akt 中的丝氨酸 473 的抑制程度表示为 IC₅₀ 值。

[0533] (d) 体外 MDA-MB-468 人乳腺癌增殖试验

[0534] 该试验测定试验化合物抑制细胞增殖的能力,使用 Cellomics Arrayscan 技术进行评价。按照本文生物学测定 (b) 中所描述,按常规方式维持 MDA-MB-468 人乳腺癌细胞系 (LGC Promochem, 目录编号 HTB-132)。

[0535] 对于该增殖试验,使用 Accutase 将细胞从培养瓶中剥离,并以密度为每孔 8000 个细胞接种到黑色 Packard 96 孔板的 60 个含 100 μ l 完全生长培养基的内孔中。外孔包含 100 μ l 无菌 PBS。在 37°C、5% CO₂ 下培养细胞过夜,使它们贴壁。

[0536] 在第 2 天,用试验化合物处理细胞,并在 37°C、5% CO₂ 下培养 48 小时。将试验化合物制成 DMSO 中的 10mM 储备溶液,并根据需要用生长培养基系列稀释,得到一系列试验浓度。将等份 (50 μ l) 的各化合物稀释液置于孔中,在 37°C、5% CO₂ 下温育 2 天。每个板包含无试验化合物的对照孔。

[0537] 在第 4 天,以 1 : 1000 的稀释度加入 BrdU 标记试剂 (Sigma, 目录编号 B9285) 在 37°C 下培养细胞 2 小时。除去培养基,通过在室温下,用 100 μ l 乙醇和冰醋酸的混合物 (90% 乙醇、5% 冰醋酸和 5% 水) 处理 30 分钟,将各孔中的细胞固定。用 PBS (100 μ l) 洗涤每个孔中的细胞两次。将盐酸水溶液 (2M, 100 μ l) 加入到每个孔中。在室温下 20 分钟之后,用 PBS 洗涤细胞两次。将过氧化氢 (3%, 50 μ l; Sigma, 目录编号 H1009) 加入到每个孔中。在室温下 10 分钟之后,用 PBS 再次洗涤孔。

[0538] 通过在室温下用小鼠抗 BrdU 抗体 (50 μ l; Caltag, Burlingame, CA, US; 目录编号 MD5200) (在包含 1% BSA 和 0.05% Tween-20 的 PBS 中以 1 : 40 稀释) 温育 1 小时来检测 BrdU 的掺入情况。用 PBS 洗涤两次来除去未结合的抗体。为了所掺入的 BrdU 的可视化,在室温下,用 PBS (50 μ l) 和 0.05% Tween-20 缓冲液 (包含 Alexa fluor 488 标记的山羊抗小鼠 IgG 的 1 : 1000 稀释液) 处理细胞 1 小时。为了细胞核的可视化,加入 Hoechst 染料的 1 : 1000 稀释液 (Molecular Probes, 目录编号 H3570)。继而用 PBS 洗涤每个板。随后,将 PBS (100 μ l) 加入到每个孔中,使用 Cellomics 阵列扫描来分析各板,以估计总细胞数目和 BrdU 阳性细胞数目。

[0539] 将各化合物获得的荧光剂量反应数据进行分析,并将 MDA-MB-468 细胞生长的抑制程度以 IC₅₀ 值表示。

[0540] 尽管式 (I) 化合物的药理学性能如期望的那样随结构改变而变化,但通常认为,式 (I) 化合物所具有的活性可以在一个或多个上述试验 (a) 至 (d) 中、在下列浓度或剂量下得到证明:

[0541] 试验 (a) (i): 对于许多化合物而言,对 mTOR 激酶的 IC₅₀ 小于 10 μ M, 特别为 0.001-0.5 μ M; 对于实施例 35, 在两种情况下测定 IC₅₀, 所述值为 0.566 和 0.404 μ M。

[0542] 试验 (b) (i): 对于许多化合物而言,对 p110 γ Ib 型人 PI3K 的 IC₅₀ 小于 10 μ M, 特别为 0.001-0.5 μ M; 和对于许多化合物而言,对 p110 α Ia 型人 PI3K 的 IC₅₀ 小于 10 μ M, 特别为 0.001-0.5 μ M;

[0543] 对于实施例 35, 在两种情况下测定 IC₅₀, 所述值为 37 和 > 127 μ M。

[0544] 试验 (c) :对于许多化合物而言,对 Akt 中的丝氨酸 473 的 IC_{50} 小于 $10 \mu M$,特别为 $0.1-20 \mu M$;对于实施例 35,在一种情况下测定 IC_{50} ,该值为 $3.357 \mu M$ 。

[0545] 试验 (d) : IC_{50} 小于 $20 \mu M$ 。

[0546] 在酶分析试验 (a) (i) 中测定以下实施例 :

[0547]

实施例编号	试验 (a) (i) $IC_{50} (\mu M)$	实施例编号	试验 (a) (i) $IC_{50} (\mu M)$	实施例编号	试验 (a) (i) $IC_{50} (\mu M)$
1	4.65	17	9.39	33	0.154
2	0.236	18	1.12	34	0.573
3	0.234	19	0.181	35	0.478
4	0.442	20	1.65	36	1.64
5	0.364	21	2.3	37	0.336
6	2.68	22	1.7	38	5.35
7	2.84	23	0.0377	39	0.192
8	1.78	24	0.303	40	0.588
9	0.894	25	0.385	41	0.117
10	26.4	26	1.38	42	0.335
11	3.58	27	1.17	43	0.88
12	4	28	0.626	44	0.366
13	1.58	29	0.351	45	0.119
14	0.886	30	0.897	46	0.932
15	9.55	31	0.99	47	0.512
16	2.47	32	0.437	48	0.108

[0548]

[0549] 在一些情况中,这些值可表示两个或多个测量值的平均值。

[0550] 通过比较,相应的未取代的吗啉化合物 (R3 为氢) 具有以下数据 :试验 (a) 2.007 和 $0.650 \mu M$;试验 (b) 131.992 、 11.134 、 79.939 、 31.705 和 $32.644 \mu M$;试验 (c) $16.170 \mu M$ 。

[0551] 本发明化合物是有利的,因为它们具有药理学活性。具体而言,本发明化合物调节

(尤其是抑制)mTOR 激酶和 / 或磷脂酰肌醇-3- 激酶 (PI3K) 酶,例如 Ia 类 PI3K 酶 (例如 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K δ) 和 Ib 类 PI3K 酶 (PI3K γ)。更具体地说,本发明化合物调节 (尤其是抑制)mTOR 激酶。更具体地说,本发明化合物调节 (尤其是抑制) 一或多种 PI3K 酶。可以使用本文列出的试验方法和实验部分中的试验方法来证明式 (I) 化合物的抑制性能。因此,式 (I) 化合物可以用于治疗 (治疗性治疗或预防性治疗) 人和非人的动物中的病症 / 疾病,该病症 / 疾病由 mTOR 激酶和 / 或一种或多种 PI3K 酶介导,尤其由 mTOR 激酶介导。

[0552] 本发明还提供了药物组合物,其包含本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐与可药用稀释剂或载体。

[0553] 本发明的组合物还可以是适于口服使用的形式 (例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、含水或油性混悬剂、乳剂、可分散性粉剂或颗粒、糖浆剂或酏剂),适于局部使用的形式 (例如乳膏剂、软膏剂、凝胶剂或含水或油性溶液剂或混悬剂),适于吸入给药的形式 (例如细碎的粉末或液体气雾剂),适于吹入给药的形式 (例如细碎的粉末) 或肠胃外给药的形式 (例如用于静脉内、皮下、腹膜内或肌内给药的无菌水溶液或油性溶液,或用于直肠给药的栓剂)。

[0554] 可以利用本领域熟知的常规药学赋形剂、由常规方法获得本发明的组合物。因此,预期口服使用的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。

[0555] 可以与一种或多种赋形剂混合以产生单一剂型的活性组分的量必需根据所治疗的宿主和具体给药途径而变化。例如,意欲用于人口服给药的制剂通常包含例如 1mg 至 1g 的活性剂 (更合适地为 1 至 250mg,例如 1 至 100mg),所述活性剂与合适且方便量的赋形剂混配,赋形剂可在总组合物重量的约 5 至约 98% 之间变化。

[0556] 按照众所周知的医学原理,用于治疗或预防目的的式 I 化合物的剂量大小将因疾病状态的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别和给药途径自然而异。

[0557] 在使用式 (I) 化合物用于治疗或预防目的的过程中,通常以例如得到 1mg/kg 至 100mg/kg 体重的范围给予日剂量,如果需要的话,以分开的剂量形式给药。通常,当使用肠胃外途径时,给予低剂量。因此,例如,对于静脉内给药,通常使用的剂量范围例如 1mg/kg 至 25mg/kg 体重。同样,对于吸入给药,使用的剂量范围是例如 1mg/kg 至 25mg/kg 体重。一般来说,单位剂型包含约 10mg 至 0.5g 本发明化合物。

[0558] 如本文所述,已知 mTOR 激酶和 PI3K 酶在肿瘤发生以及许多其它疾病中起作用。我们发现,式 (I) 化合物具有有效的抗肿瘤活性,这种抗肿瘤活性被认为是通过抑制 mTOR 激酶和 / 或一种或多种 PI3K 酶而获得的。

[0559] 因此,本发明化合物是有价值的抗肿瘤药剂。具体而言,本发明化合物在抑制和 / 或治疗实体瘤和 / 或液态肿瘤疾病中是有价值的抗增殖、凋亡和 / 或抗侵入剂。尤其是,预期本发明化合物可用于预防或治疗对抑制 mTOR 和 / 或一种或多种 PI3K 酶 (例如 Ia 类 PI3K 酶和 Ib 类 PI3K 酶) 敏感的那些肿瘤。此外,预期本发明化合物可用于预防或治疗单独或部分由 mTOR 和 / 或一种或多种 PI3K 酶 (例如 Ia 类 PI3K 酶和 Ib 类 PI3K 酶) 介导的那些肿瘤。因此,所述化合物可用于在需要此种治疗的温血动物中产生 mTOR 酶抑制作用。某些化合物可用于在需要此种治疗的温血动物中产生 PI3K 酶抑制作用。

[0560] 如本文所述,mTOR 激酶和 / 或一种或多种 PI3K 酶的抑制剂具有治疗价值,可用于治疗增殖性疾病,例如癌症,尤其是实体瘤例如癌和肉瘤以及白血病和淋巴恶性肿瘤,尤其

是用于治疗例如乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌（包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌）和前列腺癌、胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈和外阴癌，以及白血病 [包括急性淋巴细胞白血病 (ALL) 和慢性粒细胞白血病 (CML)]、多发性骨髓瘤和淋巴瘤。

[0561] 按照本发明的其他方面，提供了在温血动物如人中用作药物的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0562] 按照本发明的其他方面，提供了用于在温血动物如人中产生抗增殖作用的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0563] 按照本发明的其他方面，提供了用于在温血动物如人中产生凋亡作用的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0564] 按照本发明的其他特征，提供了在抑制和 / 或治疗增殖性疾病例如癌症中作为抗侵入药用于温血动物如人的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0565] 按照本发明的其他方面，提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐用于在温血动物如人中产生抗增殖作用的用途。

[0566] 按照本发明该方面的其他特征，提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于在温血动物例如人中产生抗增殖作用的药物中的用途。

[0567] 按照本发明的其他方面，提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在温血动物如人中产生凋亡作用的用途。

[0568] 按照本发明该方面的其他特征，提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于在温血动物例如人中产生凋亡作用的药物中的用途。

[0569] 按照本发明的其他特征，提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于在温血动物如人中作为抗侵入剂抑制和 / 或治疗增殖性疾病例如癌症的药物中的用途。

[0570] 按照本发明该方面的其他特征，提供了在需要此种治疗的温血动物如人中产生抗增殖作用的方法，所述方法包括给予所述动物有效量的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0571] 按照本发明该方面的其他特征，提供了在需要此种治疗的温血动物如人中通过抑制和 / 或治疗实体瘤疾病来产生抗侵入作用的方法，所述方法包括给予所述动物有效量的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0572] 按照本发明的其他方面，提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于预防或治疗在温血动物如人中的增殖性疾病例如癌症的药物中的用途。

[0573] 按照本发明该方面的其他特征，提供了预防或治疗需要此种治疗的温血动物如人中的增殖性疾病例如癌症的方法，所述方法包括给予所述动物有效量的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0574] 按照本发明的其他方面，提供了用于预防或治疗肿瘤的本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐，所述肿瘤对 mTOR 激酶和 / 或一种或多种 PI3K 酶（例如 Ia 类酶和 / 或 Ib 类 PI3K 酶）的抑制敏感，mTOR 激酶和 / 或一种或多种 PI3K 酶参与导致肿瘤细胞增殖、存活、侵入和迁移能力的信号转导步骤。

[0575] 按照本发明该方面的其他特征，提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐

在制备药物中的用途,该药物用于预防或治疗对 mTOR 激酶和 / 或一或多种 PI3K 酶 (例如 Ia 类酶和 / 或 Ib 类 PI3K 酶) 的抑制敏感的肿瘤, mTOR 激酶和 / 或一种或多种 PI3K 酶参与导致肿瘤细胞增殖、存活、侵入和迁移能力的信号转导步骤。

[0576] 按照本发明该方面的其他特征,提供了预防或治疗那些对 mTOR 激酶和 / 或一种或多种 PI3K 酶 (例如 Ia 类酶和 / 或 Ib 类 PI3K 酶) 的抑制敏感的肿瘤的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐, mTOR 激酶和 / 或一种或多种 PI3K 酶参与导致肿瘤细胞增殖、存活、侵入和迁移能力的信号转导步骤。

[0577] 按照本发明的其他方面,提供了用于提供 mTOR 激酶抑制作用和 / 或 PI3K 酶抑制作用 (例如 Ia 类 PI3K 酶或 Ib 类 PI3K 酶抑制作用) 的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0578] 按照本发明该方面的其他特征,提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于提供 mTOR 激酶抑制作用和 / 或 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。

[0579] 按照本发明的其他方面,提供了一种用于提供 mTOR 激酶抑制作用和 / 或 PI3K 酶抑制作用 (例如 Ia 类 PI3K 酶或 Ib 类 PI3K 酶抑制作用) 的方法,所述方法包括给予有效量的如文中定义的式 I 化合物或其可药用盐。

