



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101796048 A

(43) 申请公布日 2010.08.04

(21) 申请号 200880106095.8

代理人 马崇德 付磊

(22) 申请日 2008.07.08

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 413/04 (2006.01)

60/948541 2007.07.09 US

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/5377 (2006.01)

2010.03.08

A61P 35/00 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/050547 2008.07.08

(87) PCT申请的公布数据

W02009/007749 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

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

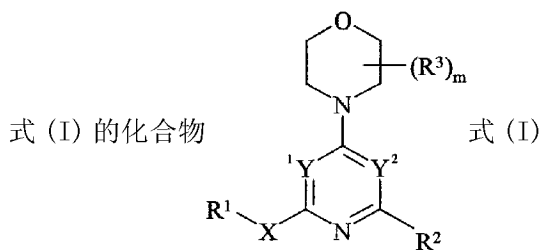
司 72001

权利要求书 6 页 说明书 91 页

(54) 发明名称

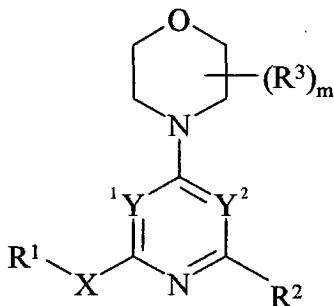
用于治疗增殖病症的三取代的嘧啶衍生物

(57) 摘要



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, 例如治疗增殖疾病, 例如癌, 尤其是治疗 mTOR 激酶和 / 或一或多种 PI3K 酶介导的疾病。

## 1. 式 (I) 的化合物



式 (I)

或其可药用盐 ; 其中

m 是 0、1、2、3 或 4 ;

<sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 独立地是 N 或 CR<sup>8</sup>, 条件是, <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 之一是 N, 另一个是 CR<sup>8</sup> ;

X 是选自下列的连接基 :

-CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>, -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>CR<sup>5</sup> = CR<sup>4</sup>-, -C ≡ C-, -C ≡ CCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>C ≡ C-, -NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -OCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -SCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>- 和 -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>- ;

R<sup>1</sup> 是选自下列的基团 : 氢, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, R<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -SOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>9</sup>COCONR<sup>10</sup>R<sup>15</sup> 和 -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> ;

R<sup>2</sup> 是选自下列的基团 : C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环和杂环基, 该基团被 -NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup> 取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, -R<sup>11</sup>, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -SOR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -COR<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 和 -NR<sup>11</sup>COCONR<sup>12</sup>R<sup>16</sup> ;

当存在时, 每个 R<sup>3</sup> 独立地选自卤素, 氰基, 硝基, -R<sup>13</sup>, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>13</sup>, -SOR<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>13</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> 和 -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> ;

R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 独立地是氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基 ;

或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们相连接的原子一起形成 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 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基 ;

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立地选自氢, 卤素, 氰基, 硝基和 C<sub>1-6</sub> 烷基 ;

R<sup>8</sup> 选自氢, 卤素, 氰基和 C<sub>1-6</sub> 烷基 ;

R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 独立地是氢或选自下列的基团 : C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环

基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{17}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{18}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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

用作治疗增殖疾病的药物。

2. 按照权利要求 1 的式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中  $^1Y$  是 CH, 和  $Y^2$  是 N。

3. 按照权利要求 1 或 2 的式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中

X 是  $-S(O)_2CH_2-$ ,  $-S(O)_2CH(CH_3)-$  或  $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ ; 和

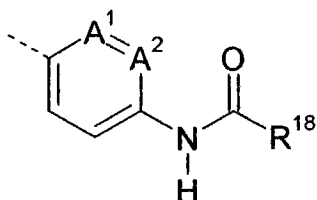
$R^1$  是选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 环丙基, 环戊基, 环己基, 苯基, 苄基, 苯乙基, 吡啶基, 吡啶基乙基, 呋喃基甲基, 噻吩基甲基, 噻唑基甲基, 噻二唑基甲基和吡嗪基乙基, 该基团任选被 1 或 2 个选自下列的取代基团取代: 氨基, 卤素, 氰基, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-CONH_2$  和  $-CONHCH_3$ 。

4. 按照权利要求 3 的式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中

X 是  $-S(O)_2CH_2-$ ,  $-S(O)_2CH(CH_3)-$  或  $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ ; 和

$R^1$  是选自下列的基团: 甲基, 异丙基, 环丙基, 环己基,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$ , 苯基, 4-氟苯基, 2-氯苯基, 2-三氟甲基苯基, 2-甲氧基苯基, 2-甲基苯基, 4-乙酰胺基苯基, 4-氨基苯基, 吡啶-4-基, 吡啶-2-基, 2-氧代吡咯烷-3-基, 噻唑-2-基, 4-甲基噻唑-2-基和 3-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基。

5. 按照权利要求 1 至 4 的任一项的式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中  $R^2$  是



其中  $A^1$  和  $A^2$  选自 CH 或 N, 条件是, 至少一个  $A^1$  或  $A^2$  是 CH。

6. 按照权利要求 5 的式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中  $A^1$  和  $A^2$  是 CH。

7. 按照权利要求 5 或 6 的式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 环丙基, 环丙基乙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 苯基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 二氢吡喃基, 噻唑基, 噻二唑基, 噻吩基, 咪唑基甲基, 咪唑基乙基, 呋喃基甲基, 呋喃基乙基, 吗啉基甲基, 嘧啶基甲基, 异噁唑基, 吡唑基, 吡咯烷基, 吡咯烷基甲基, 吡啶基和嘧啶基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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。

8. 按照权利要求 5 或 6 的式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 1- 氰基环丙 -1- 基, 环丙 -1- 基甲酰胺,  $-CH_2$  (环丙基),  $-CH_2CH_2$  (环丙基),

$-CH_2OH$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2CH_2CN$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH(CH_3)OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2NHCOCCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NHCOCCH_3$ ,  $-CH(CH_3)NHCOCCH_3$ ,  $-CH_2SO_2CH_3$ ,  $-CH_2NMe_2$ ,  $-C(CH_3)_2CONH_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CH_2CH_2NMe_2$ ,  $-CH(CH_3)CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,

苯基, 咪唑 -4- 基, 4- 甲基苯基, 4- 氯苯基, 4- 三氟甲基苯基, 4- 氟苯基, 4- 甲氧基苯基, 3, 4- 二氟苯基, 噻唑 -5- 基, 噻吩 -2- 基,  $-CH_2$  (咪唑 -4- 基),  $-CH_2$  (咪唑 -2- 基),  $-CH_2$  (咪唑 -3- 基),  $-CH_2CH_2$  (咪唑 -4- 基),  $-CH_2CH_2$  (呋喃 -2- 基),  $-CH_2$  (吗啉 -4- 基),  $-CH_2$  (嘧啶 -2- 基),  $-CH_2$  (呋喃 -2- 基), 呋喃 -2- 基, 四氢呋喃 -3- 基, 四氢吡喃 -4- 基, 二氢吡喃 -3- 基, 1, 2- 二甲基吡咯 -5- 基, 异噁唑基 -5- 基, 异噁唑基 -3- 基, 6- 氧代 -1H- 吡啶 -2- 基, 5- 甲基异噁唑 -3- 基, 1- 甲基吡唑 -4- 基, 3- 甲基吡唑 -1- 基, 1, 3- 二甲基吡唑 -5- 基, 6- 甲氧基吡啶 -3- 基, 5- 氟吡啶 -2- 基, 嘧啶 -2- 基, 2- 甲基吡啶 -5- 基, 2- 氰基吡啶 -5- 基, 噻二唑 -4- 基, 5- 氧代吡咯烷 -2- 基,  $-CH_2$  (2- 氧代吡咯烷 -1- 基),  $-CH_2$  (3- 甲基吡唑 -1- 基), 吡啶 -3- 基和 1H- 吡啶 -3- 基。

9. 按照权利要求 1 的式 (I) 化合物或其可药用盐, 选自下列中的任何一个:

N-[2-(羟甲基)-4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

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

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

- N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]苯甲酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]环丁甲酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丁酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]氨基甲酰基甲基]乙酰胺,  
2-乙酰氨基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,  
2-甲基磺酰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-1H-咪唑-4-甲酰胺,  
2-甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,  
3-甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丁酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]呋喃-2-甲酰胺,  
2-甲氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,  
3-甲氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,  
3-乙氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,  
4,4,4-三氟-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丁酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]环丙酰胺,  
2-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,  
2-二甲基氨基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,  
3-(2-呋喃基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡啶-3-甲酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]草酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-5-氧代-吡咯烷-2-甲酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]氧杂环戊烷-3-甲酰胺,  
N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-1,2-噁唑-5-甲酰胺,  
6-甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡啶-3-甲

酰胺,

6-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡啶-3-甲酰胺,

2-咪唑-1-基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

1,5-二甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡咯-2-甲酰胺,

3-环丙基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

N'-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺,

N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]氧杂环己烷-4-甲酰胺,

3-乙酰氨基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,

2,5-二甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡唑-3-甲酰胺,

N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-5,6-二氢-4H-吡喃-3-甲酰胺,

3-(1H-咪唑-4-基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

2-(2-呋喃基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酰胺,

N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-2-嘧啶-2-基-乙酰胺,

2,2-二甲基-N'-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙二酰胺,

N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-2-吗啉-4-基-乙酰胺,

2-(3-甲基吡唑-1-基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

(2R)-2-甲氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

3,3,3-三氟-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

2,2-二氟-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]噻二唑-4-甲酰胺,

1-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]环丙烷-1-甲酰胺,

3-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,  
N-[4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,和

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

或其可药用盐。

10. 按照权利要求1至9的任一项的式(I)化合物或其可药用盐,在增殖疾病的治疗中用作药物。

11. 权利要求1至9的任一项所定义的式(I)化合物或其可药用盐在制备用以治疗增殖疾病药物中的用途。

12. 权利要求1至9的任一项所定义的式(I)化合物或其可药用盐在温血动物例如人中产生抗增殖效果的用途。

13. 权利要求1至9的任一项所定义的式(I)化合物或其可药用盐在药物制备中的用途,该药物在温血动物例如人中用于产生抗增殖效果。

14. 在需要所述治疗的温血动物例如人中产生抗增殖效果的方法,该方法包括给予所述动物有效量的权利要求1至9的任一项所定义的式(I)化合物或其可药用盐。

15. 在需要所述治疗的温血动物例如人中治疗癌症、炎性疾病、梗阻性呼吸道疾病、免疫疾病或心血管疾病的方法,该方法包括给予有效量的权利要求1至9的任一项所定义的式(I)化合物或其可药用盐。

16. 一种药物组合物,其包含权利要求1至9的任一项所定义的式(I)化合物或其可药用盐与可药用稀释剂或载体结合。

17. 权利要求1至9的任一项所定义的式(I)化合物或其可药用盐用作药物。

## 用于治疗增殖病症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,例如治疗增殖疾病,例如癌,尤其是治疗 mTOR 激酶和 / 或一或多种 PI3K 酶介导的疾病。

[0002] 现在人们已经充分了解到,致癌基因和肿瘤抑制基因的失调有助于恶性肿瘤的形成,例如,通过提高细胞增殖或提高细胞存活率。还已知的是,PI3K/mTOR 家族介导的信号路径在许多细胞过程(包括增殖和存活)中具有核心作用,和这些路径的失调是广谱人类癌症及其它疾病的成因。

[0003] 大环内脂类抗菌素雷帕霉素(西罗莫司(Sirolimus))的温血动物靶向是酶 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 不具有可检测的脂质激酶活性,但反而起到丝氨酸-苏氨酸激酶的作用。对 mTOR 信号的许多认识是基于使用雷帕霉素。雷帕霉素首先与 12kDa 亲免疫素 FK506- 结合蛋白(FKBP12) 结合,并且这种复合物抑制 mTOR 信号(Tee 和 Blenis, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2005, 16, 29-37)。mTOR 蛋白由催化激酶区域(FKBP12- 雷帕霉素接合(FRB) 区域)、假定的阻遏子区域(接近 C- 末端,并且在 N- 末端具有至多 20 个连续重复 HEAT 基元)以及 FRAP-ATM-TRRAP(FAT) 和 FATC- 末端区域组成(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剂,并且显示具有调节许多细胞功能的作用,包括转译、转录、mRNA 循环、蛋白质稳定性、肌动蛋白细胞骨架重组和自噬(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(例如氨基酸和葡糖)的信号进行整合,以调节细胞生长。mTOR 激酶是通过 PI3K-Akt 路径、由生长因子活化的。在哺乳动物细胞中,mTOR 激酶的最好地表征的功能是通过两个路径来调节转译,也就是核糖体 S6K1 的活化,以提高 mRNAs(携带 5' - 端部寡嘧啶区域(TOP))的转译和抑制 4E-BP1,从而允许 CAP- 依赖性 mRNA 转译。

[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 mTOR 作为胞内靶向的特异性)进行抑制,探究了 mTOR 的生理学和病理作用。然而,最新数据提出,雷帕霉素对 mTOR 信号功能显示出可变的抑制作用,并且认为,直接抑制 mTOR 激酶区域可以显示比雷帕霉素所获得的抗癌活性明显更广泛的抗癌活性(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的抑制剂,以便更彻底的了解 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 的路径上游例如 PI3K 路径,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 等人, *Nature Genetics*, 2005, 37, 19-24)。例如,在不同的人类肿瘤中突变的 PI3K 路径的组分包括生长因子受体的活化突变和 PI3K 和 Akt 的扩增和 / 或超表达。

[0007] 此外有证据说明内皮细胞增殖也取决于 mTOR 信号。内皮细胞增殖是由

PI3K-Akt-mTOR 信号路径的血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 活化所刺激的 (Dancey, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2005, 14, 313-328)。此外,通过对缺氧诱导的因子-1  $\alpha$  (HIF-1  $\alpha$ ) 的表达的影响,认为 mTOR 激酶信号可部分地控制 VEGF 合成 (Hudson 等人, Molecular and Cellular Biology, 2002, 22, 7004-7014)。因此,肿瘤血管生成以两种方式取决于 mTOR 激酶信号:通过肿瘤和基质细胞的 VEGF 的缺氧诱导的合成,和通过内皮增殖和存活(通过 PI3K-Akt-mTOR 信号)的 VEGF 激励。

[0008] 这些发现揭示 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,包括实体肿瘤例如癌和肉瘤,和血癌和淋巴的恶性肿瘤。尤其是, mTOR 激酶的抑制剂应该具有治疗学价值,可用于治疗例如乳癌,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,骨骼癌,膀胱癌,头和颈癌,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,和血癌(包括 ALL 和 CML),多重骨髓癌和淋巴瘤。

[0009] 除了致肿瘤性之外,有证据说明, mTOR 激酶在一系列错构瘤综合症中起一定作用。最近的研究表明,肿瘤抑制蛋白例如 TSC1、TSC2、PTEN 和 LKB1 可强烈地控制 mTOR 激酶信号。这些肿瘤抑制蛋白的丧失可导致大量错构瘤病症,这是由于 mTOR 激酶信号增加 (Tee 和 Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37)。与 mTOR 激酶的调节异常已经建立分子联系的综合症包括:黑斑息肉综合征 (PJS), Cowden 疾病, Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合症 (BRRS), Proteus 综合症, Lhermitte-Duclos 疾病和结节性硬化症 (TSC) (Inoki 等人, Nature Genetics, 2005, 37, 19-24)。具有这些综合症的患者在许多器官中特异性地形成良性错构肿瘤。

[0010] 最新的研究已经显示了 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,通过抑制抗原诱导的 T 细胞增殖、B 细胞和抗体产生,雷帕霉素是有效的免疫抑制剂 (Sehgal, Transplantation Proceedings, 2003, 35, 7S-14S) 并由此 mTOR 激酶抑制剂也是有用的免疫抑制剂。抑制 mTOR 的激酶活性也可有效用于预防再狭窄,在血管系统疾病的治疗中,即在对治疗血管疾病中引入支架的响应中产生血管系统中的不希望有的正常细胞增殖的控制 (Morice 等人, New England Journal of Medicine, 2002, 346, 1773-1780)。此外,雷帕霉素类似物(依维莫司)可以降低心脏异源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,这作为心力衰竭的主要危险因素在临床上是很重要的,并且是心肌细胞的细胞尺寸增加的结果 (Tee & Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37)。由此,除了癌之外,预计 mTOR 激酶抑制剂具有预防和治疗多种疾病的价值。

[0011] 同样相信,许多这些吗啉代嘧啶衍生物针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 (PI3Ks) 是普遍存在的脂质激酶,其可在细胞表面受体的下游和在构成的胞内膜中作为信号转换器和蛋白质运输路径。所有的 PI3Ks 是具有脂质激酶活性的双重特异性酶,其可在 3- 羟基位置将磷酸肌醇磷酸化,并且具有较少表征的蛋白激酶活性。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)P<sub>3</sub>], 磷脂酰肌醇 3,4- 二磷酸 [PI(3,4)P<sub>2</sub>] 和磷脂酰肌醇 3- 一磷酸酯 [PI(3)P]) 在各种信号转

导途径中构成第二信使,包括对细胞增殖、粘附、存活、细胞骨架重排和囊泡通行不可少的那些途径。在所有细胞中,结构性地存在PI(3)P,并且它的水平不会随着激动剂的激励而显著地变化。相反,在大部分细胞中,名义上不存在PI(3,4)P<sub>2</sub>和PI(3,4,5)P<sub>3</sub>,但它们可在激动剂的激励下快速地聚集。

[0013] PI3K-产生的3-磷酸肌醇第二信使的下游效应是通过包含3-磷酸肌醇连接区域(例如普列克底物蛋白同源(PH)区域和最近确定的FYVE和phox区域)的靶分子所介导的。

[0014] 对于PI3K较好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PI3K活性。

[0015] 依照其生理学底物特异性,可以将PI3K脂质激酶家族分为三类(Vanhaesebroeck等人, Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267)。III类PI3K酶单独将PI磷酸化。相反,II类PI3K酶将PI和PI4-磷酸酯[PI(4)P]磷酸化。尽管认为只有PI(4,5)P<sub>2</sub>是生理学的细胞基质,类别I PI3K酶将PI、PI(4)P和PI 4,5-二磷酸酯[PI(4,5)P<sub>2</sub>]磷酸化。PI(4,5)P<sub>2</sub>的磷酸化产生脂质第二信使PI(3,4,5)P<sub>3</sub>。脂质激酶超级家族的更远的相关成员是IV类激酶,例如mTOR(上面讨论到的),和DNA-依赖性激酶(其将蛋白基质内的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化)。大部分研究和了解的PI3K脂质激酶是类别I PI3K酶。

[0016] I类PI3Ks是由p110催化亚单位和调节亚单位组成的杂二聚体。基于调节方和调节机理,将该家族进一步分为Ia类和Ib类酶。Ia类酶包含与五个独特的调节亚单位(p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$ 和p55 $\gamma$ )二聚的三个独特的催化亚单位(p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ 和p110 $\delta$ ),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。在对受体酪氨酸激酶的生长因子激励的响应中,通过其调节亚单位SH<sub>2</sub>区域与活化受体或接头蛋白例如IRS-1的具体磷酸基酪氨酸残基的相互作用,通常将Ia类PI3Ks活化。在所有的细胞类型中结构性地表达p110 $\alpha$ 和p110 $\beta$ ,而p110 $\delta$ 表达更局限于白细胞种群和一些上皮细胞。相反,单个的Ib类酶包含与p101调节亚单位相互作用的p110 $\gamma$ 催化亚单位。此外,在对G蛋白偶联受体系统(GPCRs)的响应中,类别Ib酶被活化,并且它的表达似乎限于白细胞和心肌细胞。

[0017] 现在有相当多的证据表明,在多种人类癌症中,Ia类PI3K酶可直接或间接地有助于致肿瘤(Vivanco和Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501)。例如,在一些肿瘤中,p110 $\alpha$ 亚单元得到扩增,例如卵巢肿瘤(Shayesteh等人, Nature Genetics, 1999, 21, 99-102)和宫颈肿瘤(Ma等人, Oncogene, 2000, 19, 2739-2744)。近年来,在p110 $\alpha$ 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,例如结肠直肠区域和乳房和肺的那些肿瘤(Samuels等人, Science, 2004, 304, 554)。在癌症例如卵巢和结肠癌中,也确定了p85 $\alpha$ 调节亚单位中的肿瘤相关的突变(Philp等人, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429)。除了直接影响之外,人们相信,类别Ia PI3Ks的活化有助于在信号路径上游出现的肿瘤发生的状况,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非依赖性活化(Vara等人, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204)。这种上游信号路径的例子包括各种肿瘤中受体酪氨酸激酶erbB2的过度表达,导致PI3K所介导路径的活化(Harari等人, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114)和ras肿瘤基因的过度表达(Kauffmann-Zeh等人, Nature, 1997, 385, 544-548)。此外,Ia类PI3Ks可以间接地有助于

致肿瘤性（由各种下游信号活动所引起）。例如，通过 PI3K 所介导的 PI(3,4,5)P<sub>3</sub> 的生成的失调，PTEN 肿瘤抑制磷酸酶（其催化 PI(3,4,5)P<sub>3</sub> 转化回来为 PI(4,5)P<sub>2</sub>）的效果的丧失与很大范围的肿瘤有关（Simpson 和 Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, 264, 29-41）。此外，人们认为，其它 PI3K 所介导信号活动的效果的增加，将有助于各种癌症，例如通过 Akt 的活化（Nicholson 和 Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, 14, 381-395）。

[0018] 除了在肿瘤细胞中介导增殖和存活信号中的作用之外，有证据说明，Ia 类 PI3K 酶在肿瘤相关的基质细胞中有助于致肿瘤性。例如，已经知道，在对前生成血管因子例如 VEGF 的响应中，PI3K 信号在介导内皮细胞的生成血管活动中起重要作用（Abid 等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294-300）。因为类别 I PI3K 酶还涉及活动性和迁移（Sawyer, *Expert Opinion Investig. Drugs*, 2004, 13, 1-19），通过抑制肿瘤细胞侵入和转移病变，PI3K 酶抑制剂应该提供治疗益处。此外，I 类 PI3K 酶在有助于炎性细胞的前肿瘤发生效果的免疫细胞调节中起重要作用（Coussens 和 Werb, *Nature*, 2002, 420, 860-867）。

[0019] 这些发现表示，I 类 PI3K 酶的药理学抑制剂对多种疾病的治疗具有医疗价值，包括各种癌症疾病，包括实体肿瘤例如癌和肉瘤，和血癌和淋巴的恶性肿瘤。尤其是，I 类 PI3K 酶的抑制剂应该具有治疗学价值，可用于治疗例如乳癌，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，骨骼癌，膀胱癌，头和颈癌，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，和血癌（包括 ALL 和 CML），多重骨髓癌和淋巴瘤。

[0020] PI3K  $\gamma$ （类别 Ib PI3K）是被 GPCRs 活化的，这在缺乏酶的小鼠中最后得到了证明。由此，在对各种趋化性物质（例如 IL-8, C5a, fMLP 和 MIP-1a）激励的响应中，衍生自缺乏 PI3K  $\gamma$  的动物的嗜中性白细胞和巨噬细胞不能产生 PI(3,4,5)P<sub>3</sub>，而通过蛋白质酪氨酸激酶偶合受体至类别 IaPI3Ks 的信号是完好的（Hirsch 等人, *Science*, 2000, 287(5455), 1049-1053; Li 等人, *Science*, 2002, 287(5455), 1046-1049; Sasaki 等人, *Science* 2002, 287(5455), 1040-1046）。此外，在无 PI3K 细胞中，PI(3,4,5)P<sub>3</sub> 介导的 PKB 的磷酸化不是由这些 GPCR 配体起始的。结合在一起，结果表明，至少在休息的造血细胞中，PI3K  $\gamma$  是被 GPCRs 体内活化的唯一的 PI3K 异构型。当对得自鼠骨髓的嗜中性白细胞和得自野生 PI3K  $\gamma^{-/-}$  小鼠的腹膜巨噬细胞进行体外试验时，在趋化作用和粘附试验中观察到降低的（但不是完全消除的）性能。然而，这被转换为 IL-8 驱动嗜中性白细胞渗透到组织中的急剧削弱（Hirsch 等人, *Science*, 2000, 287(5455), 1049-1053.）。最新的数据提出，PI3K  $\gamma$  与路径寻找过程有关，而与机械力的产生（用于活动性）无关，因为在缺乏 PI3K  $\gamma$  的细胞中的无规迁移没有削弱（Hannigan 等人, *Proc. Nat. Acad. of Sciences of U. S. A.*, 2002, 99(6), 3603-8）。联系 PI3K  $\gamma$  与呼吸系统疾病的数据表明，PI3K  $\gamma$  在调节内毒素诱导的肺渗透和导致急性肺损伤的嗜中性白细胞活化方面具有核心作用（Yum 等人, *J. Immunology*, 2001, 167(11), 6601-8）。尽管 PI3K  $\gamma$  在白血球中高度表达，但它的丧失似乎不妨碍造血，并且无 PI3K  $\gamma$  的小鼠能生长发育和能繁殖的事实暗示这种 PI3K 异构型可作为潜在的药物靶标。对于击昏小鼠的研究也证实，PI3K  $\gamma$  是柱状细胞活化的必要的增强剂（Laffargue 等人, *Immunity*, 2002, 16(3), 441-451）。

[0021] 由此，除了致肿瘤性之外，有证据说明，I 类 PI3K 酶在其它疾病中起一定作用

(Wymann 等人, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376)。在免疫系统的细胞中, Ia 类 PI3K 酶和单纯的 Ib 类酶具有重要的作用 (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319) 由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  $\gamma$  和 PI3K  $\delta$  的小鼠是能生长发育的, 但具有减弱的炎性和过敏应答 (Ali 等人, Nature, 2004, 431 (7011), 1007-11)。通过抗炎症效果或直接影响心肌细胞, 抑制 PI3K 也可用于治疗心血管疾病 (Prasad 等人, Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212)。由此, 除了癌症之外, 期望 I 类 PI3K 酶的抑制剂具有预防和治疗多种疾病的价值。

[0022] 已经鉴别了抑制 PI3Ks 和磷脂酰肌醇 (PI) 激酶相关的激酶 (PI3KKs) 的一些化合物, 包括渥曼青霉素和栎精衍生物 LY294002。这些化合物是适当的 PI3Ks 和 PI3KKs 特异性抑制剂 (相对于其它激酶), 但它们缺乏效能, 并且在 PI3K 家族内显示很少的选择性。

[0023] 相应地, 合乎需要的是, 提供进一步有效的 mTOR 和 / 或 PI3K 抑制剂, 用于治疗癌症、炎性或梗阻性呼吸道疾病、免疫或心血管疾病。

[0024] 吗啉代嘧啶衍生物和 PI3K 抑制剂是本领域已知的。

[0025] 国际专利申请 WO 2004/048365 公开了具有 PI3K 酶抑制活性且可有效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, 就它们的芳氨基和杂芳基氨基取代基而论, 其不同于本发明的化合物。WO 2004/048365 没有公开具有本发明的 -XR<sup>1</sup> 取代基的化合物。在欧洲专利申请 1 277 738 中也公开了用于治疗癌症的 PI3K 活性的抑制剂, 其提及 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, 而不是单环的嘧啶衍生物。

[0026] WO2007/080382、WO2008/023180 和 WO2008/023159 公开了具有 mTOR 和 / 或 PI3K 酶抑制活性, 并且可有效用于治疗癌症的化合物。WO2007/080382、WO2008/023180 和 WO2008/023159 没有公开包含酰胺取代基的化合物。

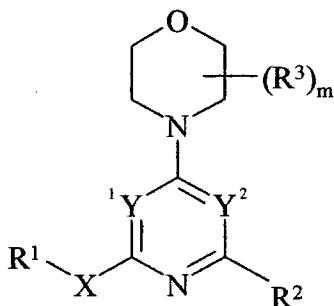
[0027] 在化学文摘数据库上已经登记了许多化合物, 例如 4-吗啉-4-基-6-(苯基磺酰基甲基)-2-吡啶-4-基-嘧啶和 4-{6-[(苯磺酰)甲基]-2-吡啶-2-基嘧啶-4-基}吗啉, 但没有指明可应用性, 并且没有提出这些化合物具有 mTOR 和 / 或 PI3K 抑制活性或有用的治疗性能。

[0028] 意外地, 我们发现某些吗啉代嘧啶衍生物具有有用的治疗性能。不希望被理论束缚, 人们相信, 该衍生物的治疗用途源自于它们针对 mTOR 激酶和 / 或一或多种 PI3K 酶 (例如 Ia 类酶和 / 或 Ib 类酶) 的抑制活性。因为 PI3K/mTOR 家族介导的信号路径在许多细胞过程 (包括增殖和存活) 中具有核心作用, 和因为这些路径的失调是广谱人类癌症及其它疾病的成因, 因此人们期望该衍生物具有治疗用途。尤其是, 人们期望该衍生物具有抗增殖和 / 或凋亡性能, 这是指它们可用于治疗增殖疾病, 例如癌症。本发明的化合物也可以有效用于抑制无控的细胞增殖, 这种无控的细胞增殖源于各种非恶性病, 例如炎性疾病、梗阻性的呼吸道疾病、免疫疾病或心血管疾病。

[0029] 通常, 本发明的化合物针对 mTOR 激酶具有有效的抑制活性, 但该化合物针对一或多种 PI3K 酶 (例如 Ia 类酶和 / 或 Ib 类酶) 也可以具有有效的抑制活性。

[0030] 按照本发明的一个方面, 提供了式 (I) 的化合物

[0031]



[0032] 式 (I)

[0033] 或其可药用盐 ; 其中

[0034] m 是 0、1、2、3 或 4 ;

[0035] <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 独立地是 N 或 CR<sup>8</sup>, 条件是, <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 之一是 N, 另一个是 CR<sup>8</sup> ;

[0036] X 是选自下列的连接基 :

[0037] -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>-, -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>CR<sup>5</sup> = CR<sup>4</sup>-, -C ≡ C-, -C ≡ CCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>C ≡ C-, -NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -OCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -SCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>- 和 -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>- ;

[0038] R<sup>1</sup> 是选自下列的基团 : 氢, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, R<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -SOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>9</sup>COCONR<sup>10</sup>R<sup>15</sup> 和 -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> ;

[0039] R<sup>2</sup> 是选自下列的基团 : C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环和杂环基, 该基团被 -NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup> 取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, -R<sup>11</sup>, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -SOR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -COR<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-NR<sup>11</sup>COCONR<sup>12</sup>R<sup>16</sup> ;

[0040] 当存在时, 每个 R<sup>3</sup> 独立地选自卤素, 氰基, 硝基, -R<sup>13</sup>, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>13</sup>, -SOR<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>13</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> 和 -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> ;

[0041] R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 独立地是氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基 ;

[0042] 或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们相连接的原子一起形成 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 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基 ;

[0043] R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立地选自氢, 卤素, 氰基, 硝基和 C<sub>1-6</sub> 烷基 ;

[0044] R<sup>8</sup> 选自氢, 卤素, 氰基和 C<sub>1-6</sub> 烷基 ;

[0045] R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 独立地是氢或选自下列的基团 : C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基,

C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基;

