

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00814145.2

[51] Int. Cl.

C07D 239/42 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 9 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 100415724C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

[22] 申请日 2000.10.10 [21] 申请号 00814145.2

[30] 优先权

[32] 1999.10.13 [33] GB [31] 9924092.1

[86] 国际申请 PCT/GB2000/003929 2000.10.10

[87] 国际公布 WO2001/027089 英 2001.4.19

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.11

[73] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 J·G·库明

[56] 参考文献

EP0566226A 2093.10.20

WO9733883A 2097.9.18

EP0945443A 2099.9.29

审查员 何小平

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 刘 玥

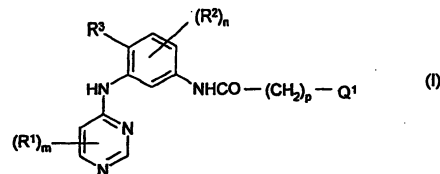
权利要求书 5 页 说明书 78 页

[54] 发明名称

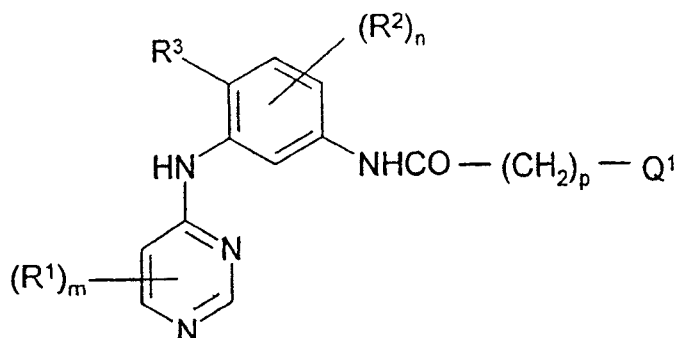
嘧啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的嘧啶衍生物或其药用盐或体内可裂解的酯,其中 m 是 0-3,而各 R¹是如羟基、卤素、三氟甲基和氰基等基团;R³是氢原子、卤素或(1-6C)烷基;n 是 0-2,而各 R²是如羟基、卤素、三氟甲基和氰基等基团;p 是 0-4;且 Q¹是芳基或杂芳基;其制备方法,含有它们的组合物以及它们在治疗细胞因子介导的疾病或病症中的用途。



1. 式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐,



其中 m 是 0、1 或 2,

n 和 p 均为 0,

每个 R^1 基团, 其可以相同或不同, 选自氟、氯、溴、氨基、氨基甲酰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、烯丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-烯丙基-N-甲基氨基、吡咯烷-3-基氧基、哌啶子基、哌啶-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、哌啶-3-基氨基、哌啶-4-基氨基、N-甲基-N-(3-哌啶基)氨基、N-甲基-N-(4-哌啶基)氨基、高哌啶-1-基、高哌啶-3-基氧基、高哌啶-4-基氧基、2-吡咯烷-1-基乙氧基、3-吡咯烷-1-基丙氧基、2-吡咯烷-1-基乙基氨基、3-吡咯烷-1-基丙基氨基、吡咯烷-2-基甲氧基、2-吡咯烷-2-基乙氧基、3-吡咯烷-2-基丙氧基、吡咯烷-2-基甲基氨基、2-吡咯烷-2-基乙基氨基、3-吡咯烷-2-基丙基氨基、吡咯烷-3-基甲氧基、2-吡咯烷-3-基乙氧基、3-吡咯烷-3-基丙氧基、吡咯烷-3-基甲基氨基、2-吡咯烷-3-基乙基氨基、3-吡咯烷-3-基丙基氨基、2-哌啶子基乙氧基、3-哌啶子基丙氧基、2-哌啶子基乙基氨基、3-哌啶子基丙基氨基、哌啶-3-基甲氧基、哌啶-4-基甲氧基,

且其中 R^1 上取代基内的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个取代基, 其可以相同或不同, 选自羟基、氟、氯、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基,

且其中 R^1 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 个氧代取代基,

且其中 R^1 取代基内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 个或两个甲基取代基或者选自如下的一个取代基:

羟基、氨基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基;

R^2 是氢原子;

R^3 是 甲基; 且

Q^1 是苯基或 3-或 4-吡啶基, 其任选地带有 1、2 或 3 个取代基, 该取代基可以相同或不同, 选自羟基、氟、氯、溴、三氟甲基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-丙基氨基、乙酰氨基、N-甲基乙酰氨基、甲磺酰基氨基、乙磺酰基氨基、N-甲基甲磺酰基氨基、1-氮杂环丁烷基、3-吡咯啉-1-基、1-吡咯烷基、4-吗啉基、1-哌啶基、1-高哌啶基、1-哌嗪基和 1-高哌嗪基,

且其中 Q^1 基团内任何 CH_2 或 CH_3 基团在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基: 羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基,

或 Q^1 是 4-二苯并呋喃基, 其任选地带有 1 或 2 个取代基, 取代基可以相同或不同, 选自氟、氯、三氟甲基、氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基。

2. 权利要求 1 所述的式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐, 其中 m 是 1 或 2, 而每个 R^1 基团可相同或不同, 选自氟、氨基甲酰基、3-二甲基氨基丙氧基、3-二甲基氨基-2, 2-二甲基丙氧基、甲硫基、3-二乙基氨基丙基氨基、3-二甲基氨基-2, 2-二甲基丙基氨基、3-二甲基氨基-2-羟基丙基氨基、N-异丙基吡咯烷-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、N-甲基哌啶-4-基氧基、N-乙基哌啶-3-基氨基、N-甲基哌啶-4-基氨基、N-甲基-N-(N-甲基哌啶-4-基) 氨基、3-吡咯烷-1-基丙基氨基、N-甲基吡咯烷-2-基甲氧基、2-(N-甲基吡咯烷-2-基) 乙氧基、2-(N-甲基吡咯烷-2-基) 乙基氨基、N-甲基哌啶-3-基甲氧基和 N, N-二甲基哌嗪-2-基甲氧基; 且

Q^1 是苯基, 其带有 1 或 2 个取代基, 取代基可以相同或不同, 选自氟、三氟甲基、二甲基氨基、1-吡咯烷基、4-吗啉基、哌啶基、1-高哌啶基、1-哌嗪基和 1-高哌嗪基,

或 Q^1 是 4-吡啶基, 其带有 1 个选自如下的取代基: 二甲基氨基、

1-吡咯烷基、4-吗啉基、哌啶子基、1-高哌啶基、1-哌嗪基和1-高哌嗪基。

3. 权利要求1所述的式I的嘧啶衍生物或其药用盐, 其中m是1, 而R¹基团选自氯、氨基甲酰基、甲氧基、乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、3-二甲基氨基-2, 2-二甲基丙氧基、甲硫基、N-异丙基吡咯烷-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、N-甲基哌啶-4-基氧基、N-乙基哌啶-4-基氧基、N-丙基哌啶-4-基氧基、N-甲基吡咯烷-2-基甲氧基、2-(N-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基、N-甲基哌啶-3-基甲氧基和N, N'-二甲基哌嗪-2-基甲氧基; 且

Q¹是4-二苯并呋喃基, 其任选地带有1或2个取代基, 取代基可以相同或不同, 选自氟、氯、三氟甲基和二甲基氨基。

4. 权利要求1所述的式I的嘧啶衍生物, 其选自:

6-氨基甲酰基-2-氯-4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶,

4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-甲硫基嘧啶,

2-氯-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶,

4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]-2-(N-甲基哌啶-4-基氧基)嘧啶,

2-(3-二甲基氨基丙氧基)-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶,

2-(3-二甲基氨基-2, 2-二甲基丙氧基)-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶,

4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]-2-(N-甲基哌啶-3-基甲氧基)嘧啶,

2-[N-甲基-N-(N-甲基哌啶-4-基)氨基]-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶,

4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]-2-[2-(N-甲基吡咯烷-2-基)乙基氨基]嘧啶,

2-(3-二甲基氨基-2, 2-二甲基丙氧基)-4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶,

4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(N-甲基哌啶-4-基氧基)嘧啶,

4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(N-丙基哌啶-4-基氧基)嘧啶,

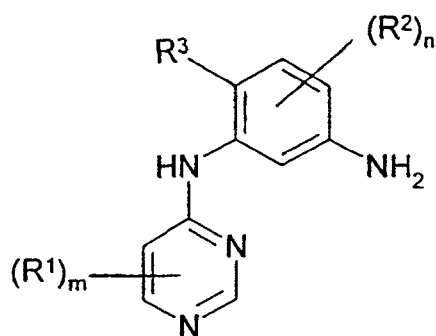
4-[5-(4-二苯并呋喃基羰基氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(N-甲基哌啶-4-基氧基)嘧啶, 及

4-[5-(4-二苯并呋喃基羰基氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基)嘧啶;

或上述化合物的药用盐。

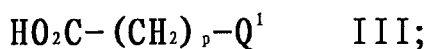
5. 权利要求1所述的式I的嘧啶衍生物, 或药用盐可以通过如下方法制备:

(a) 使式II的苯胺

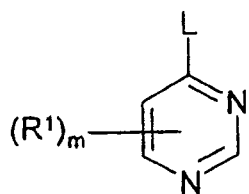


II

与式III的酸或其酰卤、酸酐、酰基叠氮化物、酰基氰化物、碳二亚胺衍生物在碱和溶剂存在下在-78℃~150℃的温度下反应,

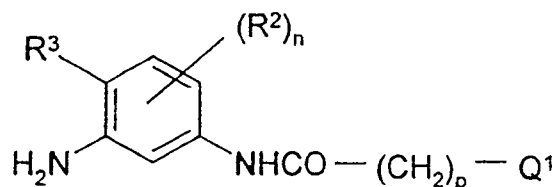


(b) 使活化的式V的杂芳基化合物与式VII的苯胺反应,



V

其中L是卤素基团、烷磺酰基或芳基磺酰基,



VII

其中可变的基团如权利要求 1 所定义；

(c) 对于其中 R^1 或 Q^1 上的取代基是氨基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、被取代的(1-6C)烷基氨基、被取代的二-[(1-6C)烷基]氨基、N-连接的杂环基取代基或杂环基氨基取代基者，通过适当的胺与其中 R^1 或 Q^1 上的取代基如果适当是卤素基团、烷磺酰基或芳基磺酰基且其中其它可变的基团如权利要求 1 所定义的式 I 嘧啶衍生物反应进行制备；