[0580] 按照本发明的其他特征,提供了用于治疗癌症、炎性疾病、呼吸道阻塞疾病、免疫疾病或心血管疾病的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0581] 按照本发明的其他特征,提供了用于治疗实体肿瘤例如癌和肉瘤以及白血病和淋巴恶性肿瘤的本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0582] 按照本发明的其他特征,提供了用于治疗乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌 (包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌) 和前列腺癌的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0583] 按照本发明的其他特征,提供了用于治疗以下癌症的本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐: 胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈和外阴癌, 以及白血病 (包括 ALL 和 CML)、多发性骨髓瘤和淋巴瘤。

[0584] 按照本发明的其他特征,提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌、炎性疾病、呼吸道阻塞疾病、免疫疾病或心血管疾病的药物中的用途。

[0585] 按照本发明的其他特征,提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于治疗实体瘤例如癌和肉瘤以及白血病和淋巴恶性肿瘤的药物中的用途。

[0586] 按照本发明的其他特征,提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐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。

[0587] 按照本发明的进一步特征,提供了如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐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、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈和外阴癌、以及白血病 (包括 ALL 和 CML)、多发性骨髓瘤和淋巴瘤。

[0588] 按照本发明的其他特征,提供了用于治疗在需要治疗的温血动物如人中的癌症、

炎性疾病、呼吸道阻塞疾病、免疫疾病或心血管疾病的方法，所述方法包括给予有效量的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0589] 按照本发明的其他特征，提供了用于治疗在需要治疗的温血动物例如人中的实体瘤例如癌和肉瘤以及白血病和淋巴恶性肿瘤的方法，所述方法包括给予有效量的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0590] 按照本发明的其他特征，提供了用于治疗在需要治疗的温血动物如人中的乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌（包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌）和前列腺癌的方法，所述方法包括给予有效量的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0591] 按照本发明的进一步特征，提供了用于治疗在需要治疗的温血动物如人中的以下癌症的方法：胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈和外阴癌以及白血病（包括 ALL 和 CML）、多发性骨髓瘤和淋巴瘤，所述方法包括给予有效量的如文中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0592] 如文中所述，在给予式 (I) 化合物后，可由在人或动物体内形成的一种或多种代谢物部分地发挥式 (I) 化合物的体内作用。

[0593] 本发明进一步涉及联合治疗，其中与控制肿瘤疾病所使用的其它治疗同时或序贯或作为联合制剂给予式 (I) 化合物或其可药用盐、或包含式 (I) 化合物的药物组合物或制剂。

[0594] 具体而言，文中所定义的治疗可以用作单一疗法，或可除了本发明化合物之外还包含常规手术或放射治疗或化学治疗。因此，本发明化合物还可以与用于治疗癌的现有治疗剂联合使用。

[0595] 联合使用的合适药剂包括：

[0596] (i) 抗增殖 / 抗肿瘤药和其组合，例如医学肿瘤学使用的例如烷化剂（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）；抗代谢剂（例如抗叶酸剂，例如氟嘧啶例如 5- 氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨喋呤、阿糖胞苷、羟基脲和吉西他滨）；抗肿瘤抗生素（例如蒽环类抗生素，例如多柔比星、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 和普卡霉素）；抗有丝分裂剂（例如长春花生物碱，例如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨，和紫杉类药物，例如紫杉醇和泰索帝 (taxotere)）；和拓扑异构酶抑制剂（例如表鬼臼毒素，例如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康和喜树碱）；

[0597] (ii) 细胞生长抑制剂，例如抗雌激素（例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和 iodoxyfene），雌激素受体下调节剂（例如氟维司群），抗雄激素（例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮），LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂（例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林），孕激素（例如醋酸甲地孕酮），芳香酶抑制剂（例如作为阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑和依西美坦）和 5α -还原酶的抑制剂例如非那雄胺；

[0598] (iii) 抗侵入剂（例如 c-Src 激酶家族抑制剂，例如 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)，和金属蛋白酶抑制剂例如马立马司他 (marimastat) 和尿激酶纤溶

酶原激活物受体功能的抑制剂)；

[0599] (iv) 生长因子功能的抑制剂：例如，这种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 [HerceptinTM] 和抗 erbB1 抗体西妥昔单抗 [C225]）；这种抑制剂也包括例如酪氨酸激酶抑制剂，例如表皮生长因子家族的抑制剂（例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂例如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基) 喹唑啉-4-胺（吉非替尼，ZD1839），N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉-4-胺（厄洛替尼，OSI-774）和 6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基) 喹唑啉-4-胺（CI 1033）和 erbB2 酪氨酸激酶抑制剂，例如拉帕替尼），肝细胞生长因子家族的抑制剂，血小板衍生生长因子家族的抑制剂，例如伊马替尼、丝氨酸 / 苏氨酸激酶的抑制剂（例如 Ras/Raf 信号转导抑制剂，例如法尼基转移酶抑制剂，例如索拉非尼（BAY 43-9006））和由 MEK 和 / 或 Akt 激酶的细胞信号转导的抑制剂；

[0600] (v) 抗血管形成剂，例如抑制血管内皮生长因子作用的那些，[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 (AvastinTM) 和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂，例如 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)，伐他拉尼 (vatalanib) (PTK787；WO 98/35985) 和 SU11248 (舒尼替尼 (sunitinib)；WO 01/60814)，和通过其它机理起作用的化合物（例如利诺胺，整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂和血管抑素）]；

[0601] (vi) 血管损伤剂，例如康普瑞汀 A4 和在国际专利申请 W099/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 和 WO 02/08213 中公开的化合物；

[0602] (vii) 反义疗法，例如针对上文列举的靶标的那些，例如 ISIS 2503，抗 ras 反义药剂；

[0603] (viii) 基因治疗方法，包括替换异常基因例如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2 的方法，GDEPT（基因定向酶前体药物疗法）方法，例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法，和增加患者对于化学治疗或放射治疗的耐受性的方法，例如多重耐药性基因治疗；和

[0604] (ix) 免疫治疗方法，包括提高患者肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内方法，例如用细胞因子例如白细胞介素 2、白细胞介素 4 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子进行转染，降低 T 细胞无反应性的方法，使用转染的免疫细胞例如细胞因子转染的树状细胞的方法，使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法，和使用抗特异性抗体的方法。

[0605] 现在通过参考下列说明性实施例来进一步解释本发明。

[0606] 除非另有说明，否则原料是市售的。所有的溶剂和商品化的试剂是实验室等级的，并且可以原样使用。

[0607] 在实施例中，在 Bruker DPX 300 (300MHz)、Bruker DRX 400 (400MHz) 仪器或 Bruker DRX 500 (500MHz) 仪器上记录 ¹H NMR 谱。氯仿-d (δ_H 7.27ppm)、二甲亚砜-d₆ (δ_H 2.50ppm) 或丙酮-d₆ (δ_H 2.05ppm) 的中央峰用作内参。使用下列缩写：s，单峰；d，双峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，宽峰。

[0608] 使用硅胶 (0.04-0.063mm, Merck) 进行柱色谱。通常，KromasilKR-100-5-C18 反相柱 (250x20mm, Akzo Nobel) 用于制备型 HPLC，用乙腈和水 [包含 0.1% 三氟乙酸 (TFA)]

的混合物用作洗脱液,流速 10mL/ 分钟。

[0609] 下列方法用于液相色谱 (LC)/ 质谱 (MS) 分析:

[0610] HPLC :Agilent 1100 或 Waters Alliance HT(2790 & 2795)

[0611] 质谱仪 :Waters ZQ ESCi

[0612] HPLC 柱

[0613] 使用的标准 HPLC 柱是 Phenomenex Gemini C185 μm , 50x2mm。

[0614] 酸式 HPLC 法

[0615] 使用的流动相是 :流动相 A :水

[0616] 流动相 B :乙腈

[0617] 流动相 C :含 1% 甲酸的 50 : 50 水 : MeCN(v/v)

[0618] 每个方法后接快速平衡,使用 5mL 流速,为期 0.45 分钟。

[0619] 可用四种通用的 HPLC 法:

[0620] 5 分钟监测酸式法

[0621]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 C :	特征曲线	流速 /mL/ 分钟
0.00	95	0	5	1	1.1
4	0	95	5	6	1.1
4.5	0	95	5	6	1.1

[0622] 前期洗脱化合物的前期酸式法

[0623]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 C :	特征曲线	流速 /mL/ 分钟
0.00	95	0	5	1	1.1
4	57.5	37.5	5	6	1.1
4.5	57.5	37.5	5	6	1.1

[0624] 中期洗脱化合物的中期酸式法

[0625]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 C :	特征曲线	流速 /mL/ 分钟
0.00	95	0	5	1	1.1

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 C :	特征曲线	流速 /mL/ 分钟
0.01	67.5	27.5	5	6	1.1
4.5	27.5	67.5	5	6	1.1

[0626] 后期洗脱化合物的后期酸式法

[0627]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 C :	特征曲线	流速 /mL/ 分钟
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	27.5	67.5	5	6	1.1
4.5	5	95	5	6	1.1

[0628] 碱式 HPLC 法

[0629] 在有些情况下,标准酸式法可能不适合于化合物离子化或所需的色谱分离。在此情况下,可用四种相应的碱式 HPLC 法。

[0630] 使用的流动相是 :流动相 A :水

[0631] 流动相 B :乙腈

[0632] 流动相 D :0.1% 880 氨 / 乙腈

[0633] 每个方法后接快速平衡,使用 5mL 流速,为期 0.45 分钟。

[0634] 分钟 (minute) 监测碱式法

[0635]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 D :	特征曲线	流速 /mL/ 分钟
0.00	95	0	5	1	1.1
4	0	95	5	6	1.1
4.5	0	95	5	6	1.1

[0636] 前期洗脱化合物的前期碱式法

[0637]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 D :	特征曲线	流速 /mL/ 分钟
0.00	95	0	5	1	1.1
4	57.5	37.5	5	6	1.1
4.5	57.5	37.5	5	6	1.1

[0638] 中期洗脱化合物的中期碱式法

[0639]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 D :	特征曲线	流速 /mL/ 分钟
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	67.5	27.5	5	6	1.1
4.5	27.5	67.5	5	6	1.1

[0640] 后期洗脱化合物的后期碱式法

[0641]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 C :	特征曲线	流速 /mL/ 分钟
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	27.5	67.5	5	6	1.1
4.5	5	95	5	6	1.1

[0642] 下列方法用于液相色谱 (LC)/ 质谱 (MS) 分析 :

[0643] 仪器 :Agilent 1100 ;柱 :Waters ‘Symmetry’ 2.1x30mm ;使用化学离子化的质谱分析 (APCI) ;流速 :0.7 毫升 / 分钟 ;吸收波长 :254nm ;溶剂 A :水 +0.1% TFA ;溶剂 B :乙腈 +0.1% TFA ;溶剂梯度 :15-95% 溶剂 B, 2.7 分钟,而后 95% 溶剂 B, 0.3 分钟。

[0644] 下列方法用于 LC 分析 :

[0645] 方法 A :仪器 :Agilent 1100 ;柱 :Kromasil C18 反相硅胶, 100x3mm, 5 μ m 粒径 ;溶剂 A :0.1% TFA/ 水, 溶剂 B :0.08% TFA/ 乙腈 ;流速 :1 毫升 / 分钟 ;溶剂梯度 :10-100% 溶剂 B, 20 分钟,而后 100% 溶剂 B, 1 分钟 ;吸收波长 :220、254 和 280nm。通常,记录产物的保留时间。

[0646] 方法 B :仪器 :Agilent 1100 ;柱 :Waters ‘Xterra’ C8 反相硅胶, 100x3mm, 5 μ m 粒径 ;溶剂 A :0.015M 氨 / 水, 溶剂 B :乙腈 ;流速 :1 毫升 / 分钟 ;溶剂梯度 :10-100% 溶剂 B,

20 分钟,而后 100%溶剂 B,1 分钟;吸收波长:220、254 和 280nm。通常,记录产物的保留时间。

[0647] 本文或在下列说明性实施例内使用下列缩写:

[0648] HPLC 高效液相色谱

[0649] HBTU 六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒;

[0650] HATU 六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒;

[0652] HOBT 1-羟基苯并三唑;

[0653] HOAT 1-羟基-7-氮杂苯并三唑;

[0654] NMP N-甲基吡咯烷-2-酮;

[0655] DMSO 二甲亚砜;

[0656] DMF N,N-二甲基甲酰胺;

[0657] DMA N,N-二甲基乙酰胺;

[0658] THF 四氢呋喃;

[0659] DME 1,2-二甲氧基乙烷;

[0660] DCCI 二环己基碳二亚胺;

[0661] MeOH 甲醇;

[0662] MeCN 乙腈;

[0663] DCM 二氯甲烷;

[0664] DIPEA N,N-二异丙基乙胺;

[0665] DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯;

[0666] RT 室温(大约 17 至 25°C);

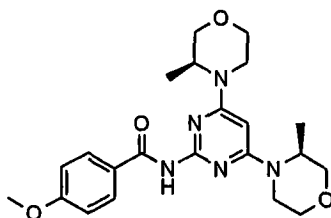
[0667] tR 保留时间;

[0668] m/z 质量/电荷比。

[0669] 化学名称是利用软件产生的,该软件采用 Lexichem Toolkit(v.1.40)(得自 OpenEye Scientific Software(www.eyesopen.com)),以产生符合 IUPAC 的命名。

[0670] 实施例 1:N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺

[0671]



[0672] 将 4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺(150mg)溶解在吡啶(5mL)中并加入 4-甲氧基苯甲酰氯(96mg)。将该反应加热至 90°C 并保持 1 小时。再加入 4-甲氧基苯甲酰氯(96mg)并将该反应加热至 90°C 再保持 3 小时。让该反应冷却,蒸发至干,随后溶解在甲醇中。将该物质装填到 SCX-2 柱上并用 7N 氨/甲醇洗脱。将流分真空浓缩并经硅胶色谱纯化,用 2.5% 甲醇/DCM 洗脱,得到浅蓝色固体状的所需化合物(107mg)。

[0673] NMR 谱:

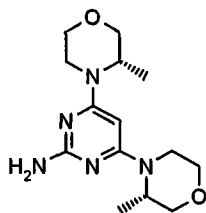
[0674] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.11-1.15 (6H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.40 (2H, q), 3.54-3.57 (2H, m), 3.68 (2H, d), 3.84 (3H, s), 3.87-3.91 (2H, m), 3.93 (1H, s), 3.96 (1H, s), 4.35 (2H, t), 5.57 (1H, s), 6.98-7.02 (2H, m), 7.86-7.88 (2H, m), 9.79 (1H, s)

[0675] 质谱; $M+H^+$ 428.