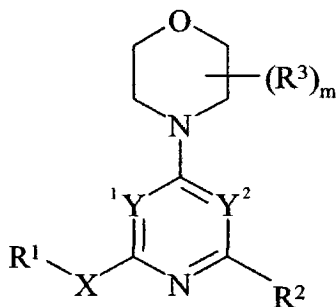
[0046] R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> 和 R<sup>17</sup> 独立地是氢或选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基;

[0047] R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 和 R<sup>18</sup> 独立地是氢或选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基

[0048] 用作治疗增殖疾病的药物。

[0049] 按照本发明的另一个方面, 提供了式 (I) 的化合物

[0050]



[0051] 式 (I)

[0052] 或其可药用盐; 其中

[0053] m 是 0、1、2、3 或 4;

[0054] <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 独立地是 N 或 CR<sup>8</sup>, 条件是, <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 之一是 N, 另一个是 CR<sup>8</sup>;

[0055] X 是选自下列的连接基:

[0056] -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>-, -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>CR<sup>5</sup> = CR<sup>4</sup>-, -C ≡ C-, -C ≡ CCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>C ≡ C-, -NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -OCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -SCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>- 和 -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>-;

[0057] R<sup>1</sup> 是选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和

杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 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  $-NR^9SO_2R^{10}$ ;

[0058] 或  $X-R^1$  是  $-CR^6R^7OH$ ;

[0059]  $R^2$  是选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环和杂环基, 该基团被  $-NR^{17}COR^{18}$  取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代: 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  $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$ ;

[0060] 当存在时, 每个  $R^3$  独立地选自卤素, 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  $-NR^{13}SO_2R^{14}$ ;

[0061]  $R^4$  和  $R^5$  独立地是氢或  $C_{1-6}$  烷基;

[0062] 或  $R^1$  和  $R^4$  与它们相连接的原子一起形成 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 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

[0063]  $R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢, 卤素, 氰基, 硝基和  $C_{1-6}$  烷基;

[0064]  $R^8$  选自氢, 卤素, 氰基和  $C_{1-6}$  烷基;

[0065]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

[0066]  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{17}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

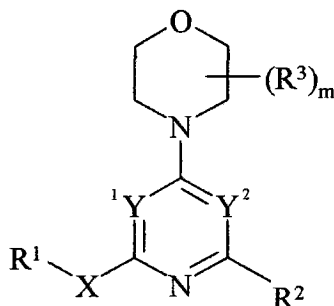
[0067]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{18}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $C_{1-6}$  烷基, 羟基  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  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<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基

[0068] 用作治疗增殖疾病的药物。

[0069] 按照本发明的另一个方面, 提供了式 (I) 的化合物

[0070]



[0071] 式 (I)

[0072] 或其可药用盐; 其中

[0073] m 是 0、1、2、3 或 4;

[0074] <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 独立地是 N 或 CR<sup>8</sup>, 条件是, <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 之一是 N, 另一个是 CR<sup>8</sup>;

[0075] X 是选自下列的连接基:

[0076] -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>-, -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>CR<sup>5</sup> = CR<sup>4</sup>-, -C ≡ C-, -C ≡ CCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>C ≡ C-, -NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -OCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -SCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>- 和 -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>-;

[0077] R<sup>1</sup> 是选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, R<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -SOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>9</sup>COCONR<sup>10</sup>R<sup>15</sup> 和 -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

[0078] 或 X-R<sup>1</sup> 是 -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>OH;

[0079] R<sup>2</sup> 是选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环和杂环基, 该基团被 -NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup> 取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, -R<sup>11</sup>, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -SOR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -COR<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 和 -NR<sup>11</sup>COCONR<sup>12</sup>R<sup>16</sup>;

[0080] 当存在时, 每个 R<sup>3</sup> 独立地选自卤素, 氰基, 硝基, -R<sup>13</sup>, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>13</sup>, -SOR<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>13</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> 和 -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>;

[0081] R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 独立地是氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基;

[0082] 或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们相连接的原子一起形成 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 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 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;

[0083]  $R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢, 卤素, 氰基, 硝基和  $C_{1-6}$  烷基;

[0084]  $R^8$  选自氢, 卤素, 氰基和  $C_{1-6}$  烷基;

[0085]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

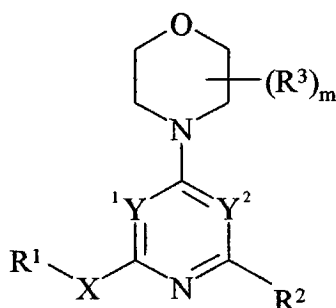
[0086]  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{17}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $C_{1-6}$  烷基, 羟基  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  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;

[0087]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{18}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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] 用作治疗增殖疾病的药物。

[0089] 按照本发明的另一个方面, 提供了式 (I) 的化合物

[0090]



[0091] 式 (I)

[0092] 或其可药用盐; 其中

[0093]  $m$  是 0、1、2、3 或 4;

[0094]  $Y^1$  和  $Y^2$  独立地是 N 或  $CR^8$ , 条件是,  $Y^1$  和  $Y^2$  之一是 N, 另一个是  $CR^8$ ;

[0095] X 是选自下列的连接基：

[0096]  $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5-$ ,  $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^5 = \text{CR}^4-$ ,  $-\text{C} \equiv \text{C}-$ ,  $-\text{C} \equiv \text{CCR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{C} \equiv \text{C}-$ ,  $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4-$  和  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$ ；

[0097]  $\text{R}^1$  是选自下列的基团：氢， $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{2-6}$  烯基， $\text{C}_{2-6}$  炔基，碳环，碳环  $\text{C}_{1-6}$  烷基，杂环基和杂环基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基， $-\text{R}^9$ ， $-\text{OR}^9$ ， $-\text{SR}^9$ ， $-\text{SOR}^9$ ， $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ， $-\text{COR}^9$ ， $-\text{CO}_2\text{R}^9$ ， $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ， $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ， $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ ， $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ， $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}\text{R}^{15}$ ， $-\text{NR}^9\text{COCONR}^{10}\text{R}^{15}$  和  $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ；

[0098]  $\text{R}^2$  是选自下列的基团： $\text{C}_{1-6}$  烷基，碳环和杂环基，该基团被  $-\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$  取代，并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代：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  $-\text{NR}^{11}\text{COCONR}^{12}\text{R}^{16}$ ；

[0099] 当存在时，每个  $\text{R}^3$  独立地选自卤素，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  $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ；

[0100]  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  独立地是氢或  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

[0101] 或  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^4$  与它们相连接的原子一起形成 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 代替，并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基，羟基，氧代， $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨磺酰基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨基甲酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基；

[0102]  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  独立地选自氢，卤素，氰基，硝基和  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

[0103]  $\text{R}^8$  选自氢，卤素，氰基和  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

[0104]  $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  独立地是氢或选自下列的基团： $\text{C}_{1-6}$  烷基，碳环，碳环  $\text{C}_{1-6}$  烷基，杂环基和杂环基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基，羟基， $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨磺酰基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨基甲酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基；

[0105]  $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$  和  $\text{R}^{17}$  独立地是氢或选自下列的基团： $\text{C}_{1-6}$  烷基，碳环，碳环  $\text{C}_{1-6}$  烷基，杂环基和杂环基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基，羟基， $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨基甲酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基；

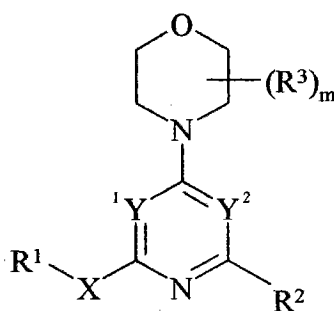
二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基 ;

[0106] R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 和 R<sup>18</sup> 独立地是氢或选自下列的基团 :C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基

[0107] 用于制造用于治疗增殖疾病的药物。

[0108] 按照本发明的另一个方面, 提供了式 (I) 的化合物

[0109]



[0110] 式 (I)

[0111] 或其可药用盐 ; 其中

[0112] m 是 0、1、2、3 或 4 ;

[0113] <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 独立地是 N 或 CR<sup>8</sup>, 条件是, <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 之一是 N, 另一个是 CR<sup>8</sup> ;

[0114] X 是选自下列的连接基 :

[0115] -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>-, -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>CR<sup>5</sup> = CR<sup>4</sup>-, -C ≡ C-, -C ≡ CCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>C ≡ C-, -NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -OCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -SCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>- 和 -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>- ;

[0116] R<sup>1</sup> 是选自下列的基团 :C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, -R<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -SOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>9</sup>COCONR<sup>10</sup>R<sup>15</sup> 和 -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> ;

[0117] 或 X-R<sup>1</sup> 是 -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>OH ;

[0118] R<sup>2</sup> 是选自下列的基团 :C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环和杂环基, 该基团被 -NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup> 取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, -R<sup>11</sup>, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -SOR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -COR<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 和 -NR<sup>11</sup>COCONR<sup>12</sup>R<sup>16</sup> ;

[0119] 当存在时, 每个 R<sup>3</sup> 独立地选自卤素, 氰基, 硝基, -R<sup>13</sup>, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>13</sup>, -SOR<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>13</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> 和 -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> ;

[0120] R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 独立地是氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基 ;

[0121] 或  $R^1$  和  $R^4$  与它们相连接的原子一起形成 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 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

[0122]  $R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢, 卤素, 氰基, 硝基和  $C_{1-6}$  烷基;

[0123]  $R^8$  选自氢, 卤素, 氰基和  $C_{1-6}$  烷基;

[0124]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

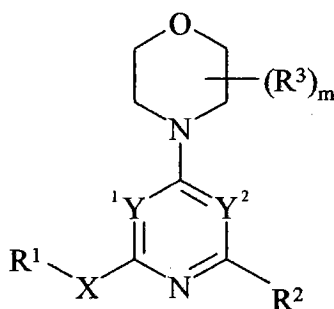
[0125]  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{17}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $C_{1-6}$  烷基, 羟基  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  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;

[0126]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{18}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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] 用于制造用于治疗增殖疾病的药物。

[0128] 按照本发明的另一个方面, 提供了式 (I) 的化合物

[0129]



[0130] 式 (I)

[0131] 或可药用盐 ; 其中

[0132]  $m$  是 0、1、2、3 或 4 ;

[0133]  $^1Y$  和  $Y^2$  独立地是 N 或  $CR^8$ , 条件是,  $^1Y$  和  $Y^2$  之一是 N, 另一个是  $CR^8$  ;

[0134]  $X$  是选自下列的连接基 :

[0135]  $-CR^4 = CR^5-$ ,  $-CR^4 = CR^5CR^6R^7-$ ,  $-CR^6R^7CR^5 = CR^4-$ ,  $-C \equiv C-$ ,  $-C \equiv CCR^6R^7-$ ,  $-CR^6R^7C \equiv C-$ ,  $-NR^4CR^6R^7-$ ,  $-OCR^6R^7-$ ,  $-SCR^6R^7-$ ,  $-S(O)CR^6R^7-$ ,  $-S(O)_2CR^6R^7-$ ,  $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ ,  $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ ,  $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ ,  $-C(O)NR^4-$ ,  $-NR^4C(O)-$ ,  $-NR^4C(O)NR^5-$ ,  $-S(O)_2NR^4-$  和  $-NR^4S(O)_2-$  ;

[0136]  $R^1$  是选自下列的基团 :  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代 : 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  $-NR^9SO_2R^{10}$  ;

[0137] 或  $X-R^1$  是  $-CR^6R^7OH$  ;

[0138]  $R^2$  是选自下列的基团 :  $C_{1-6}$  烷基, 碳环和杂环基, 该基团被  $-NR^{17}COR^{18}$  取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代 : 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] 当存在时, 每个  $R^3$  独立地选自卤素, 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  $-NR^{13}SO_2R^{14}$  ;

[0140]  $R^4$  和  $R^5$  独立地是氢或  $C_{1-6}$  烷基 ;

[0141] 或  $R^1$  和  $R^4$  与它们相连接的原子一起形成 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 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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 ;

[0142]  $R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢, 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  $R^{10}$  独立地是氢或选自下列的基团 :  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代 : 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $C_{1-6}$  烷基, 羟基  $C_{1-6}$  烷氧基,

C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基;

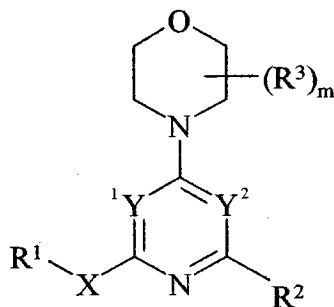
[0145] R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> 和 R<sup>17</sup> 独立地是氢或选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基;

[0146] R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 和 R<sup>18</sup> 独立地是氢或选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基

[0147] 用于制造用于治疗增殖疾病的药物。

[0148] 按照本发明的进一步的方面, 还提供了式 (I) 的化合物

[0149]



[0150] 式 (I)

[0151] 或其可药用盐; 其中

[0152] m 是 0、1、2、3 或 4;

[0153] <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 独立地是 N 或 CR<sup>8</sup>, 条件是, <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 之一是 N, 另一个是 CR<sup>8</sup>;

[0154] X 是选自下列的连接基:

[0155] -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>-, -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>CR<sup>5</sup> = CR<sup>4</sup>-, -C ≡ C-, -C ≡ CCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>C ≡ C-, -NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -OCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -SCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>-, -(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>- 和 -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>-;

[0156]  $R^1$  是选自下列的基团:氢,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 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  $NR^9SO_2R^{10}$ ;

[0157]  $R^2$  是选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环和杂环基, 该基团被  $-NR^{17}COR^{18}$  取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代: 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  $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$ ;

[0158] 当存在时, 每个  $R^3$  独立地选自卤素, 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  $-NR^{13}SO_2R^{14}$ ;

[0159]  $R^4$  和  $R^5$  独立地是氢或  $C_{1-6}$  烷基;

[0160] 或  $R^1$  和  $R^4$  与它们相连接的原子一起形成 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 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

[0161]  $R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢, 卤素, 氰基, 硝基和  $C_{1-6}$  烷基;

[0162]  $R^8$  选自氢, 卤素, 氰基和  $C_{1-6}$  烷基;

[0163]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

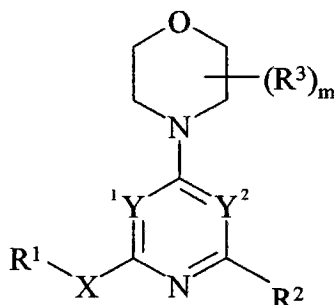
[0164]  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{17}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $C_{1-6}$  烷基, 羟基  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  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;

[0165]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{18}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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<sub>1-6</sub>烷基,(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基 C<sub>1-6</sub>烷基,二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基 C<sub>1-6</sub>烷基,氰基 C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基,氨磺酰基, C<sub>1-6</sub>烷基氨磺酰基,二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨磺酰基, C<sub>1-6</sub>烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub>烷酰基(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基,氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub>烷基氨基甲酰基和二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基甲酰基。

[0166] 按照本发明的进一步的方面,还提供了式(I)的化合物

[0167]



[0168] 式(I)

[0169] 或其可药用盐;其中

[0170] m是0、1、2、3或4;

[0171] <sup>1</sup>Y和Y<sup>2</sup>独立地是N或CR<sup>8</sup>,条件是,<sup>1</sup>Y和Y<sup>2</sup>之一是N,另一个是CR<sup>8</sup>;

[0172] X是选自下列的连接基:

[0173] -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>-, -CR<sup>4</sup> = CR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>CR<sup>5</sup> = CR<sup>4</sup>-, -C ≡ C-, -C ≡ CCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>C ≡ C-, -NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -OCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -SCR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -C(O)NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>-, -(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-和-NR<sup>4</sup>S(O)<sub>2</sub>-;

[0174] R<sup>1</sup>是选自下列的基团:C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>2-6</sub>烯基,C<sub>2-6</sub>炔基,碳环,碳环 C<sub>1-6</sub>烷基,杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub>烷基,该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,-R<sup>9</sup>, -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -SOR<sup>9</sup>, -O<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>9</sup>COCONR<sup>10</sup>R<sup>15</sup>和NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

[0175] 或X-R<sup>1</sup>是-CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>OH;

[0176] R<sup>2</sup>是选自下列的基团:C<sub>1-6</sub>烷基,碳环和杂环基,该基团被-NR<sup>17</sup>COR<sup>18</sup>取代,并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,-R<sup>11</sup>, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -SOR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -COR<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>和-NR<sup>11</sup>COCONR<sup>12</sup>R<sup>16</sup>;

[0177] 当存在时,每个R<sup>3</sup>独立地选自卤素,氰基,硝基,-R<sup>13</sup>, -OR<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>, -SOR<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>13</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>COR<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>和-NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>;

[0178] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>独立地是氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

[0179] 或R<sup>1</sup>和R<sup>4</sup>与它们相连接的原子一起形成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代替,并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,羟基,氧代, C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>烷氧基,卤素 C<sub>1-6</sub>烷基,卤素 C<sub>1-6</sub>烷氧基,羟基 C<sub>1-6</sub>烷基,羟基 C<sub>1-6</sub>烷氧基, C<sub>1-6</sub>烷氧基 C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>烷氧基 C<sub>1-6</sub>烷氧基,氨基, C<sub>1-6</sub>烷基氨基,二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基,氨基 C<sub>1-6</sub>烷基, (C<sub>1-6</sub>烷基)氨基 C<sub>1-6</sub>烷基,二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基 C<sub>1-6</sub>烷基,氰基 C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基,氨磺酰基, C<sub>1-6</sub>烷基氨磺酰基,二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨磺酰基, C<sub>1-6</sub>烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub>烷酰基(C<sub>1-6</sub>烷基)

氨基,氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基;

[0180] R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 独立地选自氢, 卤素, 氰基, 硝基和 C<sub>1-6</sub> 烷基;

[0181] R<sup>8</sup> 选自氢, 卤素, 氰基和 C<sub>1-6</sub> 烷基;

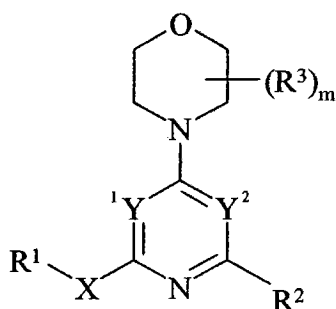
[0182] R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 独立地是氢或选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基;

[0183] R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> 和 R<sup>17</sup> 独立地是氢或选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基;

[0184] R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 和 R<sup>18</sup> 独立地是氢或选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, 碳环, 碳环 C<sub>1-6</sub> 烷基, 杂环基和杂环基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基。

[0185] 按照本发明的进一步的方面, 还提供了式 (I) 的化合物

[0186]



[0187] 式 (I)

[0188] 或其可药用盐; 其中

[0189] m 是 0、1、2、3 或 4;

[0190] <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 独立地是 N 或 CR<sup>8</sup>, 条件是, <sup>1</sup>Y 和 Y<sup>2</sup> 之一是 N, 另一个是 CR<sup>8</sup>;

[0191] X 是选自下列的连接基:

[0192]  $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5-$ ,  $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^5 = \text{CR}^4-$ ,  $-\text{C} \equiv \text{C}-$ ,  $-\text{C} \equiv \text{CCR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{C} \equiv \text{C}-$ ,  $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{OCR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4-$  和  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$ ;

[0193]  $\text{R}^1$  是选自下列的基团:  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{2-6}$  烯基,  $\text{C}_{2-6}$  炔基, 碳环, 碳环  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基,  $-\text{R}^9$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{SR}^9$ ,  $-\text{SOR}^9$ ,  $-\text{O}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{COR}^9$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}\text{R}^{15}$ ,  $-\text{NR}^9\text{COCONR}^{10}\text{R}^{15}$  和  $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ;

[0194] 或  $\text{X}-\text{R}^1$  是  $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{OH}$ ;

[0195]  $\text{R}^2$  是选自下列的基团:  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 碳环和杂环基, 该基团被  $-\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$  取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代: 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  $-\text{NR}^{11}\text{COCONR}^{12}\text{R}^{16}$ ;

[0196] 当存在时, 每个  $\text{R}^3$  独立地选自卤素, 氰基, 硝基,  $-\text{R}^{13}$ ,  $-\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{R}^{13}$ ,  $-\text{SOR}^{13}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{COR}^{13}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$  和  $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ;

[0197]  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  独立地是氢或  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

[0198] 或  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^4$  与它们相连接的原子一起形成 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 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨磺酰基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基甲酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基;

[0199]  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  独立地选自氢, 卤素, 氰基, 硝基和  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

[0200]  $\text{R}^8$  选自氢, 卤素, 氰基和  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

[0201]  $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨磺酰基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基甲酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基;

[0202]  $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$  和  $\text{R}^{17}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基甲酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基;

[0203]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{18}$  独立地是氢或选自下列的基团： $C_{1-6}$  烷基，碳环，碳环  $C_{1-6}$  烷基，杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基，该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基，羟基， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  烷氧基，卤素  $C_{1-6}$  烷基，卤素  $C_{1-6}$  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。

[0204] 某些式 (I) 的化合物能够以立体异构形式存在。可以理解，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，包括外消旋体。互变异构体和其混合物也形成本发明的一个方面。溶剂化物和其混合物也形成本发明的一个方面。例如，式 (I) 化合物的合适溶剂化物是例如水合物，例如半水合物、单水合物、二-水合物或三-水合物或其它数目的水合物。

[0205] 本发明涉及本文所定义的式 (I) 的化合物以及其盐。用于药物组合物的盐是可药用盐，但其它盐可以用于制备式 (I) 的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本文所定义的式 (I) 化合物的酸加成盐，所述式 (I) 化合物是充分碱性的，以便形成这种盐。这种酸加成盐包括但不局限于富马酸盐，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，如果式 (I) 化合物是充分酸性的，盐是碱性盐，实例包括但不局限于：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、二苄胺或氨基酸例如赖氨酸盐。

[0206] 也可以以体内可水解的酯的形式提供式 (I) 的化合物。包含羧基或羟基的式 (I) 化合物的体内可裂解的酯是例如：在人或动物体内可裂解产生母体酸或醇的可药用酯。这种酯可以通过例如静脉内给予试验动物试验化合物并随后检验试验动物的体液来加以鉴定。

[0207] 羧基的合适可药用酯包括  $C_{1-6}$  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，酰基酯， $C_{3-8}$  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  $C_{1-6}$  烷氧基羰基氧基乙酯例如 1-甲氧基羰基氧基乙酯；和可以在本发明化合物的任何羧基上形成该酯。

[0208] 羟基的合适可药用酯包括无机酯例如磷酸酯（包括氨基磷酸环酯）和  $\alpha$ -酰氧烷基醚，和由于酯的体内水解而分解得到母体羟基的相关化合物。 $\alpha$ -酰氧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。对于羟基，形成体内可水解酯的选项包括  $C_{1-10}$  烷酰基，例如甲酰基，乙酰基，苯甲酰基，苯乙酰，取代的苯甲酰基和苯乙酰； $C_{1-10}$  烷氧羰基（得到碳酸烷基酯），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。苯乙酰和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基甲基和二-( $C_{1-4}$  烷基) 氨基甲基，和通过亚甲基连接基连接环氮与苯甲酰基环的 3- 或 4- 位的吗啉代或哌嗪基。其它有用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- $C_{1-4}$  哌嗪基- $C_{1-4}$  烷基,哌嗪基- $C_{1-4}$  烷基和吗啉代- $C_{1-4}$  烷基。

[0209] 也可以以前体药物形式给予式 (I) 的化合物,其在人或动物体内分解,得到式 (I) 的化合物。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:

[0210] a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, 等人 (Academic Press, 1985);

[0211] b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

[0212] c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0213] d) H. Bundgaard, 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); 和

[0214] e) N. Kakeya, 等人, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)。

[0215] 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,谈到单一烷基例如 "丙基" 仅仅具体用于直链型式 (即正丙基和异丙基), 谈到单一支链烷基例如 "叔丁基" 仅仅具体用于支链型式。

[0216]  $C_{p-q}$  烷基及其它术语 (其中 p 和 q 是整数) 中的前缀  $C_{p-q}$  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)。

[0217] 术语  $C_{p-q}$  烷氧基包括  $-O-C_{p-q}$  烷基。

[0218] 术语  $C_{p-q}$  烷酰基包括  $-C(O)$  烷基。

[0219] 术语卤素包括氟、氯、溴和碘。

[0220] "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。"碳环基" 包括 "芳基"、" $C_{p-q}$  环烷基" 和 " $C_{p-q}$  环烯基"。

[0221] "芳基" 是芳香族单环、双环或三环的碳环系。

[0222] " $C_{p-q}$  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, 和其中环  $CH_2$  基团可以被  $C=O$  基团代替。

[0223] " $C_{p-q}$  环烷基" 是饱和的单环、双环或三环碳环系, 和其中环  $CH_2$  基团可以被  $C=O$  基团代替。

[0224] "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, 且其中环中的氮或硫原子可以被氧化, 和其中环  $CH_2$  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"。

[0225] "杂芳基" 是芳香族单环、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, 其中环中的氮或硫可以被氧化。

[0226] "环杂烯基" 是 (特别是具有 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, 且其中环中的氮或硫原子可以被氧化, 和其中环  $CH_2$  基团可以被  $C=O$  基团代替。

[0227] "环杂烷基" 是 (特别是具有 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,且其中环中的氮或硫原子可以被氧化,和其中环  $\text{CH}_2$  基团可以被  $\text{C}=\text{O}$  基团代替。

[0228] 本说明书可以使用组合术语,以描述包含一个以上官能团的基团。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种术语。例如,碳环  $\text{C}_{p-q}$  烷基包括被碳环取代的  $\text{C}_{p-q}$  烷基,杂环基  $\text{C}_{p-q}$  烷基包括被杂环基取代的  $\text{C}_{p-q}$  烷基,和二 ( $\text{C}_{p-q}$  烷基) 氨基包括被 2 个  $\text{C}_{p-q}$  烷基 (可以相同或不同) 取代的氨基。

[0229] 卤代  $\text{C}_{p-q}$  烷基是被 1 个或 1 个以上卤素取代基 (尤其是 1、2 或 3 个卤素取代基) 取代的  $\text{C}_{p-q}$  烷基。同样,包含卤素的其它通称例如卤代  $\text{C}_{p-q}$  烷氧基可以包含 1 个或 1 个以上卤素取代基,尤其是 1、2 或 3 个卤素取代基。

[0230] 羟基  $\text{C}_{p-q}$  烷基是被 1 个或 1 个以上羟基取代基 (尤其是 1、2 或 3 个羟基取代基) 取代的  $\text{C}_{p-q}$  烷基。同样,包含羟基的其它类似的通称例如羟基  $\text{C}_{p-q}$  烷氧基可以包含 1 个或 1 个以上羟基取代基,尤其是 1、2 或 3 个羟基取代基。

[0231]  $\text{C}_{p-q}$  烷氧基  $\text{C}_{p-q}$  烷基是被 1 个或 1 个以上  $\text{C}_{p-q}$  烷氧基取代基,尤其是 1、2 或 3 个  $\text{C}_{p-q}$  烷氧基取代基取代的  $\text{C}_{p-q}$  烷基。同样,包含  $\text{C}_{p-q}$  烷氧基的其它通称例如  $\text{C}_{p-q}$  烷氧基  $\text{C}_{p-q}$  烷氧基可以包含 1 个或 1 个以上  $\text{C}_{p-q}$  烷氧基取代基 (尤其是 1、2 或 3 个  $\text{C}_{p-q}$  烷氧基取代基)。

[0232] 如果任选的取代基选自“1 或 2”、“1、2 或 3”或“1、2、3 或 4”个基团或取代基,应该理解,该定义包括选自一个具体说明基团的所有取代基,即所有的取代基是相同的,或取代基选自两个或多个具体说明的基团,即取代基是不相同的。

[0233] 借助于计算机软件 (ACD/Name version 8.0) 命名本发明的化合物。

[0234] “增殖疾病”包括恶性病例如癌症以及非恶性病例如炎性疾病、梗阻性的呼吸道疾病、免疫疾病或心血管疾病。

[0235] 任何 R 基团或这种基团的任何部分或取代基的合适意义包括:

[0236]  $\text{C}_{1-4}$  烷基:甲基,乙基,丙基,丁基,2-甲基丙基和叔丁基;

[0237]  $\text{C}_{1-6}$  烷基: $\text{C}_{1-4}$  烷基,戊基,2,2-二甲丙基,3-甲基丁基和己基;

[0238]  $\text{C}_{3-6}$  环烷基:环丙基,环丁基,环戊基和环己基;

[0239]  $\text{C}_{3-6}$  环烷基  $\text{C}_{1-4}$  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;

[0240] 芳基:苯基和萘基;

[0241] 芳基  $\text{C}_{1-4}$  烷基:苄基,苯乙基,萘基甲基和萘基乙基;

[0242] 碳环:芳基,环己烯基和  $\text{C}_{3-6}$  环烷基;

[0243] 卤素:氟,氯,溴和碘;

[0244]  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基:甲氧基,乙氧基,丙氧基和异丙氧基;

[0245]  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基: $\text{C}_{1-4}$  烷氧基,戊氧基,1-乙基丙氧基和己氧基;

[0246]  $\text{C}_{1-6}$  烷基:乙酰基,丙酰基和 2-甲基丙酰基;

[0247] 杂芳基:吡啶基,咪唑基,噻吩基,噻唑基,噻吩基,噻吩基,吡咯基,吡唑基,噻吩基,噻吩基,三唑基,噁唑基,异噁唑基,呋喃基,哒嗪基,吡嗪基,吡嗪基,苯并呋喃基,二苯并呋喃基和苯并噻吩基;

[0248] 杂芳基  $\text{C}_{1-4}$  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,嘧啶基甲基,嘧啶基乙基,嘧啶基丙基,嘧啶基丁基,咪唑基丙基,咪唑基丁基,喹啉基丙基,1,3,4-三唑基丙基和噁唑基甲基;

[0249] 杂环基:杂芳基,吡咯烷基,异喹啉基,喹啉基,苯并噻唑基,苯并噁唑基,哌啶基,哌嗪基,氮杂环丁烷基,吗啉基,四氢异喹啉基,四氢喹啉基,二氢吡啶基和二氢-2H-吡喃基和四氢呋喃基。

[0250] 应注意,在该说明书中所给予术语的实例不是限制性的。

[0251]  $m$ 、 $X$ 、 ${}^1Y$  和  $Y^2$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $X-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  的具体意义如下。这种意义可以独立地使用,或如果合适的话,可以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。

[0252]  $m$

[0253] 在本发明的一方面, $m$  是 0、1、2 或 3。

[0254] 在另一个方面, $m$  是 0、1 或 2。

[0255] 在进一步方面, $m$  是 0 或 1。

[0256] 在又一个方面, $m$  是 0,因此  $R^3$  不存在。

[0257] 在又一个方面, $m$  是 1, $R^3$  是甲基。

[0258]  ${}^1Y$  和  $Y^2$

[0259] 在本发明的一方面, ${}^1Y$  是 N, $Y^2$  是  $CR^8$ 。

[0260] 在另一个方面, ${}^1Y$  是 N, $Y^2$  是 CH。

[0261] 在又一个方面, ${}^1Y$  是  $CR^8$ , $Y^2$  是 N。

[0262] 在进一步方面, ${}^1Y$  是 CH 或 CF, $Y^2$  是 N。

[0263] 在又进一步方面, ${}^1Y$  是 CH, $Y^2$  是 N。

[0264]  $X$

[0265] 在本发明的一方面, $X$  是选自下列的连接基团:

[0266]  $-NR^4CR^6R^7-$ ,  $-OCR^6R^7-$ ,  $-SCR^6R^7-$ ,  $-S(O)CR^6R^7-$ ,  $-S(O)_2CR^6R^7-$ ,  $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ ,  $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ ,  $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ ,  $-NR^4C(O)-$ ,  $-C(O)NR^4-$ ,  $-S(O)_2NR^4-$  和  $-NR^4S(O)_2-$ 。

[0267] 在另一个方面, $X$  是选自下列的连接基团:

[0268]  $-NR^4CR^6R^7-$ ,  $-OCR^6R^7-$ ,  $-SCR^6R^7-$ ,  $-S(O)CR^6R^7-$ ,  $-S(O)_2CR^6R^7-$ ,  $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ ,  $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ ,  $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ ,  $-C(O)NR^4-$  和  $-NR^4C(O)-$ 。

[0269] 在进一步方面, $X$  是选自下列的连接基团: $-NR^4CR^6R^7-$ ,  $-OCR^6R^7-$ ,  $-SCR^6R^7-$ ,  $-S(O)CR^6R^7-$ ,  $-S(O)_2CR^6R^7-$ ,  $-C(O)NR^4-$  和  $-NR^4C(O)-$ 。

[0270] 在进一步方面, $X$  是选自下列的连接基团: $-NR^4CR^6R^7-$ ,  $-OCR^6R^7-$ ,  $-SCR^6R^7-$ ,  $-S(O)CR^6R^7-$  和  $-S(O)_2CR^6R^7-$ 。

[0271] 在又一个方面, $X$  是选自下列的连接基团: $-SCR^6R^7-$ ,  $-S(O)CR^6R^7-$  和  $-S(O)_2CR^6R^7-$ 。

[0272] 在另一个方面, $X$  是选自下列的连接基团:

[0273]  $-NR^4CH_2-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-OCH(CH_3)-$ ,  $-OC(CH_3)_2-$ ,  $-SCH_2-$ ,  $-SCH(CH_3)-$ ,  $-SC(CH_3)_2-$ ,  $-S(O)CH_2-$ ,  $-S(O)CH(CH_3)-$ ,  $-S(O)C(CH_3)_2-$ ,  $-S(O)_2CH_2-$ ,  $-S(O)_2CH(CH_3)-$ ,  $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ ,  $-C(O)NR^4-$  和  $-NR^4C(O)-$ 。

[0274] 在另一个方面, $X$  是选自下列的连接基团: $-NR^4CH_2-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-SCH_2-$ ,  $-S(O)$

$\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4-$  和  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ 。

[0275] 在另一个方面, X 是选自下列的连接基团:

[0276]  $-\text{NR}^4\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{OCH}_2^-$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{SCH}_2^-$ ,  $-\text{SCH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{SC}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

[0277] 在另一个方面, X 是选自下列的连接基团:  $-\text{NR}^4\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{OCH}_2^-$ ,  $-\text{SCH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2^-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2^-$ 。

[0278] 在进一步方面, X 是选自下列的连接基团:

[0279]  $-\text{NHCH}_2^-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{OCH}_2^-$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{SCH}_2^-$ ,  $-\text{SCH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{SC}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})-$  和  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 。

[0280] 在进一步方面, X 是选自下列的连接基团:  $-\text{NHCH}_2^-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{OCH}_2^-$ ,  $-\text{SCH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})-$  和  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$ 。

[0281] 在进一步方面, X 是选自下列的连接基团:

[0282]  $-\text{NHCH}_2^-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{OCH}_2^-$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{SCH}_2^-$ ,  $-\text{SCH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{SC}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

[0283] 在进一步方面, X 是选自下列的连接基团:  $-\text{NHCH}_2^-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{OCH}_2^-$ ,  $-\text{SCH}_2^-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2^-$ 。

[0284] 在另一个方面, X 是  $-\text{SCH}_2^-$  或  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2^-$ 。

[0285] 在另一个方面, X 是  $-\text{SCH}_2^-$ ,  $-\text{SCH}(\text{CH}_3)-$  或  $-\text{SC}(\text{CH}_3)_2-$ 。

[0286] 在另一个方面, X 是  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)-$  或  $-\text{S}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

[0287] 在另一个方面, X 是  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2^-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  或  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

[0288] 在另一个方面, X 是  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2^-$ 。

[0289] 在另一个方面, X 是  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

[0290]  $\text{R}^1$

[0291] 在本发明的一方面,  $\text{R}^1$  是选自下列的基团:  $\text{C}_{1-4}$  烷基,  $\text{C}_{3-10}$  环烷基, 芳基,  $\text{C}_{3-10}$  环烷基  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 芳基  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 环杂烷基, 杂芳基, 环杂烷基  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 杂芳基  $\text{C}_{1-4}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基,  $\text{R}^9$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{COR}^9$ ,  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  和  $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 。

[0292] 在另一个方面,  $\text{R}^1$  是选自下列的基团: 金刚烷基, 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, 吡啶基, 咪唑基, 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, 吡啶基甲基, 吡啶基乙基, 咪唑基甲基, 咪唑基乙基, 吡啶基甲基, 吡啶基乙基, 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, 该基团任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基,  $\text{R}^9$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{COR}^9$ ,  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  和  $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 。

[0293] 在进一步方面,  $\text{R}^1$  是选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 环丙基, 环戊基, 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, 噻

唑基甲基,噻二唑基甲基和吡嗪基乙基,该基团任选被 1 或 2 个选自下列的取代基团取代:氨基,卤素,氰基,甲基,甲氧基,三氟甲基,三氟甲氧基,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$  和  $-\text{CONHCH}_3$ 。

[0294] 在又一个方面,  $\text{R}^1$  是选自下列的基团:甲基,异丙基,环丙基,环己基,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$ , 苯基,4-氟表基,2-氯苯基,2-三氟甲基苯基,2-甲氧基苯基,2-甲基苯基,4-乙酰胺基苯基,4-氨基苯基,吡啶-4-基,吡啶-2-基,2-氧代吡咯烷-3-基,噻唑-2-基,4-甲基噻唑-2-基和 3-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基。

[0295] 在又一个方面,  $\text{R}^1$  是选自甲基的基团。

[0296]  $\text{X-R}^1$

[0297] 在一个实施方案中,  $\text{X-R}^1$  是  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  或  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0298] 在一个实施方案中,  $\text{X-R}^1$  是  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0299] 在一个实施方案中,  $\text{X-R}^1$  是  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 。

[0300]  $\text{R}^2$

[0301] 在本发明的一方面,  $\text{R}^2$  选自碳环或杂环基,该基团被  $-\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$  取代,并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,  $-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{COR}^{11}$ ,  $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  和  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

[0302] 在本发明的一方面,  $\text{R}^2$  选自碳环或杂环基,该基团被  $-\text{NHCOR}^{18}$  取代,并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,  $-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{COR}^{11}$ ,  $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  和  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

[0303] 在本发明的一方面,  $\text{R}^2$  选自 5 或 6 元碳环或杂环基,该基团被  $-\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$  取代,并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,  $-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{COR}^{11}$ ,  $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  和  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

[0304] 在本发明的一方面,  $\text{R}^2$  选自 5 或 6 元碳环或杂环基,该基团被  $-\text{NHCOR}^{18}$  取代,并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,  $-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{COR}^{11}$ ,  $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  和  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

[0305] 在本发明的一方面,  $\text{R}^2$  选自 6 元芳基和 5 或 6 元杂芳基,该基团被  $-\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$  取代,并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,  $-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{COR}^{11}$ ,  $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  和  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

[0306] 在本发明的一方面,  $\text{R}^2$  选自 6 元芳基和 5 或 6 元杂芳基,该基团被  $-\text{NHCOR}^{18}$  取代,并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,  $-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{COR}^{11}$ ,  $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  和  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

[0307] 在另一个方面,  $\text{R}^2$  选自苯基,吡咯基,咪唑基,吡唑基,呋喃基,噻吩基,吡啶基,嘧啶基,哒嗪基和噻唑基,该基团被  $-\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$  取代,并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,  $-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{COR}^{11}$ ,  $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  和  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

[0308] 在另一个方面,  $\text{R}^2$  选自苯基,吡咯基,咪唑基,吡唑基,呋喃基,噻吩基,吡啶基,嘧啶基,哒嗪基和噻唑基,该基团被  $-\text{NHCOR}^{18}$  取代,并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,  $-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{COR}^{11}$ ,  $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  和  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

[0309] 在另一个方面,  $\text{R}^2$  选自苯基,吡咯基,咪唑基,吡唑基,呋喃基,噻吩基,吡啶基,嘧啶基,哒嗪基和噻唑基,该基团被  $-\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$  取代,并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代:氟,甲基,甲氧基,羟甲基,氰基甲基,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$  和  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0310] 在另一个方面,  $R^2$  选自苯基, 吡咯基, 咪唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基和噻唑基, 该基团被  $-NHCOR^{18}$  取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代: 氟, 甲基, 甲氧基, 羟甲基, 氰基甲基,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$  和  $-CON(CH_3)_2$ 。

[0311] 在另一个方面,  $R^2$  是被  $-NR^{17}COR^{18}$  取代、并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代的苯基或吡啶基: 氟, 甲基, 甲氧基, 羟甲基, 氰基甲基,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$  和  $-CON(CH_3)_2$ 。

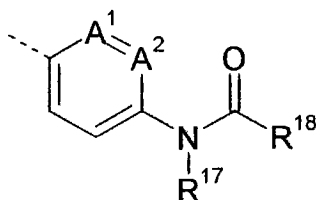
[0312] 在另一个方面,  $R^2$  是被  $-NHCOR^{18}$  取代、并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代的苯基或吡啶基: 氟, 甲基, 甲氧基, 羟甲基, 氰基甲基,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$  和  $-CON(CH_3)_2$ 。

[0313] 在另一个方面,  $R^2$  是任选被  $-NR^{17}COR^{18}$  取代的苯基或吡啶基。

[0314] 在另一个方面,  $R^2$  是任选被  $-NHCOR^{18}$  取代的苯基或吡啶基。

[0315] 在另一个方面,  $R^2$  是

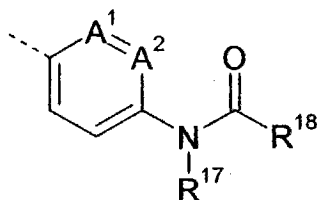
[0316]



[0317] 其中  $A^1$  和  $A^2$  选自 CH 或 N, 条件是, 至少一个  $A^1$  或  $A^2$  是 CH。

[0318] 在另一个方面,  $R^2$  是

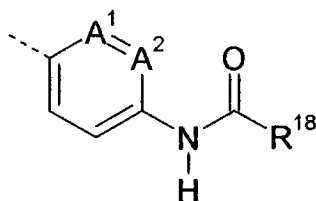
[0319]



[0320] 其中  $A^1$  和  $A^2$  是 CH。

[0321] 在另一个方面,  $R^2$  是

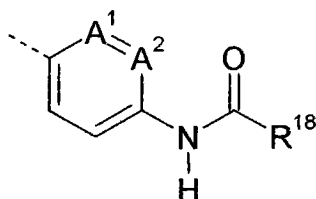
[0322]



[0323] 其中  $A^1$  和  $A^2$  选自 CH 或 N, 条件是, 至少一个  $A^1$  或  $A^2$  是 CH。

[0324] 在另一个方面,  $R^2$  是

[0325]



[0326] 其中  $A^1$  和  $A^2$  是 CH。

[0327]  $R^4$

[0328] 在本发明的一方面,  $R^4$  是氢或甲基。

[0329] 在另一个方面,  $R^4$  是氢。

[0330]  $R^4$  和  $R^1$

[0331] 在本发明的另一个方面, 当 X 是下列时:  $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$  或  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $R^1$  和  $R^4$  与它们相连接的原子一起形成 4- 至 10- 元杂环, 其中 1、2 或 3 个环碳原子任选被 N、O 或 S 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨磺酰基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基甲酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基。

[0332] 在本发明的另一个方面, 当 X 是下列时:  $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$  或  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $R^1$  和  $R^4$  与它们相连接的原子一起形成 5- 或 6- 元杂环, 其中 1 个环碳原子任选被 N 或 O 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨磺酰基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基甲酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基。

[0333]  $R^5$

[0334] 在本发明的一方面,  $R^5$  是氢或甲基。

[0335] 在另一个方面,  $R^5$  是氢。

[0336] 在另一个方面,  $R^5$  是甲基。

[0337]  $R^6$

[0338] 在本发明的一方面,  $R^6$  是氢或甲基。

[0339] 在另一个方面,  $R^6$  是氢。

[0340] 在另一个方面,  $R^6$  是甲基。

[0341]  $R^7$

[0342] 在本发明的一方面,  $R^7$  是氢或甲基。

[0343] 在另一个方面,  $R^7$  是氢。

[0344] 在另一个方面,  $R^7$  是甲基。

[0345]  $R^8$

[0346] 在本发明的一方面,  $R^8$  是氢或卤素。

[0347] 在另一个方面,  $R^8$  是氢或氟。

[0348] 在进一步方面,  $R^8$  是氢。

[0349]  $R^9$

[0350] 在本发明的一方面,  $R^9$  是氢或任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基团取代的  $C_{1-4}$  烷基: 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。

[0351] 在另一个方面,  $R^9$  是氢或任选被 1、2 或 3 个卤素取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基。

[0352] 在进一步方面,  $R^9$  是氢, 甲基或三氟甲基。

[0353]  $R^{10}$

[0354] 在本发明的一方面,  $R^{10}$  是氢。

[0355]  $R^{11}$

[0356] 在本发明的一方面,  $R^{11}$  是氢或选自  $C_{1-4}$  烷基、芳基和环杂烷基的基团, 该基团任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和氰基的基团取代。

[0357] 在另一个方面,  $R^{11}$  是氢, 任选被羟基或氰基取代的甲基, 苯基或吡咯烷基。

[0358] 在另一个方面,  $R^{11}$  是氢或甲基。

[0359]  $R^{12}$

[0360] 在本发明的一方面,  $R^{12}$  是氢或甲基。

[0361]  $R^{17}$

[0362] 在本发明的一方面,  $R^{17}$  是氢或选自  $C_{1-4}$  烷基、芳基和环杂烷基的基团, 该基团任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和氰基的基团取代。

[0363] 在另一个方面,  $R^{17}$  是氢, 任选被羟基或氰基取代的甲基, 苯基或吡咯烷基。

[0364] 在另一个方面,  $R^{17}$  是氢或甲基。

[0365] 在另一个方面,  $R^{17}$  是氢。

[0366]  $R^{18}$

[0367] 在本发明的一方面,  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{3-6}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷基, 芳基, 杂环基, 杂芳基, 芳基  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 和杂芳基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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

[0368] 在本发明的一方面,  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 芳基, 杂环基, 杂芳基, 芳基  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 和杂芳基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基。

[0369] 在本发明的一方面, R<sup>18</sup> 是氢或选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯基, 萘基, 吡咯基, 咪唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 呋喃基, 四氢呋喃基, 噻唑基, 噻二唑基, 噻吩基, 吡啶基, 吡咯烷基, 嘧啶基, 哒嗪基, 氮杂吡啶基, 吡啶基, 喹啉基, 二氢吡喃基, 四氢吡喃基, 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 二苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 吗啉基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 四氢呋喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二氢吡喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 四氢吡喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 萘基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 吡咯基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 吡咯烷基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 咪唑基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 异噁唑基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 吡唑基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 呋喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 噻吩基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 噻唑基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 噻二唑基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 吡啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 嘧啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 哒嗪基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氮杂吡啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 吡啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 喹啉基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯并咪唑基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯并呋喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二苯并呋喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯并噻吩基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基。

[0370] 在本发明的一方面, R<sup>18</sup> 是氢或选自下列的基团: C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 苯基, 萘基, 吡咯基, 咪唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 呋喃基, 四氢呋喃基, 噻唑基, 噻吩基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 氮杂吡啶基, 吡啶基, 喹啉基, 二氢吡喃基, 四氢吡喃基, 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 二苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 吗啉基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 四氢呋喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二氢吡喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 四氢吡喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 萘基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 吡咯基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 咪唑基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 异噁唑基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 吡唑基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 呋喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 噻吩基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 噻唑基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 吡啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 嘧啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 哒嗪基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氮杂吡啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 吡啶基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 喹啉基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯并咪唑基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯并呋喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二苯并呋喃基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 苯并噻吩基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基。

[0371] 在本发明的一方面, R<sup>18</sup> 是氢或选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 环丙基, 环丙基乙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 苯基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 二氢吡喃基, 噻唑基, 噻二唑基, 噻吩基, 咪唑甲基, 咪唑基乙基, 呋喃基甲基, 呋喃基乙基, 吗啉基甲基, 嘧啶基甲基, 异噁唑基, 吡唑基, 吡咯烷基, 吡咯烷基甲基, 吡啶基和嘧啶基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub>

烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基。

[0372] 在本发明的一方面, R<sup>18</sup> 是氢或选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 苯基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 二氢吡喃基, 噻唑基, 噻吩基, 咪唑基甲基, 咪唑基乙基, 呋喃基甲基, 吗啉基甲基, 嘧啶基甲基, 异噁唑基, 吡唑基, 吡啶基和嘧啶基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羰基, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷基, 卤素 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 羰基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基, C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨磺酰基, 二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨磺酰基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, C<sub>1-6</sub> 烷酰基 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基甲酰基和二 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基甲酰基。

[0373] 在本发明的一方面, R<sup>18</sup> 是氢或选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 1-氰基环丙-1-基, 环丙-1-基甲酰胺, -CH<sub>2</sub>(环丙基), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(环丙基),

[0374] -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)NCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,

[0375] 苯基, 咪唑-4-基, 4-甲基苯基, 4-氯苯基, 4-三氟甲基苯基, 4-氟苯基, 4-甲氧基苯基, 3,4-二氟苯基, 噻唑-5-基, 噻吩-2-基, -CH<sub>2</sub>(咪唑-4-基), -CH<sub>2</sub>(咪唑-2-基), -CH<sub>2</sub>(咪唑-3-基), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(咪唑-4-基), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(呋喃-2-基), -CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基), -CH<sub>2</sub>(嘧啶-2-基), -CH<sub>2</sub>(呋喃-2-基), 呋喃-2-基, 四氢呋喃-3-基, 四氢吡喃-4-基, 二氢吡喃-3-基, 1,2-二甲基吡咯-5-基, 异噁唑基-5-基, 异噁唑基-3-基, 6-氧代-1H-吡啶-2-基, 5-甲基异噁唑-3-基, 1-甲基吡唑-4-基, 3-甲基吡唑-1-基, 1,3-二甲基吡唑-5-基, 6-甲氧基吡啶-3-基, 5-氟吡啶-2-基, 嘧啶-2-基, 2-甲基吡啶-5-基, 2-氰基吡啶-5-基, 噻二唑-4-基, 5-氧代吡咯烷-2-基, -CH<sub>2</sub>(2-氧代吡咯烷-1-基), -CH<sub>2</sub>(3-甲基吡唑-1-基), 吡啶-3-基和 1H-吡啶-3-基。

[0376] 在本发明的一方面, R<sup>18</sup> 是氢或选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 1-氰基环丙-1-基, 环丙-1-基甲酰胺, -CH<sub>2</sub>(环丙基), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(环丙基),

[0377] -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)NCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,

[0378] 苯基, 咪唑-4-基, 4-甲基苯基, 4-氯苯基, 4-三氟甲基苯基, 4-氟苯基, 4-甲氧基苯基, 3,4-二氟苯基, 噻唑-5-基, 噻吩-2-基, -CH<sub>2</sub>(咪唑-4-基), -CH<sub>2</sub>(咪唑-2-基), -CH<sub>2</sub>(咪唑-3-基), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(咪唑-4-基), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(呋喃-2-基), -CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基), -CH<sub>2</sub>(嘧啶-2-基), -CH<sub>2</sub>(呋喃-2-基), 呋喃-2-基, 四氢呋喃-3-基, 四氢

吡喃-4-基,二氢吡喃-3-基,1,2-二甲基吡咯-5-基,异噁唑基-5-基,异噁唑基-3-基,6-氧代-1H-吡啶-2-基,5-甲基异噁唑-3-基,1-甲基吡啶-4-基,3-甲基吡啶-1-基,1,3-二甲基吡啶-5-基,6-甲氧基吡啶-3-基,5-氟吡啶-2-基,嘧啶-2-基,2-甲基吡啶-5-基,2-氰基吡啶-5-基,吡啶-3-基和1H-吡啶-3-基。

[0379] 在本发明的一方面,  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团:甲基,乙基,丙基,异丙基,异丁基,环丙基,环丁基,1-氰基环丙-1-基,环丙-1-基甲酰胺,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (环丙基),

[0380]  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

[0381] 苯基,咪唑-4-基,噁唑-5-基,  $-\text{CH}_2$  (咪唑-3-基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (咪唑-4-基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (呋喃-2-基),  $-\text{CH}_2$  (吗啉-4-基),  $-\text{CH}_2$  (嘧啶-2-基),  $-\text{CH}_2$  (呋喃-2-基), 呋喃-2-基, 四氢呋喃-3-基, 四氢吡喃-4-基, 二氢吡喃-3-基, 1,2-二甲基吡咯-5-基, 异噁唑基-5-基, 3-甲基吡啶-1-基, 1,3-二甲基吡啶-5-基, 嘧啶-2-基, 2-甲基吡啶-5-基, 2-氰基吡啶-5-基, 噁二唑-4-基, 5-氧代吡咯烷-2-基,  $-\text{CH}_2$  (2-氧代吡咯烷-1-基),  $-\text{CH}_2$  (3-甲基吡啶-1-基), 吡啶-3-基和1H-吡啶-3-基。

[0382] 在本发明的一方面,  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团:甲基,乙基,丙基,异丙基,异丁基,环丙基,环丁基,1-氰基环丙-1-基,环丙-1-基甲酰胺,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (环丙基),

[0383]  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

[0384] 苯基,咪唑-4-基,噁唑-5-基,  $-\text{CH}_2$  (咪唑-3-基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (咪唑-4-基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (呋喃-2-基),  $-\text{CH}_2$  (吗啉-4-基),  $-\text{CH}_2$  (嘧啶-2-基),  $-\text{CH}_2$  (呋喃-2-基), 呋喃-2-基, 四氢呋喃-3-基, 四氢吡喃-4-基, 二氢吡喃-3-基, 1,2-二甲基吡咯-5-基, 异噁唑基-5-基, 3-甲基吡啶-1-基, 1,3-二甲基吡啶-5-基, 嘧啶-2-基, 2-甲基吡啶-5-基, 2-氰基吡啶-5-基, 吡啶-3-基和1H-吡啶-3-基。

[0385] 在本发明的一方面,  $R^{18}$  是选自下列的基团:甲基,乙基,丙基,异丙基,异丁基,环丙基,环丁基,1-氰基环丙-1-基,环丙-1-基甲酰胺,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (环丙基),

[0386]  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

[0387] 苯基,咪唑-4-基,噁唑-5-基,  $-\text{CH}_2$  (咪唑-3-基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (咪唑-4-基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (呋喃-2-基),  $-\text{CH}_2$  (吗啉-4-基),  $-\text{CH}_2$  (嘧啶-2-基),  $-\text{CH}_2$  (呋喃-2-基), 呋喃-2-基, 四氢呋喃-3-基, 四氢吡喃-4-基, 二氢吡喃-3-基, 1,2-二甲基吡咯-5-基, 异噁唑基-5-基,  $-\text{CH}_2$  (3-甲基吡啶-1-基), 1,3-二甲基吡啶-5-基, 2-甲基吡啶-5-基, 2-氰基吡啶-5-基, 噁二唑-4-基, 5-氧代吡咯烷-2-基,  $-\text{CH}_2$  (2-氧代吡咯烷-1-基), 吡啶-3-基和1H-吡啶-3-基。

[0388] 在本发明的一方面, 提供了式 (I) 化合物的亚组或其可药用盐;

[0389] m 是 0、1 或 2;

[0390]  $^1\text{Y}$  和  $\text{Y}^2$  独立地是 N 或  $\text{CR}^8$ , 条件是,  $^1\text{Y}$  和  $\text{Y}^2$  之一是 N, 另一个是  $\text{CR}^8$ ;

[0391] X 是选自下列的连接基：

[0392]  $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4-$  和  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$ ；

[0393]  $\text{R}^1$  是选自下列的基团： $\text{C}_{1-6}$  烷基，碳环，碳环  $\text{C}_{1-6}$  烷基，杂环基和杂环基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基， $\text{R}^9$ ， $-\text{OR}^9$ ， $-\text{COR}^9$ ， $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ， $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  和  $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ ；

[0394] 或  $\text{X}-\text{R}^1$  是  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$  或  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

[0395]  $\text{R}^2$  选自芳基和杂芳基，该基团被  $-\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$  取代，并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基， $-\text{R}^{11}$ ， $-\text{OR}^{11}$ ， $-\text{COR}^{11}$ ， $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  和  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ；

[0396] 当存在时，各个  $\text{R}^3$  是甲基；

[0397]  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  独立地是氢或  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

[0398] 或，当 X 是下列时： $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$ ， $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$ ， $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})-$  或  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2-$ ， $\text{R}^1$  和  $\text{R}^4$  与它们相连接的原子一起形成 5- 或 6- 元杂环，其中 1 个环碳原子任选被 N 或 O 代替，并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基，羟基，氧代， $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨磺酰基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨基甲酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基；

[0399]  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  独立地选自氢，卤素，氰基，硝基和  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

[0400]  $\text{R}^8$  选自氢，卤素，氰基和  $\text{C}_{1-6}$  烷基；

[0401]  $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  独立地是氢或选自下列的基团： $\text{C}_{1-6}$  烷基，碳环和杂环基，该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基，羟基， $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基；

[0402]  $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$  和  $\text{R}^{17}$  独立地是氢或选自下列的基团： $\text{C}_{1-6}$  烷基，碳环和杂环基，该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基，羟基， $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基；

[0403] 和

[0404]  $\text{R}^{18}$  是氢或选自下列的基团： $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{3-6}$  环烷基，芳基，杂环基，杂芳基，芳基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，杂环基  $\text{C}_{1-6}$  烷基和杂芳基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基，羟基， $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基，卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基，氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基，氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨磺酰基，二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨磺酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氨基， $\text{C}_{1-6}$  烷酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基，氨基甲酰基， $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基。

[0405] 在本发明的另一个方面,提供了式(I)化合物的亚组或其可药用盐;

[0406] m 是 0、1 或 2;

[0407]  $^1Y$  和  $Y^2$  独立地是 N 或  $CR^8$ , 条件是,  $^1Y$  和  $Y^2$  之一是 N, 另一个是  $CR^8$ ;

[0408] X 是选自下列的连接基:

[0409]  $-NR^4CH_2-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-OCH(CH_3)-$ ,  $-OC(CH_3)_2-$ ,  $-SCH_2-$ ,  $-SCH(CH_3)-$ ,  $-SC(CH_3)_2-$ ,  $-S(O)CH_2-$ ,  $-S(O)CH(CH_3)-$ ,  $-S(O)C(CH_3)_2-$ ,  $-S(O)_2CH_2-$ ,  $-S(O)_2CH(CH_3)-$ ,  $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ ,  $-C(O)NR^4-$  和  $-NR^4C(O)-$ ;

[0410]  $R^1$  是选自下列的基团: 金刚烷基, 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, 该基团任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基,  $R^9$ ,  $-OR^9$ ,  $-COR^9$ ,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-NR^9R^{10}$  和  $-NR^9COR^{10}$ ;

[0411] 或  $X-R^1$  是  $-C(CH_3)_2OH$  或  $-CH_2OH$ ;

[0412]  $R^2$  选自 5 或 6 元芳基和杂芳基, 该基团被  $-NHCOR^{18}$  取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基,  $-R^{11}$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-COR^{11}$ ,  $-CONR^{11}R^{12}$  和  $-NR^{11}R^{12}$ ;

[0413] 当存在时, 每个  $R^3$  是甲基;

[0414]  $R^4$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基;

[0415] 或, 当 X 是  $-NR^4CH_2-$  或  $-NR^4C(O)-$  时,  $R^1$  和  $R^4$  与它们相连接的原子一起形成 5- 或 6- 元杂环, 其中 1 个环碳原子任选被 N 或 O 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

[0416]  $R^8$  选自氢, 卤素, 氰基和  $C_{1-6}$  烷基;

[0417]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环和杂环基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

[0418]  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环和杂环基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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; 和

[0419]  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 芳基, 杂环基, 杂芳基, 芳基  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 和杂芳基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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。

[0420] 在式 (I) 化合物或其可药用盐的另一个具体类别中:

[0421]  $m$  是 0 或 1;

[0422]  $^1Y$  是 CH, 和  $Y^2$  是 N;

[0423]  $X$  是选自下列的连接基:  $-S(O)_2CH_2-$ ,  $-S(O)_2CH(CH_3)-$  和  $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ ;

[0424]  $R^1$  是选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 环丙基, 环戊基环己基, 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, 噻唑基甲基, 噻二唑基甲基和吡嗪基乙基, 该基团任选被 1 或 2 个选自下列的取代基团取代: 氨基, 卤素, 氰基, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-NHCOCH_3$ ,  $-CONH_2$  和  $-CONHCH_3$ ;

[0425] 或  $-XR^1$  是  $-C(CH_3)_2OH$  或  $-CH_2OH$ ;

[0426]  $R^2$  选自苯基, 吡咯基, 咪唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基和噻唑基, 该基团被  $-NHCOR^{18}$  取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基,  $-R^{11}$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-COR^{11}$ ,  $-CONR^{11}R^{12}$  和  $-NR^{11}R^{12}$ ;

[0427] 当存在时,  $R^3$  是甲基;

[0428]  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环和杂环基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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; 和

[0429]  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 芳基, 杂环基, 杂芳基, 芳基  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基  $C_{1-6}$  烷基和杂芳基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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。

[0430] 在式 (I) 化合物或其可药用盐的进一步具体类别中:

[0431]  $m$  是 1;

[0432]  $X$  是选自下列的连接基:  $-S(O)_2CH_2-$ ,  $-S(O)_2CH(CH_3)-$  和  $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ ;

[0433]  $^1Y$  是 CH, 和  $Y^2$  是 N。

[0434]  $R^1$  是选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 环丙基, 环戊基环己基, 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, 噻唑基甲基, 噻二唑基甲基和吡嗪基乙基, 该基团任选被 1 或 2 个选自下列的取代基团取代: 氨基, 卤素, 氰基, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-NHCOCH_3$ ,  $-CONH_2$  和  $-CONHCH_3$ ;

[0435]  $R^2$  是被  $-NHCOR^{18}$  取代、并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代的苯

基或吡啶基:氟,甲基,甲氧基,羟甲基,氰基甲基,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$  和  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ;