(d) 对于其中 R^1 或 Q^1 上的取代基是(1-6C)烷氧基或被取代的(1-6C)烷氧基取代基或杂环基氧基取代基者，通过(1-6C)烷基醇、被取代的(1-6C)烷基醇或羟基取代的杂环基与其中 R^1 或 Q^1 上的取代基如果适当是卤素基团、烷磺酰基或芳基磺酰基且其中其它可变的基团如权利要求 1 所定义的式 I 嘧啶衍生物反应来制备；

(e) 对于其中 m 是 0 时，通过裂解其中 m 是 1、2 或 3 而各 R^1 取代基是卤素基团且其中其它可变基团如权利要求 1 所定义的式 I 化合物来制备；

(f) 对于其中 R^1 或 Q^1 含有(1-6C)烷氧基或被取代的(1-6C)烷氧基、或(1-6C)烷基氨基或被取代的(1-6C)烷基氨基者，通过将其中如果适当则 R^1 或 Q^1 含有羟基、或伯氨基、或仲氨基且其中其它可变基团如权利要求 1 所定义的式 I 嘧啶衍生物的烷基化来制备；

(g) 对于其中 R^1 是羟基时，通过将其中 R^1 是卤素且其中其它可变的基团如权利要求 1 所定义的式 I 化合物裂解来制备；或者

(h) 对于其中 R^1 是(1-6C)烷基亚磺酰基或(1-6C)烷基磺酰基者，通过氧化其中 R^1 是(1-6C)烷基且其中其它可变基团如权利要求 1 所定义的式 I 化合物来制备。

6. 一种药物组合物，其中含有权利要求 1 所述的式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐及药用稀释剂或载体。

7. 权利要求 1 所述的式 I 嘧啶衍生物或其药用盐在制备用于治疗细胞因子介导的疾病或病症的药物中的用途。

嘧啶衍生物

本发明涉及某些新的嘧啶衍生物及其作为细胞因子介导疾病的抑制剂的用途。本发明还涉及制备所述新嘧啶衍生物的方法，含有它们的药物组合物及其在治疗方法的用途，例如，通过抑制细胞因子介导疾病。

本发明公开的嘧啶衍生物是细胞因子如肿瘤坏死因子(下文中称为 TNF)产生的抑制剂，例如， $\text{TNF}\alpha$ ，及多种白细胞介素(下文中称为 IL)，例如 IL-1、IL-6 和 IL-8 的抑制剂。因此，本发明的化合物可用于治疗其中细胞因子产生过量的疾病或病症，例如， $\text{TNF}\alpha$ 或 IL-1 的过量产生。已知细胞因子由很多种类的细胞如单核细胞和巨噬细胞所产生，且它们带来了多种生理作用，人们相信这些作用在如炎症和免疫调节等疾病和病症中是重要的。例如， $\text{TNF}\alpha$ 和 IL-1 涉及细胞信号级联，据信该级联是疾病如炎症和变应性疾病及细胞因子诱发的毒性的病因。人们还知道在某些细胞体系中， $\text{TNF}\alpha$ 先产生并介导其它细胞因子如 IL-1 的产生。

细胞因子水平异常也涉及，例如，具有生理活性的甾烷类如前列腺素和白三烯的产生、蛋白水解酶如胶原酶释放的激活、免疫系统的激活，例如通过激活 T 辅助细胞、导致钙再吸收的破骨细胞活性的激活、刺激由例如软骨中释放蛋白多糖、刺激细胞增殖和血管生成。

人们还相信细胞因子涉及疾病的产生和发展，如炎症和变应性疾病疾病，例如关节炎(特别是类风湿性关节炎，骨关节炎和痛风)、胃肠道炎症(特别是炎性肠疾病，溃疡性结肠炎，克罗恩氏病和胃炎)、皮肤病(特别是牛皮癣，湿疹和皮炎)及呼吸系统疾病(特别是哮喘，支气管炎，过敏性鼻炎，成人呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性肺病)，并涉及多种心血管和脑血管疾病的产生和发展，如充血性心脏病、心肌梗塞、动脉粥样硬化斑的形成、高血压、血小板凝集、心绞痛、中风、早老性痴呆、再灌注损伤、包括再狭窄和的血管损伤和外周血管病，以及，例如，多种骨代谢紊乱如骨质疏松(包括老年和经绝后骨质疏松)、佩吉特氏病、骨转移瘤、血钙过多、甲状旁腺机能亢进、骨硬化、骨质疏松和牙周炎、及伴发类风湿性关节炎和骨关节炎的骨代谢异常变

化。细胞因子的过量产生还涉及介导细菌、真菌和/或病毒感染的某些并发症如内毒素性休克、脓毒性休克和中毒性综合征并涉及涉及介导 CNS 手术或损伤的某些并发症如神经外伤和局部缺血性中风。细胞因子的过量产生还涉及介导或加剧有关软骨或肌肉再吸收疾病，肺纤维化，肝硬化，肾纤维化，发现于某些慢性病中的恶病质如恶性病和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)，肿瘤侵入和肿瘤转移和多发性硬化的恶化。

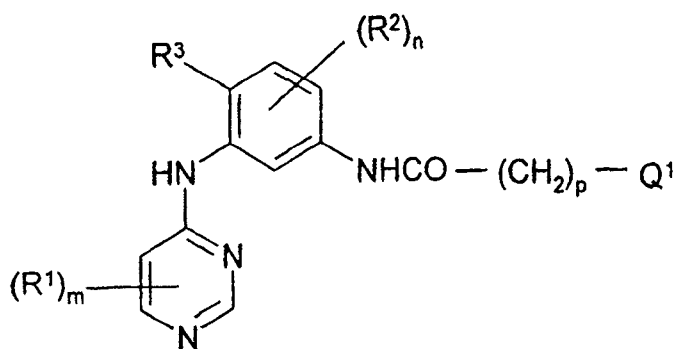
在引起类风湿性关节炎的细胞信号级联中，通过对 $\text{TNF}\alpha$ 的抗体临床效果的研究，提供了 $\text{TNF}\alpha$ 扮演中心角色的证据(The Lancet, 1994, 344, 1125 和 British Journal of Rheumatology, 1995, 34, 334)。

因此，细胞因子如 $\text{TNF}\alpha$ 和 IL-1 被看作范围广泛的疾病和病症的重要介体。故预计对这些细胞因子产生和/或作用的抑制会有益于这些疾病和病症的预防、控制或治疗。

并非希望暗示本发明公开的化合物只是由于对单一生物过程的作用才具有药理活性，据信这些化合物通过抑制 p38 激酶从而抑制细胞因子的作用。p38 激酶也称为细胞因子抑制结合蛋白(下文中称为 CSBP)和复活激酶(下文中称为 RK)，是促细胞分裂原活化蛋白(下文中称为 MAP)激酶类的一员，已知该激酶通过生理应激反应得到活化，如由如离子化辐射、细胞毒试剂和毒素如内毒素如细菌脂多糖所引起，及被多种试剂如细胞因子，例如 $\text{TNF}\alpha$ 和 IL-1 激活。已知 p38 激酶将某些细胞内蛋白磷酸化，这些蛋白参与导致细胞因子如 $\text{TNF}\alpha$ 和 IL-1 生物合成和分泌的酶步骤级联。p38 激酶的已知抑制剂已由 G J Hanson 在 Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733 中进行了综述。已知 p38 激酶以异构形式存在，该异构形式被确定为 $\text{p38}\alpha$ 和 $\text{p38}\beta$ 。

本发明公开的化合物是产生细胞因子如 TNF，特别是 $\text{TNF}\alpha$ ，及多种白细胞介素，特别是 IL-1 的抑制剂。

按照本发明的一个方面，提供了式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐或体内可裂解的酯



I

其中 m 是 0、1、2 或 3 而每个 R^1 基团可相同或不同, 选自羟基, 卤素, 三氟甲基, 氰基, 巯基, 硝基, 氨基, 羧基, 氨基甲酰基, 甲酰基, 氨磺酰基, (1-6C) 烷基, (1-6C) 烷氧基, (1-6C) 烷硫基, (1-6C) 烷基亚磺酰基, (1-6C) 烷基磺酰基, (1-6C) 烷基氨基, 二-[(1-6C) 烷基]氨基, (1-6C) 烷氧基羰基, N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基, N, N-二-[(1-6C) 烷基]氨基甲酰基, (2-6C) 烷酰基, (2-6C) 烷酰氧基, (2-6C) 烷酰基氨基, N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基, N-(1-6C) 烷基氨磺酰基, N, N-二-[(1-6C) 烷基]氨磺酰基, (1-6C) 烷磺酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(1-6C) 烷磺酰基氨基, 或选自下式的基团:

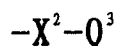


其中 X^1 是价键或选自 O, S, SO, SO₂, N(R'), CO, CH(OR'), CON(R'), N(R')CO, SO₂N(R'), N(R')SO₂, OC(R')₂, SC(R')₂ 和 N(R')C(R')₂, 其中各 R' 是氢原子或 (1-6C) 烷基, 而 Q^2 是芳基-(1-6C) 烷基, 杂芳基-(1-6C) 烷基, 杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基, 或 (R')_n 是 (1-3C) 亚烷二氧基,

且其中 R^1 取代基内的 (2-6C) 亚烷基链中的一对相邻碳原子任选地被选自如下的基团间隔: O, S, SO, SO₂, N(R'), CO, CH(OR'), CON(R'), N(R')CO, SO₂N(R') 和 N(R')SO₂, 其中 R' 是氢原子或 (1-6C) 烷基,

且其中 R^1 上的取代基内的任何芳基、杂芳基或杂环基任选地带带有 1、2 或 3 个取代基, 其可以相同或不同, 选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、氨基、羧基、氨基甲酰基, (1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基]氨基、(1-6C) 烷氧基羰基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N, N-二-[(1-6C) 烷基]氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基、(2-6C)

烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基(1-6C)烷磺酰基氨基,或选自下式的基团:



其中 X^2 是价键或选自 O 和 N(R^1), 其中 R^1 是氢原子或(1-6C)烷基, 而 Q^3 是芳基、芳基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基, 且任何 Q^3 基团任选地带有 1 或 2 取代基, 其可以相同或不同, 选自卤素、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基,