[0676] 以下描述了 4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺的制备。

[0677] 4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺

[0678]



[0679] 在氮气下,将 2-氨基-4,6-二氯嘧啶 (3.28g) 和 (3S)-3-甲基吗啉 (4.44g) 溶解在 NMP (15mL) 中。加入碳酸钙粉末 (4.4g) 并将搅拌的混合物加热至 200°C 并保持 2.5 小时。将该混合物冷却并在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液间分配。通过过滤除去固体残余物并分离各相。水相用乙酸乙酯洗涤,随后将有机相合并,用 10% 盐水 (1x 50mL)、50% 盐水 (1x50mL) 和盐水 (2x 50mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,用 0-2% 异丙醇 /DCM 洗脱 (加入几滴三乙胺),得到无色油状的所需化合物 (2.76g)。

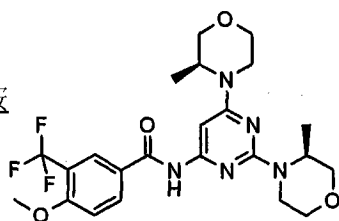
[0680] NMR 谱:

[0681] ^1H NMR (400.13MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.28 (6H, d), 3.12-3.19 (2H, m), 3.51-3.57 (2H, m), 3.67-3.75 (4H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 3.92-3.96 (2H, m), 4.26 (2H, q), 4.46 (2H, br. s), 5.03 (1H, s)

[0682] 质谱; $M+H^+$ 295

[0683] 实施例 2: N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-4-甲氧基-3-(三

氟甲基)苯甲酰胺



[0684] 将 2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺 (120mg) 溶解在吡啶 (5mL) 中并加入 4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰氯 (196mg)。在 90°C 下将该反应加热 2 小时,随后让该反应冷却并真空浓缩。将残余物溶解在甲醇中,将其装填在 SCX-2 柱上且所需物质用 7N 氨 / 甲醇洗脱。将流分真空浓缩,残余物经制备型 HPLC (碱式) 纯化,得到白色固体状的所需化合物 (97mg)。

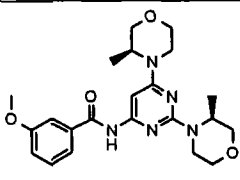
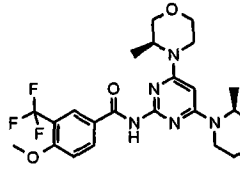
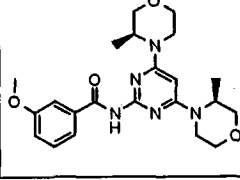
[0685] NMR 谱:

[0686] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.18-1.20 (6H, m), 3.07-3.10 (1H, m), 3.11-3.14 (1H, m), 3.40 (1H, d), 3.43 (1H, d), 3.55-3.61 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m),

3.68-3.74 (2H, m), 3.87-3.95 (2H, m), 3.94 (1H, d), 3.99 (3H, s), 4.21-4.22 (1H, m), 4.25-4.28 (1H, m), 4.62-4.64 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.39 (1H, d), 8.24 (2H, d), 10.28 (1H, s)

[0687] 质谱: $M+H^+$ 496.

[0688] 采用类似的方法, 由 4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺或 2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺和合适的酰氯制备以下化合物。

实施例	结构	名称	LCMS MH+
3		N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-3-甲氧基-苯甲酰胺	428
[0689] 4		N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺	496
5		N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-3-甲氧基-苯甲酰胺	428

[0690] 实施例 3:

[0691] ^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.19 (6H, t), 3.06-3.15 (2H, m), 3.36-3.40 (1H, m), 3.42-3.47 (1H, m), 3.53-3.62 (2H, m), 3.67-3.74 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.90-3.96 (2H, m), 4.23 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.61-4.63 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.15-7.18 (1H, m), 7.42 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.54-7.57 (1H, m), 10.06 (1H, s)

[0692] 实施例 4:

[0693] ^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13-1.14 (6H, m), 3.04 (1H, d), 3.07 (1H, s), 3.37 (1H, s), 3.40 (1H, d), 3.53-3.57 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.86-3.90 (2H, m), 3.92-3.95 (1H, m), 3.98 (4H, s), 4.34 (2H, t), 5.58 (1H, s), 7.35 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.14-8.17 (1H, m), 10.15 (1H, s)

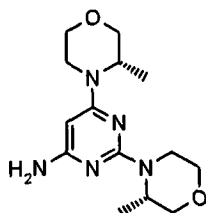
[0694] 实施例 5:

[0695] ^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13-1.14 (6H, m), 3.01-3.07 (2H, m), 3.37-3.42 (2H, m), 3.53-3.57 (2H, m), 3.68 (2H, d), 3.82 (3H, s), 3.87-3.90 (2H, m), 3.92 (1H, s), 4.34 (2H, t), 5.58 (1H, s), 7.09-7.12 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.40-7.43 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 9.95 (1H, s)

[0696] 早先描述了 4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺的制备, 以下描述了 2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺的制备。

[0697] 2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-胺

[0698]



[0699] 在 170-180℃、氮气下,在配备有水冷却的冷凝器的烧瓶中将 4-氨基-2,6-二氯嘧啶 (4.33g)、(3S)-3-甲基吗啉 (6.00g) 和碳酸钙 (5.81g) 在 NMP (15mL) 中的混合物加热 3.5 小时。让该混合物冷却并在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液间分配。固体残余物通过过滤除去,分离各相。水相用乙酸乙酯洗涤,随后将有机相合并,用 20% 盐水 (1x50mL)、50% 盐水 (1x50mL) 和盐水 (2x50mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,用 0-2.4% 异丙醇 / DCM (加入几滴三乙胺) 洗脱,得到浅棕色胶状所需化合物 (4.5g)。

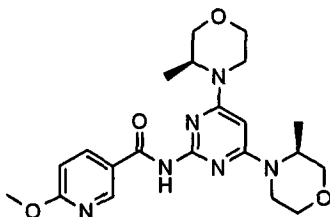
[0700] NMR 谱:

[0701] ¹H NMR (400.13MHz, CDCl₃) δ 1.23-1.25 (6H, m), 3.13-3.21 (2H, m), 3.48-3.58 (2H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 3.86-3.96 (3H, m), 4.14-4.17 (1H, m), 4.23-4.30 (3H, m), 4.59-4.64 (1H, m), 5.03 (1H, s)

[0702] 质谱; M+H⁺ 295

[0703] 实施例 6: N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-6-甲氧基-吡啶-3-甲酰胺

[0704]



[0705] 将 2-甲氧基-5-吡啶甲酸 (180mg) 溶解在 DMA (2mL) 和 DIPEA (0.216mL) 中并往该溶液中加入 HATU (350mg)。在室温下将该反应搅拌 10 分钟,随后加入 4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺 (120mg),并在 40℃ 下将该反应搅拌 18 小时。将该反应装填至 SCX-2 柱上,用甲醇洗涤,所需物质用 7N 氨 / 甲醇洗脱。将流分真空浓缩,残余物经制备型 HPLC (碱式) 纯化,得到浅红色固体状的所需化合物 (28mg)。

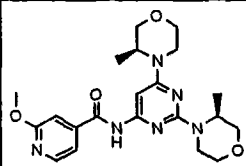
[0706] NMR 谱:

[0707] ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.10-1.14 (6H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.53-3.57 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.86-3.87 (1H, m), 3.88 (1H, d), 3.90 (1H, s), 3.93-3.95 (5H, m), 4.16 (1H, d), 4.33 (2H, d), 5.57 (1H, s), 7.18 (1H, d), 8.09-8.12 (1H, m), 8.65-8.66 (1H, m), 10.05 (1H, s)

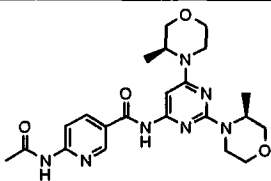
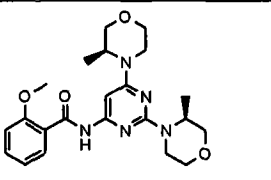
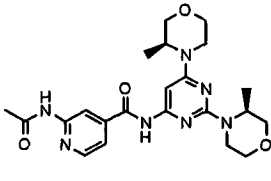
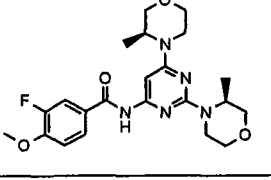
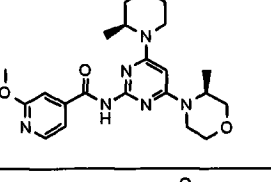
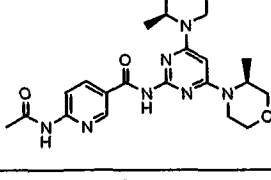
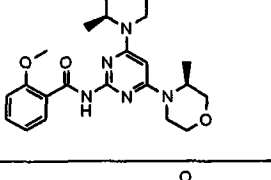
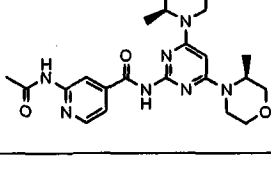
[0708] 质谱; M+H⁺ 429.

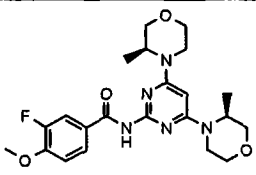
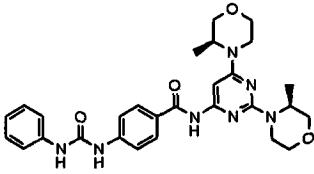
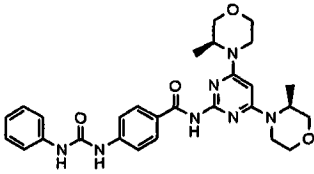
[0709] 采用类似的方法,由 4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺或 2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺和合适的羧酸制备以下化合物。

[0710]

实施例	结构	名称	LCMSM H+
7		N-[2,6-二[(3 <i>S</i>)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-甲氧基-吡啶-4-甲酰胺	429

[0711]

实施例	结构	名称	LCMSM H+
8		6-乙酰氨基-N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶-4-基]吡啶-3-甲酰胺	456
9		N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶-4-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺	428
10		2-乙酰氨基-N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶-4-基]吡啶-4-甲酰胺	456
11		N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶-4-基]-3-氟-4-甲氧基-苯甲酰胺	446
12		N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶-2-基]-2-甲氧基-吡啶-4-甲酰胺	429
13		6-乙酰氨基-N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶-2-基]吡啶-3-甲酰胺	456
14		N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶-2-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺	428
15		2-乙酰氨基-N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶-2-基]吡啶-4-甲酰胺	456

实施例	结构	名称	LCMSM H+
16		N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-3-氟-4-甲氧基-苯甲酰胺	446
[0712] 17		N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-4-(苯基氨基甲酰基氨基)苯甲酰胺	532
18		N-[4,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-4-(苯基氨基甲酰基氨基)苯甲酰胺	532

[0713] 实施例 7 :

[0714] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 (3H, d), 1.24 (3H, d), 2.67–2.69 (1H, m), 2.96 (1H, d), 3.10 (1H, s), 3.13–3.21 (1H, m), 3.35–3.38 (1H, m), 3.39–3.45 (1H, m), 3.50 (1H, d), 3.57–3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.90 (5H, s), 3.88–3.96 (1H, m), 4.33 (1H, d), 4.66 (1H, d), 6.80 (1H, d), 7.02–7.03 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.25–8.26 (1H, m)

[0715] 实施例 8 :

[0716] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, d), 1.24 (3H, d), 2.14 (3H, s), 2.33–2.35 (1H, m), 2.61 (1H, s), 2.67–2.69 (1H, m), 2.96 (1H, d), 3.14–3.19 (2H, m), 3.39–3.46 (1H, m), 3.50 (1H, d), 3.57–3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.87 (1H, s), 3.88–3.92 (1H, m), 4.32 (1H, d), 4.64 (1H, d), 7.88–7.91 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.40 (1H, d), 10.74 (1H, s)

[0717] 实施例 9 :

[0718] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.17–1.21 (6H, m), 3.05–3.15 (2H, m), 3.36–3.48 (2H, m), 3.54–3.62 (2H, m), 3.67–3.74 (2H, m), 3.86–3.95 (3H, m), 4.00 (3H, s), 4.17–4.21 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.54 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.11–7.15 (1H, m), 7.25 (1H, d), 7.56–7.61 (1H, m), 7.88–7.90 (1H, m), 10.08 (1H, s)

[0719] 实施例 10 :

[0720] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 (3H, d), 1.24 (3H, d), 2.10 (3H, s), 2.64 (1H, d), 2.68 (1H, q), 2.94–3.01 (1H, m), 2.98 (1H, d), 3.09 (1H, d), 3.14–3.21 (3H, m), 3.58–3.61 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.89–3.93 (2H, m), 4.33 (1H, d), 4.66 (1H, d), 7.14–7.16 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.39–8.40 (1H, m), 10.59 (1H, s)

[0721] 实施例 11 :

[0722] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (3H, d), 1.23 (3H, d), 2.34 (1H, t), 2.53–2.57 (1H, m), 2.69 (1H, q), 2.71 (1H, s), 2.94 (1H, s), 3.13–3.18 (1H, m),

3.15-3.18 (1H, m), 3.34 (1H, d), 3.42 (1H, d), 3.50 (1H, d), 3.57-3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.91 (3H, s), 4.29 (1H, d), 4.63-4.65 (1H, m), 7.23 (1H, t), 7.31 (1H, s), 7.33 (2H, d)

[0723] 实施例 12:

[0724] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (6H, d), 2.97-3.04 (2H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 3.50-3.53 (2H, m), 3.65 (2H, d), 3.84-3.85 (2H, m), 3.87-3.90 (5H, m), 4.24 (2H, t), 5.55 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.22-7.24 (1H, m), 8.24-8.26 (1H, m), 10.24 (1H, s)

[0725] 实施例 13:

[0726] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-1.14 (6H, m), 2.14 (3H, d), 3.00-3.08 (2H, m), 3.36-3.43 (2H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 3.66 (2H, q), 3.84-3.94 (5H, m), 4.33 (2H, d), 5.57 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.17-8.20 (1H, m), 10.10 (1H, s), 10.75 (1H, s)

[0727] 实施例 14:

[0728] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (6H, d), 2.95-2.99 (2H, m), 3.34-3.38 (1H, m), 3.48-3.51 (2H, m), 3.63 (2H, d), 3.76 (1H, s), 3.79-3.82 (6H, m), 3.84 (1H, d), 3.86 (1H, s), 4.15-4.17 (2H, m), 5.49 (1H, s), 7.01-7.05 (1H, m), 7.09-7.11 (1H, m), 7.43 (1H, d), 9.87 (1H, s)

[0729] 实施例 15:

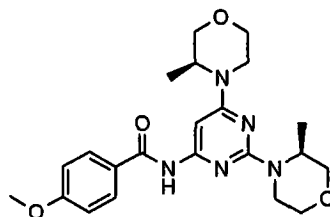
[0730] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.08-1.13 (6H, m), 2.11-2.12 (3H, m), 2.99-3.03 (2H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 3.63 (2H, d), 3.80-3.87 (4H, m), 4.21 (2H, d), 5.53 (1H, s), 7.28-7.29 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.36-8.37 (1H, m), 10.26 (1H, s), 10.60 (1H, s)

[0731] 实施例 16:

[0732] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.14-1.15 (6H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.37-3.44 (2H, m), 3.54-3.58 (2H, m), 3.68 (2H, d), 3.87-3.94 (3H, m), 3.92 (4H, s), 4.36 (2H, t), 5.58 (1H, s), 7.25 (1H, t), 7.74-7.75 (1H, m), 7.77 (1H, s), 9.92 (1H, s)

[0733] 实施例 19: N-[2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺

[0734]



[0735] 将 2,6-二[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-胺 ((150mg) 溶解在吡啶 (5mL) 中, 往该反应中加入 4-甲氧基苯甲酰氯 (96mg), 加热至 90°C 并保持 1 小时。另加入 4-甲氧基苯甲酰氯 (96mg) 并再继续加热 1 小时。让该反应冷却, 随后蒸发至干, 将该化合物溶解在甲醇中并负载在 SCX-2 柱 (20g) 上。用 7N 氨 / 甲醇移出化合物, 真空浓缩, 残余物经硅胶色谱纯化, 用 2.5% 甲醇 / DCM 洗脱, 得到浅蓝色固体状的所需物质 (136mg)。

[0736] NMR 谱:

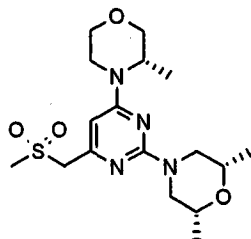
[0737] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.18-1.20 (6H, m), 3.08-3.14 (2H, m),

3.37-3.43 (2H, m), 3.57-3.61 (3H, m), 3.69 (2H, d), 3.85 (3H, s), 3.87-3.94 (2H, m), 4.25 (2H, d), 4.61-4.64 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.03-7.05 (2H, m), 7.97-7.99 (2H, m), 9.87 (1H, s)

[0738] 质谱: $M+H^+$ 428.

[0739] 实施例 20: 2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶

[0740]



[0741] 在 180℃ 下、微波反应器中, 将 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (150mg)、顺式-2,6-二甲基吗啉 (0.263mL) 和碳酸钠 (104mg) 在 DMA (3mL) 中的混合物加热 0.5 小时。将反应混合物装填在 SCX-2 柱上, 该柱用甲醇洗涤, 随后所需物质用 7N 氨 / 甲醇洗脱。将流分真空浓缩, 残余物经制备型 HPLC (碱式) 纯化, 得到固体状的所需化合物 (151mg)。

[0742] NMR 谱:

[0743] (DMSO- d_6) 1.14-1.16 (6H, m), 1.18-1.19 (3H, m), 2.44 (2H, d), 3.12 (4H, s), 3.43 (1H, d), 3.52-3.58 (2H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 3.72-3.75 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.26 (3H, s), 4.42-4.45 (2H, m), 6.20 (1H, s)

[0744] 质谱: $M+H^+$ 385.

[0745] 采用类似的方法, 使用合适的胺制备以下化合物。

实施例	结构	名称	LCMS MH+
21		1-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]哌啶-3-醇	371
22		4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-吗啉-4-基-嘧啶	

[0747] 实施例 21:

[0748] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.16-1.18 (3H, m), 1.35 (2H, d), 1.68 (1H, s), 1.89 (1H, s), 2.73-2.79 (1H, m), 2.91-2.95 (1H, m), 3.09 (1H, s), 3.12 (3H, s), 3.40-3.45 (2H, m), 3.56-3.59 (1H, m), 3.72 (1H, d), 3.90-3.94 (2H, m), 4.06 (1H, q), 4.22 (2H, s), 4.27 (1H, d), 4.39-4.43 (1H, m), 4.78 (1H, d), 6.12 (1H, s)

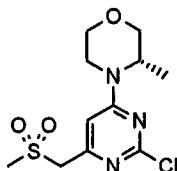
[0749] 实施例 22 :

[0750] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO-d_6) δ 1.16-1.18 (3H, m), 3.12 (4H, s), 3.18 (2H, d), 3.63 (8H, s), 3.71 (1H, d), 3.90-3.94 (2H, m), 4.25 (3H, s), 6.21 (1H, s)

[0751] 以下描述了 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶的制备。

[0752] 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶

[0753]



[0754] 在 -5°C 、氮气下,将 2,4-二氯-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (30g, 0.13mol) 溶解在二氯甲烷中并搅拌。加入三乙胺 (17.4mL, 0.13mol) 得到澄清的棕色溶液。将 (3S)-3-甲基吗啉溶解在二氯甲烷中并在保持该反应低于 -5°C 下进行滴加。随后除去冷浴并将该混合物搅拌 1 小时。在回流下将反应混合物加热 2 小时,随后用水洗涤反应混合物,干燥,随后蒸发。粗品经制备型 HPLC 纯化,得到固体状的所需物质 (19.3g)。

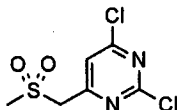
[0755] NMR 谱:

[0756] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO-d_6) δ 1.21-1.23 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.58-3.62 (1H, m), 3.73 (d, 1H), 3.92-3.96 (m, 2H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.92 (s, 1H)

[0757] LCMS 谱: MH+306, 保留时间 1.42 分钟, 5 分钟监测酸式法

[0758] 2,4-二氯-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶

[0759]



[0760] 往磷酸氯 (1.2L) 中加入 6-(甲基磺酰基甲基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (132g, 0.65mol) 并将该混合物加热至回流并保持 16 小时,随后冷却至室温。真空除去过量的磷酸氯,将残余物与甲苯 (2x500mL) 共沸并溶解在二氯甲烷中。随后将该混合物缓慢倾在冰 (4L) 上并搅拌 20 分钟,随后用二氯甲烷 (3x1L) (滤出并弃去不溶性黑色物质) 和乙酸乙酯 (2x1L) 萃取。将萃取液合并,干燥,随后蒸发,得到深棕色固体状的所需物质 (51g)。该物质无需进一步纯化使用。

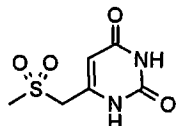
[0761] NMR 谱:

[0762] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO-d_6) δ 3.13 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.87 (s, 1H)

[0763] LCMS 谱: MH+239, 保留时间 1.21 分钟, 5 分钟监测酸式法

[0764] 6-(甲基磺酰基甲基)-1H-嘧啶-2,4-二酮

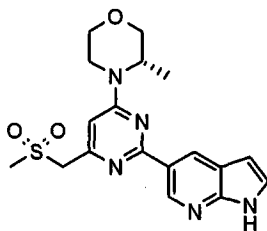
[0765]



[0766] 将 6-(氯甲基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (175g, 1.09mol) 溶解在 DMF (2L) 中并加入甲亚磺酸 (methanesulphinic) 钠盐 (133.5g, 1.31mol)。将该反应加热至 125℃ 并保持 2 小时, 随后让其冷却, 将该悬浮液过滤并真空浓缩, 得到黄色固体。粗品用水洗涤, 过滤, 随后用甲苯研磨。将该固体过滤, 随后用异己烷研磨, 得到黄色固体状的所需化合物 (250g)。该物质无需进一步纯化使用。

[0767] 实施例 23: 3-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-5,7-二氮杂二环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯

[0768]



[0769] 将 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (250mg)、乙酸钾 (374mg) 和二硼酸二频哪醇酯 (387mg) 在 1,4-二噁烷 (12mL) 中的混合物脱气 5 分钟, 随后加入二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁合钯(II)二氯甲烷加合物 (63mg)。将该反应加热至 80℃ 并保持 4 小时。加入 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (388mg)、乙醇 (0.75mL)、2M 碳酸钠溶液 (3.2mL) 和二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁合钯(II)二氯甲烷加合物 (63mg) 并持续加热 16 小时。让反应混合物冷却并用 2M 盐酸中和。将反应混合物装填在 SCX-2 柱上, 该柱用甲醇洗涤, 随后所需物质用 7N 氨/甲醇洗脱。将流分真空浓缩, 随后经硅胶色谱纯化, 用 2.5% 甲醇/DCM 洗脱, 得到白色固体状的所需化合物 (176mg)。

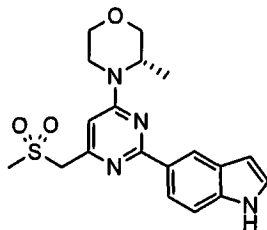
[0770] NMR 谱:

[0771] (DMSO-d₆) 1.27 (3H, d), 3.23 (3H, s), 3.51 (1H, d), 3.67 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.01 (1H, d), 4.25 (1H, s), 4.52 (3H, s), 5.75 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.22-9.23 (1H, m), 11.83 (1H, s)

[0772] 质谱; M+H⁺ 388.

[0773] 实施例 24: 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡咯

[0774]



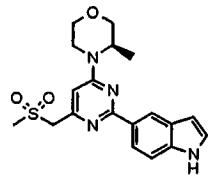
[0775] 往 5-[4-氯-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡咯 (97mg, 0.30mmol) 和 DIPEA (174.5mg, 1.35mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液中滴加 3S-3-甲基吗啉 (106mg, 1.05mmol) 并将该反应升温至 70℃ 并保持过夜。将反应混合物蒸发至干并直接用于碱式制备型 HPLC 系统来纯化, 使用水/MeCN 梯度洗脱。得到标题化合物 (38mg), 为乳膏状固体。

[0776] NMR 谱:

[0777] ^1H NMR (300.132MHz, DMSO) δ 1.27 (3H, d), 3.24 (1H, s), 3.28 (3H, s), 3.52 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.01 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 4.51 (3H, s), 6.55 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.45 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.61 (1H, s), 11.24 (1H, s)

[0778] LCMS 谱: MH+387.5, 保留时间 1.29, 方法: 中期监测碱式法

[0779] 采用类似的方法, 由 5-[4-氯-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶和合适的胺制备以下化合物。

实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间
[0780] 25		5-[4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶	387.6	1.27

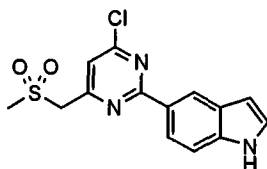
[0781] 实施例 25:

[0782] ^1H NMR (300.132MHz, DMSO) δ 1.26 (3H, d), 3.24 (3H, s), 3.43-3.55 (1H, m), 3.67 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.98-4.08 (2H, m), 4.21 (1H, d), 4.50 (3H, s), 6.55 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.61 (1H, s), 11.24 (1H, s)

[0783] 以下描述了 5-[4-氯-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶的制备。

[0784] 5-[4-氯-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶

[0785]



[0786] 将 2-(1H-吡啶-5-基)-6-(甲基磺酰基甲基)-3H-嘧啶-4-酮 (626mg, 2.06mmol) 在磷酸氯 (15mL) 中回流 1 小时, 让该混合物冷却并减压除去磷酸氯。将该混合物与甲苯共沸, 加入水, 用 6N 氢氧化钠溶液使该混合物呈碱性 (pH = 10)。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并减压蒸发, 得到黄色胶状所需物质 (547mg), 使其静置固化。

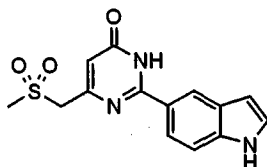
[0787] NMR 谱:

[0788] ^1H NMR (300.132MHz, DMSO) δ 3.23 (3H, s), 4.80 (2H, s), 6.61-6.62 (1H, m), 7.45 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.59 (1H, s), 8.16 (1H, dd), 8.66 (1H, s), 11.40 (1H, s)

[0789] LCMS 谱: MH+322.43, 保留时间 1.36, 方法: 中期监测酸式法

[0790] 2-(1H-吡啶-5-基)-6-(甲基磺酰基甲基)-3H-嘧啶-4-酮

[0791]



[0792] 将在 1,4-二噁烷 (17mL) 中的 2-甲基硫基-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-4-醇 (657mg, 2.80mmol)、5-吡啶基硼酸 (992mg, 6.16mmol)、苯硫-2-甲酸铜 (1) (1.39g,

7.28mmol) 和四(三苯基膦)合钯(259mg, 0.08mmol) 置于微波管中, 用氮气脱气, 密封并在 130℃ 下辐照 45 分钟。将反应混合物用 NMP(8mL) 溶解并施用于预平衡的 SCX-2 柱上。使用 0-6% 氢氧化铵 / 甲醇梯度洗脱该物质。残余物用少量体积的乙酸乙酯研磨, 过滤, 该固体用乙醚洗涤, 得到浅棕色固体状的所需物质 (626mg)。

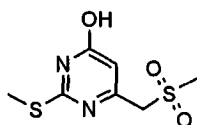
[0793] NMR 谱:

[0794] ^1H NMR(300.132MHz, DMSO- d_6) δ 3.20(3H, s), 4.47(2H, s), 6.38(1H, s), 6.58(1H, d), 7.47(1H, t), 7.51(1H, d), 7.91(1H, d), 8.43(1H, s), 11.43(1H, s), 12.43(1H, s)

[0795] LCMS 谱: MH+304.5, 保留时间 2.03, 方法: 早期监测酸式法

[0796] 2-甲基硫基-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-4-醇

[0797]



[0798] 将 6-(氯甲基)-2-甲基硫基-嘧啶-4-醇(19.07g, 100mmol) 悬浮在乙腈(400ml) 中。往该搅拌的悬浮液中加入甲亚磺酸钠盐(12.26g, 120mmol) 和 DMF(100mL)。随后将该反应加热至 100℃ 得到深色悬浮液并由 LCMS 监测。完成后, 马上将溶剂除去, 将得到的产物加入至 1:1 甲醇: DCM(200mL) 中并用乙酸(10mL) 酸化。收集得到的沉淀, 用水(200mL) 和甲醇(100mL) 洗涤并真空干燥过夜, 得到白色固体状的标题化合物(16.45g)。