[0436]  $\text{R}^3$  是甲基;和

[0437]  $\text{R}^{18}$  是氢或选自下列的基团:甲基,乙基,丙基,异-丙基,丁基,异-丁基,叔丁基,戊基,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,苯基,四氢呋喃基,四氢吡喃基,二氢吡喃基,噻唑基,噻吩基,咪唑基甲基,咪唑基乙基,呋喃基甲基,吗啉基甲基,嘧啶基甲基,异噁唑基,吡啶基,吡啶基和嘧啶基,该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代:卤素,氰基,硝基,羟基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基,卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基,二(  $\text{C}_{1-6}$  烷基)氨基,氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, (  $\text{C}_{1-6}$  烷基)氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,二(  $\text{C}_{1-6}$  烷基)氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基(  $\text{C}_{1-6}$  烷基)氨基,氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨磺酰基,二(  $\text{C}_{1-6}$  烷基)氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷酰基(  $\text{C}_{1-6}$  烷基)氨基,氨基甲酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二(  $\text{C}_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基。

[0438] 在式(I)化合物或其可药用盐的进一步具体类别中:

[0439] m 是 1;

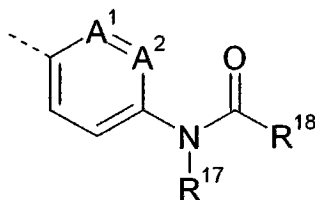
[0440] X 是选自下列的连接基:  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ;

[0441]  $^1\text{Y}$  是 CH, 和  $^2$  是 N。

[0442]  $\text{R}^1$  是选自下列的基团:甲基,异丙基,环丙基,环己基,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$ , 苯基,4-氟苯基,2-氯苯基,2-三氟甲基苯基,2-甲氧基苯基,2-甲基苯基,4-乙酰胺基苯基,4-氨基苯基,吡啶-4-基,吡啶-2-基,2-氧代吡咯烷-3-基,噻唑-2-基,4-甲基噻唑-2-基,和3-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基;

[0443]  $\text{R}^2$  是

[0444]



[0445] 其中  $\text{A}^1$  和  $\text{A}^2$  选自 CH 或 N, 条件是, 至少一个  $\text{A}^1$  或  $\text{A}^2$  是 CH;

[0446]  $\text{R}^{17}$  是氢;

[0447]  $\text{R}^{18}$  是氢或选自下列的基团:甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,叔丁基,戊基,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,1-氰基环丙-1-基,环丙-1-基甲酰胺,  $-\text{CH}_2$ (环丙基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (环丙基),

[0448]  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

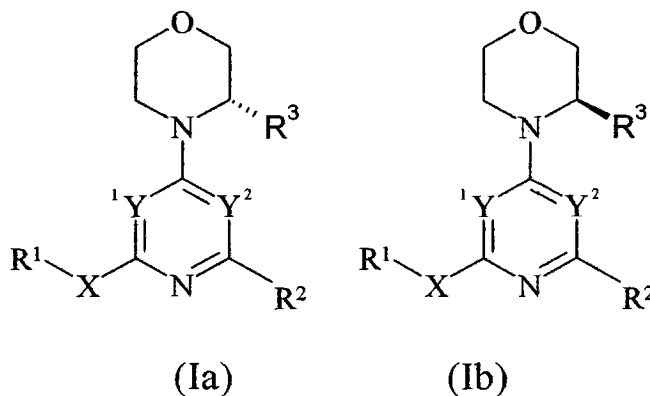
[0449] 苯基,咪唑-4-基,4-甲基苯基,4-氯苯基,4-三氟甲基苯基,4-氟苯基,4-甲氧基苯基,3,4-二氟苯基,噻唑-5-基,噻吩-2-基,  $-\text{CH}_2$ (咪唑-4-基),  $-\text{CH}_2$ (咪唑-2-基),  $-\text{CH}_2$ (咪唑-3-基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (咪唑-4-基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (呋喃-2-基),  $-\text{CH}_2$ (吗啉-4-基),  $-\text{CH}_2$ (嘧啶-2-基),  $-\text{CH}_2$ (呋喃-2-基),呋喃-2-基,四氢呋喃-3-基,四氢吡喃-4-基,二氢吡喃-3-基,1,2-二甲基吡咯-5-基,异噁唑基-5-基,异噁唑基-3-基,

6-氧代-1H-吡啶-2-基, 5-甲基异噁唑-3-基, 1-甲基吡啶-4-基, 3-甲基吡啶-1-基, 1,3-二甲基吡啶-5-基, 6-甲氧基吡啶-3-基, 5-氟吡啶-2-基, 嘧啶-2-基, 2-甲基吡啶-5-基, 2-氰基吡啶-5-基, 吡啶-3-基和 1H-吡啶-3-基;

[0450] 和,  $R^3$  是甲基。

[0451] 在本发明的一方面, 提供了式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的亚组

[0452]



[0453] 或其可药用盐;

[0454]  $^1Y$  和  $Y^2$  独立地是 N 或  $CR^8$ , 条件是,  $^1Y$  和  $Y^2$  之一是 N, 和另一个是  $CR^8$ ;

[0455] X 是选自下列的连接基:

[0456]  $-NR^4CR^6R^7-$ ,  $-OCR^6R^7-$ ,  $-SCR^6R^7-$ ,  $-S(O)CR^6R^7-$ ,  $-S(O)_2CR^6R^7-$ ,  $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ ,  $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ ,  $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ ,  $-NR^4C(O)-$ ,  $-S(O)_2NR^4-$  和  $-NR^4S(O)_2-$ ;

[0457]  $R^1$  是选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环, 碳环  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基和杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基,  $R^9$ ,  $-OR^9$ ,  $-COR^9$ ,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-NR^9R^{10}$  和  $-NR^9COR^{10}$ ;

[0458] 或  $X-R^1$  是  $-C(CH_3)_2OH$  或  $-CH_2OH$ ;

[0459]  $R^2$  选自芳基和杂芳基, 该基团被  $-NR^{17}COR^{18}$  取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基,  $-R^{11}$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-COR^{11}$ ,  $-CONR^{11}R^{12}$  和  $-NR^{11}R^{12}$ ;

[0460]  $R^3$  是甲基;

[0461]  $R^4$  和  $R^5$  独立地是氢或  $C_{1-6}$  烷基;

[0462] 或, 当 X 是下列时:  $-NR^4CR^6R^7-$ ,  $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ ,  $-NR^4C(O)-$  或  $-NR^4S(O)_2-$ ,  $R^1$  和  $R^4$  与它们相连接的原子一起形成 5- 或 6- 元杂环, 其中 1 个环碳原子任选被 N 或 O 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

[0463]  $R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢, 卤素, 氰基, 硝基和  $C_{1-6}$  烷基;

[0464]  $R^8$  选自氢, 卤素, 氰基和  $C_{1-6}$  烷基;

[0465]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环和杂环基, 该基团任选被一

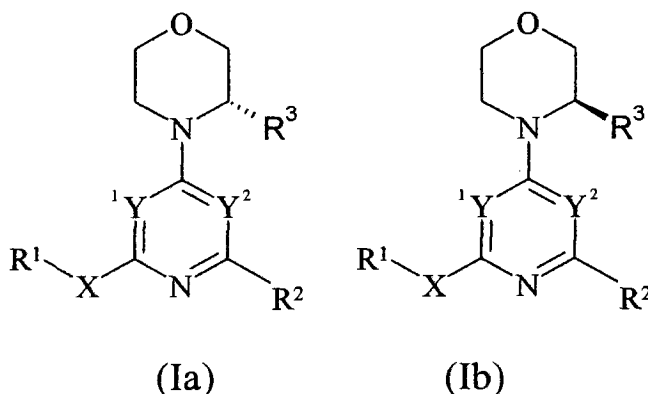
个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基，羟基， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  烷氧基，卤素  $C_{1-6}$  烷基，卤素  $C_{1-6}$  烷氧基，羟基  $C_{1-6}$  烷基，羟基  $C_{1-6}$  烷氧基， $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷氧基，氨基， $C_{1-6}$  烷基氨基和二 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基；

[0466]  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{17}$  独立地是氢或选自下列的基团： $C_{1-6}$  烷基，碳环和杂环基，该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基，羟基， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  烷氧基，卤素  $C_{1-6}$  烷基，卤素  $C_{1-6}$  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；和

[0467]  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团： $C_{1-6}$  烷基， $C_{3-6}$  环烷基，芳基，杂环基，杂芳基，芳基  $C_{1-6}$  烷基，杂环基  $C_{1-6}$  烷基和杂芳基  $C_{1-6}$  烷基，该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基，羟基， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  烷氧基，卤素  $C_{1-6}$  烷基，卤素  $C_{1-6}$  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， $C_{1-6}$  烷基酰基氨基， $C_{1-6}$  烷基酰基 ( $C_{1-6}$  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。

[0468] 在本发明的另一个方面，提供了式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的亚组

[0469]



[0470] 或其可药用盐；

[0471]  $^1Y$  和  $Y^2$  独立地是 N 或  $CR^8$ ，条件是， $^1Y$  和  $Y^2$  之一是 N，和另一个是  $CR^8$ ；

[0472] X 是选自下列的连接基：

[0473]  $-NR^4CH_2-$ ， $-OCH_2-$ ， $-OCH(CH_3)-$ ， $-OC(CH_3)_2-$ ， $-SCH_2-$ ， $-SCH(CH_3)-$ ， $-SC(CH_3)_2-$ ， $-S(O)CH_2-$ ， $-S(O)CH(CH_3)-$ ， $-S(O)C(CH_3)_2-$ ， $-S(O)_2CH_2-$ ， $-S(O)_2CH(CH_3)-$ ， $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ ， $-C(O)NR^4-$  和  $-NR^4C(O)-$ ；

[0474]  $R^1$  是选自下列的基团：金刚烷基，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，该基团任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基团取代：卤素，氰基，硝基， $R^9$ ， $-OR^9$ ， $-COR^9$ ， $-CONR^9R^{10}$ ， $-NR^9R^{10}$  和  $-NR^9COR^{10}$ ；

[0475] 或  $X-R^1$  是  $-C(CH_3)_2OH$  或  $-CH_2OH$ ；

[0476]  $R^2$  选自 5 或 6 元芳基和杂芳基, 该基团被  $-NHCOR^{18}$  取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基,  $-R^{11}$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-COR^{11}$ ,  $-CONR^{11}R^{12}$  和  $-NR^{11}R^{12}$ ;

[0477]  $R^3$  是甲基;

[0478]  $R^4$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基;

[0479] 或, 当 X 是  $-NR^4CH_2-$  或  $-NR^4C(O)-$  时,  $R^1$  和  $R^4$  与它们相连接的原子一起形成 5- 或 6- 元杂环, 其中 1 个环碳原子任选被 N 或 O 代替, 并且该环任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 氧代,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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;

[0480]  $R^8$  选自氢, 卤素, 氰基和  $C_{1-6}$  烷基;

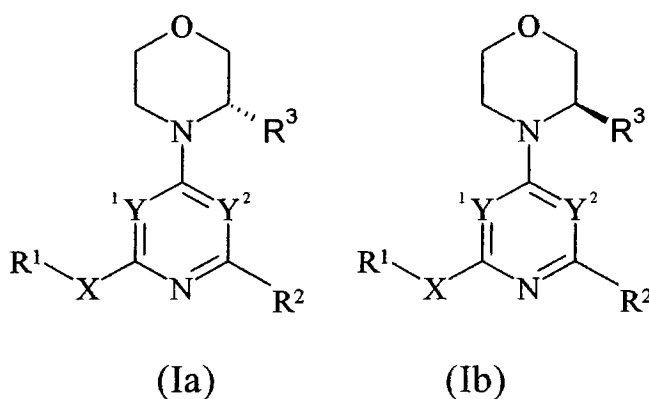
[0481]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环和杂环基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $C_{1-6}$  烷基, 羟基  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷氧基, 氨基,  $C_{1-6}$  烷基氨基和二 ( $C_{1-6}$  烷基) 氨基;

[0482]  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环和杂环基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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; 和

[0483]  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 芳基, 杂环基, 杂芳基, 芳基  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 和杂芳基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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。

[0484] 在式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的另一个具体类别

[0485]



[0486] 或其可药用盐中,

[0487]  $^1Y$  是 CH, 和  $Y^2$  是 N;

[0488] X 是选自下列的连接基:  $-S(O)_2CH_2-$ ,  $-S(O)_2CH(CH_3)-$  和  $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ ;

[0489]  $R^1$  是选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 环丙基, 环戊基环己基, 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, 噻唑基甲基, 噻二唑基甲基和吡嗪基乙基, 该基团任选被 1 或 2 个选自下列的取代基团取代: 氨基, 卤素, 氰基, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-NHCOCH_3$ ,  $-CONH_2$  和  $-CONHCH_3$ ;

[0490] 或  $-XR^1$  是  $-C(CH_3)_2OH$  或  $-CH_2OH$ ;

[0491]  $R^2$  选自苯基, 吡咯基, 咪唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基和噻唑基, 该基团被  $-NHCOR^{18}$  取代, 并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基,  $-R^{11}$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-COR^{11}$ ,  $-CONR^{11}R^{12}$  和  $-NR^{11}R^{12}$ ;

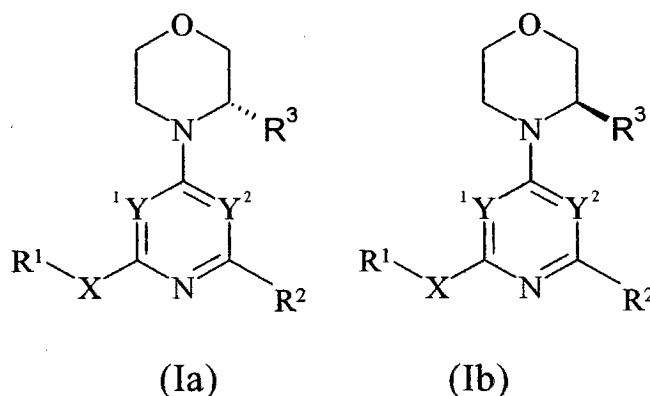
[0492]  $R^3$  是甲基;

[0493]  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基, 碳环和杂环基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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; 和

[0494]  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团:  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 芳基, 杂环基, 杂芳基, 芳基  $C_{1-6}$  烷基, 杂环基  $C_{1-6}$  烷基, 和杂芳基  $C_{1-6}$  烷基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $C_{1-6}$  烷基, 卤素  $C_{1-6}$  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,  $C_{1-6}$  酰基氨基,  $C_{1-6}$  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。

[0495] 在式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的进一步具体类别

[0496]



[0497] 或其可药用盐中,

[0498] X 是选自下列的连接基:  $-S(O)_2CH_2-$ ,  $-S(O)_2CH(CH_3)-$  和  $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ ;

[0499]  $^1Y$  是 CH, 和  $Y^2$  是 N。

[0500]  $R^1$  是选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 环丙基, 环戊基环己基, 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, 噻唑基甲基, 噻二

唑基甲基和吡嗪基乙基, 该基团任选被 1 或 2 个选自下列的取代基团取代: 氨基, 卤素, 氰基, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-\text{NHCOCCH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$  和  $-\text{CONHCH}_3$ ;

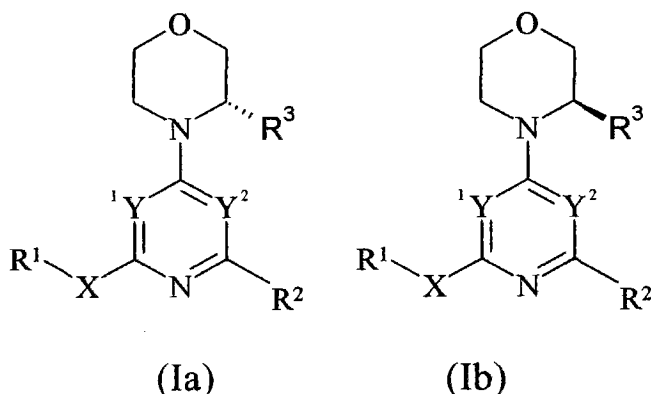
[0501]  $\text{R}^2$  是被  $-\text{NHCOR}^{18}$  取代、并任选被一个或多个独立地选自下列的取代基团取代的苯基或吡啶基: 氟, 甲基, 甲氧基, 羟甲基, 氰基甲基,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$  和  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ;

[0502]  $\text{R}^3$  是甲基; 和

[0503]  $\text{R}^{18}$  是氢或选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 异-丙基, 丁基, 异-丁基, 叔丁基, 戊基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 苯基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 二氢吡喃基, 噻唑基, 噻吩基, 咪唑基甲基, 咪唑基乙基, 呋喃基甲基, 吗啉基甲基, 嘧啶基甲基, 异噁唑基, 吡唑基, 吡啶基和嘧啶基, 该基团任选被一个或多个选自下列的取代基团取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 卤素  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 羟基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基, 氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 氰基  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基磺酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨磺酰基, 二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨磺酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基酰基氨基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基酰基 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基, 氨基甲酰基,  $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基甲酰基和二 ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 氨基甲酰基。

[0504] 在式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的进一步具体类别

[0505]



[0506] 或其可药用盐中,

[0507]  $m$  是 1;

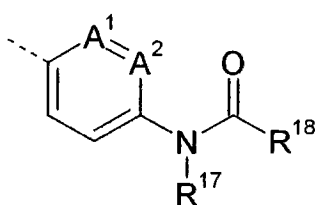
[0508]  $X$  是选自下列的连接基:  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ;

[0509]  $^1\text{Y}$  是  $\text{CH}$ , 和  $\text{Y}^2$  是  $\text{N}$ 。

[0510]  $\text{R}^1$  是选自下列的基团: 甲基, 异丙基, 环丙基, 环己基,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$ , 苯基, 4- 氟苯基, 2- 氯苯基, 2- 三氟甲基苯基, 2- 甲氧基苯基, 2- 甲基苯基, 4- 乙酰胺基苯基, 4- 氨基苯基, 吡啶-4-基, 吡啶-2-基, 2- 氧代吡咯烷-3-基, 噻唑-2-基, 4- 甲基噻唑-2-基和 3- 甲基-1,3,4- 噻二唑-2-基;

[0511]  $\text{R}^2$  是

[0512]



[0513] 其中  $A^1$  和  $A^2$  选自 CH 或 N, 条件是, 至少一个  $A^1$  或  $A^2$  是 CH;

[0514]  $R^{17}$  是氢; 和

[0515]  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团: 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 1- 氰基环丙 -1- 基, 环丙 -1- 基甲酰胺,  $-\text{CH}_2$  (环丙基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (环丙基),

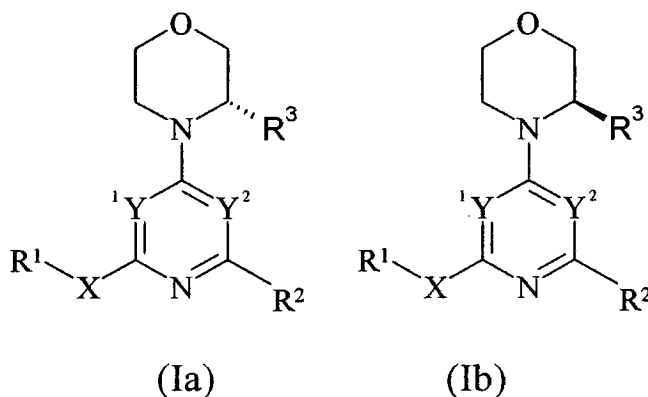
[0516]  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

[0517] 苯基, 咪唑 -4- 基, 4- 甲基苯基, 4- 氯苯基, 4- 三氟甲基苯基, 4- 氟苯基, 4- 甲氧基苯基, 3, 4- 二氟苯基, 噻唑 -5- 基, 噻吩 -2- 基,  $-\text{CH}_2$  (咪唑 -4- 基),  $-\text{CH}_2$  (咪唑 -2- 基),  $-\text{CH}_2$  (咪唑 -3- 基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (咪唑 -4- 基),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (呋喃 -2- 基),  $-\text{CH}_2$  (吗啉 -4- 基),  $-\text{CH}_2$  (嘧啶 -2- 基),  $-\text{CH}_2$  (呋喃 -2- 基), 呋喃 -2- 基, 四氢呋喃 -3- 基, 四氢吡喃 -4- 基, 二氢吡喃 -3- 基, 1, 2- 二甲基吡咯 -5- 基, 异噁唑基 -5- 基, 异噁唑基 -3- 基, 6- 氧代 -1H- 吡啶 -2- 基, 5- 甲基异噁唑 -3- 基, 1- 甲基吡唑 -4- 基, 3- 甲基吡唑 -1- 基, 1, 3- 二甲基吡唑 -5- 基, 6- 甲氧基吡啶 -3- 基, 5- 氟吡啶 -2- 基, 嘧啶 -2- 基, 2- 甲基吡啶 -5- 基, 2- 氰基吡啶 -5- 基, 吡啶 -3- 基和 1H- 吡唑 -3- 基;

[0518]  $R^3$  是甲基。

[0519] 在式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的进一步具体类别

[0520]



[0521] 或其可药用盐中,

[0522]  $m$  是 1;

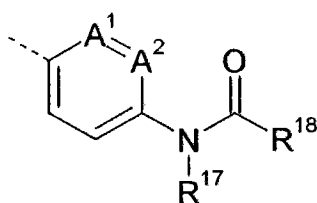
[0523]  $X$  是选自下列的连接基:  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ;

[0524]  $^1\text{Y}$  是 CH, 和  $\text{Y}^2$  是 N。

[0525]  $R^1$  是选自下列的基团: 甲基, 异丙基, 环丙基, 环己基,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$ , 苯基, 4- 氟苯基, 2- 氯苯基, 2- 三氟甲基苯基, 2- 甲氧基苯基, 2- 甲基苯基, 4- 乙酰胺基苯基, 4- 氨基苯基, 吡啶 -4- 基, 吡啶 -2- 基, 2- 氧代吡咯烷 -3- 基, 噻唑 -2- 基, 4- 甲基噻唑 -2- 基, 和 3- 甲基 -1, 3, 4- 噻二唑 -2- 基;

[0526]  $R^2$  是

[0527]



[0528] 其中  $A^1$  和  $A^2$  是 CH；

[0529]  $R^{17}$  是氢；和

[0530]  $R^{18}$  是氢或选自下列的基团：甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，戊基，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，1-氰基环丙-1-基，环丙-1-基甲酰胺， $-\text{CH}_2$ （环丙基）， $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ （环丙基），

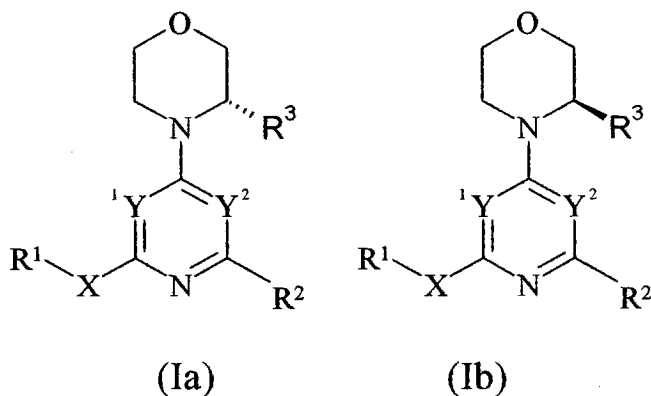
[0531]  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{CH}_2\text{CN}$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ， $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ， $-\text{CHF}_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ， $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ ， $-\text{CONH}_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ，

[0532] 苯基，咪唑-4-基，4-甲基苯基，4-氯苯基，4-三氟甲基苯基，4-氟苯基，4-甲氧基苯基，3,4-二氟苯基，噻唑-5-基，噻吩-2-基， $-\text{CH}_2$ （咪唑-4-基）， $-\text{CH}_2$ （咪唑-2-基）， $-\text{CH}_2$ （咪唑-3-基）， $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ （咪唑-4-基）， $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ （呋喃-2-基）， $-\text{CH}_2$ （吗啉-4-基）， $-\text{CH}_2$ （嘧啶-2-基）， $-\text{CH}_2$ （呋喃-2-基），呋喃-2-基，四氢呋喃-3-基，四氢吡喃-4-基，二氢吡喃-3-基，1,2-二甲基吡咯-5-基，异噻唑基-5-基，异噻唑基-3-基，6-氧代-1H-吡啶-2-基，5-甲基异噻唑-3-基，1-甲基吡唑-4-基，3-甲基吡唑-1-基，1,3-二甲基吡唑-5-基，6-甲氧基吡啶-3-基，5-氟吡啶-2-基，嘧啶-2-基，2-甲基吡啶-5-基，2-氰基吡啶-5-基，吡啶-3-基和 1H-吡唑-3-基；

[0533]  $R^3$  是甲基。

[0534] 在式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的进一步具体类别

[0535]



[0536] 或其可药用盐中，

[0537] m 是 1；

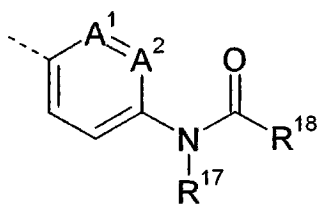
[0538] X 是选自下列的连接基： $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ；

[0539]  $^1\text{Y}$  是 CH，和  $\text{Y}^2$  是 N。

[0540]  $R^1$  是选自甲基的基团；

[0541]  $R^2$  是

[0542]



[0543] 其中  $A^1$  和  $A^2$  是 CH；

[0544]  $R^{17}$  是氢；和

[0545]  $R^{18}$  是选自下列的基团：甲基，乙基，丙基，异丙基，异丁基，环丙基，环丁基，1-氰基环丙-1-基，环丙-1-基甲酰胺， $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ （环丙基），

[0546]  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{CH}_2\text{CN}$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ， $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ， $-\text{CHF}_2$ ， $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ， $-\text{C}_6\text{H}_5$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCOCCH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ， $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ ， $-\text{CONH}_2$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ，

[0547] 苯基，咪唑-4-基，噁唑-5-基， $-\text{CH}_2$ （咪唑-3-基）， $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ （咪唑-4-基）， $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ （呋喃-2-基）， $-\text{CH}_2$ （吗啉-4-基）， $-\text{CH}_2$ （嘧啶-2-基）， $-\text{CH}_2$ （呋喃-2-基），呋喃-2-基，四氢呋喃-3-基，四氢吡喃-4-基，二氢吡喃-3-基，1,2-二甲基吡咯-5-基，异噁唑基-5-基， $-\text{CH}_2$ （3-甲基吡唑-1-基），1,3-二甲基吡唑-5-基，2-甲基吡啶-5-基，2-氰基吡啶-5-基，噻二唑-4-基，5-氧代吡咯烷-2-基， $-\text{CH}_2$ （2-氧代吡咯烷-1-基），吡啶-3-基和 1H-吡唑-3-基；

[0548] 和， $R^3$  是甲基。

[0549] 本发明的另一个方面提供了选自实施例的任一项的一种化合物、或化合物的组合或其可药用盐。

[0550] 本发明的另一个方面提供了选自下列任一项的化合物或化合物的组合：

[0551] N-[2-(羟甲基)-4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺，

[0552] N-[4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]-1,2-噁唑-5-甲酰胺，

[0553] 2-羟基-N-[4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺，

[0554] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺，

[0555] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]苯甲酰胺，

[0556] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]环丁甲酰胺，

[0557] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺，

[0558] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丁酰胺，

[0559] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]氨基甲酰基甲基]乙酰胺，

[0560] 2-乙酰氨基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺，

[0561] 2-甲基磺酰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]

基] 乙酰胺,

[0562] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-1H-咪唑-4-甲酰胺,

[0563] 2-甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

[0564] 3-甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丁酰胺,

[0565] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]呋喃-2-甲酰胺,

[0566] 2-甲氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

[0567] 3-甲氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

[0568] 3-乙氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

[0569] 4,4,4-三氟-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丁酰胺,

[0570] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]环丙烷甲酰胺,

[0571] 2-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

[0572] 2-二甲基氨基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

[0573] 3-(2-呋喃基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

[0574] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡啶-3-甲酰胺,

[0575] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]草酰胺,

[0576] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-5-氧代-吡咯烷-2-甲酰胺,

[0577] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]氧杂环戊烷(oxolane)-3-甲酰胺,

[0578] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-1,2-噁唑-5-甲酰胺,

[0579] 6-甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡啶-3-甲酰胺,

[0580] 6-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡啶-3-甲酰胺,

[0581] 2-咪唑-1-基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]

基] 乙酰胺,

[0582] 1,5-二甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡咯-2-甲酰胺,

[0583] 3-环丙基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

[0584] N'-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺,

[0585] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]噁烷(oxane)-4-甲酰胺,

[0586] 3-乙酰氨基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

[0587] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺,

[0588] 2,5-二甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡唑-3-甲酰胺,

[0589] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-5,6-二氢-4H-吡喃-3-甲酰胺,

[0590] 3-(1H-咪唑-4-基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

[0591] 2-(2-呋喃基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

[0592] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酰胺,

[0593] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-2-嘧啶-2-基-乙酰胺,

[0594] 2,2-二甲基-N'-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙二酰胺,

[0595] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-2-吗啉-4-基-乙酰胺,

[0596] 2-(3-甲基吡唑-1-基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

[0597] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺,

[0598] (2R)-2-甲氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

[0599] 3,3,3-三氟-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

[0600] 2,2-二氟-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

[0601] N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]噻二唑-4-甲酰胺,

[0602] 1-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]环丙烷-1-甲酰胺,

[0603] 3-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺,

[0604] N-[4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,和

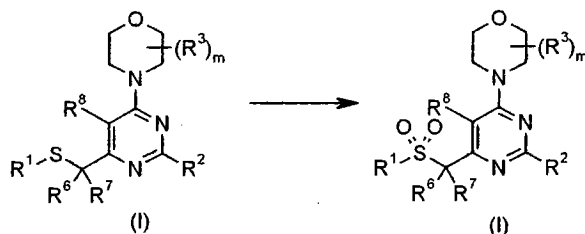
[0605] N-[3-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺,

[0606] 或其可药用盐。

[0607] 本发明还提供了制备式 (I) 化合物或其可药用盐的方法。

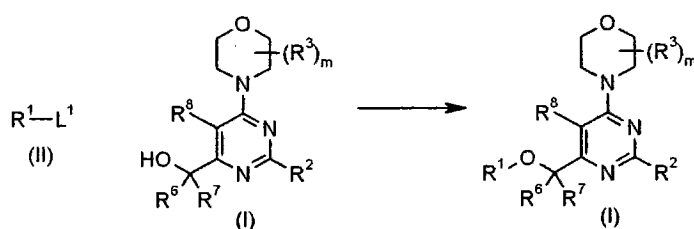
[0608] 式 (I) 的化合物,其中  $X = -S(O)_2CR^6R^7-$ ,可以如下制备:在室温下,在水和乙醇的混合溶剂系统中,使用例如Oxone®将其中  $X = SCR^6R^7-$  的式 (I) 化合物氧化

[0609]



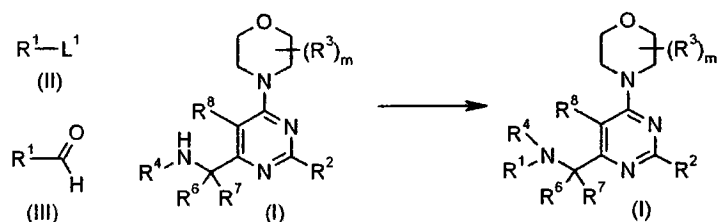
[0610] 式 (I) 的化合物,其中  $R^1X = R^1OCR^6R^7-$ ,可以如下制备:任选在合适碱例如三乙胺和溶剂例如四氢呋喃或 N, N-二甲基甲酰胺的存在下,式 (I) 的化合物 (其中  $R^1X = HO-CR^6R^7-$ ) 与式 (II) 的化合物 (其中  $L^1$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等)) 进行反应