且其中 R^1 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基,

且其中 R^1 取代基内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 个或多个卤素或(1-6C)烷基取代基或者选自如下的一个取代基: 羟基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨基磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基;

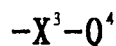
R^3 是氢原子, 卤素或(1-6C)烷基;

n 是 0、1 或 2 而各 R^2 基团, 其可以相同或不同, 选自羟基、卤素、三氟甲基、氰基、硫基、硝基、氨基、羧基、(1-6C)烷氧基羰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基;

p 是 0、1、2、3 或 4; 且

Q^1 是芳基或杂芳基, 且 Q^1 任选地被 1、2 或 3 个取代基取代, 取代基可以相同或不同, 选自羟基、卤素、三氟甲基、氰基、硫基、硝基、氨基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰

氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或被(1-3C)亚烷二氧基取代，或选自下式的基团：



其中 X^3 是价键或选自 O 和 N(R^4)，其中 R^4 是氢原子或(1-6C)烷基，而 Q^4 是芳基、芳基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，且任何 Q^4 基团任选地带有 1 或 2 个取代基，其可以相同或不同，选自卤素、三氟甲基、氰基、羧基、氨基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基，

且其中 Q^4 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代或硫代取代基，

且其中 Q^4 取代基内的(2-6C)亚烷基链中的一对相邻碳原子 Q^4 取代基任选地被选自如下的基团间隔：O、S、SO、SO₂、N(R^5)、CO、CH(OR⁵)、CON(R^5)、N(R^5)CO、SO₂N(R^5)和 N(R^5)SO₂，其中 R^5 是氢原子或(1-6C)烷基，

且其中 Q^4 基团内的任何 CH₂ 或 CH₃ 基团在各所述 CH₂ 或 CH₃ 基团上任选地带有 1 个或多个卤素或(1-6C)烷基取代基或者选自如下的一个取代基：羧基、氰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基。

在本说明书中，术语(1-6C)烷基包括直链或支链烷基如丙基、异丙基和叔丁基，不饱和的烷基，例如(2-6C)链烯基如乙烯基和烯丙基，及(2-6C)链炔基如乙炔基和炔丙基，(3-6C)环烷基如环丙基、环丁基、环戊基和环己基以及(3-6C)环链烯基如环戊烯基和环己烯基。就单个烷基如丙基而言，其只具体地指直链形式，而就单个的支链烷基如异丙基而言，其只具体地指支链形式。类似的规定也适用于其它类型的基团，例如(1-6C)烷氧基包括甲氧基、乙氧基、乙烯基氧基、烯

丙基氧基、炔丙基氧基、环丙基氧基和环戊基氧基, (1-6C)烷基氨基包括甲基氨基、乙基氨基、烯丙基氨基、炔丙基氨基、环丁基氨基和环己基氨基, 二-[(1-6C)烷基]氨基包括二甲基氨基、二乙基氨基、N-烯丙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-炔丙基氨基、N-环丁基-N-甲基氨基和N-环己基-N-乙基氨基, 而(2-6C)烷酰基氨基包括乙酰氨基, 丙酰氨基, 丙烯酰氨基和丙炔酰氨基。

应理解在如上定义的某些式 I 化合物的范围内, 由于一个或多个不对称碳原子, 可以存在光学活性形式或外消旋形式, 在本发明的定义中包括具有上述活性的任何这样的光学活性形式和外消旋形式。光学活性形式的合成可以通过本领域熟知的有机化学的标准技术进行, 例如, 通过由光学活性起始物合成, 或通过对外消旋形式进行拆分。类似地, 上述活性可以用下文中引用的标准实验室技术进行评价。

还应理解, 在上述定义的某些式 I 的嘧啶衍生物中, 可存在互变异构现象, 例如, 由于该嘧啶环上一个或多个羟基、巯基或氨基取代基的存在, 本发明的定义包括具有上述活性的任何互变异构形式。具体地讲, 本发明不只限于下文中给出的结构式中, 或任何表中, 实施例中使用的任何一种互变异构形式。

上述给出的通式基团的适当含义给出如下。

当其是芳基或“Q”基团内的芳基时, 任何一个“Q”基团(Q¹至 Q⁴)的适当含义为, 例如, 苯基, 萘基, 茚基, 二氢化茚基, 四氢萘基或茚基, 优选苯基。

当其是杂芳基或“Q”基团内的杂芳基时, 任何一个“Q”基团(Q¹至 Q⁴)的适当含义为, 例如, 芳族 5-或 6-员单环、9-或 10-员双环或者 13-或 14-员三环, 其中含有 1 个氧杂原子或者 1 或 2 个氮杂原子并任选地还含有选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 例如, 呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1, 3, 5-三氮烯基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、萘啶基、吡啶基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、S, S-二氧代二苯并噻吩基、夹氧蒽基、二苯并-1, 4-二恶英基、夹氧硫蒽基(phenoxathiinyl)、夹氧氮蒽基、

二苯并硫杂环己二烯基、吩噻嗪基、噻蒎基、苯并呋喃并吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶基或菲啶基，优选呋喃基、噻吩基、恶唑基、异恶唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吡唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、茶啶基、吡唑基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基或夹氧蒎基，更优选呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹啉基、吡唑基、二苯并呋喃基或二苯并噻吩基，首选吡啶基。

当其是杂环基或“Q”基团内的杂环基时，任何一个“Q”基团(Q¹至Q⁴)的适当含义为，例如，非芳族饱和或部分饱和的3-或10-员单环或双环，其中最多含有3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，例如，环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、1,1-二桥氧异噻唑烷基、吗啉基、四氢-1,4-噻嗪基、1,1-二氧代四氢-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基或四氢嘧啶基或其苯并衍生物如2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、色满基和异异色满基、优选氮杂环丁烷-1-基、3-吡咯啉-1-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、4-吗啉基、1,1-二氧代四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、哌啶子基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、高哌啶-1-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基或高哌嗪-1-基。带有1或2个氧代或硫代取代基的此类基团的适当含有为，例如，2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。

当是杂芳基-(1-6C)烷基时，“Q”的适当含有为，例如，杂芳基甲基、2-杂芳基乙基和3-杂芳基丙基。本发明包括了当“Q”为，例如，杂芳基-(1-6C)烷基、芳基-(1-6C)烷基或杂环基-(1-6C)烷基以外基团时，“Q”基团的相应适当含义。

任何“R”基团(R¹至R⁴)的适当含义，或取代基R¹内不同基团的适当含义，或Q¹上的取代基内的不同基团的适当含义包括：

卤素：氟、氯、溴和碘；

(1-6C)烷基：甲基，乙基，乙烯基，乙炔基，丙基，烯丙基，炔丙基，异丙基，环丙基，叔丁基，环丁基，环戊基，环戊烯基，环己基和环己烯基；

(1-6C)烷氧基：甲氧基，乙氧基，乙烯基氧基，丙氧基，烯丙基氧基，异丙氧基，炔丙基氧基，环丙基氧基，丁氧基和环戊基氧基；

(1-6C)烷硫基：甲硫基，乙硫基和丙硫基；

(1-6C)烷基亚磺酰基：甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基；

(1-6C)烷基磺酰基：甲基磺酰基和乙基磺酰基；

(1-6C)烷基氨基：甲基氨基，乙基氨基，丙基氨基，烯丙基氨基，炔丙基氨基，异丙基氨基，丁基氨基，环丁基氨基和环己基氨基；

二-[(1-6C)烷基]氨基：二甲基氨基，二乙基氨基，N-乙基-N-甲基氨基，二异丙基氨基，N-烯丙基-N-甲基氨基，N-甲基-N-炔丙基氨基，N-环丁基-N-甲基氨基和N-环己基-N-乙基氨基；

(1-6C)烷氧基羰基：甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基和叔丁氧基羰基；

N-(1-6C)烷基氨基甲酰基：N-甲基氨基甲酰基，N-乙基氨基甲酰基和N-丙基氨基甲酰基；

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

(2-6C)烷酰基：乙酰基和丙酰基；

(2-6C)烷酰氧基：乙酰氧基和丙酰氧基；

(2-6C)烷酰基氨基：乙酰氨基，丙酰氨基，丙烯酰氨基，甲基丙烯酰氨基，巴豆酰氨基和丙炔酰氨基；

N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基：N-甲基乙酰氨基，N-甲基丙酰氨基，N-甲基丙烯酰氨基和N-甲基丙炔酰氨基；

N-(1-6C)烷基氨磺酰基：N-甲基氨磺酰基和N-乙基氨磺酰基；

N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基：N,N-二甲基氨磺酰基；

(1-6C)烷磺酰基氨基：甲磺酰基氨基，乙磺酰基氨基，乙烯基磺酰基氨基和乙炔基磺酰基氨基；

N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基：N-甲基甲磺酰基氨基，N-甲基乙磺酰基氨基，N-甲基乙烯基磺酰基氨基和N-甲基乙炔基磺酰基氨基。

当其是(1-3C)亚烷二氧基时, $(R^1)_n$ 或 Q^1 上取代基的适当含义为, 例如, 亚甲二氧基或亚乙二氧基, 而其中氧原子在相邻环的位置。

如上文所定义, 当式 R^1 基团形成式 Q^2-X^1 -基团, 且例如 X^1 是 $OC(R^1)_2$ 连接基时, 是 $OC(R^1)_2$ 连接基的碳原子而不是氧原子与式 I 的嘧啶环连接, 而氧原子连接 Q^2 基团。类似的规定适用于式 Q^2-X^1 -的其它基团的连接。

如上文所定义, R^1 取代基内的(2-6C)亚烷基链中的一对相邻碳原子任选地被基团如 O 或 $CON(R^1)$ 间隔, 而 Q^1 取代基内的(2-6C)亚烷基链中的一对相邻碳原子任选地被基团如 O 或 $CON(R^1)$ 间隔。例如, 在 3-甲氧基丙氧基内的亚丙基中插入 CONH 得到, 例如, 2-(2-甲氧基乙酰氨基)乙氧基。

如上文所定义, 当 R^1 取代基内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有一个或多个卤素取代基时, 在每个所述 CH_2 基团上适当地存在 1 或 2 个卤素取代基, 而在每个所述 CH_3 基团上适当地存在 1、2 或 3 个卤素取代基。