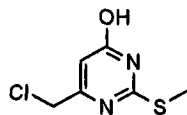
[0799] NMR 谱:

[0800] ^1H NMR(300.132MHz, DMSO- d_6) δ 2.50(s, 3H), 3.12(s, 3H), 4.39(s, 2H), 6.25(s, 1H), 13.09(s, 1H)

[0801] LCMS 谱: MH+235.2, 保留时间 0.5 分钟, 方法: 5 分钟早期碱式法

[0802] 6-(氯甲基)-2-甲基硫基-嘧啶-4-醇

[0803]



[0804] 将 S-甲基-2-硫代假脲硫酸酯(20g, 71.85mmol)、4-氯乙酰乙酸乙酯(10.76ml, 79.04mmol) 和碳酸钠(13.93g, 107.78mmol) 溶解在水(100mL) 中并在室温下搅拌过夜。该反应通过 TLC 监测, 完成后, 马上收集反应沉淀物, 上清液用 6N 盐酸中和, 得到更多反应沉淀, 也将其收集。随后累积的沉淀用水洗涤, 得到灰白色的固体。在 60℃ 下将其真空干燥 48 小时, 得到浅黄色 / 白色固体状的所需化合物(43.2g)。

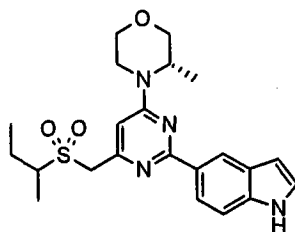
[0805] NMR 谱:

[0806] ^1H NMR(300.132MHz, CDCl_3) δ 2.59(s, 3H), 4.35(s, 2H), 6.41(s, 1H), 12.70(s, 1H)

[0807] 质谱: M+190

[0808] 实施例 26: 5-[4-(丁-2-基磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶

[0809]



[0810] 将仲丁硫醇 (25mg, 0.28mmol) 溶解在 DMF (1mL) 中并加入氢化钠 (60% 在矿物油中的悬浮液) (12mg, 0.3mmol)。将该反应搅拌 10 分钟, 随后加入 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基氧基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶 (101mg, 0.25mmol)。在室温下将该反应继续搅拌 16 小时, 得到硫化物中间体的溶液。往该反应中加入水 (1mL), 随后加入间氯过苯甲酸 (0.5mmol) 并在室温下将该反应搅拌 1 小时。反应混合物用乙腈稀释至体积 5mL 并经碱式制备型 HPLC 纯化, 得到浅黄色固体状的所需产物 (17mg)。

[0811] LCMS 谱: MH+429.52, 保留时间 1.77, 监测碱式法

[0812] 采用类似的方法制备以下化合物

[0813]

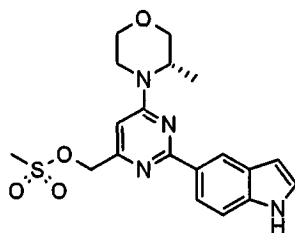
实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时 间 (分 钟)
27*		5-[4-(丁-2-基亚磺酰基甲基)-6-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶	413.5	1.36
28		5-[4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(丙-2-基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶	415.5	1.70
29		5-[4-(乙基磺酰基甲基)-6-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶	401.5	1.69

[0814] * 由与得到 5-[4-(丁-2-基磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吡啶相同的制备方法分离得到该物质。

[0815] 以下描述了 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基氧基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶的制备。

[0816] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基氧基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡
 啶

[0817]

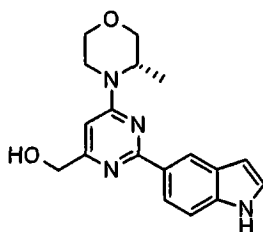


[0818] 将[2-(1H-吡啶-5-基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]甲醇(340mg, 1.05mmol)悬浮在DCM(8mL)中并用甲磺酰氯(0.125mL, 1.57mmol)和三乙胺(0.219mL, 1.57mmol)处理。在15分钟后,将该悬浮液蒸发,得到所需产物(180mg),为胶状固体。

[0819] LCMS 谱:MH+403.61,保留时间 2.26,方法:监测碱式法

[0820] [2-(1H-吡啶-5-基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]甲醇

[0821]



[0822] 往悬浮在无水THF(40mL)中的2-(1H-吡啶-5-基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-甲酸(1g, 2.96mmol)中加入硼烷-THF络合物(1M,在THF中,18mL,18mmol)。将反应混合物缓慢加热至50℃并保持20分钟,随后在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液间分配。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,得到深色油状物。该油状物经硅胶色谱纯化,用20-100%乙酸乙酯/异己烷洗脱,得到浅白色固体状的所需物质(350mg)。

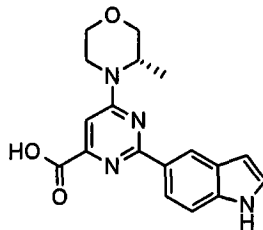
[0823] NMR 谱:

[0824] ¹H NMR(300.132MHz, DMSO-d₆) δ 1.25(3H, d), 3.21(1H, td), 3.51(1H, td), 3.66(1H, dd), 3.79(1H, d), 4.00(1H, dd), 4.20(1H, d), 4.48(2H, d), 4.51-4.57(1H, m), 5.39(1H, t), 6.54(1H, dd), 6.66(1H, s), 7.37(1H, t), 7.42(1H, d), 8.16(1H, dd), 8.60(1H, s), 11.18(1H, s)

[0825] LCMS 谱:MH+325.49,保留时间 1.72,方法:监测碱式法

[0826] 2-(1H-吡啶-5-基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-甲酸

[0827]



[0828] 将2-氯-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-甲酸甲酯(1g, 3.68mmol)、吡啶-5-硼酸(711mg, 4.42mmol)和二氯化双(三苯基膦)合钯(130mg, 0.18mmol)溶解在含

18% DMF 的 DME : 水 : EtOH(7 : 3 : 2) (15mL) 中, 并加入碳酸钠水溶液 (2M, 5mL)。将该反应密封, 在微波反应器中加热至 125℃ 并保持 30 分钟。随后将该反应蒸发并将该混合物溶解在 DMSO : 乙腈 : 水 (7 : 2 : 1) 中, 用盐酸酸化至 pH = 2。通过过滤收集得到的沉淀并干燥, 得到浅黄色固体状的标题化合物 (1.1g)。

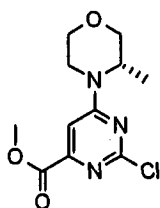
[0829] NMR 谱:

[0830] ^1H NMR (300.132MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, d), 3.14-4.85 (7H, m), 6.57 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.30-7.86 (3H, m), 8.23 (1H, d), 8.70 (1H, s), 11.30 (1H, s)

[0831] LCMS 谱: MH+339.40, 保留时间 1.31, 方法: 监测碱式法

[0832] 2-氯-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-甲酸甲酯

[0833]



[0834] 在冰中将在 DCM(20mL) 中的 2,6-二氯嘧啶-4-甲酸甲酯 (4.4g, 21.25mmol) 冷却, 并滴加 3S-3-甲基吗啉 (2.37g, 23.4mmol) 和 DIPEA (8.15mL, 46.8mmol) 来处理。在 3 小时后, 加入负载在聚合物上的异氰酸酯清除剂树脂 (polymer supported isocyanate scavenger resin) (1g) 并将该混合物搅拌 30 分钟, 随后过滤。将该溶液蒸发, 经快速硅胶色谱纯化, 用 5-20% 甲醇 /DCM 洗脱, 得到白色固体状的所需物质 (5.0g)。

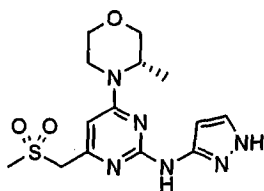
[0835] NMR 谱:

[0836] ^1H NMR (300.132MHz, DMSO- d_6) δ 1.23 (3H, d), 3.16-3.36 (2H, m), 3.45 (1H, td), 3.59 (1H, dd), 3.71 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.93 (1H, dd), 4.33-4.56 (1H, m), 7.28 (1H, s)

[0837] LCMS 谱: MH+272.38, 保留时间 1.52, 方法: 监测碱式法

[0838] 实施例 30: 4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-N-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0839]



[0840] 将 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (1.00g)、1H-吡啶-3-胺 (300mg) 和碳酸钾 (498mg) 溶解在丁腈 (20mL) 中。在回流 (117℃) 下将该混合物加热 24 小时。用乙酸乙酯 (20mL) 稀释该反应, 并用水 (20mL) 洗涤。用乙酸乙酯 (20mL) 萃取所述水, 合并的有机萃取液经硫酸镁干燥并蒸发。粗品经硅胶色谱纯化, 用 0-5% 甲醇 /DCM 洗脱。收集少量的异构体并得到黄色胶状所需物质 (45mg)。

[0841] NMR 谱:

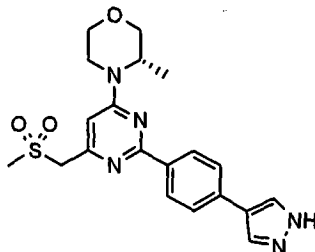
[0842] ^1H NMR (400.13MHz, CDCl_3) δ 1.32-1.37 (3H, m), 1.68 (1H, s), 3.02 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 3.81 (1H, d), 4.02-4.06 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.31 (1H, m), 5.30 (1H, s), 5.51 (1H, d), 5.75 (2H, s),

6.48 (1H, s), 7.48 (1H, d)

[0843] LCMS 谱: MH+353, 保留时间 1.01 分钟, 方法: 监测酸式法

[0844] 实施例 31: 4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]嘧啶

[0845]



[0846] 往 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (210mg, 0.69mmol)、4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑-1-甲酸叔丁酯 (270mg, 0.73mmol)、磷酸三钾 (511mg, 2.4mmol) 在二噁烷中的混合物中鼓泡通入氮气 10 分钟。加入双(三叔丁基膦)合钯(0) (18mg), 将该反应脱气数次, 随后在 80℃ 下加热 16 小时。在冷却后, 用乙酸乙酯萃取该混合物, 用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。粗品经硅胶色谱纯化, 用 60-75% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到白色固体状的所需物质 (71mg)。

[0847] NMR 谱:

[0848] ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (3H, d), 3.22 (2H, s), 3.25-3.30 (2H, m), 3.55 (1H, dd), 3.68 (1H, d), 3.78-3.81 (1H, d), 4.03 (1H, dd), 4.15 (1H, s), 4.50 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.71-7.73 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.30-8.33 (2H, d)

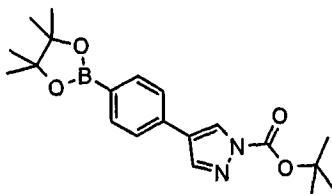
[0849] LCMS 谱: MH+414, 保留时间 1.81 分钟, 监测碱式法。

[0850] 早先描述了 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶的制备。

[0851] 以下描述了 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0852] 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[0853]



[0854] 在 90℃ 下将 4-(4-溴苯基)吡唑-1-甲酸叔丁酯 (1.1g, 3.4mmol)、二硼酸二频哪醇酯 (1.04g, 4.1mmol)、乙酸钾 (1g, 10.2mmol)、二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁合钯(II) 二氯甲烷加合物 (167mg) 在二噁烷 (15mL) 中的混合物加热 5 小时。用水稀释该混合物并萃取至乙酸乙酯中。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化, 用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到所需物质 (835mg)。

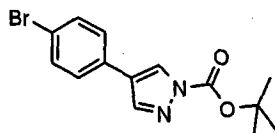
[0855] NMR 谱:

[0856] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (12H, s), 1.61 (9H, s), 7.68 (2H, d), 7.75 (2H, d), 8.30 (1H, s), 8.78 (1H, s).

[0857] LCMS 谱: 未观察到 MH^+ 离子, 保留时间 2.82 分钟, 监测碱式法。

[0858] 4-(4-溴苯基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[0859]



[0860] 在 80°C 下将 4-(4-溴苯基)-1H-吡唑 (800mg, 3.6mmol)、碳酸 (2-甲基丙-2-基) 氧基羰基叔丁酯 (1.18g, 5.38mmol) 和 DMAP (100mg) 在 THF (20mL) 中的混合物加热 3 小时。将该混合物蒸发, 溶解在 DCM 中并经硅胶色谱纯化, 用 40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到所需物质 (960mg)。

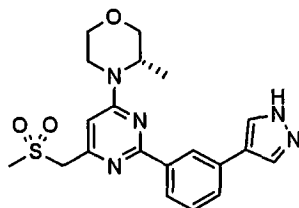
[0861] NMR 谱:

[0862] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO-d_6) δ 1.61 (9H, s), 7.58 (2H, d), 7.70 (2H, s), 8.30 (1H, s), 8.80 (1H, s).

[0863] LCMS 谱 无 MH^+ , 保留时间 2.81 分钟, 监测碱式法。

[0864] 实施例 32: 4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-[3-(1H-吡唑-4-基)苯基]嘧啶

[0865]



[0866] 在 80°C 下, 将 4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑-1-甲酸叔丁酯 (270mg, 0.73mmol)、2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (210mg, 0.69mmol)、磷酸三钾 (511mg, 2.4mmol)、双(三叔丁基膦)合钯(0) (18mg) 在甲苯 (2mL)、乙醇 (4mL) 和水 (2mL) 中的混合物搅拌 16 小时。在冷却后, 用乙酸乙酯萃取该混合物, 用水洗涤, 将有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 70-100% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到所需物质 (116mg)。

[0867] NMR 谱:

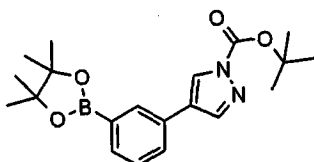
[0868] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO-d_6) δ 1.26-1.28 (3H, d), 3.24 (2H, s), 3.52 (2H, d), 3.55 (1H, dd), 3.66-3.69 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.99-4.03 (1H, dd), 4.20 (1H, s), 4.54 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.48 (1H, dd), 7.72-7.75 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.22 (2H, s), 8.50 (1H, s), 12.99 (1H, s)

[0869] LCMS 谱: MH^+ 414, 保留时间 1.86 分钟, 监测碱式法。

[0870] 以下描述了 4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0871] 4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[0872]



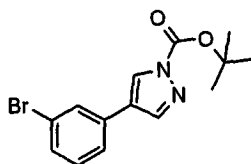
[0873] 在 90℃下,将 4-(3-溴苯基)吡唑-1-甲酸叔丁酯 (1.1g, 3.4mmol)、二硼酸二频哪醇酯 (1.038g, 4mmol)、乙酸钾 (1g, 10.2mmol)、二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁合钯(II)二氯甲烷加合物 (167mg) 在二噁烷 (15mL) 中的混合物加热 5 小时。用水稀释该混合物并萃取至乙酸乙酯中。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化, 用 30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到所需物质 (1.1g)。

[0874] NMR 谱:

[0875] ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (12H, s), 1.62 (9H, s), 7.40 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.70 (1H, s).