[0611]



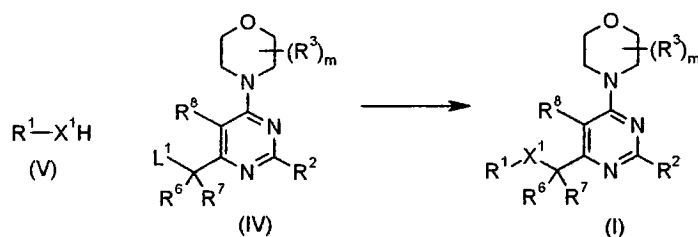
[0612] 式 (I) 的化合物,其中  $R^1X = R^1R^4NCR^6R^7-$ ,可以如下制备:任选在合适碱例如三乙胺和溶剂例如四氢呋喃或 N, N-二甲基甲酰胺的存在下,式 (I) 的化合物 (其中  $R^1X = HR^4NCR^6R^7-$ ) 与式 (II) 的化合物 (其中  $L^1$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等)) 进行反应;或在合适还原剂例如  $NaCNBH_3$  的存在下,式 (I) 的化合物 (其中  $R^1X = HR^4NCR^6R^7-$ ) 与式 (III) 的化合物进行反应。

[0613]



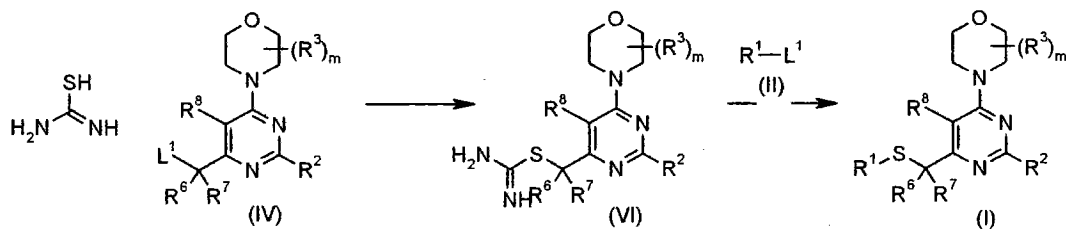
[0614] 式 (I) 的化合物, 其中  $X^1 = -S(O)_2CR^6R^7-$ ,  $-SCR^6R^7-$ ,  $-OCR^6R^7-$ ,  $-R^4NCR^6R^7-$ ,  $-S(O)CR^6R^7-$ , 可以如下制备: 任选在合适碱例如三乙胺和溶剂例如四氢呋喃或 N, N-二甲基甲酰胺的存在下, 式 (IV) 的化合物 (其中  $L^1$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等)) 与式 (V) 的化合物进行反应。

[0615]



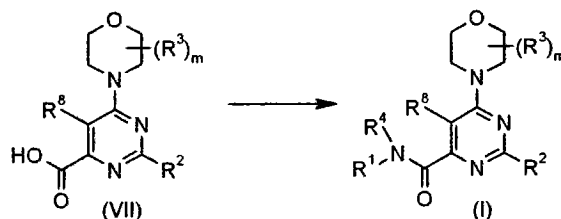
[0616] 式 (I) 的化合物, 其中  $X = -SCR^6R^7-$ , 可以如下制备: 在合适溶剂例如乙醇中, 式 (IV) 的化合物 (其中  $L^1$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等)) 与硫脲进行反应, 产生式 (VI) 的化合物, 然后在合适碱例如氢氧化钠和溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺的存在下, 使其与式 (II) 的化合物反应。

[0617]



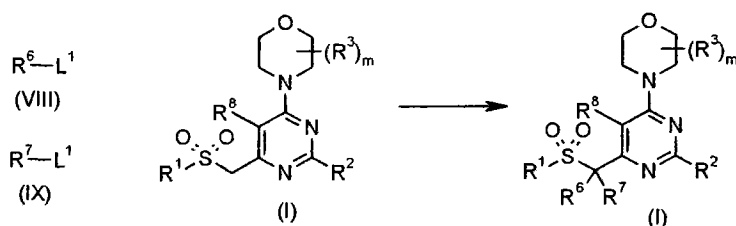
[0618] 式 (I) 的化合物, 其中  $X = -R^4NC(O)-$ , 可以如下制备: 利用文献中已知的方法, 例如, 使用偶合剂例如 HATU, 将羧酸进行合适的活化, 或转化为酰基氯, 而后使式 (VII) 的化合物与式  $R^1R^4NH$  的胺进行反应。

[0619]



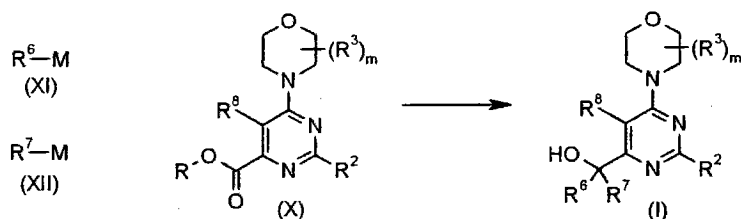
[0620] 式 (I) 的化合物, 其中  $X = -S(O)_2CR^6R^7-$ , 可以通过下列的连续反应来制备: 式 (I) 的化合物 (其中  $X = -S(O)_2CH_2-$ ) 与式 (VIII) 的化合物进行反应, 而后与式 (IX) 的化合物进行反应, 其中  $L^1$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等), 在合适碱例如氢氧化钠或叔丁醇钾的存在下, 在合适溶剂例如四氢呋喃或 N, N-二甲基甲酰胺中。

[0621]



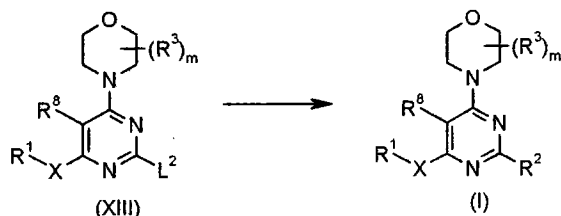
[0622] 式 (I) 的化合物, 其中  $R^1X = \text{HOCR}^6R^7-$ , 可以如下制备: 在合适溶剂中, 式 (X) 的化合物与式 (XI) 和式 (XII) 合适有机金属试剂例如格氏试剂进行反应。如果  $R^6$  和  $R^7$  不同, 那么可以使用文献中已知的技术, 例如, 将式 (X) 的化合物转化为 Weinreb 酰胺, 并且在随后的步骤中, 与式 (XI) 的有机金属试剂反应, 然后与式 (XII) 的有机金属试剂反应。

[0623]



[0624] 式 (I) 的化合物可以如下制备: 在合适金属催化剂 (例如钯或铜) 的存在下, 在合适溶剂例如 1,4-二噁烷中, 由式 (XIII) 的化合物 (其中  $L^2$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-\text{SMe}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$  等等)) 与合适有机金属试剂 (例如硼酸  $R^2\text{B}(\text{OH})_2$  或硼酸酯  $R^2\text{B}(\text{OR})_2$  等等) 来制备。或者, 如果  $R^2$  通过氮、氧或硫原子与嘧啶环连接, 那么式 (I) 的化合物可以如下制备: 在合适碱例如碳酸钾的存在下, 在合适溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中, 通过与所需要的胺、醇或硫醇进行反应, 由式 (XIII) 的化合物 (其中  $L^2$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-\text{SMe}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$  等等)) 来制备。

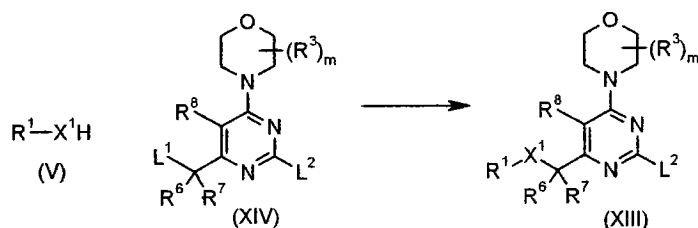
[0625]



[0626] 应理解, 利用上列或文献中已知的技术例如氧化、烷基化、还原胺化等等, 可以将式 (XIII) 的化合物转变成其它式 (XIII) 的化合物。

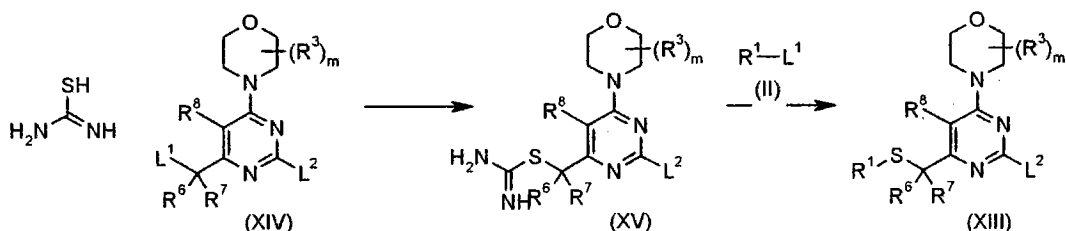
[0627] 式 (XIII) 的化合物, 其中  $X^1 = -\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6R^7-$ ,  $-\text{SCR}^6R^7-$ ,  $-\text{OCR}^6R^7-$ ,  $-\text{R}^4\text{NCR}^6R^7-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6R^7-$ , 可以如下制备: 任选在合适碱例如三乙胺和溶剂例如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺的存在下, 式 (XIV) 的化合物 (其中  $L^1$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等)) 与式 (V) 的化合物进行反应。

[0628]



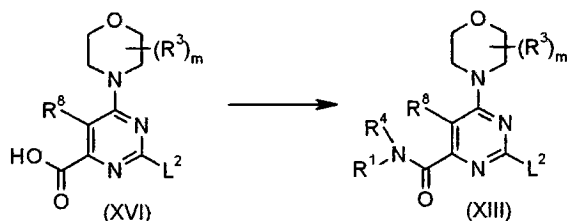
[0629] 式 (XIII) 的化合物, 其中  $X = -SCR^6R^7-$ , 可以如下制备: 在合适溶剂例如乙醇中, 式 (XIV) 的化合物 (其中  $L^1$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等)) 与硫脲进行反应, 产生式 (XV) 的化合物, 然后在合适碱例如氢氧化钠和溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺的存在下, 使其与式 (II) 的化合物反应。

[0630]



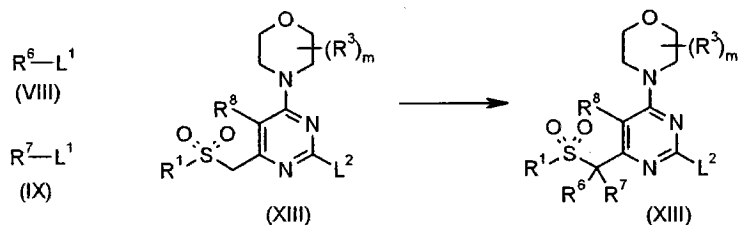
[0631] 式 (XIII) 的化合物, 其中  $X = -R^4NC(O)-$ , 可以如下制备: 式 (XVI) 的化合物与式  $R^1R^4NH$  的胺进行反应, 之前利用文献中已知的方法, 例如, 使用偶合剂例如 HATU, 将羧酸进行合适的活化, 或转化为酰基氯。

[0632]



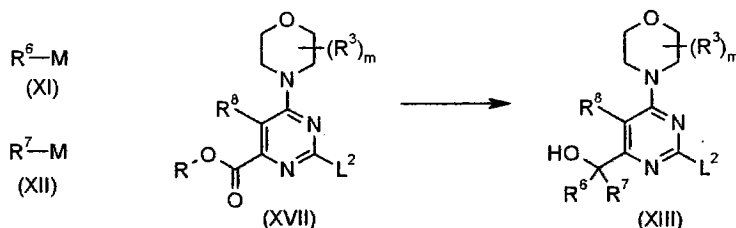
[0633] 式 (XIII) 的化合物, 其中  $X = -S(O)_2CR^6R^7-$ , 可以通过下列的连续反应来制备: 式 (XIII) 的化合物 (其中  $X = -S(O)_2CH_2-$ ) 与式 (VIII) 的化合物进行反应, 而后与式 (IX) 的化合物进行反应, 其中  $L^1$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等), 在合适碱例如氢氧化钠或叔丁醇钾的存在下, 在合适溶剂例如四氢呋喃或 N, N-二甲基甲酰胺中。

[0634]



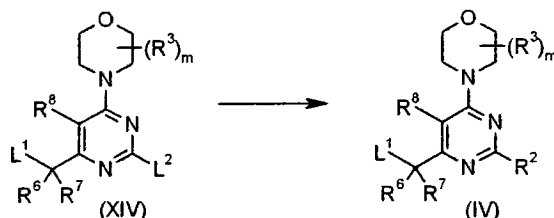
[0635] 式 (XIII) 的化合物, 其中  $R^1X = HOCR^6R^7-$ , 可以如下制备: 在合适溶剂中, 式 (XVII) 的化合物与式 (XI) 和式 (XII) 的合适有机金属试剂例如格氏试剂进行反应。如果  $R^6$  和  $R^7$  不同, 那么可以使用文献中已知的技术, 例如, 将式 (XVII) 的化合物转化为 Weinreb 酰胺, 并且与式 (XI) 的有机金属试剂反应, 然后在随后的步骤中, 与式 (XII) 的有机金属试剂反应。

[0636]



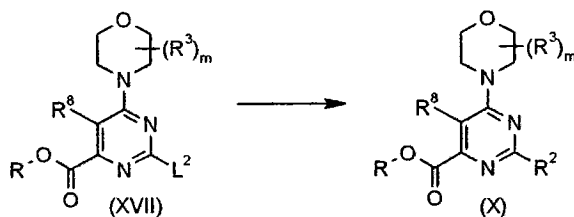
[0637] 式 (IV) 的化合物可以如下制备:在合适金属催化剂(例如钯或铜)的存在下,在合适溶剂例如 1,4-二噁烷中,由式 (XIV) 的化合物(其中  $L^2$  是离去基团(例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等),  $L^1$  是离去基团(例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等))与合适有机金属试剂(例如硼酸  $R^2B(OH)_2$  或硼酸酯  $R^2B(OR)_2$  等等)来制备。或者,如果  $R^2$  通过氮、氧或硫原子与嘧啶环连接,那么式 (IV) 的化合物可以如下制备:在合适碱例如碳酸钾的存在下,在合适溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中,通过与所需要的胺、醇或硫醇进行反应,由式 (XIV) 的化合物(其中  $L^2$  是离去基团(例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等))来制备。

[0638]



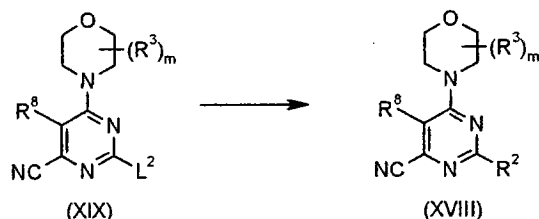
[0639] 式 (X) 的化合物可以如下制备:在合适金属催化剂(例如钯或铜)的存在下,在合适溶剂例如 1,4-二噁烷中,由式 (XVII) 的化合物(其中  $L^2$  是离去基团(例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等), R 是氢或  $C_{1-4}$  烷基)与合适有机金属试剂(例如硼酸  $R^2B(OH)_2$  或硼酸酯  $R^2B(OR)_2$  等等)来制备。或者,如果  $R^2$  通过氮、氧或硫原子与嘧啶环连接,那么式 (X) 的化合物可以如下制备:在合适碱例如碳酸钾的存在下,在合适溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中,通过与所需要的胺、醇或硫醇进行反应,由式 (XVII) 的化合物(其中  $L^2$  是离去基团(例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等))来制备。

[0640]



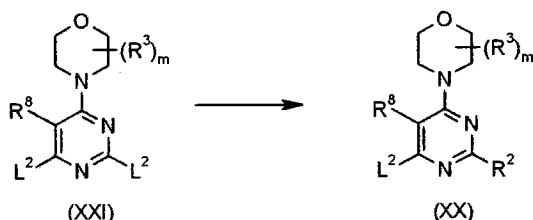
[0641] 式 (XVIII) 的化合物可以如下制备:在合适金属催化剂(例如钯或铜)的存在下,在合适溶剂例如 1,4-二噁烷中,由式 (XIX) 的化合物(其中  $L^2$  是离去基团(例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等))与合适有机金属试剂(例如硼酸  $R^2B(OH)_2$  或硼酸酯  $R^2B(OR)_2$  等等)来制备。或者,如果  $R^2$  通过氮、氧或硫原子与嘧啶环连接,那么式 (XVIII) 的化合物可以如下制备:在合适碱例如碳酸钾的存在下,在合适溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中,通过与所需要的胺、醇或硫醇进行反应,由式 (XIX) 的化合物(其中  $L^2$  是离去基团(例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等))来制备。

[0642]



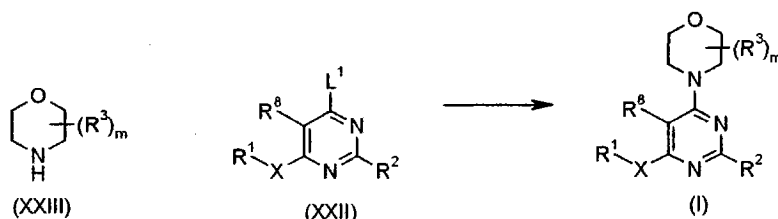
[0643] 式 (XX) 的化合物可以如下制备:在合适金属催化剂(例如钯或铜)的存在下,在合适溶剂例如 1,4-二噁烷中,由式 (XXI) 的化合物(其中  $L^2$  是离去基团(例如卤素,甲苯磺酰,甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等))与合适有机金属试剂(例如硼酸  $R^2B(OH)_2$  或硼酸酯  $R^2B(OR)_2$  等等)来制备。或者,如果  $R^2$  通过氮、氧或硫原子与嘧啶环连接,那么式 (XX) 的化合物可以如下制备:在合适碱例如碳酸钾的存在下,在合适溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中,通过与所需要的胺、醇或硫醇进行反应,由式 (XXI) 的化合物(其中  $L^2$  是离去基团(例如卤素,甲苯磺酰,甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等))来制备。

[0644]



[0645] 式 (I) 的化合物,其中  $L^1$  是离去基团(例如卤素,甲苯磺酰,甲磺酰基等等),可以如下制备:任选在合适碱例如三乙胺的存在下,在合适溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中,使式 (XXII) 的化合物与式 (XXIII) 的化合物进行反应。

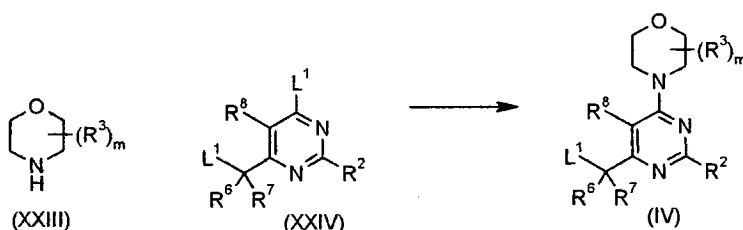
[0646]



[0647] 应理解,利用上列或文献中已知的技术例如氧化、烷基化、还原胺化等等,可以将式 (XXII) 的化合物转变成另一个式 (XXII) 的化合物。

[0648] 式 (IV) 的化合物,其中  $L^1$  是离去基团(例如卤素,甲苯磺酰,甲磺酰基等等),可以如下制备:任选在合适碱例如三乙胺的存在下,在合适溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中,使式 (XXIV) 的化合物与式 (XXIII) 的化合物进行反应。

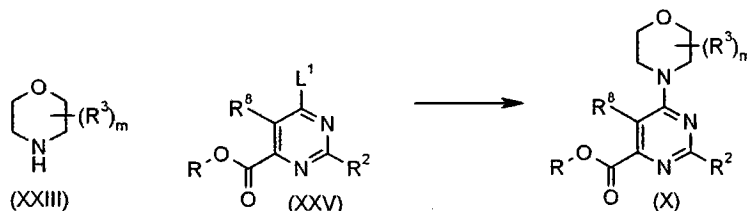
[0649]



[0650] 式 (X) 的化合物,其中  $L^1$  是离去基团(例如卤素,甲苯磺酰,甲磺酰基等等),且

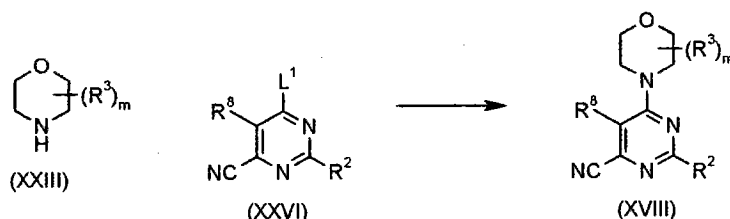
R 是氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基, 可以如下制备: 任选在合适碱例如三乙胺的存在下, 在合适溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺中, 使式 (XXV) 的化合物与式 (XXIII) 的化合物进行反应

[0651]



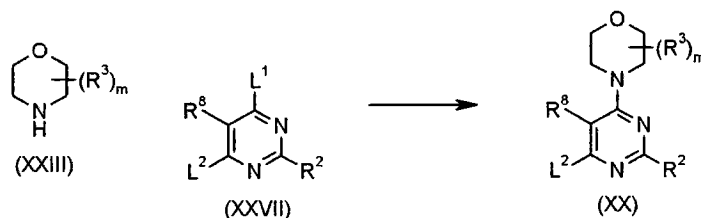
[0652] 式 (XVIII) 的化合物, 其中 L<sup>1</sup> 是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等), 可以如下制备: 任选在合适碱例如三乙胺的存在下, 在合适溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺中, 使式 (XXVI) 的化合物与式 (XXIII) 的化合物进行反应。

[0653]



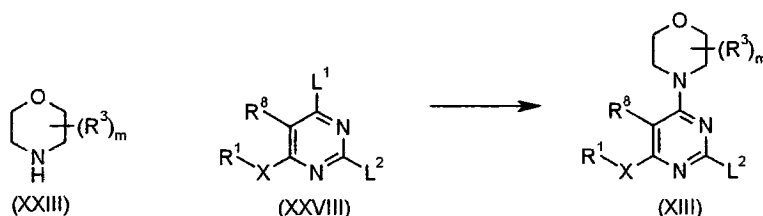
[0654] 式 (XX) 的化合物, 其中 L<sup>1</sup> 是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等), 且 L<sup>2</sup> 是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基, -SMe, -S(O)<sub>2</sub>Me 等等), 可以如下制备: 任选在合适碱例如三乙胺的存在下, 在合适溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺中, 使式 (XXVII) 的化合物与式 (XXIII) 的化合物进行反应。

[0655]



[0656] 式 (XIII) 的化合物, 其中 L<sup>1</sup> 是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等), 且 L<sup>2</sup> 是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基, -SMe, -S(O)<sub>2</sub>Me 等等), 可以如下制备: 任选在合适碱例如三乙胺的存在下, 在合适溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺中, 使式 (XXVIII) 的化合物与式 (XXIII) 的化合物进行反应。

[0657]

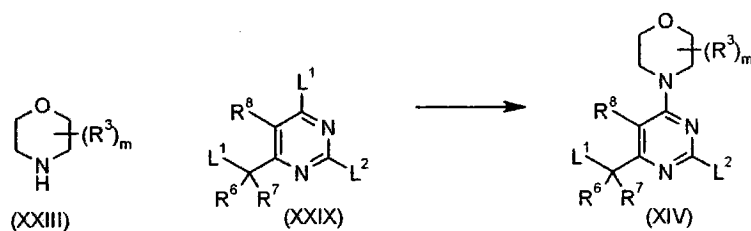


[0658] 应理解, 利用上列或文献中已知的技术例如氧化、烷基化、还原胺化等等, 可以将式 (XIII) 的化合物转变成另一个式 (XIII) 的化合物。

[0659] 式 (XIV) 的化合物, 其中 L<sup>1</sup> 是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等), 且

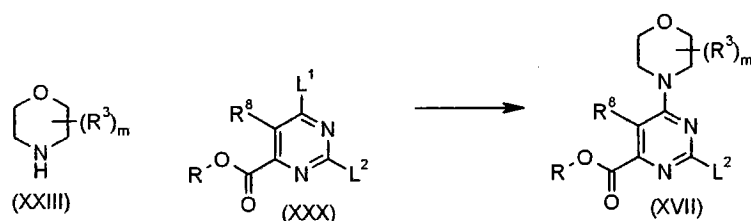
$L^2$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等), 可以如下制备: 任选在合适碱例如三乙胺的存在下, 在合适溶剂例如 N, N- 二甲基甲酰胺中, 使式 (XXIX) 的化合物与式 (XXIII) 的化合物进行反应。

[0660]



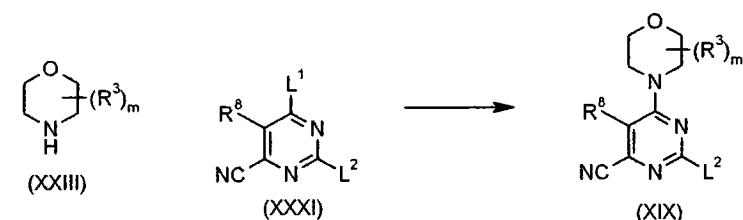
[0661] 式 (XVII) 的化合物, 其中  $L^1$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等), 且  $L^2$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等), 且 R 是氢或  $C_{1-4}$  烷基, 可以如下制备: 任选在合适碱例如三乙胺的存在下, 在合适溶剂例如 N, N- 二甲基甲酰胺中, 使式 (XXX) 的化合物与式 (XXIII) 的化合物进行反应。

[0662]



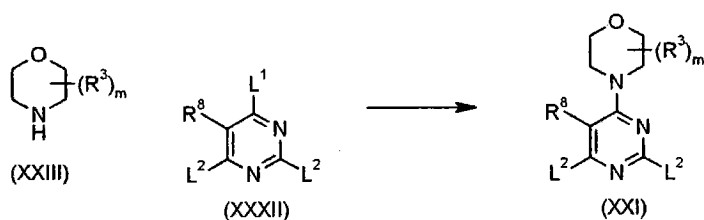
[0663] 式 (XIX) 的化合物, 其中  $L^1$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等), 且  $L^2$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等), 可以如下制备: 任选在合适碱例如三乙胺的存在下, 在合适溶剂例如 N, N- 二甲基甲酰胺中, 使式 (XXXI) 的化合物与式 (XXIII) 的化合物进行反应。

[0664]



[0665] 式 (XXI) 的化合物, 其中  $L^1$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基等等), 且  $L^2$  是离去基团 (例如卤素, 甲苯磺酰, 甲磺酰基,  $-SMe$ ,  $-S(O)_2Me$  等等), 可以如下制备: 任选在合适碱例如三乙胺的存在下, 在合适溶剂例如 N, N- 二甲基甲酰胺中, 使式 (XXXII) 的化合物与式 (XXIII) 的化合物进行反应。

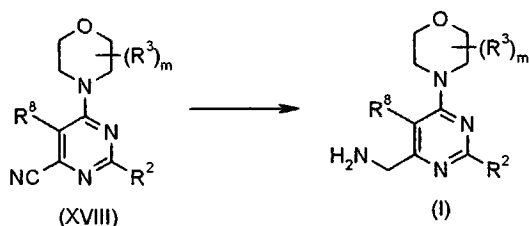
[0666]



[0667] 式 (I) 的化合物, 其中  $R^1X = H_2NCH_2-$ , 可以如下制备: 在合适溶剂例如乙醇中, 通过

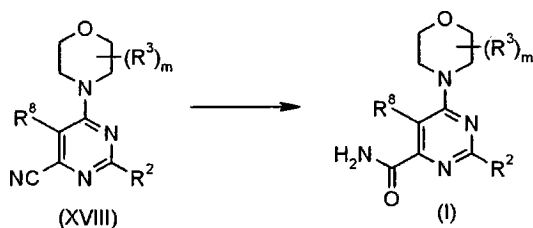
还原（例如，用氢气和合适催化剂例如钯 / 碳进行氢化），由式 (XVIII) 的化合物来制备。

[0668]



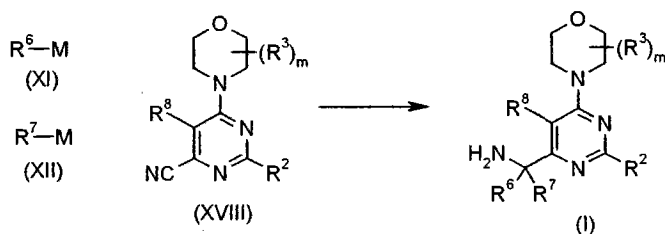
[0669] 式 (I) 的化合物，其中  $R^1X = H_2NC(O)-$ ，可以如下制备：在合适溶剂例如水、乙醇混合物中，用例如氢氧化钠进行水解，由式 (XVIII) 的化合物来制备。

[0670]



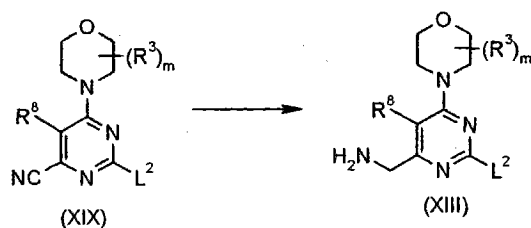
[0671] 式 (I) 的化合物，其中  $R^1X = H_2NCR^6R^7-$ ，可以如下制备：通过式 (XVIII) 的化合物与有机金属试剂 (XI) 和 (XII) 进行反应来制备。

[0672]



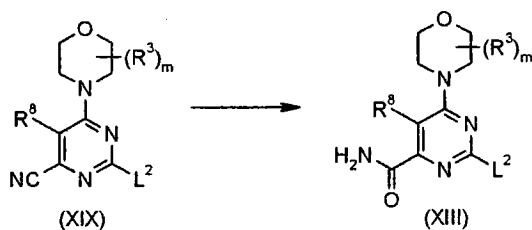
[0673] 式 (XIII) 的化合物，其中  $R^1X = H_2NCH_2-$ ，可以如下制备：在合适溶剂例如乙醇中，通过还原（例如，用氢气和合适催化剂例如钯 / 碳进行氢化），由式 (XIX) 的化合物来制备。

[0674]



[0675] 式 (XIII) 的化合物，其中  $R^1X = H_2NC(O)-$ ，可以如下制备：在合适溶剂例如水、乙醇混合物中，用例如氢氧化钠进行水解，由式 (XIX) 的化合物来制备。

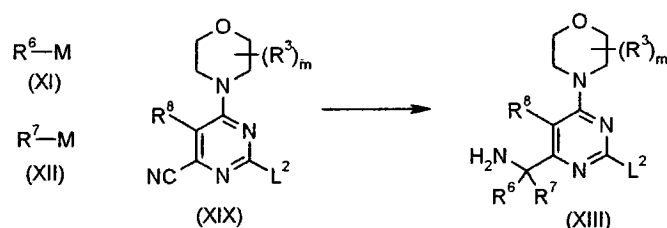
[0676]



[0677] 式 (XIII) 的化合物，其中  $R^1X = H_2NCR^6R^7-$ ，可以如下制备：通过式 (XIX) 的化合物

与有机金属试剂 (XI) 和 (XII) 进行反应来制备。

[0678]