如上文所定义, 当 R^1 取代基内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有如上文所定义的取代基, 这样形成的适当的 R^1 取代基包括, 例如, 氨基-取代的(2-6C)烷氧基如 3-氨基丙氧基, (1-6C)烷基氨基-取代的(2-6C)烷氧基如 3-甲基氨基丙氧基, 二-[(1-6C)烷基]氨基-取代的(2-6C)烷氧基如 2-二甲基氨基丙氧基、3-二甲基氨基丙氧基和 3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基, 氨基-取代的(2-6C)烷基氨基如 3-氨基丙基氨基, (1-6C)烷基氨基-取代的(2-6C)烷基氨基如 3-甲基氨基丙基氨基, 二-[(1-6C)烷基]氨基-取代的(2-6C)烷基氨基如 2-二甲基氨基丙基氨基、3-二甲基氨基丙基氨基和 3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基氨基, 羟基-取代的杂环基-(1-6C)烷氧基如 2-羟基-3-吡啶子基丙氧基和 2-羟基-3-(4-吗啉基)丙氧基, 羟基-取代的氨基-(2-6C)烷氧基如 3-氨基-2-羟基丙氧基, 羟基-取代的(1-6C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基如 2-羟基-3-甲基氨基丙氧基, 羟基-取代的二-[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷氧基如 3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基, 羟基-取代的杂环基-(1-6C)烷基氨基如 2-羟基-3-吡啶子基丙基氨基和 2-羟基-3-(4-吗啉基)丙基氨基, 羟基-取代的氨基-(2-6C)烷基氨基如 3-氨基-2-羟基丙基氨基, 羟基-取代的(1-6C)烷基氨基-

(2-6C)烷基氨基如 2-羟基-3-甲基氨基丙基氨基, 羟基-取代的二-[(1-6C)烷基]氨基-(2-6C)烷基氨基如 3-二甲基氨基-2-羟基丙基氨基, 羟基-取代的(1-6C)烷氧基如 2-羟基乙氧基, (1-6C)烷氧基-取代的(1-6C)烷氧基如 2-甲氧基乙氧基和 3-乙氧基丙氧基以及(1-6C)烷基磺酰基-取代的(1-6C)烷氧基如 2-甲基磺酰基乙氧基。

式 I 化合物的适宜的药用盐为, 例如, 式 I 化合物的酸加成盐, 例如, 与无机酸或有机酸如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、枸橼酸或马来酸形成的酸加成盐; 或者, 例如, 酸性足够的式 I 化合物的盐, 例如, 碱金属或碱土金属盐如钙盐或镁盐, 或者铵盐, 或者与有机碱如甲胺、二甲基胺、三甲基胺、吡啶、吗啉或三(2-羟基乙基)胺形成的盐。

多种形式的前药是本领域已知的。这些前药衍生物的实例, 见:

a) 《前药的设计(Design of Prodrugs)》, H. Bundgaard 编, (Elsevier, 1985)和 Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder 等编, (Academic Press, 1985);

b) 《前药的药物设计和应用(A Textbook of Drug Design and Application of Prodrugs)》, Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编, H. Bundgaard 撰写的第 5 章“前药的设计和应用”, p. 113-191(1991);

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

d) H. Bundgaard 等, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); 及

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

此类前药的实例可以用来形成式 I 化合物的体内裂解的酯。含羧基的式 I 化合物的体内裂解酯为, 例如, 在人或动物内裂解以产生母体酸的药用酯。羧基的适宜的药用酯包括包括(1-6C)烷氧基甲基酯, 例如甲氧基甲基; (1-6C)烷酰氧基甲基酯, 例如新戊酰氧基甲基; 邻苯二甲酸酯; (3-8C)环烷氧基羧基(1-6C)烷基酯, 例如 1-环己基羧基乙基; 1,3-二氧杂环戊烷-2-基甲基酯, 例如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基甲基; 及(1-6C)烷氧基羧基乙基酯, 例如 1-甲氧基羧基乙基; 并可以在本发明化合物的任何羧基上形成。

本发明的特定的新化合物包括, 例如, 式 I 的嘧啶衍生物, 或其药用盐, 其中, 除非另行说明, 各 m , R^1 , n , R^2 , R^3 , p 和 Q^1 具有上文或在下文段落 (a) 至 (u) 的相关段落中所定义的任何含义:

(a) m 是 0、1、2 或 3, 而每个 R^1 基团可相同或不同, 选自羟基、卤素、三氟甲基、氨基、氨基甲酰基、(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷硫基、(1-6C) 烷基亚磺酰基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基]氨基、N-(1-6C) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C) 烷基]氨基甲酰基、(2-6C) 烷酰基氨基和 N-(1-6C) 烷基-(2-6C) 烷酰基氨基, 或选自下式的基团:



其中 X^1 是价键或选自 O、N(R^4)、CON(R^4)、N(R^4)CO 和 OC(R^4)₂, 其中 R^4 是氢原子或 (1-6C) 烷基, 而 Q^2 是芳基-(1-6C) 烷基、杂芳基-(1-6C) 烷基、杂环基或杂环基-(1-6C) 烷基,

且其中 R^1 取代基内的 (2-6C) 亚烷基链中的一对相邻碳原子任选地被选自如下的基团间隔: O、N(R^5)、CON(R^5) 和 N(R^5)CO, 其中 R^5 是氢原子或 (1-6C) 烷基,

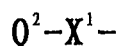
且其中 R^1 上的取代基内的任何芳基、杂芳基或杂环基任选地带有 1、2 或 3 个取代基, 其可以相同或不同, 选自卤素、三氟甲基、羟基、氨基、羧基、(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基和 (1-6C) 烷氧基羰基,

且其中 R^1 取代基上的任何杂环基, 任选地带有 1 或 2 个氧代取代基,

且其中 R^1 内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 个或多个 (1-6C) 烷基取代基或者选自如下的一个取代基: 羟基、氨基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基磺酰基、(1-6C) 烷基氨基和二-[(1-6C) 烷基]氨基;

(b) m 是 0、1、2 或 3, 而每个 R^1 基团可相同或不同, 选自羟基、氟、氯、溴、三氟甲基、氨基、氨基甲酰基, 甲基、乙基、丙基、乙烯基、乙炔基, 甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基, 烯丙基氨基、炔丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-烯丙基-N-甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、乙酰氨基、丙酰氨基、丙烯酰氨基和丙炔酰氨基, 或选自下式的

基团:



其中 X^1 是价键或选自 O, NH, N(Me), CONH, NHCO 和 OCH_2 , 而

Q^2 是苄基、呋喃基甲基、噻吩基甲基、咪唑基甲基、2-咪唑基乙基、3-咪唑基丙基、4-咪唑基丁基、恶唑基甲基、噻唑基甲基、1,2,3-三唑基甲基、2-(1,2,3-三唑基)乙基、3-(1,2,3-三唑基)丙基、1,2,4-三唑基甲基、2-(1,2,4-三唑基)乙基、3-(1,2,4-三唑基)丙基、吡啶基甲基、2-吡啶基乙基、3-吡啶基丙基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-4H-1,4-噻嗪基、1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基甲基、2-吡咯烷基乙基、3-吡咯烷基丙基、咪唑烷基甲基、2-咪唑烷基乙基、3-咪唑烷基丙基、吗啉基甲基、2-吗啉基乙基、3-吗啉基丙基、四氢-4H-1,4-噻嗪基甲基、1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪基甲基、2-(四氢-4H-1,4-噻嗪基)乙基、2-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪基)乙基、3-(四氢-4H-1,4-噻嗪基)丙基、3-(1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪基)丙基、哌啶基甲基、2-哌啶基乙基、3-哌啶基丙基、高哌啶基甲基、2-高哌啶基乙基、3-高哌啶基丙基、哌嗪基甲基、2-哌嗪基乙基、3-哌嗪基丙基、高哌嗪基甲基、2-高哌嗪基乙基或 3-高哌嗪基丙基,

且其中 R^1 取代基内的 (2-6C) 亚烷基链中的一对相邻碳原子任选地被选自如下的基团间隔: O, NH, CONH 和 NHCO,

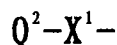
且其中 R^1 取代基内的任何芳基、杂芳基或杂环基任选地带有 1、2 或 3 取代基, 其可以相同或不同, 选自羟基、氟、氯、三氟甲基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基,

且其中 R^1 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代取代基,

且其中 R^1 取代基内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基: 羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基磺酰基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基;

(c) m 是 0、1、2 或 3, 而每个 R^1 基团可相同或不同, 选自羟基、氟、氯、溴、三氟甲基、氨基、氨基甲酰基、甲基、乙基、丙基、甲

氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、烯丙基氨基、炔丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-烯丙基-N-甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基和乙酰氨基，或形成下式基团：



其中 X^1 是价键或选自 O, NH, N(Me), CONH, NHCO 和 OCH_2 ，而 Q^2 是苄基、2-呋喃基甲基、3-呋喃基甲基、2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、1-咪唑基甲基、2-咪唑基甲基、2-咪唑-1-基乙基、3-咪唑-1-基丙基、4-咪唑-1-基丁基、2-恶唑基甲基、4-恶唑基甲基、5-恶唑基甲基、2-噻唑基甲基、4-噻唑基甲基、5-噻唑基甲基、1,2,3-三唑-1-基甲基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙基、3-(1,2,3-三唑-1-基)丙基、1,2,4-三唑-1-基甲基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-吡啶-3-基乙基、2-吡啶-4-基乙基、3-吡啶-2-基丙基、3-吡啶-3-基丙基、3-吡啶-4-基丙基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、4-吗啉基、四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、1,1-二氧代四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、哌啶子基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、高哌啶-1-基、高哌啶-2-基、高哌啶-3-基、高哌啶-4-基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基、吡咯烷-1-基甲基、2-吡咯烷-1-基乙基、3-吡咯烷-1-基丙基、吡咯烷-2-基甲基、2-吡咯烷-2-基乙基、3-吡咯烷-2-基丙基、吡咯烷-3-基甲基、2-吡咯烷-3-基乙基、3-吡咯烷-3-基丙基、咪唑烷-1-基甲基、2-咪唑烷-1-基乙基、3-咪唑烷-1-基丙基、咪唑烷-2-基甲基、2-咪唑烷-2-基乙基、3-咪唑烷-2-基丙基、4-吗啉基甲基、2-(4-吗啉基)乙基、3-(4-吗啉基)丙基、吗啉-2-基甲基、2-吗啉-2-基乙基、3-吗啉-2-基丙基、吗啉-3-基甲基、2-吗啉-3-基乙基、3-吗啉-3-基丙基、四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基甲基、2-(四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)乙基、3-(四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)丙基、1,1-二氧代四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基甲基、2-(1,1-二氧代四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)乙基、3-(1,1-二氧代四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基)丙基、哌啶子基甲基、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、哌啶-2-基甲基、2-哌啶-2-基乙基、3-哌啶-2-基丙基、哌啶-3-基甲基、2-哌啶-3-基乙基、3-哌啶-3-基丙基、哌啶