[0876] LCMS 谱: 未观察到 MH⁺ 离子, 保留时间 2.89 分钟, 监测碱式法。[0877] 4-(3-溴苯基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[0878]



[0879] 在 80℃下,将 4-(3-溴苯基)-1H-吡唑 (800mg, 3.6mmol)、碳酸 (2-甲基丙-2-基) 氧基羰基叔丁酯 (1.18g, 5.38mmol) 和 DMAP (100mg) 在 THF (20mL) 中的混合物加热 3 小时。将该混合物蒸发, 溶解在 DCM 中, 硅胶色谱纯化, 用 40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到所需物质 (1.1g)。

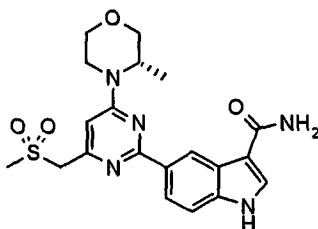
[0880] NMR 谱:

[0881] ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.62 (9H, s), 7.35 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.78 (1H, dd), 8.05 (1, d), 8.35 (1H, s), 8.84 (1H, s).

[0882] LCMS 谱: 未观察到 MH⁺ 离子, 保留时间 2.67 分钟, 监测碱式法。

[0883] 实施例 33: 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0884]



[0885] 在室温下, 往搅拌的 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺 (90mg, 0.2mmol) 在 DCM (8mL) 中的悬浮液中加入三乙胺 (0.064mL, 0.52mmol) 和 HATU (95mg, 0.25mmol)。在 10 分钟后, 加入氨水溶液 (1mL), 将该反应搅拌 45 分钟。该混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸

发。残余物经硅胶色谱纯化,用 0-10% 甲醇 / 乙酸乙酯洗脱,得到的固体用乙醚和己烷的混合物研磨,得到所需物质 (11mg)。

[0886] NMR 谱:

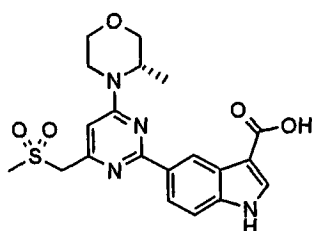
[0887] ^1H NMR (500.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (3H, d), 3.27-3.28 (4H, m), 3.6 (1H, t), 3.69 (1H, d), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.20 (1H, s), 4.49 (1H, s), 4.51 (3H, s), 6.75 (2H, s), 7.48 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.18 (1H, d), 9.20 (1H, s), 11.62 (1H, s).

[0888] LCMS 谱: MH+430, 保留时间 1.45 分钟, 监测碱式法。

[0889] 以下描述了 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-甲酸的制备。

[0890] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-甲酸

[0891]

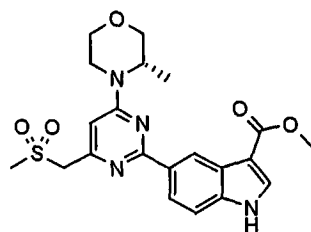


[0892] 在 90 °C 下,将 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-甲酸甲酯 (177mg, 0.4mmol) 在 2M 氢氧化钠溶液 (3mL)、甲醇 (7mL) 和 THF (5mL) 中的混合物加热 4 小时,随后让其在室温下搅拌 16 小时。将有机相真空除去,该混合物用乙酸乙酯洗涤。将水层酸化 (pH = 4-6),用乙酸乙酯萃取该产物。有机相用水洗涤,干燥 (MgSO_4) 并蒸发,得到所需物质 (90mg),其无需进一步纯化使用。

[0893] LCMS 谱: MH+431, 保留时间 0.73 分钟, 监测碱式法。

[0894] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吲哚-3-甲酸甲酯

[0895]



[0896] 在 80 °C 下将 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚-3-甲酸甲酯 (250mg, 0.83mmol)、2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (230mg, 0.75mmol)、磷酸三钾 (560mg)、双(三叔丁基膦)合钯(0) (24mg) 在甲苯 (2mL)、乙醇 (4mL) 和水 (2mL) 中的混合物搅拌 16 小时。在冷却后,用乙酸乙酯萃取该混合物,用水洗涤,将有机相干燥 (MgSO_4),过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化,用 65% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱,得到所需物质 (190mg)。

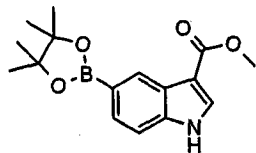
[0897] NMR 谱:

[0898] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, d), 3.25 (4H, d), 3.53 (1H, d), 3.66 (1H,

d), 3.84 (4H, s), 4.03 (1H, d), 4.20 (1H, d), 4.55 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.55 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.25 (1H, d), 9.09 (1H, d), 12.05 (1H, s)

[0899] LCMS 谱: MH+445, 保留时间 1.93 分钟, 监测碱式法。

[0900] 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酸甲酯



[0901] 将 5-溴吡啶-1,3-二甲酸甲基叔丁基酯 (600mg, 1.7mmol)、二硼酸二频哪醇酯 (516mg, 2.3mmol)、乙酸钾 (498mg, 5.1mmol)、二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁合钼(II) 二氯甲烷加合物 (83mg) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物脱气数次并在 90℃ 下加热 14 小时。该反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 50% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到所需物质。

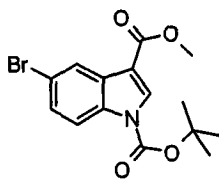
[0902] NMR 谱:

[0903] ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (12H, s), 3.82 (3H, s), 7.46 (1H, d), 7.50 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.43 (1H, s), 12.00 (1H, s)

[0904] LCMS 谱: MH+302, 保留时间 2.23 分钟, 监测碱式法。

[0905] 5-溴吡啶-1,3-二甲酸甲基叔丁基酯

[0906]



[0907] 在 70℃ 下将 5-溴-1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡啶-3-甲酸 (1g, 2.9mmol)、碳酸钾 (609mg, 4.4mmol) 和碘甲烷 (626mg, 4.4mmol) 在 DMF (15mL) 中的混合物加热 1.5 小时。将该混合物冷却, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 15-20% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到白色固体状的所需物质 (600mg)。

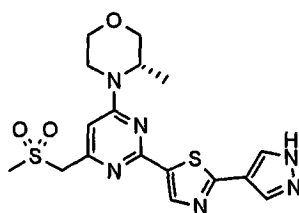
[0908] NMR 谱:

[0909] ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.65 (9H, s), 3.89 (3H, s), 7.58 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.26 (1H, s)

[0910] LCMS 谱: 未观察到 MH⁺ 离子, 保留时间 3.32 分钟, 监测碱式法。

[0911] 实施例 34: 4-[(3S)-3-甲基咪唑-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)-2-[2-(1H-吡啶-4-基)-1,3-噻唑-5-基]嘧啶

[0912]



[0913] 将 2-(2-溴-1,3-噻唑-5-基)-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (150mg, 0.346mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (100mg, 0.515mmol)、2M 碳酸氢钠水溶液 (1mL)、二氯化双(三苯基膦)合钨(II) (20mg) 在 DMF (2mL)、DME (4mL)、水 (1.5mL) 和乙醇 (2mL) 中的混合物脱气数次, 随后在 95℃ 下、氮气气氛中加热。让该反应冷却, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到的固体用乙酸乙酯和己烷的混合物研磨, 得到所需物质 (50mg)。

[0914] NMR 谱:

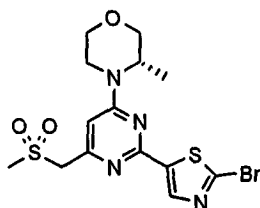
[0915] ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (3H, d), 3.20 (1H, d), 3.28 (3H, s), 3.50 (1H, dd), 3.62 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 4.15 (1H, s), 4.40 (1H, s), 4.50 (2H, s), 6.81 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.46 (1H, s), 13.35 (1H, s).

[0916] LCMS 谱: MH+421, 保留时间 1.59 分钟, 监测碱式法。

[0917] 以下描述了 2-(2-溴-1,3-噻唑-5-基)-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶的制备。

[0918] 2-(2-溴-1,3-噻唑-5-基)-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶

[0919]



[0920] 往溴化铜(I) (282mg, 2mmol) 在乙腈 (8mL) 中的混合物中加入亚硝酸叔丁酯 (0.921mL)。在搅拌 45 分钟后, 加入 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1,3-噻唑-2-胺 (600mg, 1.38mmol)。将该反应搅拌 45 分钟, 随后在 60℃ 下加热 2 小时。让该反应冷却, 将其在乙酸乙酯和水间分配, 将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 50-60% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到的固体用乙醚和己烷的混合物研磨, 得到浅黄色固体状的所需物质 (255mg)。

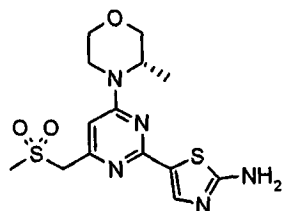
[0921] NMR 谱:

[0922] ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (3H, d), 3.17 (3H, s), 3.23 (1H, d), 3.46-3.51 (1H, dd), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.96-3.99 (1H, d), 4.12 (1H, s), 4.40 (1H, s), 4.49 (2H, s), 6.88 (1H, s), 8.30 (1H).

[0923] LCMS 谱: MH+435, 保留时间 2.11 分钟, 监测碱式法。

[0924] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1,3-噻唑-2-胺

[0925]



[0926] 在室温下,将N-[5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1,3-噻唑-2-基]-N-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]氨基甲酸叔丁酯(1.7g, 2.9mmol)和TFA(8mL)在DCM(15mL)中的溶液搅拌16小时。将溶剂减压除去,用氨水溶液使残余物呈碱性。产物用乙酸乙酯萃取,有机相经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到白色固体状的所需物质(1g)。

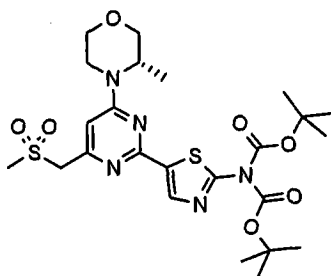
[0927] NMR谱:

[0928] ^1H NMR(400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.16-1.22(3H, m), 3.13-3.18(1H, m), 3.19(3H, s), 3.43-3.50(1H, m), 3.60-3.63(1H, m), 3.75(1H, d), 3.94-3.97(1H, dd), 4.04(1H, d), 4.37(1H, s), 4.40(2H, s), 5.75(1H, s), 6.64(1H, s), 7.40(2H, s), 7.73(1H, s)

[0929] LCMS谱:MH+370,保留时间1.38分钟,监测碱式法。

[0930] N-[5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1,3-噻唑-2-基]-N-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]氨基甲酸叔丁酯

[0931]



[0932] 在105℃,氮气下,将N-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-N-(5-三丁基甲锡烷基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3g,5.1mmol)、2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶(1g,3.2mmol)和四(三苯基膦)合钯(50mg)在甲苯(10mL)中的混合物加热2小时。该混合物经硅胶色谱纯化,得到所需物质(1.7g)。

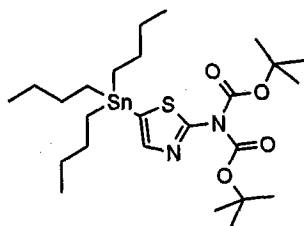
[0933] NMR谱:

[0934] ^1H NMR(400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.20(3H, d), 1.53(9H, s), 3.18(3H, s), 3.55(1H, t), 3.62(1H, d), 3.75(1H, d), 3.98(1H, d), 4.10(1H, s), 3.90(1H, s), 3.98(2H, s), 6.80(1H, s), 8.18(1H, s)

[0935] LCMS谱:MH+570,保留时间2.89分钟,监测碱式法。

[0936] N-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-N-(5-三丁基甲锡烷基-1,3-噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0937]



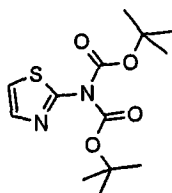
[0938] 在 0℃ 下, 往在 THF (480mL) 中的二异丙基胺 (6.7mL, 0.48mol) 中加入正丁基锂 (1.6M, 在己烷中, 30mL, 0.48mol)。在 -78℃ 下, 将该混合物搅拌 30 分钟, 随后冷却至 -78℃。加入 N-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-N-(1,3-噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (12g, 0.05mol) 并将溶液搅拌 30 分钟。加入氯化三丁基锡 (16.3mL) 并将该溶液搅拌 30 分钟, 随后让其升至室温。用饱和氯化铵水溶液 (20mL) 淬灭该反应, 用乙酸乙酯萃取该产物。有机层经硫酸钠干燥, 真空浓缩, 随后经硅胶色谱纯化, 用 5-15% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到澄清油状的所需物质 (9g)。

[0939] NMR 谱:

[0940] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.49 (18H, s), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, d)

[0941] N-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-N-(1,3-噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0942]



[0943] 在回流下将 2-氨基噻唑 (5g, 0.05mol)、碳酸 (2-甲基丙-2-基)氧基羰基叔丁酯 (27.8g, 0.15mol) 和 DMAP (100mg) 在 THF (100mL) 中的溶液搅拌过夜。让该混合物冷却并真空浓缩。残余物经硅胶色谱纯化, 用 8% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到白色固体状的所需物质 (12g)。

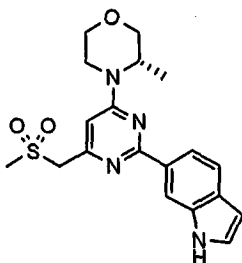
[0944] NMR 谱:

[0945] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.49 (18H, s), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, d)

[0946] LCMS 谱: MH-299, 保留时间 2.6 分钟, 监测碱式法。

[0947] 实施例 35: 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶

[0948]



[0949] 将 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (350mg, 1.15mmol)、1H-吡啶-6-基硼酸 (277mg, 1.72mmol)、2M 碳酸氢钠水溶液 (1.5mL)、二氯化双(三苯基膦)合钯 (II) (45mg) 在 DMF (2mL)、DME (4mL)、水 (2mL) 和乙醇 (2mL) 中的混合物

脱气数次,随后在 95℃下、氮气气氛下加热。让该反应冷却,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯洗脱,随后得到的固体用乙酸乙酯和己烷的混合物研磨,得到灰白色固体状的所需物质 (390mg)。

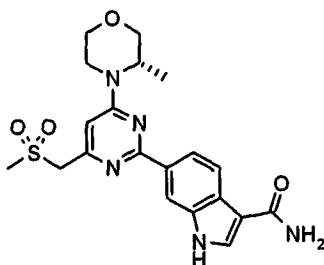
[0950] NMR 谱:

[0951] ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (3H, d), 3.18-3.28 (4H, m), 3.51 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.52 (3H, s), 6.48 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.45 (1H, s), 11.30 (1H, s).