[0679] 应理解,  $R^2$  基团可以以碳环或杂环胺 (任选氮是被保护的, 这种保护基包括但不限于硝基, 叔丁氧基氨基甲酸酯等等) 形式在初始时的任何阶段引入, 在合成的随后阶段 (合适的脱保护之后) 可以将其转化为磺酰胺 (在合适碱的存在下, 与磺酰氯 (或其它合适活化的物质) 进行反应, 或利用文献中已知的其它形成磺酰胺的方法)。

[0680] 应理解, 在本发明的化合物中, 某些各种环取代基可以通过标准芳族取代反应来引入, 或可以在上述方法之前或之后立即利用常规官能团修饰方法来产生, 并因此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利用常规官能团修饰方法, 式 (I) 的化合物可以转变为其它式 (I) 的化合物。这种反应和修饰包括: 例如, 利用芳族取代反应引入取代基, 取代基的还原, 取代基的烷基化和取代基的氧化。这种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实例包括: 使用浓硝酸引入硝基; 在 Friedel Crafts 条件下使用例如酰基卤和路易斯酸 (例如三氯化铝) 引入酰基; 在 Friedel Crafts 条件下使用烷基卤和路易斯酸 (例如三氯化铝) 引入烷基; 和引入卤素基团。修饰的具体实例包括: 例如用镍催化剂进行催化氢化, 将硝基还原为氨基, 或在盐酸的存在下 (加热) 用铁处理; 烷硫基氧化为烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

[0681] 还应理解, 在本文提及的一些反应中, 可能必须 / 希望保护化合物中的任何敏感基团。必须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 (例如参见 T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991)。由此, 如果反应物包括基团例如氨基、羧基或羟基, 可以在本文陈述的一些反应中将这此基团进行保护。

[0682] 氨基或烷基氨基的合适保护基是, 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。由此, 例如, 酰基例如烷酰基或烷氧羰基或芳酰基可以通过例如用合适碱例如碱金属氢氧化物 (例如氢氧化锂或氢氧化钠) 水解来除去。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) 处理来除去, 对于芳基甲氧羰基例如苄氧羰基, 可以例如通过用催化剂例如碳载钯氢化或通过用路易斯酸例如三 (三氟乙酸) 化硼处理来除去。伯氨基的合适替代性保护基是例如邻苯二甲酰基团, 其可以通过用烷基胺例如二甲基氨基丙胺或用肼处理来除去。

[0683] 羟基的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必须随保护基的选择而变化。由此, 例如, 酰基例如烷酰基或芳酰基可以通过用合适碱例如碱金属氢氧化物 (例如氢氧化锂或氢氧化钠) 水解来除去。或者, 芳甲基例如苄基可以例如通过用催化剂例如碳载钯氢化来除去。

[0684] 羧基的合适保护基是,例如,酯化基团,例如可以例如用碱例如氢氧化钠水解去除的甲基或乙基,或例如可以用酸例如有机酸例如三氟乙酸处理去除的叔丁基,或例如可以用催化剂例如碳载钨通过氢化来去除的苄基。

[0685] 可以使用化学领域众所周知的传统方法,在合成过程中的任何方便阶段除去保护基。

[0686] 本文所定义的许多中间体是新的中间体,并且提供其作为本发明的进一步特征。

#### [0687] 生物学试验

[0688] 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 人乳房腺癌细胞增殖的体外抑制剂的效果。

#### [0689] (a) (i) 体外 mTOR 激酶试验

[0690] 该试验使用 AlphaScreen 技术 (Gray 等人, Analytical Biochemistry, 2003, 313 : 234-245), 测定试验化合物通过重组体 mTOR 来抑制磷酸化的能力。

[0691] 在 HEK293 细胞中, 将包含 mTOR 氨基酸残基 1362 至 2549 的 C 端缺失的 mTOR (EMBL 登记编号 L34075) 稳定地表达为 FLAG 标记的融合物, 如 Vilella-Bach 等人在 Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272 中描述的那样。将 HEK293FLAG 标记的 mTOR (1362-2549) 稳定细胞系在 Dulbecco 改性 Eagle ' s 生长培养基 (DMEM ; Invitrogen Limited, Paisley, UK Catalogue No. 41966-029) 中用 5% CO<sub>2</sub> 常规地在 37°C 下保持, 直至达到 70-90% 融合, 生长培养基包含 10% 热失活的胎儿小牛血清 (FCS ; Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F0392)、1% L-谷酰胺 (Gibco, Catalogue No. 25030-024) 和 2mg/ml Geneticin (G418 硫酸盐 ; Invitrogen Limited, UK Catalogue No. 10131-027)。在温血动物 HEK293 细胞系中表达之后, 使用标准纯化技术, 使用 FLAG 表位标记, 将表达的蛋白纯化。

[0692] 在 DMSO 中, 将试验化合物制备为 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) 的每个化合物稀释物放入 Greiner 384 孔低容量 (LV) 白色聚苯乙烯平皿 (Greiner Bio-one) 的孔中。将重组体纯化的 mTOR 酶、1 μ M 生物素化的肽基质 (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH<sub>2</sub> ; 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。

[0693] 使用 5% DMSO 代替试验化合物, 创建产生最大信号 (相当于最大酶活性) 的对照孔。通过加入 EDTA (83mM) 来代替试验化合物, 创建产生最小信号 (相当于充分抑制的酶) 的对照孔。在室温下, 将这些试验溶液培养 2 小时。

[0694] 通过加入 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, Catalogue No. 9206B)) 和 AlphaScreen 抗体蛋白链菌素供体的 10 μ l 混合物来终止每个反应, 加入 A 蛋白受体珠粒 (200ng ; Perkin Elmer, Catalogue No. 分别为 6760002B 和 6760137R), 并在室温下、在暗处将试验平皿放置大约 20 小时。使用 Packard Envision 仪器, 读出得到的信号 (在 680nm 由激光激发引起)。

[0695] 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 抗生蛋白链菌素供体珠粒相关联)与 p70S6 激酶 (T389) 1A5 单克隆抗体(其与 Alphascreen A 蛋白受体珠粒相关联)形成复合物。一旦在 680nm 用激光激发,供体珠粒:受体珠粒复合物就产生可以测定的信号。相应地, 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。

[0696] 对于所给予的试验化合物, mTOR 酶抑制可以以  $IC_{50}$  值表示。

[0697] (a) (ii) 体外 mTOR 激酶试验 (Echo)

[0698] 该试验使用 AlphaScreen 技术 (Gray 等人, *Analytical Biochemistry*, 2003, 313 : 234-245), 测定试验化合物通过重组体 mTOR 来抑制磷酸化的能力。

[0699] 在 HEK293 细胞中, 将包含 mTOR 氨基酸残基 1362 至 2549 的 C 端缺失的 mTOR (EMBL 登记编号 L34075) 稳定地表达为 FLAG 标记的融合物, 如 Vilella-Bach 等人在 *Journal of Biochemistry*, 1999, 274, 4266-4272 中描述的那样。将 HEK293FLAG 标记的 mTOR (1362-2549) 稳定细胞系在 Dulbecco 改性 Eagle ' s 生长培养基 (DMEM ; Invitrogen Limited, Paisley, UK Catalogue No. 41966-029) 中用 5% CO<sub>2</sub> 常规地在 37°C 下保持, 直至达到 70-90% 融合, 生长培养基包含 10% 热失活的胎儿小牛血清 (FCS ; Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F0392)、1% L-谷酰胺 (Gibco, Catalogue No. 25030-024) 和 2mg/ml Geneticin (G418 硫酸盐 ; Invitrogen Limited, UK Catalogue No. 10131-027)。在温血动物 HEK293 细胞系中表达之后, 使用标准纯化技术, 使用 FLAG 表位标记, 将表达的蛋白纯化。

[0700] 在 DMSO 中, 将试验化合物制备为 10mM 储备溶液, 并根据需要稀释到水 DMSO 中, 得到一系列最终试验浓度。使用 Labcyte Echo 550, 将等份 (120nl 2  $\mu$  l) 的每个化合物稀释物超声分配到 Greiner 384 孔低容量 (LV) 白色聚苯乙烯平皿 (Greiner Bio-one) 的孔中。将重组体纯化的 mTOR 酶、1  $\mu$  M 生物素化的肽基质 (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH<sub>2</sub> ; Bachem UK Ltd)、ATP (20 (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 1230  $\mu$  l 混合物在室温下培养 12090 分钟。

[0701] 使用 100% DMSO 代替试验化合物, 创建产生最大信号 (相当于最大酶活性) 的对照孔。通过加入 LY294002 (100  $\mu$  M) 化合物, 创建产生最小信号 (相当于充分抑制的酶) 的对照孔。在室温下, 将这些试验溶液培养 2 小时。

[0702] 通过加入 EDTA (50mM)、牛血清白蛋白 (BSA ; 0.5mg/mL) 和 Tris-HCl pH7.4 缓冲液 (50mM) (包含 p70 S6 激酶 (T389) 1A5 单克隆抗体 (Cell Signalling Technology, Catalogue No. 9206B) 和 AlphaScreen 抗生蛋白链菌素供体) 的 510  $\mu$  l 混合物来终止每个反应, 加入 A 蛋白受体珠粒 (200ng ; Perkin Elmer, Catalogue No. 分别为 6760002B 和 6760137R), 并在室温下、在暗处将试验平皿放置过夜。使用 Packard Envision 仪器, 读出得到的信号 (在 680nm 由激光激发引起)。

[0703] 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 抗生蛋白链菌素供体珠粒相关联)与 p70 S6 激酶 (T389) 1A5 单克隆抗体(其与 Alphascreen A 蛋白受体珠粒相关联)形成复合物。一旦在 680nm 用激光激发,

供体珠粒；受体珠粒复合物就产生可以测定的信号。相应地，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。

[0704] 对于所给予的试验化合物，mTOR 酶抑制可以以  $IC_{50}$  值表示。

[0705] (b) (i) 体外 PI3K 酶试验

[0706] 该试验使用 AlphaScreen 技术 (Gray 等人, *Analytical Biochemistry*, 2003, 313 : 234-245), 测定试验化合物通过脂质 PI(4, 5)P2 的重组型 IPI3K 酶来抑制磷酸化的能力。

[0707] 使用标准分子生物学和 PCR 克隆技术, 将编码人类 PI3K 催化和调节亚单位的 DNA 片段从 cDNA 库中分离。将所选择的 DNA 片段用于产生杆状病毒表达载体。尤其是, 将每个 p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$  和 p110 $\delta$  Ia 型人类 PI3K p110 异构型 (p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$  和 p110 $\delta$  的 EMBL AccessionNos. 分别是 HSU79143、S67334、Y10055) 的全长 DNA 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 Fastbacl 的入口 (Gateway-) 适应型式。将类型 Ib 人类 PI3K p110 $\gamma$  异构型的截取形式 (相当于氨基酸残基 144-1102 (EMBL Accession No. X8336A)) 和全长人类 p85 $\alpha$  调节亚单位 (EMBL Accession No. HSP13KIN) 也亚克隆到包含 6-His 表位标记的 pFastBac1 载体中。用 p85 $\alpha$  调节亚单位共同表达 Ia 型 p110 结构。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。

[0708] 使用标准分子生物学和 PCR 克隆技术, 从 cDNA 库分离 DNA (其相当于人类磷酸肌醇 (Grp1)PH 区域的一般受体的氨基酸 263 至 380)。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 等人在 *Analytical Biochemistry*, 2003, 313 : 234-245 中所描述。表达 GST 标记的 Grp1 PH 区域, 并使用标准技术纯化。

[0709] 在 DMSO 中, 将试验化合物制备为 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 $\mu$ l) 的每个化合物稀释物放入 Greiner 384 孔低容量 (LV) 白色聚苯乙烯平皿 (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, UK Catalogue No. 784075) 的孔中。将每个所选择的重组体纯化的 PI3K 酶 (15ng)、DiC8-PI(4, 5)P2 基质 (40 $\mu$ M; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, USA, Catalogue No. 901)、三磷酸腺苷 (ATP; 4 $\mu$ M) 和缓冲溶液 [包含 Tris-HCl pH7.6 缓冲液 (40mM, 10 $\mu$ 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。

[0710] 使用 5% DMSO 代替试验化合物, 创建产生最小信号 (相当于最大酶活性) 的对照孔。加入渥曼青霉素 (6 $\mu$ M; Calbiochem/Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, UK, Catalogue No. 681675) 代替试验化合物, 创建可产生最大信号 (相当于完全抑制的酶) 的对照孔。也在室温下, 将这些试验溶液搅拌 20 分钟。

[0711] 通过加入 10 $\mu$ 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。

[0712] 加入生物素化的 -DiC8-PI(3, 4, 5)P3 (50nM; Cell Signals Inc., Catalogue No. 107)、重组体纯化的 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, Catalogue No. 6760603M), 且在室温下, 在暗处将试验平皿放置大约 5 至 20 小时。使用

PackardAlphaQuest 仪器, 读出得到的信号 (在 680nm 由激光激发引起的)。

[0713] 由于 PI(4,5)P2 的 PI3K 介导的磷酸化, 原位形成 PI(3,4,5)P3。GST-Grp1 PH 区域蛋白 (其与 AlphaScreen 抗 GST 供体珠粒相关联) 与生物素化的 PI(3,4,5)P3 (其与 Alphascreen Streptavidin 受体珠粒相关联) 形成复合物。酶催产生的 PI(3,4,5)P3 与生物素化的 PI(3,4,5)P3 竞争与 PH 区域蛋白的结合。一旦在 680nm 用激光激发, 供体珠粒: 受体珠粒复合物就产生可以测定的信号。相应地, 形成 PI(3,4,5)P3 的 PI3K 酶活性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。

[0714] 对于所给予的试验化合物, PI3K 酶抑制可以以 IC<sub>50</sub> 值表示。

[0715] (b) (ii) 体外 PI3K 酶试验 (Echo)

[0716] 该试验使用 AlphaScreen 技术 (Gray 等人, Analytical Biochemistry, 2003, 313 : 234-245), 测定试验化合物通过脂质 PI(4,5)P2 的重组型 IPI3K 酶来抑制磷酸化的能力。

[0717] 使用标准分子生物学和 PCR 克隆技术, 将编码人类 PI3K 催化和调节亚单位的 DNA 片段从 cDNA 库中分离。将所选择的 DNA 片段用于产生杆状病毒表达载体。尤其是, 将每个 p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$  和 p110 $\delta$  Ia 型人类 PI3K p110 异构型 (p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$  和 p110 $\delta$  的 EMBL AccessionNos. 分别是 HSU79143、S67334、Y10055) 的全长 DNA 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 Fastbacl 的入口 (Gateway-) 适应型式。将类型 Ib 人类 PI3K p110 $\gamma$  异构型的截取形式 (相当于氨基酸残基 144-1102 (EMBL Accession No. X8336A)) 和全长人类 p85 $\alpha$  调节亚单位 (EMBL Accession No. HSP13KIN) 也亚克隆到包含 6-His 表位标记的 pFastBacl 载体中。用 p85 $\alpha$  调节亚单位共同表达 Ia 型 p110 结构。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。

[0718] 使用标准分子生物学和 PCR 克隆技术, 从 cDNA 库分离 DNA (其相当于人类磷酸肌醇 (Grp1)PH 区域的一般受体的氨基酸 263 至 380)。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 等人在 Analytical Biochemistry, 2003, 313 : 234-245 中所描述。表达 GST 标记的 Grp1 PH 区域, 并使用标准技术纯化。

[0719] 在 DMSO 中, 将试验化合物制备为 10mM 储备溶液, 并根据需要在 DMSO 中稀释到水中, 得到一系列最终试验浓度。使用 Labcyte Echo550, 将等份 (120n12 $\mu$ l) 的每个化合物稀释物超声分配放到 Greiner 384 孔低容量 (LV) 白色聚苯乙烯平底皿 (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, UK Catalogue No. 784075) 的孔中。将每个所选择的重组体纯化的 PI3K 酶 (15ng)、DiC8-PI(4,5)P2 基质 (40 $\mu$ M; CellSignals Inc., Kinnear Road, Columbus, USA, Catalogue No. 901)、三磷酸腺苷 (ATP; 4 $\mu$ M) 和缓冲溶液 [包含 Tris-HCl pH7.6 缓冲液 (40mM, 10 $\mu$ 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培养 20 分钟。

[0720] 使用 100% DMSO 代替试验化合物, 创建产生最小信号 (相当于最大酶活性) 的对照孔。加入渥曼青霉素 (6 $\mu$ M; Calbiochem/MerckBioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, UK, Catalogue No. 681675) 代替试验化合物, 创建可产生最大信号 (相当于完

全抑制的酶)的对照孔。也在室温下,将这些试验溶液培养搅伴 20 分钟。

[0721] 通过加入 10 10  $\mu$  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。

[0722] 加入生物素化的 -DiC8-PI(3,4,5)P3(50nM;Cell Signals Inc., Catalogue No.107)、重组体纯化的 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, Catalogue No.6760603M),并在室温下,在暗处将试验平皿放置大约 5 至过夜 20 小时。使用 PackardAlphaQuest 仪器,读出得到的信号(在 680nm 由激光激发引起的)。

[0723] 由于 PI(4,5)P2 的 PI3K 介导的磷酸化,原位形成 PI(3,4,5)P3。GST-Grp1 PH 区域蛋白(其与 AlphaScreen 抗 GST 供体珠粒相关联)与生物素化的 PI(3,4,5)P3(其与 Alphascreen Streptavidn 受体珠粒相关联)形成复合物。酶催产生的 PI(3,4,5)P3 与生物素化的 PI(3,4,5)P3 竞争与 PH 区域蛋白的结合。一旦在 680nm 用激光激发,供体珠粒:受体珠粒复合物就产生可以测定的信号。相应地,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。

[0724] 对于所给予的试验化合物,PI3K 酶抑制可以以 IC<sub>50</sub> 值表示。

[0725] (c) 体外磷酸基 -Ser473 Akt 试验

[0726] 该试验测定试验化合物抑制丝氨酸 473 在 Akt 中抑制磷酸化的能力,使用 Acumen Explorer 技术 (Acumen Bioscience Limited)、一种平板读数器(可用于快速测定激光扫描所产生图像的特征)进行评价。

[0727] 在 DMEM(包含 10%热失活的 FCS 和 1% L-谷酰胺)中,将 MDA-MB-468 人类乳腺癌细胞系 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, Catalogue No. HTB-132) 用 5% CO<sub>2</sub> 常规保持在 37°C,直至达到 70-90%的融合。

[0728] 对于该试验,使用 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, USA; Catalogue No. AT104),使用标准组织培养法,将细胞从培养瓶中分离,并再悬浮在介质中,得到每 mL 1.7x10<sup>5</sup> 个细胞。将等分样品 (90  $\mu$  l) 播种到黑色 Packard 96 孔平皿 (PerkinElmer, Boston, MA, USA; Catalogue No. 6005182) 的每个内部 60 个孔中,得到每孔 ~ 15000 个细胞的密度。将等份 (90  $\mu$  l) 培养基放在外部孔中,以防止边缘效应。将细胞用 5% CO<sub>2</sub> 在 37°C 下培养过夜,使它们粘合。

[0729] 在第 2 天,用试验化合物处理细胞,并用 5% CO<sub>2</sub> 在 37°C 下培养 2 小时。在 DMSO 中,将试验化合物制备为 10mM 储备溶液,并根据需要用生长培养基连续稀释,得到一系列浓度(其是所需最终试验浓度的 10 倍)。将等份 (10  $\mu$  l) 的每个化合物稀释物放在孔中(一式三份),得到最终需要的浓度。作为最小响应对照,每个平皿包括具有 100  $\mu$  MLY294002 (Calbiochem, Beeston, UK, Catalogue No. 440202) 的最后浓度的孔。作为最大响应对照,孔包含 1% DMSO 来代替试验化合物。培养之后,通过在室温下用 1.6% 甲醛水溶液 (Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F1635) 处理 1 小时,将平皿的内含物固定。

[0730] 使用 Tecan 96 孔洗碟器(抽吸速度 10mm/sec),进行所有随后的抽吸和洗涤步骤。除去固定溶液,用磷酸缓冲盐水 (PBS; 50  $\mu$  l; Gibco, Catalogue No. 10010015) 洗涤平皿的

内含物。在室温下,用等份(50  $\mu$ l)的细胞透化缓冲液(包含 PBS 和 0.5% Tween-20 的混合物)将平皿的内含物处理 10 分钟。除去‘透化’缓冲液,在室温下,用在 PBS 和 0.05% Tween-20 的混合物中包含 5% 脱脂奶粉[‘Marvel’(注册商标);PremierBeverages, Stafford, GB]的等份(50  $\mu$ l)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,并在室温下用兔子抗磷酸基-Akt(Ser473)抗体溶液(每孔 50  $\mu$ l;Cell Signalling, Hitchin, Herts, U.K., Catalogue No. 9277)(其已经在‘封闭’缓冲液中稀释 1:500)将细胞培养 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  $\mu$ l;MolecularProbes Invitrogen Limited, Paisley, UK, Catalogue No. A11008)(其已经在‘封闭’缓冲液中稀释至 1:500)将细胞培养 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  $\mu$ l)加入到每个孔中,用黑色平皿密封器来密封平皿,并检测和分析荧光信号。

[0731] 将每个化合物获得的荧光剂量反应数据进行分析,并将在 Akt 中的丝氨酸 473 的抑制制度表示为  $IC_{50}$  值。

[0732] (d) 体外 MDA-MB-468 人类乳房腺癌增殖试验

[0733] 该试验测定试验化合物抑制细胞增殖的能力,使用 CellomicsArrayscan 技术进行评价。按照本文生物学测定(b)中所描述的来常规保持 MDA-MB-468 人类乳房腺癌细胞系(LGC Promochem, Catalogue No. HTB-132)。

[0734] 对于该增殖试验,使用 Accutase 将细胞从培养瓶中移除,并播种到黑色 Packard 96 孔平皿的内部 60 个孔中,密度为每孔 8000 个细胞,在 100  $\mu$ l 完全生长培养基中。外部孔包含 100  $\mu$ l 无菌 PBS。将细胞用 5%  $CO_2$  在 37°C 下培养过夜,使它们粘合。

[0735] 在第 2 天,用试验化合物处理细胞,并用 5%  $CO_2$  在 37°C 下培养 48 小时。在 DMSO 中,将试验化合物制备为 10mM 储备溶液,并根据需要用生长培养基连续稀释,得到一系列试验浓度。将等份(50  $\mu$ l)的每个化合物稀释物放在孔中,用 5%  $CO_2$  在 37°C 下培养细胞 2 天。每个平皿包括无试验化合物的对照孔。

[0736] 在第 4 天,加入 BrdU 标记的试剂(Sigma, Catalogue No. B9285)(最终稀释 1:1000),在 37°C 培养细胞 2 小时。除去介质,在室温下,用 100  $\mu$ 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,将每个孔中的细胞固定。用 PBS(100  $\mu$ l)洗涤每个孔中的细胞两次。将盐酸水溶液(2M, 100  $\mu$ 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  $\mu$ l;Sigma, Catalogue No. H1009)加入到每个孔中。在室温下 10 分钟之后,用 PBS 再次洗涤孔。

[0737] 通过在室温下用小鼠抗 BrdU 抗体(50  $\mu$ l;Caltag, Burlingame, CA, US; Catalogue No. MD5200)(在包含 1% BSA 和 0.05% Tween-20 的 PBS 中稀释至 1:40)培养 1 小时来检测 BrdU 的引入(incorporation)。用 PBS 洗涤两次来除去未结合的抗体。为了所引入 BrdU 的可视化,在室温下,用 PBS(50  $\mu$ l)和 0.05% Tween-20 缓冲液(包含 Alexa 氟 488 标记的山羊抗小鼠 IgG 的 1:1000 稀释物)将细胞处理 1 小时。为了细胞核的可视化,加入 Hoechst 颜料的 1:1000 稀释物(Molecular Probes, CatalogueNo. H3570)。将每个平皿用 PBS 洗涤。随后,将 PBS(100  $\mu$ l)加入到每个孔中,使用 Cellomics 矩阵扫描来分析平皿,从而估计总细胞数目和 BrdU 阳性细胞的数目。

[0738] 将每个化合物获得的荧光剂量反应数据进行分析,并将 MDA-MB-468 细胞生长的抑制度以  $IC_{50}$  值表示。

[0739] 尽管通常式 (I) 化合物的药理学性能象期望的那样随结构改变而变化,但人们相信式 (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:-

[0740] 试验 (a) (i) :- 对于许多化合物,相对于 mTOR 激酶的  $IC_{50}$  值小于  $10 \mu M$ ,尤其是  $0.001-0.5 \mu M$ ;例如将实施例 5p 测定两次,值是  $2.456$  和  $1.636 \mu M$ ;

[0741] 试验 (b) (i) :- 对于许多化合物,相对于 p110  $\gamma$  Ib 型人类 PI3K 的  $IC_{50}$  值小于  $10 \mu M$ ,尤其是  $0.001-0.5 \mu M$ ;对于许多化合物,相对于 p110  $\alpha$  Ia 型人类 PI3K 的  $IC_{50}$  值少于  $10 \mu M$ ,尤其是  $0.001-0.5 \mu M$ ;例如,将实施例 5p 测定两次,值是  $93.349$  和  $51.631 \mu M$ ;

[0742] 试验 (c) :- 对于许多化合物,相对于 Akt 中丝氨酸 473 的  $IC_{50}$  值小于  $10 \mu M$ ,尤其是  $0.1-20 \mu M$ ,例如测定实施例 5p,值是  $7.768 \mu M$ ;

[0743] 试验 (d) :-  $IC_{50}$  值小于  $20 \mu M$ 。

[0744] 在酶试验 (a) (i) 中试验下列实施例:

[0745]

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	0.164	5n	0.614	5ag	2.76
2	0.0909	5o	1.85	5ah	2.75
3	0.238	5p	2	5ai	1.64
4	0.93	5q	4.85	5aj	9.7
4a	15.3	5r	2.76	5ak	7.79
5	1.17	5s	2.29	5al	3.96
5a	0.648	5t	2.86	5am	9.1
5b	0.669	5u	4.84	5an	29.7
5c	1.37	5v	0.0369	5ao	0.552
5d	7.17	5w	8.09	5ap	32.6
5e	1.77	5x	6.2	5aq	0.609
5f	0.966	5y	2.52	5ar	1.07
5g	3.67	5z	9.05	5as	0.36

实施例编号	试验 (a) (i) IC <sub>50</sub> (μ M)	实施例编号	试验 (a) (i) IC <sub>50</sub> (μ M)	实施例编号	试验 (a) (i) IC <sub>50</sub> (μ M)
5h	2.58	5aa	4.99	5at	1.01
5i	1.42	5ab	6.59	5au	0.165
5j	8.27	5ac	5.38	7	0.24
5k	2.08	5ad	3.99	7a	1.98
5l	2	5ae	1.81		
5m	1.11	5af	10		

[0746] 本发明的化合物是有利的,因为它们具有药理学活性。尤其是,本发明化合物可以调节(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 $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 和PI3K $\delta$ )和类别IbPI3K酶(PI3K $\gamma$ )。更尤其是,本发明的化合物可以调节(尤其是抑制)mTOR激酶。更尤其是,本发明的化合物可以调节(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。相应地,式(I)化合物可以用于治疗(治疗或预防)人和非人的动物中的病症/疾病,该病症/疾病是由mTOR激酶和/或一或多种PI3K酶介导的,尤其是mTOR激酶。

[0747] 本发明也提供了药物组合物,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的结合。

[0748] 本发明的组合物可以是适于口服使用的形式(例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、含水或油性悬浮液、乳液、可分散性粉剂或颗粒、浆液或酞剂),局部使用形式(例如乳膏、油膏、凝胶剂或含水或油性溶液或悬浮液),吸入给药形式(例如细分散的粉末或液体气雾剂),吹入给药形式(例如细分散的粉末)或肠胃外给药形式(例如静脉内、皮下、腹腔内或肌内注射的无菌水溶液或油性溶液,或用于直肠给药的栓剂)。

[0749] 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。由此,为口服设计的组合物可以包含例如一或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0750] 可以与一或多种赋形剂混合以产生单一剂型的活性组分量可以变化,这取决于所治疗的宿主和具体给药模式。例如,为人口服设计的制剂通常包含例如1mg至1g的活性剂(更合适地是1至250mg,例如1至100mg),该活性剂与合适和方便数量的赋形剂混配,赋形剂可以是总组合物重量的大约5至大约98%。

[0751] 按照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,按照众所周知的药物原则,用于治疗或预防目的的式I化合物的量自然不同。

[0752] 在使用治疗或预防目的的式(I)化合物的过程中,通常给予使得日剂量的范围是例如接受1mg/kg至100mg/kg体重,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。由此,例如,对于静脉内给药,通常使用的剂量范围是例如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。典型地,单位剂型包含大约 10mg 至 0.5g 本发明的化合物。

[0753] 正如本文所陈述的那样,已知 mTOR 激酶和 PI3K 酶在致肿瘤性以及许多其它疾病中具有作用。我们已经发现,式 (I) 的化合物具有有效的抗肿瘤活性,认为这种抗肿瘤活性是通过抑制 mTOR 激酶和 / 或一或多种 PI3K 酶获得的。

[0754] 相应地,本发明的化合物是有价值的抗肿瘤药剂。尤其是,本发明的化合物在抑制和 / 或治疗实体和 / 或液态肿瘤疾病中作为抗增殖、凋亡和 / 或抗侵入药剂是有价值的。尤其是,期望本发明的化合物可有效用于预防或治疗对抑制 mTOR 和 / 或一或多种 PI3K 酶例如类别 Ia PI3K 酶和类别 Ib PI3K 酶敏感的那些肿瘤。进一步的,期望本发明的化合物可有效用于预防或治疗单独或部分由 mTOR 和 / 或一或多种 PI3K 酶例如类别 Ia PI3K 酶和类别 Ib PI3K 酶介导的那些肿瘤。由此,该化合物可以在需要这种治疗的温血动物中产生 mTOR 酶抑制效果。某些化合物可以在需要这种治疗的温血动物中产生 PI3K 酶抑制效果。

[0755] 正如本文陈述的那样,mTOR 激酶和 / 或一或多种 PI3K 酶的抑制剂具有治疗价值,用于治疗增殖疾病,例如癌症,尤其是实体肿瘤例如癌和肉瘤和血癌和淋巴恶性肿瘤,尤其是用于治疗例如乳癌,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,骨骼癌,膀胱癌,脑和颈癌,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,和血癌[包括急性的淋巴血癌(ALL)和慢性骨髓性的血癌(CML)],多重骨髓癌和淋巴瘤。

[0756] 按照本发明的进一步的方面,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在温血动物例如人中用作药物。

[0757] 按照本发明的进一步的方面,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在温血动物例如人中用于产生抗增殖效果。

[0758] 按照本发明的进一步的方面,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在温血动物例如人中用于产生凋亡效果。

[0759] 按照本发明的进一步的特征,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在温血动物例如人中作为抗侵入药剂、用于抑制和 / 或治疗增殖疾病例如癌症。

[0760] 按照本发明的进一步的方面,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在温血动物例如人中用于产生抗增殖效果的用途。

[0761] 按照本发明该方面的进一步的特征,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,该药物用于在温血动物例如人中产生抗增殖效果。