-4-基甲基、2-哌啶-4-基乙基、3-哌啶-4-基丙基、高哌啶-1-基甲基、2-高哌啶-1-基乙基、3-高哌啶-1-基丙基、高哌啶-2-基甲基、2-高哌啶-2-基乙基、3-高哌啶-2-基丙基、高哌啶-3-基甲基、2-高哌啶-3-基乙基、3-高哌啶-3-基丙基、高哌啶-4-基甲基、2-高哌啶-4-基乙基、3-高哌啶-4-基丙基、哌嗪-1-基甲基、2-哌嗪-1-基乙基、3-哌嗪-1-基丙基、哌嗪-2-基甲基、2-哌嗪-2-基乙基、3-哌嗪-2-基丙基、高哌嗪-1-基甲基、2-高哌嗪-1-基乙基、3-高哌嗪-1-基丙基、高哌嗪-2-基甲基、2-高哌嗪-2-基乙基或3-高哌嗪-2-基丙基，

且其中 R^1 取代基内的 (2-6C) 亚烷基链中的一对相邻碳原子任选地被选自如下的基团间隔：O，NH，CONH 和 NHC(O)，

且其中 R^1 取代基内的任何芳基、杂芳基或杂环基任选地带有 1、2 或 3 个取代基，其可以相同或不同，选自羟基、氟、氯、三氟甲基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基，

且其中 R^1 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代取代基；

且其中 R^1 取代基内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基：羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基磺酰基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基；

(d) m 是 0、1 或 2，而每个 R^1 基团可相同或不同，选自羟基、氟、氯、溴、三氟甲基、氨基、氨基甲酰基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、烯丙基氨基、炔丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-烯丙基-N-甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、乙酰氨基、苄基、苄基氧基、苄基氨基、N-苄基-N-甲基氨基、2-呋喃基甲氧基、3-呋喃基甲氧基、2-噻吩基甲氧基、3-噻吩基甲氧基、1-咪唑基甲氧基、2-咪唑基甲氧基、2-咪唑-1-基乙氧基、3-咪唑-1-基丙氧基、2-咪唑-1-基乙基氨基、3-咪唑-1-基丙基氨基、2-恶唑基甲氧基、4-恶唑基甲氧基、5-恶唑基甲氧基、2-噻唑基甲氧基、4-噻唑基甲氧基、5-噻唑基甲氧基、1,2,3-三唑-1-基甲氧基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙氧基、3-(1,2,3-三唑-1-基)丙氧基、

1, 2, 3-三唑-1-基甲基氨基、2-(1, 2, 3-三唑-1-基)乙基氨基、3-(1, 2, 3-三唑-1-基)丙基氨基、1, 2, 4-三唑-1-基甲氧基、2-(1, 2, 4-三唑-1-基)乙氧基、3-(1, 2, 4-三唑-1-基)丙氧基、1, 2, 4-三唑-1-基甲基氨基、2-(1, 2, 4-三唑-1-基)乙基氨基、3-(1, 2, 4-三唑-1-基)丙基氨基、2-吡啶基甲氧基、3-吡啶基甲氧基、4-吡啶基甲氧基、2-吡啶-2-基乙氧基、2-吡啶-3-基乙氧基、2-吡啶-4-基乙氧基、3-吡啶-2-基丙氧基、3-吡啶-3-基丙氧基、3-吡啶-4-基丙氧基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基氧基、吡咯烷-3-基氨基、N-甲基-N-(3-吡咯烷基)氨基、4-吗啉基、四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基、哌啶子基、哌啶-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、哌啶-3-基氨基、哌啶-4-基氨基、N-甲基-N-(3-哌啶基)氨基、N-甲基-N-(4-哌啶基)氨基、高哌啶-1-基、高哌啶-3-基氧基、高哌啶-4-基氧基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基、2-吡咯烷-1-基乙氧基、3-吡咯烷-1-基丙氧基、2-吡咯烷-1-基乙基氨基、3-吡咯烷-1-基丙基氨基、吡咯烷-2-基甲氧基、2-吡咯烷-2-基乙氧基、3-吡咯烷-2-基丙氧基、吡咯烷-2-基甲基氨基、2-吡咯烷-2-基乙基氨基、3-吡咯烷-2-基丙基氨基、吡咯烷-3-基甲氧基、2-吡咯烷-3-基乙氧基、3-吡咯烷-3-基丙氧基、吡咯烷-3-基甲基氨基、2-吡咯烷-3-基乙基氨基、3-吡咯烷-3-基丙基氨基、2-咪唑烷-1-基乙氧基、3-咪唑烷-1-基丙氧基、咪唑烷-2-基甲氧基、2-咪唑烷-2-基乙氧基、3-咪唑烷-2-基丙氧基、2-咪唑烷-1-基乙基氨基、3-咪唑烷-1-基丙基氨基、2-咪唑烷-2-基乙基氨基、3-咪唑烷-2-基丙基氨基、2-(4-吗啉基)乙氧基、3-(4-吗啉基)丙氧基、2-(4-吗啉基)乙基氨基、3-(4-吗啉基)丙基氨基、吗啉-2-基甲氧基、2-吗啉-2-基乙氧基、3-吗啉-2-基丙氧基、2-吗啉-2-基乙基氨基、3-吗啉-2-基丙基氨基、吗啉-3-基甲氧基、2-吗啉-3-基乙氧基、3-吗啉-3-基丙氧基、2-吗啉-3-基乙基氨基、3-吗啉-3-基丙基氨基、2-(四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)乙氧基、3-(四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)丙氧基、2-(四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)乙基氨基、3-(四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)丙基氨基、2-(1, 1-二氧代四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)乙氧基、3-(1, 1-二氧代四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)丙氧基、2-(1, 1-二氧代四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)乙基氨基、3-(1, 1-二氧代四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)丙基氨基、2-哌啶子基乙氧基、3-哌啶子基丙氧基、2-哌啶子基乙基氨基、3-哌啶子基丙基氨基、

哌啶-2-基甲氧基、2-哌啶-2-基乙氧基、3-哌啶-2-基丙氧基、哌啶-2-基甲基氨基、2-哌啶-2-基乙基氨基、3-哌啶-2-基丙基氨基、哌啶-3-基甲氧基、2-哌啶-3-基乙氧基、3-哌啶-3-基丙氧基、哌啶-3-基甲基氨基、2-哌啶-3-基乙基氨基、3-哌啶-3-基丙基氨基、哌啶-4-基甲氧基、2-哌啶-4-基乙氧基、3-哌啶-4-基丙氧基、哌啶-4-基甲基氨基、2-哌啶-4-基乙基氨基、3-哌啶-4-基丙基氨基、2-高哌啶-1-基乙氧基、3-高哌啶-1-基丙氧基、2-高哌啶-1-基乙基氨基、3-高哌啶-1-基丙基氨基、高哌啶-2-基甲氧基、高哌啶-2-基甲基氨基、高哌啶-3-基甲氧基、高哌啶-3-基甲基氨基、高哌啶-4-基甲氧基、高哌啶-4-基甲基氨基、2-哌嗪-1-基乙氧基、3-哌嗪-1-基丙氧基、2-哌嗪-1-基乙基氨基、3-哌嗪-1-基丙基氨基、哌嗪-2-基甲氧基、哌嗪-2-基甲基氨基、2-哌嗪-2-基乙氧基、3-哌嗪-2-基丙氧基、2-哌嗪-2-基乙基氨基、3-哌嗪-2-基丙基氨基、2-高哌嗪-1-基乙氧基、3-高哌嗪-1-基丙氧基、2-高哌嗪-1-基乙基氨基、3-高哌嗪-1-基丙基氨基、高哌嗪-2-基甲氧基和高哌嗪-2-基甲基氨基，

且其中 R^1 取代基内的 (2-6C) 亚烷基链中的一对相邻碳原子任选地被插入的 O 或 NH 间隔，

且其中 R^1 上的取代基内的任何芳基、杂芳基或杂环基任选地带有 1、2 或 3 个取代基，其可以相同或不同，选自羟基、氟、氯、三氟甲基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基，

且其中 R^1 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代取代基，

且其中 R^1 取代基内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基：羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基磺酰基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基；

(e) n 是 0；

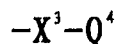
(f) 是 (1-6C) 烷基；

(g) R^3 是甲基；

(h) p 是 0；

(i) Q^1 是芳基或杂芳基，且 Q^1 任选地被 1、2 或 3 个取代基取代，取

代基可以相同或不同,选自羟基、卤素、三氟甲基、氰基、氨基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基,或选自下式的基团:

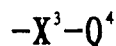


其中 X^3 是价键或选自 O、NH 和 N(Me), 而 Q^4 是芳基、杂芳基或杂环基, 且任何 Q^4 基团任选地带有 1 或 2 个取代基, 其可以相同或不同, 选自卤素、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基,

且其中当其是杂环基时, 任何 Q^4 基团任选地带有 1 或 2 个氧取代基,

且其中 Q^4 基团内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 个或多个 (1-6C) 烷基取代基或者选自如下的一个取代基: 羟基、氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基;

(j) Q^4 是苯基, 或是包括具有一个氧杂原子或者 1 或 2 个氮杂原子并任选地具有选自氮、氧和硫的其它杂原子的芳族 5-或 6-员单环、9-或 10-员双环或 13-或 14-员三环杂芳基, 且 Q^4 任选地被 1、2 或 3 个取代基取代, 其可以相同或不同, 选自羟基、卤素、三氟甲基、氰基、氨基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基, 二-[(1-6C)烷基]氨基、(2-6C)烷酰氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基, 或选自下式的基团:

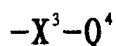


其中 X^3 是价键或选自 O、NH 和 N(Me), 而 Q^4 是苯基, 或是具有一个氧杂原子或者 1 或 2 个氮杂原子并任选地具有选自氮、氧和硫的其它杂原子的芳族 5-或 6-员单环杂芳基, 或是包括最多具有 3 个选自氧、氮和硫杂原子的非芳族饱和或部分饱和的 3-至 10-员单环的杂环基, 且任何 Q^4 基团任选地带有 1 或 2 个取代基, 其可以相同或不同, 选自卤素、三氟甲基、氰基、羟基、氨基、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷基氨基和二-[(1-6C)烷基]氨基,

且当其为杂环基时，其中任何 Q' 基团任选地带有 1 或 2 个氧代取代基，

且其中 Q' 基团内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上
任选地带有 1 个或多个 (1-6C) 烷基取代基或者选自如下的一个取代基：
羟基、氨基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基氨基和二-[(1-6C) 烷基]氨基；

(k) Q' 任选地被 1、2 或 3 个取代基取代，其可以相同或不同，选自羟基、氟、氯、溴、三氟甲基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-丙基氨基、乙酰氧基、乙酰氨基、丙酰氨基、丙烯酰氨基、丙炔酰氨基、N-甲基乙酰氨基、甲磺酰基氨基、乙磺酰基氨基和 N-甲基甲磺酰基氨基，或选自下式的基团：



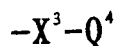
其中 X 是价键或选自 O、NH 和 N(Me)，而 Q' 为苯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基、四氢-4H-1,4-噻嗪基、1,1-二氧代四氢-4H-1,4-噻嗪基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基，且任何 Q' 基团任选地带有 1 或 2 个取代基，其可以相同或不同，选自氟、氯、溴、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基，二甲基氨基和二乙基氨基，

且当其为杂环基时，任何 Q' 基团任选地带有 1 或 2 个氧代取代基，

且其中 Q' 基团内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上
任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基：羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基；

(1) Q' 任选地被 1、2 或 3 个取代基取代，取代基可以相同或不同，选自羟基、氟、氯、溴、三氟甲基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-丙基氨基、乙酰氨基、N-甲基乙酰氨基、甲磺酰基氨基、乙

磺酰基氨基、N-甲基甲磺酰基氨基、1-氮杂环丁烷基、2-或3-四氢呋喃基、3-吡咯啉-1-基、1-吡咯烷基、4-吗啉基、四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、1-哌啶基、1-高哌啶基、1-哌嗪基和1-高哌嗪基、或选自下式的基团：



其中 X^3 是价键或选自 O、NH 和 N(Me)，而 Q^4 是苯基，2-或3-呋喃基，2-或3-噻吩基，1-或2-咪唑基，2-、4-或5-恶唑基，2-、4-或5-噻唑基，2-、3-或4-吡啶基，3-或4-哒嗪基，2-或4-嘧啶基或2-吡嗪基，且任何 Q^4 基团任选地带有1或2个取代基，其可以相同或不同，选自氟、氯、溴、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基，

且其中 Q^4 内的任何杂环基任选地带有1或2个氧代取代基，

且其中 Q^4 基团内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有1或2个甲基取代基或者选自如下的一个取代基：羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基；

(m) Q^4 任选地被1、2或3个取代基取代，取代基可以相同或不同，选自羟基、氟、氯、溴、三氟甲基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-丙基氨基、乙酰氨基、N-甲基乙酰氨基、甲磺酰基氨基、乙磺酰基氨基、N-甲基甲磺酰基氨基、1-氮杂环丁烷基、2-或3-四氢呋喃基、3-吡咯啉-1-基、1-吡咯烷基、4-吗啉基、四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、1-哌啶基、1-高哌啶基、1-哌嗪基和1-高哌嗪基，

且其中 Q^4 内的任何杂环基任选地带有1或2个氧代取代基，

且其中 Q^4 基团内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有1或2个甲基取代基或者选自如下的一个取代基：羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基；

(n) Q^4 是苯基，该苯基任选地被1、2或3个取代基取代，取代基可以相同或不同，选自上文段落(k)至(o)定义的那些；

(o) Q^1 是 5-或 6-员单杂芳基环, 其中含有 1 个氧原子或 1 或 2 个氮杂原子, 并任选地含有其它选自氮、氧和硫的杂原子, 且 Q^1 任选地被 1、2 或 3 个取代基取代, 其可以相同或不同, 选自上文段落 (k) 至 (m) 定义的那些;

(p) Q^1 是 9-或 10-员双环杂芳基, 其中含有 1 个氧原子或 1 或 2 个氮杂原子, 并任选地含有其它选自氮、氧和硫的杂原子, 且 Q^1 任选地被 1、2 或 3 个取代基取代, 其可以相同或不同, 选自上文段落 (k) 至 (m) 定义的那些;

(q) Q^1 是 13-或 14-员三环杂芳基, 其中含有 1 个氧原子或 1 或 2 个氮杂原子, 并任选地含有其它选自氮、氧和硫的杂原子, 且 Q^1 任选地被 1、2 或 3 个取代基取代, 其可以相同或不同, 选自羟基、卤素、三氟甲基、氨基、(1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基氨基和二-[(1-6C) 烷基]氨基;

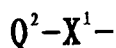
(r) Q^1 是为苯基、呋喃基、噻吩基、恶唑基、异恶唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、咔唑基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基或夹氧蒽基, 其任选地带有 1 或 2 个取代基, 取代基选自上文段落 (k) 至 (m) 定义的那些;

(s) Q^1 是 2-或 3-呋喃基, 2-或 3-噻吩基, 2-、4-或 5-恶唑基, 3-、4-或 5-异恶唑基, 2-、4-或 5-咪唑基, 3-或 4-吡唑基, 2-、4-或 5-噻唑基, 3-、4-或 5-异噻唑基, 2-、3-或 4-吡啶基, 3-或 4-哒嗪基, 2-、4-或 5-嘧啶基或 2-吡嗪基, 其任选地带有 1 或 2 个取代基, 取代基选自上文段落 (l) 和 (m) 定义的那些;

(t) Q^1 是 2-、3-、5-或 6-苯并呋喃基, 2-、3-、5-或 6-吲哚基, 2-、3-、5-或 6-苯并噻吩基, 2-、5-或 6-苯并恶唑基, 2-、5-或 6-苯并咪唑基, 2-、5-或 6-苯并噻唑基, 3-、5-或 6-吲唑基, 5-苯并呋喃基, 2-、3-、6-或 7-喹啉基, 3-、6-或 7-异喹啉基, 2-、6-或 7-喹唑啉基, 2-、6-或 7-喹喔啉基, 或 1,8-萘啶-2-基或 1,8-萘啶-3-基, 其任选地带有 1 或 2 个取代基, 取代基选自上文段落 (l) 和 (m) 中定义的那些; 及

(u) Q^1 是 1-、2-或 3-呋唑基, 1-、2-、3-或 4-二苯并呋喃基或 1-、2-、3-或 4-二苯并噻吩基, 其任选地带有 1 或 2 个取代基, 取代基选自上文段落 (q) 中定义的那些;

本发明优选的化合物是式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐或体内可裂解的酯, 其中 m 是 0、1、2 或 3, 而每个 R^1 基团可相同或不同, 选自羟基、氟、氯、溴、三氟甲基、氨基、氨基甲酰基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、烯丙基氨基、炔丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-烯丙基-N-甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基和乙酰氨基, 或选自下式的基团:



其中 X^1 是价键或选自 O、NH 和 N(Me), 而 Q^2 是苄基、2-呋喃基甲基、3-呋喃基甲基、2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、1-咪唑基甲基、2-咪唑基甲基、2-咪唑-1-基乙基、3-咪唑-1-基丙基、4-咪唑-1-基丁基、2-恶唑基甲基、4-恶唑基甲基、5-恶唑基甲基、2-噻唑基甲基、4-噻唑基甲基、5-噻唑基甲基、1,2,3-三唑-1-基甲基、2-(1,2,3-三唑-1-基)乙基、3-(1,2,3-三唑-1-基)丙基、1,2,4-三唑-1-基甲基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-吡啶-3-基乙基、2-吡啶-4-基乙基、3-吡啶-2-基丙基、3-吡啶-3-基丙基、3-吡啶-4-基丙基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、4-吗啉基、四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、1,1-二氧代四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、哌啶子基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、高哌啶-1-基、高哌啶-2-基、高哌啶-3-基、高哌啶-4-基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基、吡咯烷-1-基甲基、2-吡咯烷-1-基乙基、3-吡咯烷-1-基丙基、吡咯烷-2-基甲基、2-吡咯烷-2-基乙基、3-吡咯烷-2-基丙基、吡咯烷-3-基甲基、2-吡咯烷-3-基乙基、3-吡咯烷-3-基丙基、咪唑烷-1-基甲基、2-咪唑烷-1-基乙基、3-咪唑烷-1-基丙基、咪唑烷-2-基甲基、2-咪唑烷-2-基乙基、3-咪唑烷-2-基丙基、4-吗啉基甲基、2-(4-吗啉基)乙基、3-(4-吗啉基)丙基、吗啉-2-基甲基、2-吗啉-2-基乙基、3-吗啉-2-基丙基、吗啉-3-基甲基、2-吗啉-3-基乙基、3-吗啉-3-基丙基、四氢

-4H-1, 4-噻嗪-4-基甲基、2-(四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)乙基、3-(四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)丙基、1, 1-二氧代四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基甲基、2-(1, 1-二氧代四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)乙基、3-(1, 1-二氧代四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)丙基、哌啶子基甲基、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、哌啶-2-基甲基、2-哌啶-2-基乙基、3-哌啶-2-基丙基、哌啶-3-基甲基、2-哌啶-3-基乙基、3-哌啶-3-基丙基、哌啶-4-基甲基、2-哌啶-4-基乙基、3-哌啶-4-基丙基、高哌啶-1-基甲基、2-高哌啶-1-基乙基、3-高哌啶-1-基丙基、高哌啶-2-基甲基、2-高哌啶-2-基乙基、3-高哌啶-2-基丙基、高哌啶-3-基甲基、2-高哌啶-3-基乙基、3-高哌啶-3-基丙基、高哌啶-4-基甲基、2-高哌啶-4-基乙基、3-高哌啶-4-基丙基、哌嗪-1-基甲基、2-哌嗪-1-基乙基、3-哌嗪-1-基丙基、哌嗪-2-基甲基、2-哌嗪-2-基乙基、3-哌嗪-2-基丙基、高哌嗪-1-基甲基、2-高哌嗪-1-基乙基、3-高哌嗪-1-基丙基、高哌嗪-2-基甲基、2-高哌嗪-2-基乙基或3-高哌嗪-2-基丙基,