[0952] LCMS 谱: MH+387, 保留时间 (2.12 分钟, 监测碱式法)。

[0953] 实施例 36: 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-甲酰胺

[0954]



[0955] 在室温下,将 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-甲腈 (43mg, 0.10mmol) 在 30%过氧化氢溶液 (2mL)、氨水 (1.5mL) 和乙醇 (2mL) 中的悬浮液搅拌 7 小时。该反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥 (MgSO₄),过滤,蒸发,残余物用乙醚和己烷的混合物研磨,得到黄色固体状的所需物质 (27mg)。

[0956] NMR 谱:

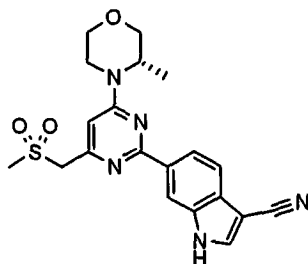
[0957] ¹H NMR (500.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (3H, d), 3.19 (3H, s), 3.30 (1H, dd), 3.40 (1H, t), 3.55 (1H, dd), 3.70 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.99 (1H, d), 4.18 (1H, d), 4.45 (2H, s), 4.53 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.72 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.12 (2H, s), 8.43 (1H, s), 9.80 (1H, s), 11.40 (1H, s).

[0958] LCMS 谱: MH+430, 保留时间 1.46 分钟, 监测碱式法。

[0959] 以下描述了 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-甲腈的制备。

[0960] 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-3-甲腈

[0961]



[0962] 将 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡

啉 (200mg, 0.52mmol) 在无水乙腈 (15mL) 中的悬浮液升温直至所有物质溶解。将该反应冷却至 0℃ 并加入氯磺酰基异氰酸酯 (0.045mL), 随后加入无水 DMF (3mL)。在 3.5 小时后, 将该混合物萃取至乙酸乙酯中, 有机相用水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 70% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到所需物质 (45mg), 为乳膏状固体。

[0963] LCMS 谱:

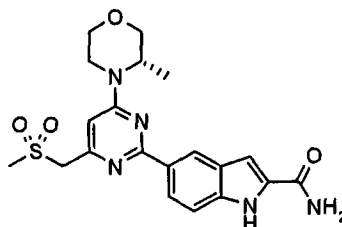
[0964] ^1H NMR (500.13MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t), 3.15 (3H, s), 3.30 (1H, dd), 3.58 (1H, dd), 3.70 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.18 (1H, d), 4.47 (2H, s), 4.53 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.68 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.55 (1H, s), 12.0 (1H, s).

[0965] LCMS 谱: MH+412, 保留时间 2.01 分钟, 监测碱式法。

[0966] 早先描述了 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶的制备。

[0967] 实施例 37: 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

[0968]



[0969] 在室温下往搅拌的 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酸 (210mg, 0.48mmol) 在 DCM (10mL) 中的悬浮液中加入三乙胺 (0.1mL, 0.73mmol) 和 HATU (222mg, 0.58mmol)。在 10 分钟后, 加入氨水溶液 (2mL) 并将该反应搅拌 45 分钟。该混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 将有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 0-5% 甲醇 / 乙酸乙酯洗脱, 随后得到的固体用乙醚和己烷的混合物研磨, 得到所需物质 (85mg)。

[0970] NMR 谱:

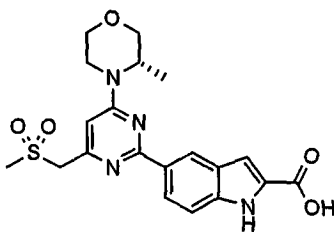
[0971] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (3H, d), 3.24-3.26 (3H, m), 3.55 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.5 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.65 (1H, s), 11.70 (1H, s).

[0972] LCMS 谱: MH+430, 保留时间 1.59 分钟, 监测碱式法。

[0973] 以下描述了 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酸的制备。

[0974] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酸

[0975]



[0976] 将 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-甲酸乙酯 (390mg, 0.85mmol) 在 2M 氢氧化钠水溶液 (3mL) 和甲醇 (10mL) 中的混合物回流 4 小时。将有机相真空除去, 该混合物用 2M 盐酸调节至 pH = 5。该混合物用 DCM 萃取, 将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残余物用乙醚和己烷的混合物研磨, 得到所需物质 (210mg), 为乳膏状固体。

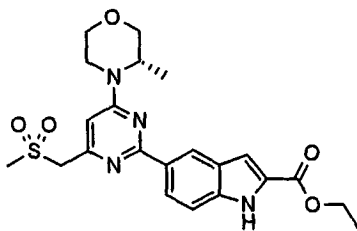
[0977] NMR 谱:

[0978] ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (3H, d), 3.22 (3H, s), 3.38 (1H, t), 3.50 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 4.51 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.45 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.65 (1H, s), 11.

[0979] LCMS 谱: MH+431, 保留时间 0.79 分钟, 监测碱式法。

[0980] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[0981]



[0982] 在室温下, 将 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]吲哚-1,2-二甲酸乙基叔丁基酯 (600mg, 1.07mmol) 在 TFA (6mL) 和 DCM (20mL) 中的溶液搅拌 2 小时。将该混合物真空浓缩, 残余物用氨水碱化。该混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残余物用乙醚研磨并过滤, 得到浅黄色固体状的所需物质 (450mg)。

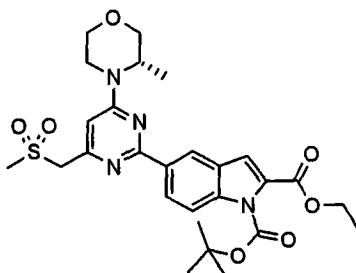
[0983] NMR 谱:

[0984] ¹H NMR (400.13MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (3H, d), 1.36 (1H, t), 3.23 (3H, s), 3.55 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.89 (1H, s), 4.0 (1H, dd), 4.21 (1H, s), 4.38 (2H, q), 4.52 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.52 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.71 (1H, s).

[0985] LCMS 谱: MH+459, 保留时间 2.26 分钟, 监测碱式法。

[0986] 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]吲哚-1,2-二甲酸乙基叔丁基酯

[0987]

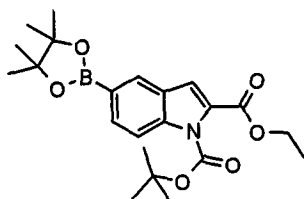


[0988] 在 80℃ 下, 将 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶-1,2-二甲酸乙基叔丁基酯 (1.2g, 2.9mmol)、2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基) 嘧啶 (450mg, 1.45mmol)、磷酸三钾 (1g, 4.7mmol) 和双(三叔丁基膦) 合钯(0) (50mg) 在甲苯 (5mL)、乙醇 (10mL) 和水 (5mL) 中的混合物搅拌 16 小时。在冷却后, 该混合物用乙酸乙酯萃取, 用水洗涤, 将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 50-70% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到受 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基) 嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酸乙酯污染的所需物质 (600mg)。粗制混合物无需进一步纯化使用。

[0989] LCMS 谱: MH⁺559, 保留时间 2.91 分钟, 监测碱式法。

[0990] 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶-1,2-二甲酸乙基叔丁基酯

[0991]

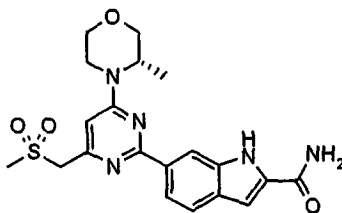


[0992] 将 5-氯吡啶-1,2-二甲酸乙基叔丁基酯 (1.45g, 4.5mmol)、二硼酸二频哪醇酯 (1.4g, 5.5mmol)、三环己基膦 (93mg, 0.33mmol)、双(二苯亚甲基丙酮) 合钯 (80mg) 和乙酸钾 (684mg, 6.97mmol) 在二噁烷 (30mL) 中的混合物脱气数次, 随后在 90℃ 下加热 16 小时。让该混合物冷却, 用水稀释并萃取至乙酸乙酯中。有机相用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 15% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到浅黄色固体状的所需物质 (1.2g)。

[0993] LCMS 谱: 未观察到 MH⁺ 离子, 保留时间 2.53 分钟, 监测碱式法。

[0994] 实施例 38: 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基) 嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

[0995]



[0996] 在室温下往搅拌的 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基) 嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酸 (195mg, 0.43mmol) 在 DCM (10mL) 中的悬浮液中加入三乙胺

(0.095mL, 0.68mmol) 和 HATU (205mg, 0.54mmol)。在 10 分钟后, 加入氨水溶液 (2mL) 并将该反应搅拌 45 分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤该混合物, 将有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 0-10% 甲醇 / 乙酸乙酯洗脱, 得到黄色固体状的所需物质 (10mg)。

[0997] NMR 谱:

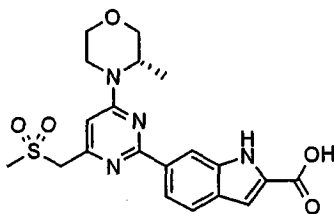
[0998] ^1H NMR (500.13MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28 (3H, d), 3.27 (4H, m), 3.55 (1H, dd), 3.68 (1H, s), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.19 (1H, s), 4.52 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.48 (1H, s), 11.65 (1H, s).

[0999] LCMS 谱: MH+430, 保留时间 1.72 分钟, 监测碱式法。

[1000] 以下描述了 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酸的制备。

[1001] 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酸

[1002]



[1003] 将 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酸乙酯 (480mg, 1mmol) 在 2M 氢氧化钠水溶液 (3mL) 和甲醇 (15mL) 中的混合物回流 4 小时。将有机相真空除去, 该混合物用 2M 盐酸调节至 pH = 5。用 DCM 萃取该混合物, 将有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。残余物用乙醚和己烷的混合物研磨, 得到所需物质 (200mg), 为乳膏状固体。

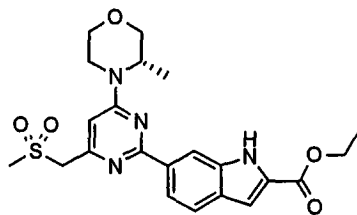
[1004] NMR 谱:

[1005] ^1H NMR (400.13MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (3H, d), 3.26 (4H, s), 3.52 (1H, dd), 3.69 (1H, d), 3.79 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.52 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.62 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.52 (1H, s), 11.40 (1H, s).

[1006] LCMS 谱: MH+431, 保留时间 0.91 分钟, 监测碱式法。

[1007] 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

[1008]



[1009] 在室温下将 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]-1H-吡啶-2-二甲酸乙基叔丁基酯 (800mg, 1.43mmol) 在 TFA (4mL) 和 DCM (10mL) 中的溶液搅拌 2 小时。将该混合物真空浓缩, 残余物用氨水碱化。用乙酸乙酯萃取该混合物并将有

机相干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。残余物用乙醚研磨并过滤, 得到白色固体状的所需物质 (480mg)。

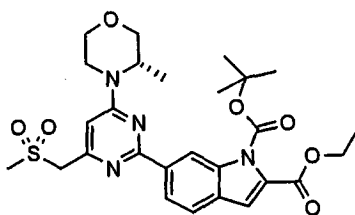
[1010] NMR 谱:

[1011] ^1H NMR (400.13MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28 (3H, d), 1.35 (3H, t), 3.25 (3H, s), 3.55 (1H, dd), 3.70 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.48 (1H, q), 4.55 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.72 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.55 (1H, s), 12.00 (1H, s).

[1012] LCMS 谱: MH+459, 保留时间 2.39 分钟, 监测碱式法。

[1013] 6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]吡啶-1,2-二甲酸乙基叔丁基酯

[1014]



[1015] 在 80°C 下, 将 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1,2-二甲酸乙基叔丁基酯 (918mg, 2.2mmol)、2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (450mg, 1.45mmol)、磷酸三钾 (1.1g, 5.1mmol) 和双(三叔丁基膦)合钯(0) (50mg) 在甲苯 (5mL)、乙醇 (10mL) 和水 (5mL) 的混合物搅拌 16 小时。在冷却后, 用乙酸乙酯萃取该混合物, 用水洗涤, 将有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 50-70% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到白色固体状的所需物质 (800mg)。

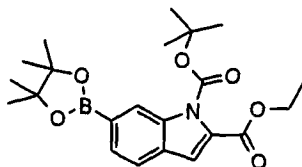
[1016] NMR 谱:

[1017] ^1H NMR (400.13MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (3H, d), 1.32 (3H, t), 1.63 (9H, s), 3.28 (3H, s), 3.52 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.88 (1H, s), 4.0 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.35 (1H, q), 4.52 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.80 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.98 (1H, s).

[1018] LCMS 谱: MH+559, 保留时间 2.97 分钟, 监测碱式法。

[1019] 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1,2-二甲酸乙基叔丁基酯

[1020]



[1021] 将 6-溴吡啶-1,2-二甲酸乙基叔丁基酯 (3g, 8.1mmol)、二硼酸二频哪醇酯 (2.48g, 0.97mmol)、乙酸钾 (3.2g, 0.032mol) 和二氯化 1,1'-二(二苯基膦)二茂铁合钯(II)二氯甲烷加合物 (200mg) 在二噁烷 (25mL) 中的混合物脱气数次, 随后在 90°C 下加热 16 小时。让该混合物冷却, 用水稀释并萃取至乙酸乙酯中。有机相用水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 15% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到无色胶状的所需物质 (2.17g)。

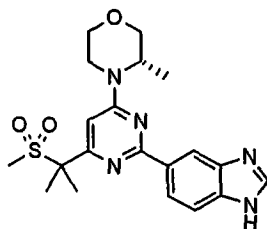
[1022] NMR 谱:

[1023] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (15H, s), 1.57 (9H, s), 4.33 (2H, q), 7.28 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.89 (1H, s).