[0762] 按照本发明的进一步的方面,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在温血动物例如人中用于产生凋亡效果的用途。

[0763] 按照本发明该方面的进一步的特征,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,该药物用于在温血动物例如人中产生凋亡效果。

[0764] 按照本发明的进一步的特征,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,该药物在温血动物例如人中作为抗侵入药剂,用于抑制和 / 或治疗增殖疾病例如癌症。

[0765] 按照本发明该方面的进一步的特征,提供了在需要这种治疗的温血动物例如人中产生抗增殖效果的方法,该方法包括给予所述动物有效量的本文所定义的式 (I) 化合物或

其可药用盐。

[0766] 按照本发明该方面的进一步的特征,提供了在需要这种治疗的温血动物例如人中通过抑制和 / 或治疗实体肿瘤疾病来产生抗侵入效果的方法,该方法包括给予所述动物有效量的本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0767] 按照本发明的进一步的方面,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,该药物在温血动物例如人中用于预防或治疗增殖疾病例如癌症。

[0768] 按照本发明该方面的进一步的特征,提供了在需要这种治疗的温血动物例如人中预防或治疗增殖疾病例如癌症的方法,该方法包括给予所述动物有效量的本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0769] 按照本发明的进一步的方面,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐,用于预防或治疗对抑制 mTOR 激酶和 / 或一或多种 PI3K 酶 (例如类别 Ia 酶和 / 或类别 Ib PI3K 酶) 敏感的肿瘤, mTOR 激酶和 / 或一或多种 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。

[0770] 按照本发明该方面的进一步的特征,提供了本文所定义的式 (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抑制 mTOR 激酶和 / 或一或多种 PI3K 酶 (例如类别 Ia 酶和 / 或类别 Ib PI3K 酶) 敏感的肿瘤, mTOR 激酶和 / 或一或多种 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。

[0771] 按照本发明该方面的进一步的特征,提供了预防或治疗对抑制 mTOR 激酶和 / 或一或多种 PI3K 酶 (例如类别 Ia 酶和 / 或类别 Ib PI3K 酶) 敏感的肿瘤的方法, mTOR 激酶和 / 或一或多种 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,该方法包括给予所述动物有效量的本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0772] 按照本发明的进一步的方面,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐,用于提供 mTOR 激酶抑制效果和 / 或 PI3K 酶抑制效果 (例如类别 Ia PI3K 酶或类别 Ib PI3K 酶抑制效果)。

[0773] 按照本发明该方面的进一步的特征,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,该药物用于提供 mTOR 激酶抑制效果和 / 或 PI3K 酶抑制效果 (例如类别 Ia PI3K 酶或类别 Ib PI3K 酶抑制效果)。

[0774] 按照本发明的进一步的方面,提供了一种方法,用于提供 mTOR 激酶抑制效果和 / 或 PI3K 酶抑制效果 (例如类别 Ia PI3K 酶或类别 Ib PI3K 酶抑制效果),该方法包括给予有效量的本文所定义的式 I 化合物或其可药用盐。

[0775] 按照本发明的进一步的特征,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在治疗癌症、炎性疾病、梗阻性的呼吸道疾病、免疫疾病或心血管疾病中的用途。

[0776] 按照本发明的进一步的特征,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐,用于治疗实体肿瘤例如癌和肉瘤和血癌和淋巴恶性肿瘤。

[0777] 按照本发明的进一步的特征,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐,用于治疗乳癌、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。

[0778] 按照本发明的进一步特征,提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐,用于治疗胆管癌、骨骼癌、膀胱癌、脑和颈癌、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、和血癌（包括 ALL 和 CML）、多重骨髓癌和淋巴瘤。

[0779] 按照本发明的进一步的特征，提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备药物中的用途，该药物用于治疗癌、炎性疾病、梗阻性的呼吸道疾病、免疫疾病或心血管疾病。

[0780] 按照本发明的进一步的特征，提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备药物中的用途，该药物用于治疗实体肿瘤例如癌和肉瘤和血癌和淋巴恶性肿瘤。

[0781] 按照本发明的进一步的特征，提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备药物中的用途，该药物用于治疗乳癌、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。

[0782] 按照本发明的进一步特征，提供了本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐在制备药物中的用途，该药物用于治疗胆管癌、骨骼癌、膀胱癌、脑和颈癌、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、和血癌（包括 ALL 和 CML）、多重骨髓癌和淋巴瘤。

[0783] 按照本发明的进一步的特征，提供了在需要该治疗的温血动物例如人中治疗癌、炎性疾病、梗阻性的呼吸道疾病、免疫疾病或心血管疾病的方法，该方法包括给予有效量的本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0784] 按照本发明的进一步的特征，提供了在需要该治疗的温血动物例如人中治疗实体肿瘤例如癌和肉瘤和血癌和淋巴恶性肿瘤的方法，该方法包括给予有效量的本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0785] 按照本发明的进一步的特征，提供了在需要该治疗的温血动物例如人中治疗乳癌、结肠直肠癌、肺癌（包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌）和前列腺癌的方法，该方法包括给予有效量的本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0786] 按照本发明的进一步特征，提供了在需要该治疗的温血动物例如人中治疗胆管癌、骨骼癌、膀胱癌、脑和颈癌、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、和血癌（包括 ALL 和 CML）、多重骨髓癌和淋巴瘤的方法，该方法包括给予有效量的本文所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0787] 正如本文所陈述的那样，在某种程度上，在给予式 (I) 的化合物之后，通过在人或动物体之内形成的一或多种代谢物，可以发挥式 (I) 化合物的体内效果。

[0788] 本发明进一步涉及组合治疗，其中同时或顺序给予式 (I) 的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，或以与控制肿瘤疾病所使用的其它治疗的组合制剂形式给予。

[0789] 尤其是，本文所定义的治疗可以用作单一疗法，或除了本发明的化合物之外，还可以包含常规手术或放射治疗或化学治疗。相应地，本发明的化合物还可以与治疗癌的现有治疗剂组合使用。

[0790] 组合中使用的合适药剂包括：

[0791] (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基化剂（例如顺铂，卡铂，环磷酰胺，氮芥，苯丙氨酸氮芥，苯丁酸氮芥，白消安和亚硝基脲）；代谢拮抗剂（例如抗叶酸物，例如氟吡啶例如 5- 氟尿嘧啶和替加氟，雷替曲塞，氨甲喋呤，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,柔毛霉素,表柔比星,伊达比星,丝裂霉素-C,放线菌素和光神霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱,例如长春花新碱,长春花碱,去乙酰长春酰胺和长春瑞宾,和紫杉类药物,例如太平洋紫杉醇和泰索帝(taxotere));和局部异构酶抑制剂(例如表鬼臼脂素,例如依托泊苷和表鬼臼毒噻吩糖苷,安吡啶,托泊替康和喜树碱);

[0792] (ii) 细胞生长抑制剂,例如抗雌激素(例如它莫西芬,枸橼酸托瑞米芬,雷诺昔酚,屈洛昔芬和 iodoxyfene),雌激素受体负调节剂(例如氟维司群),抗雄激素(例如比卡鲁胺,氟他胺,尼鲁米特和乙酸赛普龙),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  $5\alpha$ -还原酶的抑制剂例如非那雄胺;

[0793] (iii) 抗侵入药剂(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-羧酰胺(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);

[0794] (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 [Herceptin<sup>TM</sup>] 和抗 erbB 1 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(埃洛替尼,OSI-774)和 6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033)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-产生的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 信号抑制剂,例如法尼基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(BAY 43-9006))和通过 MEK 和 / 或 Akt 激酶的细胞信号的抑制剂;

[0795] (v) 抗血管形成药剂,例如抑制血管内皮生长因子效果的那些药剂,[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(Avastin<sup>TM</sup>)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),瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787;WO 98/35985)和 SU11248(舒尼替尼(Sunitinib);WO 01/60814),和通过其它机理工作的化合物(例如三羧氨基喹啉,整联蛋白  $\alpha v \beta 3$  功能的抑制剂和血管抑素)];

[0796] (vi) 血管损伤剂,例如康普瑞汀 A4 和公开在国际专利申请 W099/02166、W000/40529、W000/41669、W001/92224、W002/04434 和 W002/08213 中的化合物;

[0797] (vii) 反义疗法,例如涉及上列靶向的那些,例如 ISIS 2503,一种抗 ras 反义药剂;

[0798] (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(基因直接酶前体药物疗法)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

[0799] (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间介素 2、白细胞间介素 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,和使用抗特应抗体的方法。

[0800] 现在参考下列说明性实施例来进一步解释本发明。

[0801] 除非另有说明,起始原料是可商购的。所有的溶剂和商品化的试剂是实验室等级的,并且可以按收到时的原样使用。

[0802] 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  $^1\text{H}$  NMR 谱。氯仿-d( $\delta_{\text{H}}$  7.27ppm)、二甲亚砜-d<sub>6</sub>( $\delta_{\text{H}}$  2.50ppm) 或丙酮-d<sub>6</sub>( $\delta_{\text{H}}$  2.05ppm) 的中央峰用作内标。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。

[0803] 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 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/min。

[0804] 下列方法用于液相色谱(LC)/质谱(MS)分析:

[0805] HPLC:Agilent 1100 或 Waters Alliance HT(2790&2795)

[0806] 质谱仪:Waters ZQ ESCi

[0807] HPLC 柱

[0808] 使用的标准 HPLC 柱是 Phenomenex Gemini C185  $\mu\text{m}$ , 50x2mm。

[0809] 酸式 HPLC 方法

[0810] 使用的移动相是:流动相 A:水

[0811] 流动相 B:乙腈

[0812] 流动相 C:1% 甲酸,在 50:50 水:MeCN(v/v) 中

[0813] 每个方法之后使用 5mL 流速快速平衡 0.45min。

[0814] 四种通用 HPLC 方法是合适的:

[0815] 5 分钟监控酸式方法

[0816]

时间 / 分钟	流动相 A:	流动相 B:	流动相 C:	曲线	流速 / 毫升 / 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

[0817] 前期洗脱化合物的前期酸式方法

[0818]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 C :	曲线	流速 / 毫升 / 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

[0819] 中期洗脱化合物的中期酸式方法

[0820]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 C :	曲线	流速 / 毫升 / 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

[0821] 后期洗脱化合物的后期酸式方法

[0822]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 C :	曲线	流速 / 毫升 / 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

[0823] 碱式 HPLC 方法

[0824] 在有些情况下,标准酸式方法可能对所需要的化合物离子化或色谱分离不适合。在此情况下,四种有可比性的碱式 HPLC 方法是合适的。

[0825] 使用的移动相是 :流动相 A :水

[0826] 流动相 B :乙腈

[0827] 流动相 D :0.1% 880 氨在乙腈中

[0828] 每个方法之后使用 5mL 流速快速平衡 0.45min。

[0829] 分钟 (Minute) 监控碱式方法

[0830]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 D :	曲线	流速 / 毫升 / 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

[0831] 前期洗脱化合物的前期碱式方法

[0832]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 D :	曲线	流速 / 毫升 / 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

[0833] 中期洗脱化合物的中期碱式方法

[0834]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 D :	曲线	流速 / 毫升 / 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

[0835] 后期洗脱化合物的后期碱式方法

[0836]

时间 / 分钟	流动相 A :	流动相 B :	流动相 C :	曲线	流速 / 毫升 / 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

[0837] 下列方法用于液相色谱 (LC) / 质谱 (MS) 分析 :

[0838] 仪器 :Agilent 1100 ;柱 :Waters ‘Symmetry’ 2.1x30mm ;质谱分析使用化学电离 (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。

[0839] 下列方法用于 LC 分析 :

[0840] 方法 A :仪器 :Agilent 1100 ;柱 :Kromasil C18 反相硅胶,100x3mm,5  $\mu$  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。

[0841] 方法 B :仪器 :Agilent 1100 ;柱 :Waters 'Xterra' C8 反相硅胶,100x3mm,5  $\mu$  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。

[0842] 本文或在下列说明性实施例内使用下列缩写 :

[0843] HPLC 高效液相色谱

[0844] HBTU O-( 苯并三唑 -1- 基 )-N, N', N' - 四甲基脒六氟磷酸盐 ;

[0845] HATU O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基 )-N, N', N' - 四甲基脒六氟磷酸盐 ;

[0847] HOBT 1- 羟基苯并三唑 ;

[0848] HOAT 1- 羟基 -7- 氮杂苯并三唑 ;

[0849] NMP N- 甲基吡咯烷 -2- 酮 ;

[0850] DMSO 二甲亚砜 ;

[0851] DMF N, N- 二甲基甲酰胺

[0852] DMA N, N- 二甲基乙酰胺 ;

[0853] THF 四氢呋喃

[0854] DME 1,2- 二甲氧基乙烷 ;

[0855] DCCI 二环己基碳二亚胺 ;

[0856] MeOH 甲醇

[0857] MeCN 乙腈 ;

[0858] DCM 二氯甲烷 ;

[0859] DIPEA N, N- 二异丙基乙胺 ;

[0860] DBU 1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一 -7- 烯 ;

[0861] RT 室温 ( 大约 17 至 25°C ) ;

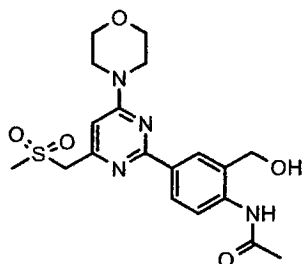
[0862] tR 保留时间 ;

[0863] m/z 质量 / 电荷比。

[0864] 化学名称是利用软件产生的,该软件使用 Lexichem Toolkit(v.1.40) ( 得自于 OpenEye Scientific Software(www.eyesopen.com)),以产生符合 IUPAC 的命名。

[0865] 实施例 1 :N-[2-( 羟甲基 )-4-[4-( 甲基磺酰基甲基 )-6- 吗啉 -4- 基 - 嘧啶 -2- 基 ] 苯基 ] 乙酰胺

[0866]



[0867] 将 N-[4-溴-2-(羟甲基)苯基]乙酰胺 (250mg)、乙酸钾 (302mg) 和二(戊酰)二硼 (313mg) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物脱气 5 分钟。加入 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钼 (II) 二氯甲烷加合物 (51mg), 并将反应加热至 80℃, 保持 3 小时。加入 2-氯-4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶 (299mg)、乙醇 (0.75mL)、2M 碳酸钠溶液 (2.7mL) 和额外的 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钼 (II) 二氯甲烷加合物 (54mg), 并继续加热 2.5 小时。将冷却的反应混合物真空浓缩, 溶于甲醇中, 并装填到 SCX-2 柱上。将柱用甲醇洗涤, 用 7N 氨 / 甲醇除去化合物。真空浓缩溶液, 将残余物用硅胶色谱分离, 用 0-5% 甲醇 / DCM 洗脱, 得到目标物质 (34mg) 白色固体。

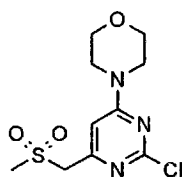
[0868] NMR 谱: (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.74 (8H, s), 4.52 (2H, s), 4.58 (2H, d), 5.38 (1H, d), 6.87 (1H, s), 7.74 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.40 (1H, s), 9.38 (1H, s)

[0869] 质谱: M+H<sup>+</sup> 421。

[0870] 2-氯-4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶的制备描述如下。

[0871] 2-氯-4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶

[0872]



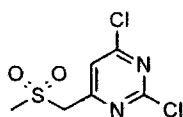
[0873] 将 2,4-二氯-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (10.56g) 的 DCM (230mL) 悬浮液进行磁力搅拌 (在氮气氛围中), 并冷却至 -5℃。加入三乙胺 (6.78mL), 而后逐滴加入吗啉 (3.85mL) 的 DCM (30mL) 溶液, 保持反应温度低于 -5℃。在室温下搅拌反应 1 小时, 然后用水 (300mL) 洗涤有机混合物。干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 有机相, 过滤, 蒸发, 得到褐色固体, 将其用硅胶色谱分离, 用 50% 乙酸乙酯 / DCM 洗脱, 得到目标物质 (6.81g) 白色固体。

[0874] NMR 谱: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.12 (3H, s), 3.63 (4H, s), 3.68-3.70 (4H, m), 4.45 (2H, s), 6.96 (1H, s)

[0875] 质谱: MH+292。

[0876] 2,4-二氯-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶

[0877]



[0878] 将 6-(甲基磺酰基甲基)-1H-嘧啶-2,4-二酮 (12.72g) 悬浮在三氯氧磷 (125mL) 中, 并在氮气氛围中回流加热 14 小时。将溶液冷却, 真空浓缩。将冰水 (250mL) 慢慢地加入到残余物中, 然后用 DCM (3x200mL) 提取产物。真空浓缩有机物, 得到目标物质褐色固体

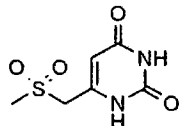
(10.56g)。

[0879] NMR 谱:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.14 (3H, s), 4.79 (2H, s), 7.88 (1H, s)

[0880] 质谱: (M-H) $^-$  239。

[0881] 6-(甲基磺酰基甲基)-1H-嘧啶-2,4-二酮

[0882]



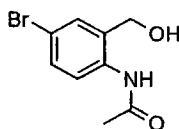
[0883] 将 6-(氯甲基)尿嘧啶 (10.00g) 溶于 DMF (300mL) 中, 并加入甲亚磺酸钠盐 (7.64g)。将反应在 125°C 加热 1 小时。冷却反应, 过滤, 真空浓缩滤液, 得到目标物质黄色固体 (12.72g)。

[0884] NMR 谱:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.10 (3H, s), 4.27 (2H, s), 5.63 (1H, s), 10.94 (1H, s), 11.16 (1H, s)。

[0885] N-[4-溴-2-(羟甲基)苯基]乙酰胺的制备描述如下。

[0886] N-[4-溴-2-(羟甲基)苯基]乙酰胺

[0887]



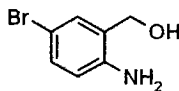
[0888] 将 (2-氨基-5-溴-苯基) 甲醇 (364mg) 溶于三乙胺 (1mL) 和 DCM (15mL) 中。将 DMAP (3mg) 和乙酰氯 (0.321mL) 加入到溶液中, 并在室温下搅拌反应 1 小时。用水 (1mL) 淬灭反应, 蒸干。将残余物在 DCM (50mL) 和水 (50mL) 之间分配, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 有机物, 过滤, 真空浓缩。将残余物溶于 7N 氨 / 甲醇中, 在室温下搅拌 1 小时, 然后蒸干, 得到目标物质 (440mg) 黄色固体。

[0889] NMR 谱: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.06 (3H, s), 4.48 (2H, d), 5.37 (1H, t), 7.39-7.42 (1H, m), 7.47 (1H, d), 7.58 (1H, d), 9.31 (1H, s)。

[0890] 质谱: M-H $^+$  244。

[0891] (2-氨基-5-溴-苯基) 甲醇

[0892]



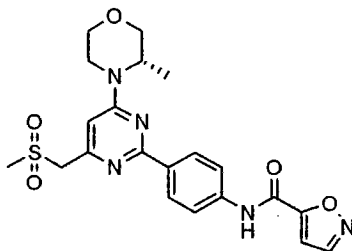
[0893] 将甲基-2-氨基-5-溴苯甲酸酯 (1g) 溶于 THF (20mL) 中, 并冷却至 0°C。用 10 分钟将氢化铝锂 (8.7mL, 1M 溶液, 在 THF 中) 慢慢地加入到溶液中, 然后将反应加热至室温, 并进一步搅拌 1 小时。用水淬灭反应, 过滤, 真空浓缩。将残余物用硅胶色谱分离, 用 2.5% 甲醇 / DCM 洗脱, 得到目标物质 (394mg) 白色固体。

[0894] NMR 谱: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.35 (2H, d), 5.05 (2H, s), 5.10 (1H, t), 6.58 (1H, d), 7.07-7.10 (1H, m), 7.22 (1H, d)

[0895] 质谱: M-H $^+$  200。

[0896] 实施例 2: N-[4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]-1,2-噁唑-5-甲酰胺

[0897]



[0898] 将 4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯胺 (191mg, 0.53mmol)、异噁唑-5-羧酸 (90mg, 0.79mmol) 和 HATU (301mg, 0.79mmol) 的混合物在 DMF (3mL) 和三乙胺 (0.146mL, 0.84mmol) 中、在室温下搅拌 2 小时。逐滴加入水 (10mL)，并将反应进一步搅拌 90 分钟。过滤收集固体，用水 (3mL)、然后 50 : 50 水 : 乙腈 (3mL) 洗涤，在真空烘箱中、在 40°C 干燥过夜，得到目标物质 (138mg)。

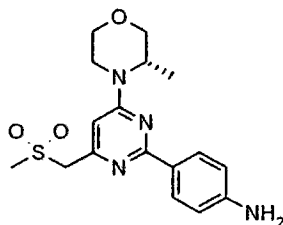
[0899] NMR 谱:  $^1\text{H}$  NMR (399.9MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27 (d, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.52 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.91-7.93 (m, 2H), 8.35-8.37 (m, 2H), 8.84 (d, 1H), 10.92 (s, 1H)

[0900] LCMS 谱: MH+458, 保留时间 1.74min, 方法: 5 分钟酸式方法

[0901] 4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯胺的制备描述如下。

[0902] 4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯胺

[0903]



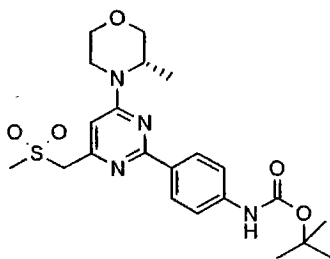
[0904] 将 N-[4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]氨基甲酸叔丁基酯 (1.09g, 2.35mmol) 溶于甲醇 (5mL) 中，并加入 4M 氯化氢 / 二噁烷 (5mL)。将溶液在室温下搅拌过夜，然后蒸发混合物，得到暗褐色油，并溶于乙酸乙酯 (10mL) 中。加入水 (5mL)，而后加入碳酸氢钠溶液 (~2mL)，直到获得中性 pH 值为止。分离物相，用水 (10mL) 洗涤有机相。用硫酸镁干燥有机层，蒸发，得到浅黄色泡沫体 (805mg)。

[0905] NMR 谱:  $^1\text{H}$  NMR (399.9MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.23 (3H, d), 3.31 (3H, s), 3.5 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.49 (2H, m), 5.57 (2H, s), 6.61 (2H, d), 6.68 (1H, s), 8.08 (1H, d)

[0906] LCMS 谱: MH+363, 保留时间 1.02min, 方法: 5 分钟酸式方法

[0907] N-[4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]氨基甲酸叔丁基酯

[0908]

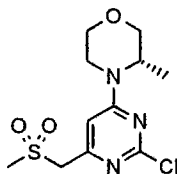


[0909] 将 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (1.0g, 3.27mmol) 溶于 18% DMF 溶液 (在 7 : 3 : 2DME : 水 : 乙醇的混合物 (7mL) 中) 中。然后将 [4-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基氨基]苯基]硼酸 (1.165g, 4.91mmol)、2M 碳酸钠溶液 (4mL) 和二氯双(三苯基膦)钯催化剂 (115mg, 0.16mmol) 加入到溶液中,并在 90°C、在氮气氛围中回流 5 小时。将反应冷却至室温,然后在乙酸乙酯和水之间分配。将有机物用硫酸镁干燥,过滤,浓缩至干。将粗品油溶于二氯甲烷中,过滤除去不溶性物质。从滤液中沉淀出米色固体,并将滤液再次过滤。分析固体,发现是过量硼酸,和滤液含有产物和一些杂质。用硅胶色谱纯化滤液,用 0-40% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱,得到目标化合物橙色油 (530mg)。

[0910] LCMS 谱:MH+463,保留时间 2.23min,方法:5 分钟酸式方法

[0911] 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶

[0912]



[0913] 将 2,4-二氯-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (30g, 0.13mol) 溶于二氯甲烷中,并在 -5°C 搅拌 (在氮气氛围中)。加入三乙胺 (17.4mL, 0.13mol), 得到澄清的褐色溶液。将 (3S)-3-甲基吗啉溶于二氯甲烷中,并逐滴加入,保持反应低于 -5°C。然后除去冷却浴,搅拌混合物 1 小时。将反应混合物回流加热 2 小时,然后用水洗涤反应混合物,干燥,然后蒸发。通过制备 HPLC 纯化粗品,得到目标物质固体 (19.3g)。

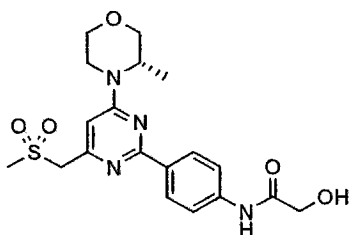
[0914] NMR 谱:<sup>1</sup>H NMR (400.13MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.21-1.23 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.58-3.62 (1H, m), 3.73 (d, 1H), 3.92-3.96 (m, 2H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.92 (s, 1H)

[0915] LCMS 谱:MH+306,保留时间 1.42min,方法:5 分钟酸式方法

[0916] 先前描述了 2,4-二氯-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶的制备。

[0917] 实施例 3:2-羟基-N-[4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺

[0918]



[0919] 将 4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯胺

(191mg, 0.53mmol)、2-乙酰氧基乙酸(63mg, 0.53mmol)和 HATU(201mg, 0.53mmol, 1.0mol eq)溶于 DMF(3mL)中。加入三乙胺(0.110mL, 0.63mmol)。在室温搅拌混合物 2.5 小时。逐滴加入水(10mL), 滤出白色固体, 并清除。将滤液蒸干, 通过反相色谱纯化。在纯化期间, 化合物进行水解, 这样只能分离 2-羟基-N-[4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺白色固体(98mg)。

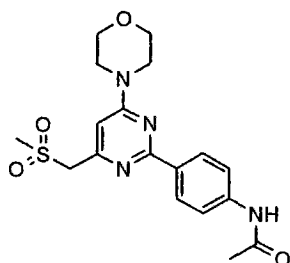
[0920] NMR 谱:  $^1\text{H}$  NMR(400.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  125(3H, d), 3.21(3H, s), 3.23-3.26(1H, m), 3.47-3.54(1H, m), 3.64-3.67(1H, m), 3.78(1H, d), 3.97-4.01(1H, m), 4.03(2H, d), 4.18(1H, d), 4.50(3H, s), 5.64(1H, t), 6.81(1H, s), 7.83(2H, d), 8.28(2H, d), 9.83(1H, s)

[0921] LCMS 谱: MH+421, 保留时间 1.23min, 方法: 监控酸方法

[0922] 先前描述了 4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯胺的制备。

[0923] 实施例 4: N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺

[0924]



[0925] 将 4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯胺(53mg, 0.15mmol)溶于 THF(3mL)中。加入乙酰氯(15mg, 0.18mmol)和 DIPEA(0.3mL), 并在室温搅拌反应 2 小时。将水(10mL)加入到反应中, 过滤收集得到的沉淀, 得到粗品目标产物。通过 HPLC(5-40% MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化粗品, 蒸发得到目标化合物白色固体(35mg)。

[0926] LCMS 谱: MH+391.42, 保留时间 1.28 方法: 监控酸方法

[0927] NMR 谱:  $^1\text{H}$  NMR(300.132MHz, DMSO)  $\delta$  2.09(3H, s), 3.22(3H, s), 3.61-3.77(8H, m), 4.61(2H, s), 6.96(1H, s), 7.74(2H, d), 8.28(2H, d), 10.25(1H, s)

[0928] 用类似的方式制备下列化合物。

[0929]

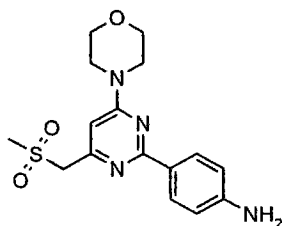
实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间 (分钟)
4a		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]苯甲酰胺	453.46	1.90

[0930] 实施例 4a:  $^1\text{H}$  NMR(300.132MHz, DMSO)  $\delta$  3.23(3H, s), 3.74(8H, s), 4.51(2H, s), 6.88(1H, s), 7.50-7.64(3H, m), 7.94(2H, t), 7.99(2H, d), 8.34(2H, d), 10.44(1H, s)

[0931] 4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯胺的制备描述如下:

[0932] 4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯胺

[0933]



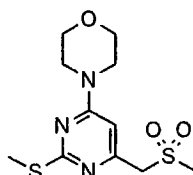
[0934] 将 2-甲基硫基-4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶 (1.00g, 3.3mmol)、4-氨基苯基硼酸 (904mg, 6.60mmol)、噻吩-2-羧酸铜 (I) (1.64g, 8.58mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (153mg, 0.04 当量, 0.13mmol) 加入到微波容器中, 并加入 1,4-二噁烷 (20mL)。用氮气将系统脱气, 密封, 在微波反应器中、在 130℃ 加热 1 小时。将冷却的反应物倒入水中, 过滤收集得到的沉淀, 真空干燥, 得到标题化合物灰白色固体 (988mg)。

[0935] LCMS 谱: MH+349.41, 保留时间 1.43 方法: 监控酸方法

[0936] NMR 谱: <sup>1</sup>H NMR (300.132MHz, DMSO) δ 3.20 (3H, s), 3.61-3.83 (8H, m), 4.43 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.60 (2H, d), 6.70 (1H, s), 8.04 (2H, d)

[0937] 2-甲基硫基-4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶

[0938]



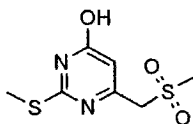
[0939] 将 2-甲基硫基-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-4-醇 (15g, 63.97mmol) 在氯氧化磷 (100mL) 中回流加热大约 1 小时。蒸发氯氧化磷, 用氢氧化钠溶液中和残余物, 并提取到乙酸乙酯中。然后用硫酸镁干燥得到的混合物, 过滤, 蒸干, 得到粗品氯产物。然后将其溶于 DCM 中, 加入吗啉 (319mmol, 28mL), 并在室温下搅拌反应。一旦完成, 收集得到的沉淀白色固体。浓缩滤液, 得到更多的固体, 得到 13.7g 的合并产率。

[0940] NMR 谱: <sup>1</sup>H NMR (300.132MHz, DMSO) δ 2.45 (s, 3H), 3.49-3.74 (m, 8H), 4.37 (s, 2H), 6.66 (s, 1H) ppm。

[0941] LCMS 谱: MH+304.50, 保留时间 1.49min, 方法: 监控碱方法

[0942] 2-甲基硫基-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-4-醇

[0943]



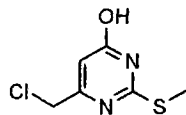
[0944] 将 6-(氯甲基)-2-甲基硫基-嘧啶-4-醇 (19.07g, 100mmol) 悬浮在乙腈 (400mL) 中。向该搅拌的悬浮液中加入甲亚磺酸钠盐 (12.255g, 120mmol) 和 DMF (100ml)。然后将反应加热至 100℃, 得到黑色悬浮液, 并通过 LCMS 监控。一旦完成, 除去溶剂, 将得到的产品加入到 1 : 1MeOH : DCM (200ml) 中, 并用乙酸 (10ml) 酸化。收集得到的沉淀, 用水 (200ml) 和 MeOH (100ml) 洗涤, 真空干燥过夜, 得到标题化合物白色固体 16.45g。

[0945] NMR 谱:  $^1\text{H}$  NMR (300.132MHz, DMSO)  $\delta$  2.50 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 13.09 (s, 1H) ppm。