且其中 R^1 取代基内的 (2-6C) 亚烷基链中的一对相邻碳原子任选地被选自如下的基团间隔: O 和 NH,

且其中 R^1 上的取代基内的任何芳基、杂芳基或杂环基任选地带有 1、2 或 3 个取代基, 其可以相同或不同, 选自羟基、氟、氯、三氟甲基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基,

且其中 R^1 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代取代基,

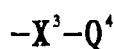
且其中 R^1 取代基内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基: 羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基磺酰基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基;

各个 n 和 p 是 0;

R^3 是氢原子或甲基; 且

Q^1 是苯基、2-呋喃基、2-噻吩基、4-恶唑基、5-异恶唑基、2-或 4-咪唑基、3-或 4-吡唑基、4-噻唑基、5-异噻唑基、2-、3-或 4-吡啶基、4-哒嗪基、4-或 5-嘧啶基、2-或 6-苯并呋喃基、2-或 6-吲哚基、2-或 6-苯并噻吩基、2-或 6-喹啉基或 2-或 4-二苯并呋喃基, 其任选

地带有 1、2 或 3 个取代基，其可以相同或不同，选自羟基、氟、氯、溴、三氟甲基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-丙基氨基、乙酰氨基、N-甲基乙酰氨基、甲磺酰基氨基、乙磺酰基氨基、N-甲基甲磺酰基氨基、1-氮杂环丁烷基、3-吡咯啉-1-基、1-吡咯烷基、4-吗啉基、四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、1,1-二氧化四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、1-哌啶基、1-高哌啶基、1-哌嗪基和 1-高哌嗪基，或选自下式的基团：



其中 X^3 是价键或选自 O、NH 和 N(Me)，而 Q^4 是苯基，2-或 3-呋喃基，2-或 3-噻吩基，1-或 2-咪唑基，2-、4-或 5-恶唑基，2-、4-或 5-噻唑基，2-、3-或 4-吡啶基，3-或 4-哒嗪基，2-或 4-嘧啶基或 2-吡嗪基，且任何 Q^4 基团任选地带有 1 或 2 个取代基，其可以相同或不同，选自氟、氯、溴、三氟甲基、羟基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基，

且其中 Q^4 内的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代取代基，

且其中 Q^4 基团内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在各所述 CH_2 或 CH_3 基团是任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基：羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基。

进一步优选的本发明化合物是式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐或体内可裂解的酯，其中 m 是 0、1 或 2，而每个 R^1 基团可相同或不同，选自羟基、氟、氯、溴、三氟甲基、氨基、氨基甲酰基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基，烯丙基氨基，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-烯丙基-N-甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、乙酰氨基、苄基氧基、苄基氨基、N-苄基-N-甲基氨基、2-呋喃基甲氧基、3-呋喃基甲氧基、2-咪唑-1-基乙基氨基、3-咪唑-1-基丙基氨基、2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基氨基、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基氨基、2-吡啶基甲氧基、3-吡啶基甲氧基、4-吡啶基甲氧基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基氧基、吡咯烷-3-基氨基、N-甲基-

N-(3-吡咯烷基)氨基、4-吗啉基、四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、哌啶子基、哌啶-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、哌啶-3-基氨基、哌啶-4-基氨基、N-甲基-N-(3-哌啶基)氨基、N-甲基-N-(4-哌啶基)氨基、高哌啶-1-基、高哌啶-3-基氧基、高哌啶-4-基氧基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基、2-吡咯烷-1-基乙氧基、3-吡咯烷-1-基丙氧基、2-吡咯烷-1-基乙基氨基、3-吡咯烷-1-基丙基氨基、吡咯烷-2-基甲氧基、2-吡咯烷-2-基乙氧基、3-吡咯烷-2-基丙氧基、吡咯烷-2-基甲基氨基、2-吡咯烷-2-基乙基氨基、3-吡咯烷-2-基丙基氨基、吡咯烷-3-基甲氧基、2-吡咯烷-3-基乙氧基、3-吡咯烷-3-基丙氧基、吡咯烷-3-基甲基氨基、2-吡咯烷-3-基乙基氨基、3-吡咯烷-3-基丙基氨基、2-咪唑烷-1-基乙氧基、3-咪唑烷-1-基丙氧基、咪唑烷-2-基甲氧基、2-咪唑烷-2-基乙氧基、3-咪唑烷-2-基丙氧基、2-咪唑烷-1-基乙基氨基、3-咪唑烷-1-基丙基氨基、2-咪唑烷-2-基乙基氨基、3-咪唑烷-2-基丙基氨基、2-(4-吗啉基)乙氧基、3-(4-吗啉基)丙氧基、2-(4-吗啉基)乙基氨基、3-(4-吗啉基)丙基氨基、吗啉-2-基甲氧基、2-吗啉-2-基乙氧基、3-吗啉-2-基丙氧基、2-吗啉-2-基乙基氨基、3-吗啉-2-基丙基氨基、吗啉-3-基甲氧基、2-吗啉-3-基乙氧基、3-吗啉-3-基丙氧基、2-吗啉-3-基乙基氨基、3-吗啉-3-基丙基氨基、2-哌啶子基乙氧基、3-哌啶子基丙氧基、2-哌啶子基乙基氨基、3-哌啶子基丙基氨基、哌啶-2-基甲氧基、2-哌啶-2-基乙氧基、3-哌啶-2-基丙氧基、哌啶-2-基甲基氨基、2-哌啶-2-基乙基氨基、3-哌啶-2-基丙基氨基、哌啶-3-基甲氧基、2-哌啶-3-基乙氧基、3-哌啶-3-基丙氧基、哌啶-3-基甲基氨基、2-哌啶-3-基乙基氨基、3-哌啶-3-基丙基氨基、哌啶-4-基甲氧基、2-哌啶-4-基乙氧基、3-哌啶-4-基丙氧基、哌啶-4-基甲基氨基、2-哌啶-4-基乙基氨基、3-哌啶-4-基丙基氨基、2-高哌啶-1-基乙氧基、3-高哌啶-1-基丙氧基、2-高哌啶-1-基乙基氨基、3-高哌啶-1-基丙基氨基、高哌啶-2-基甲氧基、高哌啶-2-基甲基氨基、高哌啶-3-基甲氧基、高哌啶-3-基甲基氨基、高哌啶-4-基甲氧基、高哌啶-4-基甲基氨基、2-哌嗪-1-基乙氧基、3-哌嗪-1-基丙氧基、2-哌嗪-1-基乙基氨基、3-哌嗪-1-基丙基氨基、哌嗪-2-基甲氧基、哌嗪-2-基甲基氨基、2-哌嗪-2-基乙氧基、3-哌嗪-2-基丙氧基、2-哌嗪-2-基乙基氨基、3-哌嗪-2-基丙基氨基、2-高哌嗪-1-基乙氧基、3-高哌嗪-1-基丙氧基、2-高

哌嗪-1-基乙基氨基、3-高哌嗪-1-基丙基氨基、高哌嗪-2-基甲氧基或高哌嗪-2-基甲基氨基，

且其中 R^1 上的取代基内的任何芳基、杂芳基或杂环基任选地带有 1、2 或 3 个取代基，其可以相同或不同，选自羟基、氟、氯、三氟甲基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基丙氧基、异丙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基，

且其中 R^1 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个氧代取代基，

且其中 R^1 取代基内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基：羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基磺酰基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基；

各个 n 和 p 是 0；

R^3 是甲基；且

Q^1 是苯基或 3-或 4-吡啶基，其任选地带有 1、2 或 3 个取代基，其可以相同或不同，选自羟基、氟、氯、溴、三氟甲基、氰基、氨基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-丙基氨基、乙酰氨基、N-甲基乙酰氨基、甲磺酰基氨基、乙磺酰基氨基、N-甲基甲磺酰基氨基、1-氮杂环丁烷基、3-吡咯啉-1-基、1-吡咯烷基、4-吗啉基、1-哌啶基、1-高哌啶基、1-哌嗪基和 1-高哌嗪基，

且其中 Q^1 基团内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基：羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基。

更优选的本发明化合物是式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐或其体内可裂解的酯，其中 m 是 0、1 或 2，而每个 R^1 基团可相同或不同，选自氟、氯、溴、氨基、氨基甲酰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、烯丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-烯丙基-N-甲基氨基、吡咯烷-3-基氧基、4-吗啉基、四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、哌啶子基、

哌啶-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、哌啶-3-基氨基、哌啶-4-基氨基、N-甲基-N-(3-哌啶基)氨基、N-甲基-N-(4-哌啶基)氨基、高哌啶-1-基、高哌啶-3-基氧基、高哌啶-4-基氧基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基、2-吡咯烷-1-基乙氧基、3-吡咯烷-1-基丙氧基、2-吡咯烷-1-基乙基氨基、3-吡咯烷-1-基丙基氨基、吡咯烷-2-基甲氧基、2-吡咯烷-2-基乙氧基、3-吡咯烷-2-基丙氧基、吡咯烷-2-基甲基氨基、2-吡咯烷-2-基乙基氨基、3-吡咯烷-2-基丙基氨基、吡咯烷-3-基甲氧基、2-吡咯烷-3-基乙氧基、3-吡咯烷-3-基丙氧基、吡咯烷-3-基甲基氨基、2-吡咯烷-3-基乙基氨基、3-吡咯烷-3-基丙基氨基、2-咪唑烷-1-基乙基氨基、3-咪唑烷-1-基丙基氨基、2-(4-吗啉基)乙氧基、3-(4-吗啉基)丙氧基、2-(4-吗啉基)乙基氨基、3-(4-吗啉基)丙基氨基、2-哌啶子基乙氧基、3-哌啶子基丙氧基、2-哌啶子基乙基氨基、3-哌啶子基丙基氨基、哌啶-3-基甲氧基、哌啶-4-基甲氧基、2-哌嗪-1-基乙氧基、3-哌嗪-1-基丙氧基、2-哌嗪-1-基乙基氨基、3-哌嗪-1-基丙基氨基或哌嗪-2-基甲氧基，