[1024] LCMS 谱; 未观察到 MH⁺ 离子, 保留时间 2.78 分钟, 监测碱式法。

[1025] 实施例 39: 5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-苯并咪唑

[1026]



[1027] 往 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯 (464mg, 1.34mmol)、2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶 (250mg, 0.75mmol)、碳酸钠 (397mg, 3.75mmol)、四(三苯基膦)合钯 (50mg) 在 DME (4mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物中鼓泡通入氮气 15 分钟, 随后在 90℃ 下加热 16 小时。将该混合物真空浓缩并溶解在 DCM 中。加入 TFA (6mL) 并将该混合物在 40℃ 下加热 30 分钟, 随后将其真空浓缩并在 DCM 和 2M 盐酸间分配。水层用氨碱化并用 DCM 萃取。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发, 得到所需物质 (280mg), 为乳膏状固体。

[1028] NMR 谱:

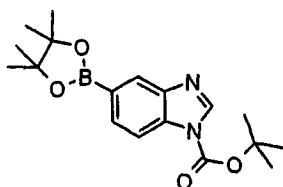
[1029] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (3H, d), 1.78 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.52 (1H, dd), 3.68 (1H, d), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.25 (1H, d), 4.65 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.30 (2H, s), 8.62 (1H, s), 12.55 (1H, s).

[1030] LCMS 谱; MH⁺416, 保留时间 1.84 分钟, 监测碱式法。

[1031] 以下描述了 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1032] 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯

[1033]

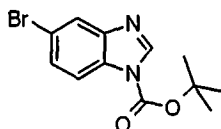


[1034] 将 5-溴苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯 (2.5g, 8.5mmol)、二硼酸二频哪醇酯 (2.56g, 10.07mmol)、乙酸钾 (3.3g, 33.67mmol) 和二氯化 1,1'-二(二苯基膦)二茂铁合钯 (II) 二氯甲烷加合物 (200mg) 在二噁烷 (25mL) 中的混合物脱气数次, 随后在 80℃ 下加热 16 小时。将该混合物蒸发并溶于 DCM 中, 过滤, 滤液经硅胶色谱纯化, 用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到浅黄色胶状的所需物质 (2.65g)。

[1035] LCMS 谱; M(-BOC)H+245, 保留时间 1.90 分钟, 监测碱式法。

[1036] 5-溴苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯

[1037]



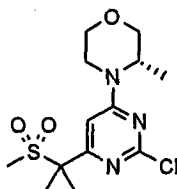
[1038] 在回流下将 5-溴-1H-苯并咪唑 (2g, 10.1mmol)、碳酸 (2-甲基丙-2-基) 氧基羰基叔丁酯 (3.3g, 15.1mmol) 和 DMAP (200mg) 在 THF (30mL) 中的溶液加热 16 小时。让该反应冷却, 用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化, 用 20% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到为异构体混合物的所需物质 (2.5g)。该物质无需进一步纯化使用。

[1039] LCMS 谱: 未观察到 MH^+ 离子, 保留时间 2.67 分钟, 监测碱式法。

[1040] 以下描述了 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基) 嘧啶的制备。

[1041] 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基) 嘧啶

[1042]



[1043] 将 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (2.1g, 6.87mmol) 溶解在 DMF (20mL) 中并将该反应冷却至 -5°C 。往该反应中加入叔丁醇钠 (650mg, 6.87mmol), 随后加入碘甲烷 (0.4mL, 6.87mmol), 保持 -5°C 的温度。随后加入另一当量的叔丁醇钠 (650mg, 6.87mmol) 和碘甲烷 (0.4mL, 6.87mmol) 并在 -5°C 下将该反应搅拌 1 小时, 随后在室温下搅拌 4 小时。加入 DCM (20mL), 该反应用 2M 盐酸水溶液 (20mL) 洗涤。有机相经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。粗制固体经硅胶色谱纯化, 用 0-50% 乙酸乙酯 / DCM 洗脱, 得到所需物质 (2.2g)。

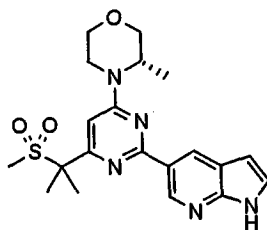
[1044] NMR 谱:

[1045] ^1H NMR (400.13MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.21 (d, 3H), 1.68 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 6.86 (s, 1H)

[1046] LCMS 谱: MH^+ 334, 保留时间 1.85 分钟, 5 分钟监测碱式法。

[1047] 实施例 40: 3-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-5,7-二氮杂二环[4.3.0]壬-1,3,5,8-四烯

[1048]



[1049] 在 90°C 下, 将 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)

嘧啶 (150mg, 0.45mmol)、5,7-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-1,3,5,8-四烯-3-基硼酸 (130mg, 0.81mmol)、碳酸钠 (238mg, 2.2mmol) 和四 (三苯基膦) 合钨 (50mg) 在 DME (4mL) 和水 (0.6mL) 的混合物加热 4 小时。让该反应冷却, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。残余物经碱式制备型 HPLC 纯化, 得到所需物质 (148mg)。

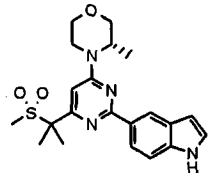
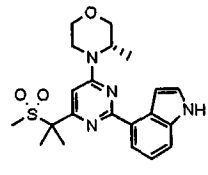
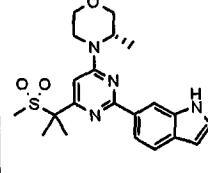
[1050] NMR 谱:

[1051] ^1H NMR (400.13MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (3H, d), 1.80 (6H, s), 3.03 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.58 (1H, d), 6.80 (1H, s), 7.55-7.70 (2H, m), 8.87 (1H, s), 9.25 (1H, s), 11.85 (1H, s).

[1052] LCMS 谱: MH+416, 保留时间 1.94 分钟, 监测碱式法。

[1053] 采用类似的方法制备以下化合物。

[1054]

实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间 (分钟)
41		5-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-吲哚	415	2.24
42		4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-吲哚	415	2.14
43		6-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶-2-基]-1H-吲哚	415	2.32

[1055] 实施例 41:

[1056] ^1H NMR (400.13MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (3H, d), 1.75 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.22 (1H, dd), 3.52 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.28 (1H, d), 4.65 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.42 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.62 (1H, s), 11.20 (1H, s).

[1057] 实施例 42:

[1058] ^1H NMR (400.13MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28 (3H, d), 1.80 (6H, s), 3.0 (3H, s), 3.25 (1H, dd), 3.52 (1H, dd), 3.68 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.01 (1H, d), 4.25 (1H, d), 4.65 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.18 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.12 (1H, s), 11.20 (1H, s).

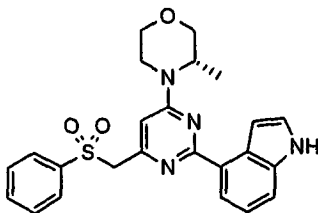
[1059] 实施例 43:

[1060] ^1H NMR (400.13MHz DMSO- d_6) δ 1.25 (3H, d), 1.79 (6H, s), 3.08 (3H, s), 3.20-3.30 (4H, m), 3.52 (1H, dd), 3.69 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.02 (1H, d), 4.25 (1H, d), 4.64 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.61 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.47 (1H, s), 11.25 (1H, s).

[1061] 早先描述了 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(2-甲基磺酰基丙-2-基)嘧啶的制备。

[1062] 实施例 44: 4-[4-(苯磺酰基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-吲哚

[1063]



[1064] 往 4-(苯磺酰基甲基)-2-氯-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶 (200mg, 0.54mmol) 在乙醇中的溶液中加入甲苯 (1mL)、水 (1mL)、1H-吲哚-4-基硼酸 (219mg, 1.36mmol)、正磷酸三钾 (404mg, 1.90mmol) 和双(三叔丁基膦)合钯 (16.74mg, 0.03mmol)。将该反应脱气,随后用氮气吹扫并在 80°C 下加热 2 小时。

[1065] 将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯 (10mL) 稀释,用水 (5mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。粗品经快速硅胶色谱纯化,在 DCM 中的 0 至 10% (3.5M 氨/甲醇) 梯度洗脱,得到灰白色固体状的所需物质 (130mg)。

[1066] NMR 谱:

[1067] ^1H NMR (400.132MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, d), 3.22 (1H, m), 3.50 (1H, t), 3.66 (1H, m), 3.79 (1H, d), 4.00 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.39 (1H, s), 4.75 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.14 (1H, s), 7.36 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.61 (2H, t), 7.71 (2H, t), 7.85 (2H, d), 11.15 (1H, s)

[1068] LCMS 谱: MH+449, 保留时间 1.96 分钟

[1069] 采用类似的方法由合适的硼酸或硼酸酯制备以下化合物。

[1070]

实施例	结构	名称	LCM SMH +	保留时间 (分钟)
45		5-[4-(苯磺酰基甲 基)-6-[(3S)-3-甲基咪 啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-咪 唑	449	2.23
46		3-[4-(苯磺酰基甲 基)-6-[(3S)-3-甲基咪 啉-4-基]嘧啶-2-基]-5,7-二 氮杂二环[4.3.0]壬 -1,3,5,8-四烯	450	1.97
47		6-[4-(苯磺酰基甲 基)-6-[(3S)-3-甲基咪 啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-咪 唑	449	2.20
48		5-[4-(苯磺酰基甲 基)-6-[(3S)-3-甲基咪 啉-4-基]嘧啶-2-基]-1H-苯 并咪唑	450	1.71

[1071] 实施例 45：

[1072] ^1H NMR (400.132MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (3H, d), 3.22 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, m), 4.13 (1H, d), 4.40 (1H, s), 4.72 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.64 (2H, t), 7.79 (2H, m), 7.85 (2H, d), 8.15 (1H, s), 11.17 (1H, s)

[1073] 实施例 46：

[1074] ^1H NMR (400.132MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (3H, d), 3.26 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, m), 4.15 (1H, d), 4.42 (1H, s), 4.74 (2H, s), 6.52 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.64 (2H, t), 7.77 (1H, m), 7.85 (2H, m), 8.36 (1H, d), 8.82 (1H, d), 11.76 (1H, s)

[1075] 实施例 47：

[1076] ^1H NMR (400.132MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, d), 3.19 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.65 (1H,

m), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, m), 4.11 (1H, d), 4.38 (1H, s), 4.72 (2H, s), 6.45 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.44 (1H, t), 7.48 (2H, d), 7.64 (1H, t), 7.71 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.84 (2H, m), 8.14 (1H, s), 11.19 (1H, s)

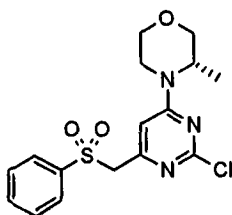
[1077] 实施例 48:

[1078] ^1H NMR (400.132MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, d), 3.20 (1H, m), 3.50 (1H, t), 3.65 (1H, d), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, d), 4.12 (1H, d), 4.40 (1H, s), 4.73 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.63 (3H, m), 7.75 (1H, m), 7.87 (3H, m), 8.25 (2H, m), 12.51 (1H, s)

[1079] 以下描述了 4-(苯磺酰基甲基)-2-氯-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶的制备。

[1080] 4-(苯磺酰基甲基)-2-氯-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶

[1081]



[1082] 将 4-(苯磺酰基甲基)-2,6-二氯-嘧啶 (2.8g, 9.24mmol) 溶解在 DCM (20mL) 中并在 -5°C 下搅拌 (在氮气下)。加入三乙胺 (1.42mL, 10.17mmol), 得到澄清棕色溶液。将 (3S)-3-甲基吗啉 (935mg, 9.24mmol) 溶解在 DCM 中并以保持反应低于 -5°C 进行滴加。随后除去冷浴, 在室温下将反应混合物搅拌 1 小时。随后用水 (50mL) 洗涤反应混合物, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。粗品经硅胶色谱纯化, 用 0-50% 乙酸乙酯/DCM 洗脱, 得到白色固体状的所需物质 (2.6g)。

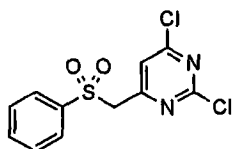
[1083] NMR 谱:

[1084] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 1.15 (d, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.80 (m, 2H)

[1085] LCMS 谱: MH+368, 保留时间 1.95 分钟, 5 分钟监测碱式法。

[1086] 4-(苯磺酰基甲基)-2,6-二氯-嘧啶

[1087]



[1088] 往磷酰氯 (100mL) 中加入 6-(苯磺酰基甲基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (13.3g, 49mmol) 并将该混合物加热至回流并保持 16 小时。随后将该反应冷却至室温, 真空除去过量的磷酰氯。将残余物与甲苯 (2x100mL) 共沸并溶解在 DCM 中。随后将该混合物缓慢倾在冰 (1L) 上并搅拌 20 分钟, 随后用 DCM (3x500mL) 萃取。将萃取物合并, 经硫酸镁干燥, 随后真空浓缩, 得到棕色固体状的所需物质 (12g)。该物质无需进一步纯化使用。

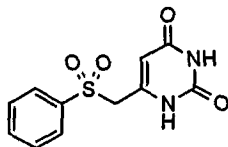
[1089] NMR 谱:

[1090] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 4.97 (s, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (m, 3H)

[1091] LCMS 谱: M-H 301, 保留时间 2.08 分钟, 5 分钟监测碱式法。

[1092] 6-(苯磺酰基甲基)-1H- 嘧啶 -2,4- 二酮

[1093]



[1094] 将 6-(氯甲基)-1H- 嘧啶 -2,4- 二酮 (8g, 50mmol) 溶解在 DMF (200mL) 中并加入苯亚磺酸钠 (9.8g, 60mmol)。将该反应加热至 125℃ 并保持 2 小时, 随后让其冷却, 将该悬浮液过滤并真空浓缩, 得到黄色固体。粗品用水 (100mL) 洗涤, 过滤, 随后用乙腈研磨, 得到所需物质 (13.2g), 为固体状乳膏。该物质无需进一步纯化使用。

[1095] NMR 谱:

[1096] ^1H NMR (400.13MHz, DMSO- d_6) δ 4.46 (s, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.87 (m, 3H), 10.85 (s, 1H), 11.11 (s, 1H)