[0946] LCMS 谱: MH+235.2, 保留时间 0.5 分钟, 方法: 5min 早期碱式方法

[0947] 6-(氯甲基)-2-甲基硫基-嘧啶-4-醇

[0948]



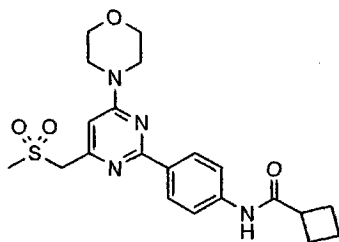
[0949] 将 S-甲基-2-硫代假尿硫酸酯 (20g, 71.85mmol)、4-氯乙酰醋酸乙酯 (10.755mL, 79.04mmol) 和碳酸钠 (13.925g, 107.78mmol) 溶于水 (100mL) 中, 并在室温下搅拌过夜。通过 TLC 监控反应, 一旦完成, 收集反应沉淀, 用 6N 盐酸中和上清液, 得到更多反应沉淀, 将其收集。然后用水 (x3) 洗涤累积的沉淀, 类白色固体。将其在 60°C 真空干燥 48 小时, 得到目标化合物浅黄色 / 白色固体 43.2g。

[0950] NMR 谱:  $^1\text{H}$  NMR (300.132MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 12.70 (s, 1H) ppm

[0951] 质谱:  $\text{M}^+$ 190

[0952] 实施例 5: N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]环丁甲酰胺

[0953]



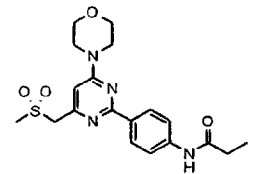
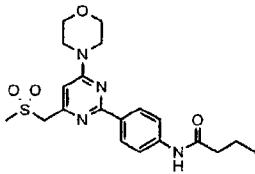
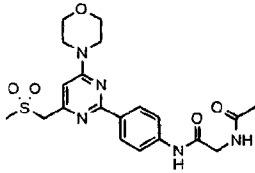
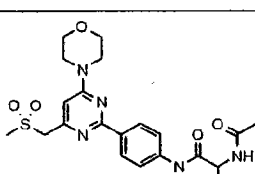
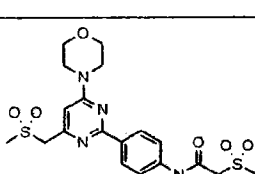
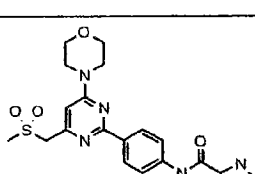
[0954] 向环丁烷羧酸 (50mg) 的 DMF (1mL) 溶液中加入 HATU (143mg) 的 DMF (2mL) 溶液, 而后加入三乙胺 (0.109mL) 的 DMF (1mL) 溶液和 N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]胺 (88mg) 的 DMF (1mL) 溶液。在室温下将混合物摇动 18 小时, 然后真空浓缩。将残余物溶于 DCM (5mL) 中, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 洗涤。真空浓缩有机层。通过制备 HPLC (Gilson HPLC, Gemini C185um 30x100mm 柱, 35-70% 乙腈, 用 9 分钟, 用水 (0.5% 氨) 洗脱, 25mL/min) 纯化, 得到目标化合物白色固体 (54mg)。

[0955] NMR 谱:  $^1\text{H}$  NMR (700.13MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.76 (1H, m), 1.87-1.91 (1H, m), 2.04-2.08 (2H, m), 2.15-2.21 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.16-3.22 (1H, m), 3.64-3.69 (8H, m), 4.42 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.66 (2H, d), 8.21 (2H, d), 9.84 (1H, s)。

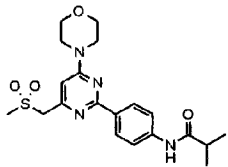
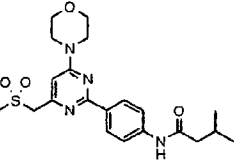
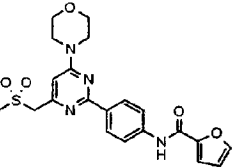
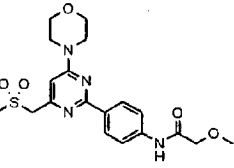
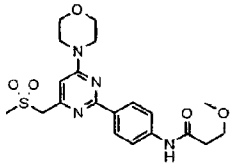
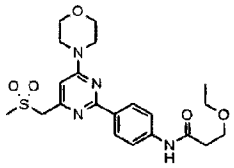
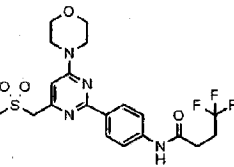
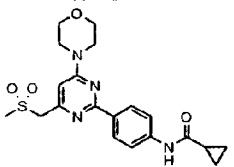
[0956] LCMS 谱: MH+431, 保留时间 2.84 方法: 监控碱方法

[0957] 可以用类似的方式制备下列化合物。

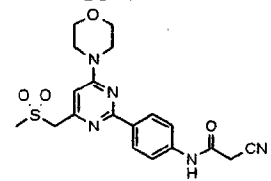
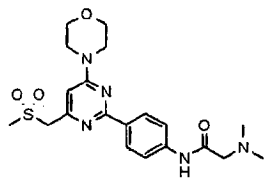
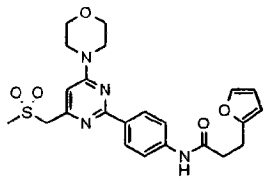
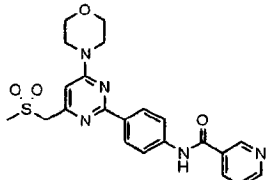
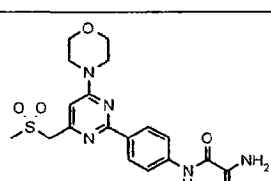
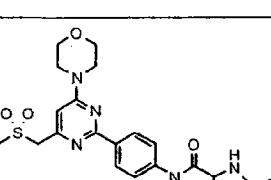
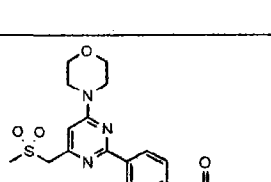
[0958]

实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间 (分钟)
5a		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺	405.54	2.57
5b		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丁酰胺	419.55	2.74
5c		N-[[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]氨基甲酰基甲基]乙酰胺	448.52	2.20
5d		2-乙酰氨基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺	462.54	2.26
5e		2-甲基磺酰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺	469.49	2.40
5f		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	443.51	2.39

[0959]

实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间 (分钟)
5g		2-甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-苯基]苯基]丙酰胺	419.56	2.73
5h		3-甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-苯基]苯基]丁酰胺	433.56	2.90
5i		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-苯基]苯基]呋喃-2-甲酰胺	443.5	2.75
5j		2-甲氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-苯基]苯基]乙酰胺	421.54	2.51
5k		3-甲氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-苯基]苯基]丙酰胺	435.54	2.47
5l		3-乙氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-苯基]苯基]丙酰胺	449.55	2.63
5m		4,4,4-三氟-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-苯基]苯基]丁酰胺	473.53	2.96
5n		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-苯基]苯基]环丙酰胺	417.54	2.67

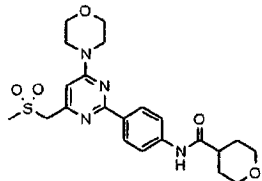
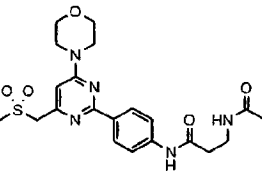
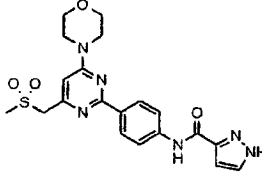
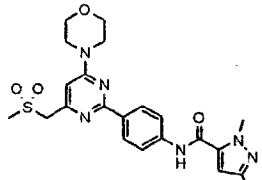
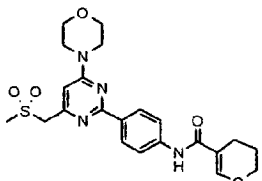
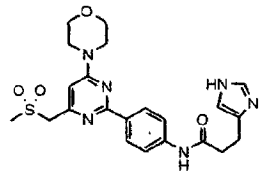
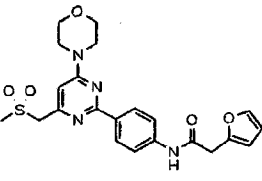
[0960]

实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间 (分钟)
5o		2-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺	416.52	2.49
5p		2-二甲基氨基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺	434.53	2.38
5q		3-(2-呋喃基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺	471.53	2.95
5r		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡啶-3-甲酰胺	454.42	2.54
5s		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]草酰胺	420.44	2.38
5t		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-5-氧代-吡咯烷-2-甲酰胺	460.45	2.22
5u		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]氧杂环戊烷-3-甲酰胺	447.49	2.48

[0961]

实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间 (分钟)
5v		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-2-苯基]-1,2-咪唑-5-基]甲酰胺	444.48	2.67
5w		6-甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-2-苯基]吡啶-3-基]甲酰胺	468.49	2.63
5x		6-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-2-苯基]吡啶-3-基]甲酰胺	479.52	2.83
5y		2-咪唑-1-基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-2-苯基]乙酰胺	457.53	2.35
5z		1,5-二甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-2-苯基]吡咯-2-基]甲酰胺	470.53	3.09
5aa		3-环丙基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-2-苯基]丙酰胺	445.55	2.95
5ab		N'-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-2-苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	460.52	2.42

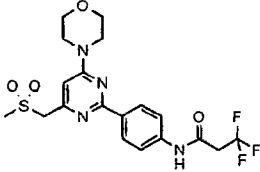
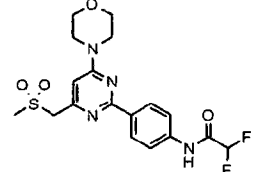
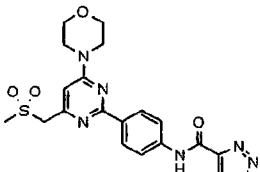
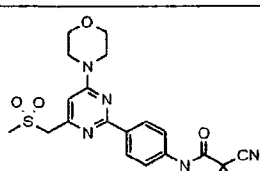
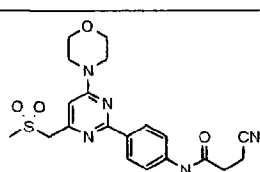
[0962]

实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间 (分钟)
5ac		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]氧杂环己烷-4-甲酰胺	461.43	2.51
5ad		3-乙酰氨基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺	462.46	2.25
5ae		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	443.48	2.52
5af		2,5-二甲基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]吡唑-3-甲酰胺	471.53	2.75
5ag		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-5,6-二氢-4H-吡喃-3-甲酰胺	459.51	2.76
5ah		3-(1H-咪唑-4-基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺	471.54	2.34
5ai		2-(2-呋喃基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺	457.51	2.81

[0963]

实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间 (分钟)
5aj		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙酰胺	474.53	2.37
5ak		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-2-咪啶-2-基-乙酰胺	469.52	2.34
5al		2,2-二甲基-N'-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙二酰胺	462.55	2.39
5am		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-2-吗啉-4-基-乙酰胺	476.57	2.50
5an		2-(3-甲基吡唑-1-基)-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺	471.54	2.6
5ao		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	460.48	2.61
5ap		(2R)-2-甲氧基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺	435.54	2.61

[0964]

实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间 (分钟)
5aq		3,3,3-三氟-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺	459.38	2.8
5ar		2,2-二氟-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺	427.39	2.67
5as		N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]噻二唑-4-甲酰胺	461.4	2.74
5at		1-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]环丙烷-1-甲酰胺	442.5	2.73
5au		3-氰基-N-[4-[4-(甲基磺酰基甲基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-2-基]苯基]丙酰胺	430.51	2.49

[0965] 实施例 5a :  $^1\text{H}$  NMR (700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.03 (3H, t), 2.29 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.643-6.9 (8H, m), 4.42 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.64 (2H, d), 8.21 (2H, d), 9.98 (1H, s)。

[0966] 实施例 5b :  $^1\text{H}$  NMR (700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86 (3H, t), 1.54-1.59 (2H, m), 2.25 (2H, t), 3.14 (3H, s), 3.64-3.68 (8H, m), 4.42 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.64 (2H, d), 8.21 (2H, d), 9.98 (1H, s)。

[0967] 实施例 5c :  $^1\text{H}$  NMR (700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.63-3.68 (8H, m), 3.83 (2H, d), 4.42 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.64 (2H, d), 8.12 (1H, t), 8.21 (2H, d), 10.08 (1H, s)。

[0968] 实施例 5d :  $^1\text{H}$  NMR (700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.14-1.17 (3H, m), 1.73 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.30 (1H, m), 3.63-3.68 (8H, m), 4.43 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.88 (s, 1H), 8.21 (2H, d), 10.06 (1H, s)。

[0969] 实施例 5e :  $^1\text{H}$  NMR (700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.63-3.68 (8H, m), 4.25 (2H, s), 4.42 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.63 (2H, d), 8.26 (2H, d),

10.53(1H, s)。

[0970] 实施例 5f : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.14(3H, s), 3.633.68(8H, m), 4.42(2H, s), 6.77(1H, s), 7.74-7.76(2H, m), 7.88(2H, m), 8.21(2H, d), 9.89(1H, s)。

[0971] 实施例 5g : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.04(6H, d), 2.53-2.57(1H, m), 3.13(3H, s), 3.62-3.68(8H, m), 4.40(2H, s), 6.76(1H, s), 7.64(2H, d), 8.19(2H, d), 9.93(1H, s)。

[0972] 实施例 5h : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(6H, d), 1.99-2.04(1H, m), 2.14(2H, d), 3.12(3H, s), 3.61-3.66(8H, m), 4.40(2H, s), 6.75(1H, s), 7.63(2H, d), 8.19(2H, d), 9.95(1H, s)。

[0973] 实施例 5i : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.13(3H, s), 3.63-3.68(8H, m), 4.42(2H, s), 6.63-6.64(1H, m), 6.78(1H, s), 7.29(1H, d), 7.80(2H, d), 7.87(1H, d), 8.24(2H, d), 10.27(1H, s)。

[0974] 实施例 5j : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11(3H, s), 3.23(3H, s), 3.72-3.78(8H, m), 4.40(2H, s), 4.42(2H, s), 6.75(1H, s), 7.72(2H, d), 8.26(2H, d), 10.28(1H, s)。

[0975] 实施例 5k : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.49(2H, t), 3.12(3H, s), 3.16(3H, s), 3.54(2H, t), 3.62-3.68(8H, m), 4.40(2H, s), 6.75(1H, s), 7.62(2H, d), 8.19(2H, d), 10.04(1H, s)。

[0976] 实施例 5l : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.01(3H, t), 2.49(2H, t), 3.12(3H, s), 3.37(2H, q), 3.58(2H, t), 3.62-3.68(8H, m), 4.40(2H, s), 6.75(1H, s), 7.62(2H, d), 8.19(2H, d), 10.04(1H, s)。

[0977] 实施例 5m : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.49-2.55(4H, m), 3.12(3H, s), 3.62-3.68(8H, m), 4.40(2H, s), 6.75(1H, s), 7.61(2H, d), 8.20(2H, d), 10.18(1H, s)。

[0978] 实施例 5n : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.70-0.75(4H, m), 1.71-1.74(1H, m), 3.11(3H, s), 3.62-3.68(8H, m), 4.39(2H, s), 6.74(1H, s), 7.61(2H, d), 8.18(2H, d), 10.28(1H, s)。

[0979] 实施例 5o : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11(3H, s), 3.62-3.68(8H, m), 3.83(2H, s), 4.40(2H, s), 6.79(1H, s), 7.58(2H, d), 8.23(2H, d), 10.39(1H, s)。

[0980] 实施例 5p : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.22(6H, s), 3.11(3H, s), 3.61(2H, s), 3.62-3.68(8H, m), 4.39(2H, s), 6.75(1H, s), 7.67(2H, d), 8.18(2H, d), 9.83(1H, s)。

[0981] 实施例 5q : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.58(2H, t), 2.84(2H, t), 3.10(3H, s), 3.62-3.68(8H, m), 4.38(2H, s), 6.02(1H, m), 6.24(1H, m), 6.74(1H, s), 7.41(1H, m), 7.61(2H, d), 8.18(2H, d), 10.07(1H, s)。

[0982] 实施例 5r : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.12(3H, s), 3.62-3.68(8H, m), 4.40(2H, s), 6.76(1H, s), 7.47-7.49(1H, m), 7.81(2H, d), 8.21-8.22(1H, m), 8.25(2H, d), 8.67-8.68(1H, m), 9.03(1H, d), 10.52(1H, s)。

[0983] 实施例 5s : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11(3H, s), 3.18(2H, s), 3.62-3.68(8H, m), 4.39(2H, s), 6.76(1H, s), 7.85(2H, d), 8.21(2H, d), 10.63(1H, s)。

[0984] 实施例 5t : $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.89-1.94(1H, m), 2.02-2.07(1H, m),

2.10-2.14(1H, m), 2.22-2.28(1H, m), 3.10(3H, s), 3.62-3.68(8H, m), 4.11-4.13(1H, m), 4.38(2H, s), 6.74(1H, s), 7.63(2H, d), 7.76(1H, s), 8.20(2H, d), 10.13(1H, s)。

[0985] 实施例 5u:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97-2.01(2H, m), 3.05-3.08(1H, m), 3.09(3H, s), 3.59-3.69(11H, m), 3.84(1H, t), 4.38(2H, s), 6.73(1H, s), 7.61(2H, d), 8.18(2H, d), 10.10(1H, s)。

[0986] 实施例 5v:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11(3H, s), 3.61-3.67(8H, m), 4.39(2H, s), 6.76(1H, s), 7.18(1H, d), 7.79(2H, d), 8.25(2H, d), 8.72(1H, d), 10.80(1H, s)。

[0987] 实施例 5w:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.58(3H, s), 3.23(3H, s), 3.72-3.78(8H, m), 4.51(2H, s), 6.88(1H, s), 7.45(1H, d), 7.91(2H, d), 8.23(1H, d), 8.36(2H, d), 9.03(1H, d), 10.53(1H, s)。

[0988] 实施例 5x:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.23(3H, s), 3.72-3.78(8H, m), 4.40(2H, s), 6.88(1H, s), 7.79(1H, d), 7.90(2H, d), 8.19(1H, d), 8.34(2H, d), 9.18(1H, d), 10.51(1H, s)。

[0989] 实施例 5y:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.05(3H, s), 3.57-3.62(8H, m), 4.33(2H, s), 4.80(2H, s), 6.69(1H, s), 6.81(1H, s), 7.07(1H, s), 7.55(2H, d), 7.60(1H, m), 8.16(2H, d), 10.36(1H, s)。

[0990] 实施例 5z:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.25(3H, s), 3.23(3H, s), 3.71-3.77(8H, m), 3.81(3H, s), 4.50(2H, s), 5.94(1H, d), 6.85(1H, s), 6.99(1H, d), 7.84(2H, d), 8.29(2H, d), 9.83(1H, s)。

[0991] 实施例 5aa:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.07-0.10(2H, m), 0.40-0.43(2H, m), 0.73-0.77(1H, m), 1.53(2H, q), 2.43(2H, t), 3.22(3H, s), 3.72-3.78(8H, m), 4.50(2H, s), 6.85(1H, s), 7.72(2H, d), 8.28(2H, d), 10.08(1H, s)。

[0992] 实施例 5ab:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.19-1.25(4H, m), 3.21(3H, s), 3.72-3.78(8H, m), 4.51(2H, s), 6.87(1H, s), 7.34(2H, s), 7.71(2H, d), 8.29(2H, d), 11.39(1H, s)。

[0993] 实施例 5ac:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.66-1.72(4H, m), 2.62-2.66(1H, m), 3.22(3H, s), 3.71-3.78(10H, m), 3.92-3.94(2H, m), 4.50(2H, s), 6.86(1H, s), 7.74(2H, d), 8.29(2H, d), 10.09(1H, s)。

[0994] 实施例 5ae:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.23(3H, s), 3.72-3.78(8H, m), 4.51(2H, s), 6.81-6.85(1H, m), 6.87(1H, s), 7.88-9.94(1H, m), 7.96(2H, d), 8.32(2H, d), 10.22(1H, s)。

[0995] 实施例 5af:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.22(3H, s), 3.23(3H, s), 3.72-3.78(8H, s), 4.03(3H, s), 4.51(2H, s), 6.87-6.88(2H, m), 7.87(2H, d), 8.34(2H, d), 10.30(1H, s)。

[0996] 实施例 5ag:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.79-1.82(2H, m), 2.24-2.27(2H, m), 3.17(3H, s), 3.66-3.72(8H, m), 3.97-4.00(2H, m), 4.44(2H, s), 6.79(1H, s), 7.54(1H, s), 7.72(2H, d), 8.22(2H, d), 9.43(1H, s)。

[0997] 实施例 5ah:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.64(2H, t), 2.83(2H, t), 3.22(3H, s),

3.65-3.70(8H, m), 4.44(2H, s), 6.80(1H, s), 6.91(1H, s), 7.65-7.71(3H, m), 8.23(2H, d), 10.13(1H, s)。

[0998] 实施例 5ai:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.15(3H, s), 3.63-3.69(8H, m), 3.71(2H, s), 4.44(2H, s), 6.23-6.25(1H, m), 6.35-6.37(1H, m), 6.80(1H, s), 7.66(1H, d), 7.52-7.53(2H, m), 8.24(2H, d), 10.31(1H, m)。

[0999] 实施例 5aj:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.91-1.95(2H, m), 2.22(2H, t), 3.15(3H, s), 3.40(2H, t), 3.64-3.70(8H, m), 4.01(2H, s), 4.43(2H, s), 6.79(1H, s), 7.63(2H, d), 8.24(2H, d), 10.21(1H, s)。

[1000] 实施例 5a k:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.15(3H, s), 3.64-3.70(8H, m), 3.98(2H, s), 4.43(2H, s), 6.79(1H, s), 7.36(1H, t), 7.67(2H, d), 8.24(2H, d), 8.72(2H, d), 10.41(1H, s)。

[1001] 实施例 5al:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.37(6H, s), 3.15(3H, s), 3.61(2H, br s), 3.64-3.70(8H, m), 4.43(2H, s), 6.78(1H, s), 7.70(2H, d), 8.21(2H, d), 9.57(1H, s)。

[1002] 实施例 5am:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.47-2.49(4H, m), 3.15(3H, s), 3.58-3.61(4H, m), 3.64-3.70(10H, m), 4.43(2H, s), 6.78(1H, s), 7.69(2H, d), 8.24(2H, d), 9.88(1H, s)。

[1003] 实施例 5an:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.12(3H, s), 3.17(3H, s), 3.64-3.70(8H, m), 4.45(2H, s), 4.89(2H, s), 6.01(1H, s), 6.81(1H, s), 7.59(1H, d), 7.67(2H, d), 8.27(2H, d), 10.42(1H, s)。

[1004] 实施例 5ao:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.17(3H, s), 3.64-3.70(8H, m), 4.45(2H, s), 6.82(1H, s), 7.80(2H, d), 8.30(2H, d), 8.68(1H, s), 9.27(1H, s), 10.57(1H, s)。

[1005] 实施例 5ap:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.28(3H, d), 2.44(3H, s), 3.15(3H, s), 3.64-3.70(8H, m), 3.85(1H, q), 4.44(2H, s), 6.79(1H, s), 7.76(2H, d), 8.23(2H, d), 9.93(1H, s)。

[1006] 实施例 5aq:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.41(2H, s), 3.12(3H, s), 3.64-3.70(8H, m), 4.40(2H, s), 6.76(1H, s), 7.58(2H, d), 8.23(2H, d), 10.39(1H, s)。

[1007] 实施例 5ar:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.10(1H, s), 3.12(3H, s), 3.64-3.70(8H, m), 4.40(2H, s), 6.78(1H, s), 7.69(2H, d), 8.25(2H, d), 10.81(1H, s)。

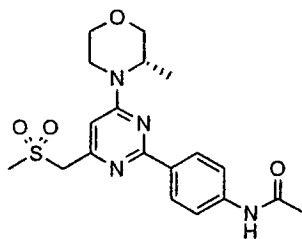
[1008] 实施例 5as: 3.12(3H, s), 3.64-3.70(8H, m), 4.40(2H, s), 6.77(1H, s), 7.91(2H, d), 8.27(2H, d), 9.74(1H, s), 10.13(1H, s)。

[1009] 实施例 5at:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.69-1.72(4H, m), 3.21(3H, s), 3.66-3.72(8H, m), 4.50(2H, s), 6.87(1H, s), 7.73(2H, d), 8.31(2H, d), 10.21(1H, s)。

[1010] 实施例 5au:  $^1\text{H}$  NMR(700.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.74-2.76(4H, m), 3.22(3H, s), 3.67-3.72(8H, m), 4.50(2H, s), 6.86(1H, s), 7.71(2H, d), 8.31(2H, d), 10.29(1H, s)。

[1011] 实施例 6: N-[4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺

[1012]



[1013] 将 2-氯-4-[ (3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (150mg, 0.49mmol) 溶于 18% DMF (在 7 : 3 : 2DME : 水 : 乙醇的混合物 (1.5mL) 中) 溶液中。然后将 (4-乙酰氨基苯基) 硼酸 (0.74mmol)、2M 碳酸钠溶液 (0.5mL) 和二氯双(三苯基膦) 钯催化剂 (18mg, 0.02mmol) 加入到溶液中, 在 90°C、在氮气中回流 16 小时。将反应冷却至室温, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。用硫酸镁干燥有机物, 过滤, 浓缩至干。将粗品固体溶于 DCM 中, 过滤除去不溶性杂质, 然后用制备 HPLC 纯化滤液, 得到目标化合物白色固体 (91mg)。

[1014] NMR 谱:  $^1\text{H}$  NMR (400.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25 (3H, d), 2.08 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.23 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.44 (1H, s), 4.49 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.69 (2H, d), 8.27 (2H, d), 10.12 (1H, s)

[1015] LCMS 谱:  $\text{M}+\text{H}^+$  405 ; 保留时间 1.38 方法 : 监控酸法

[1016] 可以用类似的方式制备下列化合物。

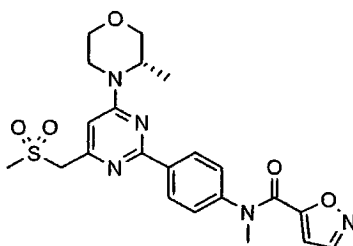
[1017]

实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间 (分钟)
6a		N-[3-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]乙酰胺	405	1.43

[1018] 实施例 6a :  $^1\text{H}$  NMR (400.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.26 (3H, d), 2.07 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.80 (1H, d), 4.00 (1H, m), 4.19 (1H, d), 4.48 (1H, s), 4.52 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.79 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.51 (1H, s), 10.04 (1H, s)

[1019] 实施例 7: N-甲基-N-[4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]-1,2-噁唑-5-甲酰胺

[1020]



[1021] 将 N-甲基-4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯胺 (191mg, 0.53mmol)、1,2-噁唑-5-羧酸 (90mg, 0.79mmol) 和 HATU (301mg, 0.79mmol) 溶

于 DMF (3ml) 中。加入三乙胺 (0.146ml, 0.84mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。将水 (10ml) 加入到搅拌的橙色溶液中, 并将产物提取到乙酸乙酯 (2x15mL) 中, 用硫酸镁干燥, 蒸干。用反相色谱纯化粗品, 得到目标物质白色固体 (41mg)。

[1022] NMR 谱:  $^1\text{H}$  NMR (400.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25 (3H, d), 3.20 (3H, s), 3.21-3.25 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.47-3.54 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97-4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.52 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.43 (2H, d), 8.33-8.35 (2H, m), 8.49 (1H, d)

[1023] LCMS 谱: MH+472, 保留时间 1.76min, 方法: 监控酸法

[1024] 用类似的方式制备下列化合物。

[1025]

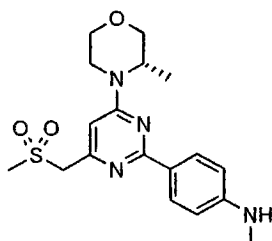
实施例	结构	名称	LCMS MH+	保留时间 (分钟)
7a		N-[3-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯基]-1,2-噁唑-5-甲酰胺	458	1.75

[1026] 实施例 7a:  $^1\text{H}$  NMR (400.13MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.26 (1H, m), 3.49-3.56 (1H, m), 3.66-3.69 (1H, m), 3.80 (1H, d), 3.99-4.03 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.49 (1H, m), 4.54 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.51 (1H, t), 7.91-7.94 (1H, m), 8.13-8.16 (1H, m), 8.73 (1H, t), 8.83 (1H, d), 10.87 (1H, s)

[1027] N-甲基-4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯胺和 3-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯胺的制备描述如下。

[1028] N-甲基-4-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯胺

[1029]



[1030] 将 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (1.01g, 3.30mmol) 溶于 18% DMF (在 7 : 3 : 2 二甲氧基乙烷 : 水 : 乙醇 (7mL) 中) 中。将 N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (1.00g, 4.29mmol)、2M 碳酸钠溶液 (4mL) 和二氯双(三苯基膦)钯 (116mg, 0.16mmol) 加入到溶液中。在氮气氛围下, 将反应在 90°C 回流 3 小时, 然后将混合物冷却, 并分配在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 中。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 蒸干。将棕色油溶于 DCM 中, 过滤除去不溶性物质, 然后将滤液

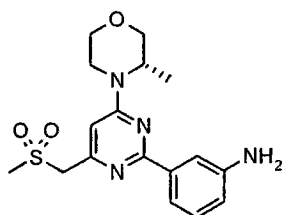
在硅胶上进行色谱,用 0-4% 甲醇 /DCM 洗脱,得到目标产物黄色泡沫体 (1.12g, 90%)。

[1031] NMR 谱:<sup>1</sup>H NMR (400.13MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23 (d, 3H), 2.74 (d, 3H), 3.06-3.17 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 6.14 (q, 1H), 6.57-6.61 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 2H)

[1032] LCMS 谱:MH+377, 保留时间 1.33min, 方法:5 分钟酸式方法

[1033] 3-[4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶-2-基]苯胺

[1034]



[1035] 将 2-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-6-(甲基磺酰基甲基)嘧啶 (1.50g, 4.91mmol) 溶于 18% DMF (在 7 : 3 : 2 二甲氧基乙烷 : 水 : 乙醇 (15mL) 中) 中。将 (3-氨基苯基) 硼酸 (1.01g, 7.36mmol)、2M 碳酸钠 (5mL) 和二氯双(三苯基膦) 钯 (173mg, 0.25mmol) 加入到溶液中。在氮气氛围下,将反应在 90°C 回流 18 小时,然后将反应冷却,并在乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。用硫酸镁干燥有机层,过滤,真空干燥。将得到的棕色油溶于 DCM 中,过滤除去不溶性物质,然后将滤液在硅胶上进行色谱,用 0-4% 甲醇 /DCM 洗脱,得到目标产物黄色油 (1.61g)。

[1036] NMR 谱:<sup>1</sup>H NMR (400.13MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24-1.26 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.99 (d, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.49 (s, 3H), 6.67-6.70 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.57-7.58 (m, 1H), 7.96 (s, 1H)

[1037] LCMS 谱:MH+364, 保留时间 0.93min, 方法:5 分钟酸式方法。