且其中 R^1 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个取代基，其可以相同或不同，选自羟基、氟、氯、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基，

且其中 R^1 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 个氧代取代基，

且其中 R^1 取代基内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基：羟基、氨基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基；

各个 n 和 p 是 0；

R^3 是甲基；且

Q^1 是苯基或是 3-吡啶基或 4-吡啶基，其任选地带有 1、2 或 3 个取代基，其可相同或不同，选自氟、氯、三氟甲基、氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、1-吡咯烷基、4-吗啉基、哌啶子基、1-高哌啶基、1-哌嗪基和 1-高哌嗪基，

且其中 Q^1 基团内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在各所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基：羟基、氨基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基

氨基。

进一步更优选的本发明化合物是式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐或体内可裂解的酯，其中 m 是 1 或 2，而每个 R^1 基团可相同或不同，选自氯、氨基甲酰基、3-二甲基氨基丙氧基、3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基、甲硫基、3-二乙基氨基丙基氨基、3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基氨基、3-二甲基氨基-2-羟基丙基氨基、N-异丙基吡咯烷-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、N-甲基哌啶-4-基氧基、N-乙基哌啶-3-基氨基、N-甲基哌啶-4-基氨基、N-甲基-N-(N-甲基哌啶-4-基)氨基、3-吡咯烷-1-基丙基氨基、N-甲基吡咯烷-2-基甲氧基、2-(N-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基、2-(N-甲基吡咯烷-2-基)乙基氨基、N-甲基哌啶-3-基甲氧基和 N,N-二甲基哌嗪-2-基甲氧基；

各个 n 和 p 是 0；

R^3 是甲基；且

Q^1 是苯基，其带有 1 或 2 个取代基，其可以相同或不同，选自氯、三氯甲基、二甲基氨基、1-吡咯烷基、4-吗啉基、哌啶子基、1-高哌啶基、1-哌嗪基和 1-高哌嗪基，或 Q^1 是 4-吡啶基，其带有 1 个选自如下的取代基：二甲基氨基、1-吡咯烷基、4-吗啉基、哌啶子基、1-高哌啶基、1-哌嗪基和 1-高哌嗪基。

更优选的本发明的化合物是式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐或体内可裂解的酯，其中 m 是 0、1 或 2，而每个 R^1 基团可相同或不同，选自氟、氯、溴、氨基、氨基甲酰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、烯丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、N-烯丙基-N-甲基氨基、吡咯烷-3-基氧基、4-吗啉基、四氢-4H-1,4-噻嗪-4-基、哌啶子基、哌啶-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、哌啶-3-基氨基、哌啶-4-基氨基、N-甲基-N-(3-哌啶基)氨基、N-甲基-N-(4-哌啶基)氨基、高哌啶-1-基、高哌啶-3-基氧基、高哌啶-4-基氧基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基、2-吡咯烷-1-基乙氧基、3-吡咯烷-1-基丙氧基、2-吡咯烷-1-基乙基氨基、3-吡咯烷-1-基丙基氨基、吡咯烷-2-基甲氧基、2-吡咯烷-2-基乙氧基、3-吡咯烷-2-基丙氧基、吡咯烷-2-基甲基氨基、2-吡咯烷-2-基乙基氨基、3-吡咯烷-2-基丙基氨基、吡咯烷-3-基甲氧基、2-吡咯烷-3-基乙氧基、3-吡咯烷-3-基丙氧基、吡咯烷-3-基甲基氨基、2-

吡咯烷-3-基乙基氨基、3-吡咯烷-3-基丙基氨基、2-咪唑烷-1-基乙基氨基、3-咪唑烷-1-基丙基氨基、2-(4-吗啉基)乙氧基、3-(4-吗啉基)丙氧基、2-(4-吗啉基)乙基氨基、3-(4-吗啉基)丙基氨基、2-哌啶子基乙氧基、3-哌啶子基丙氧基、2-哌啶子基乙基氨基、3-哌啶子基丙基氨基、哌啶-3-基甲氧基、哌啶-4-基甲氧基、2-哌嗪-1-基乙氧基、3-哌嗪-1-基丙氧基、2-哌嗪-1-基乙基氨基、3-哌嗪-1-基丙基氨基或哌嗪-2-基甲氧基,

且其中 R^1 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 或 2 个取代基,其可以相同或不同,选自羟基、氟、氯、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基,

且其中 R^1 上的取代基内的任何杂环基任选地带有 1 个氧代取代基,

且其中 R^1 取代基内的任何 CH_2 或 CH_3 基团在每个所述 CH_2 或 CH_3 基团上任选地带有 1 或 2 个甲基取代基或者选自如下的一个取代基: 羟基、氨基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基;

各个 n 和 p 是 0;

R^3 是甲基; 且

Q^1 是 4-二苯并呋喃基, 其任选地带有 1 或 2 个取代基, 其可以相同或不同, 选自氟、氯、三氟甲基、氨基、甲基、甲氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基。

进一步更优选的本发明化合物是式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐或在体内可裂解的酯, 其中 m 是 1, 而 R^1 基团选自氟、氨基甲酰基、甲氧基、乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、3-二甲基氨基-2, 2-二甲基丙氧基、甲硫基、N-异丙基吡咯烷-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、N-甲基哌啶-4-基氧基、N-乙基哌啶-4-基氧基、N-丙基哌啶-4-基氧基、N-甲基吡咯烷-2-基甲氧基、2-(N-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基、N-甲基哌啶-3-基甲氧基和 N, N'-二甲基哌嗪-2-基甲氧基;

各个 n 和 p 是 0;

R^3 是甲基; 且

Q^1 是 4-二苯并呋喃基, 其任选地带有 1 或 2 个取代基, 其可以相同或不同, 选自氟、氯、三氟甲基和二甲基氨基。

特别优选的本发明的化合物是如下化合物或其药用盐或其体内可

裂解的酯:

6-氨基甲酰基-2-氯-4-[5-(3-氟-5-4-吗啉基苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶,

4-[5-(3-氟-5-4-吗啉基苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-甲硫基嘧啶,

2-氯-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶,

4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]-2-(N-甲基哌啶-4-基氧基)嘧啶,

2-(3-二甲基氨基丙氧基)-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶,

2-(3-二甲基氨基-2, 2-二甲基丙氧基)-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶,

4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]-2-(N-甲基哌啶-3-基甲氧基)嘧啶,

2-[N-甲基-N-(N-甲基哌啶-4-基)氨基]-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶, 及

4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]-2-[2-(N-甲基吡咯烷-2-基)乙基氨基]嘧啶.

进一步特别优选的本发明的化合物是如下化合物或其药用盐或体内可裂解的酯:

2-(3-二甲基氨基-2, 2-二甲基丙氧基)-4-[5-(3-氟-5-4-吗啉基苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶,

4-[5-(3-氟-5-4-吗啉基苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(N-甲基哌啶-4-基氧基)嘧啶,

4-[5-(3-氟-5-4-吗啉基苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(N-丙基哌啶-4-基氧基)嘧啶,

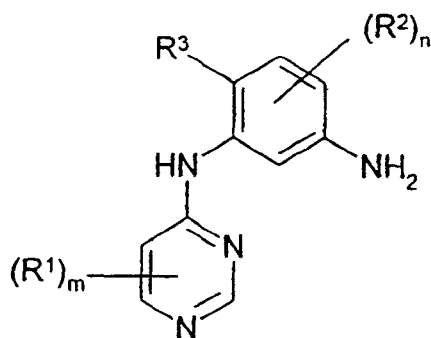
4-[5-(4-二苯并呋喃基羰基氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(N-甲基哌啶-4-基氧基)嘧啶, 和

4-[5-(4-二苯并呋喃基羰基氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(3-二甲基氨基-2, 2-二甲基丙氧基)嘧啶.

式 I 的嘧啶衍生物, 或其药用盐或体内可裂解的酯, 可以通过任

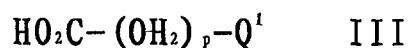
何用于化学相关化合物制备的已知方法来制备。当用来制备新的式 I 嘧啶衍生物时，这些方法是本发明的其它特征，并通过下列代表性方法的变化形式来举例说明，其中，除非另行说明， R^1 、 m 、 R^2 、 n 、 R^3 、 p 和 Q^1 具有上文中所定义的任何含义。必要的起始物可以通过有机化学的标准方法获得。这些起始物的制备结合下列代表性方法的变化形式并在伴随的实施例中加以说明。或者，必需的起始物通过与所给出的类似的方法获得，这是有机化学工作者的普通技术。

(a) 式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯，可以通过式 II 的苯胺



II

与式 III 的酸或其反应性衍生物在标准酰胺键形成的条件下反应来制备，



其中可变基团如上文所定义，且如果需要则对其中任何官能基加以保护，并

(i) 除去任何保护基；且

(ii) 任选地形成药用盐或体内可裂解的酯。

式 III 酸的适宜的活化衍生物是，例如，酰卤化物，例如，由酸和无机酰氯形成的酰氯化物，如亚硫酸酰氯；混合酸酐，如酸和氯甲酸酯如氯甲酸异丁基酯形成的酸酐；活性酯，如酸与酚如五氟苯酚、与酯如三氟乙酸五氟苯基酯或与醇如 N-羟基苯并三唑反应形成的酯；酰基叠氮化物，例如，通过酸与叠氮化物如二苯基磷酰基叠氮化物反应形成的叠氮化物；酰基氰化物，例如，酸与氰化物如二乙基磷酰基氰化物反应形成的氰化物；或酸与碳二亚胺如二环己基碳二亚胺反应形成的产物。

该反应优选在适宜的碱的存在下进行,例如,碱金属或碱土金属碳酸盐、醇化物、氢氧化物或氢化物,如碳酸钠、碳酸钾、乙醇钠、丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠或氢化钾,或有机金属碱如苄基锂,例如,正丁基锂,或者二烷基氨基锂,如二异丙基氨基锂,或者,例如有机胺碱,如吡啶、2,6-二甲基吡啶、可力丁、4-二甲基氨基吡啶、三乙基胺、吗啉或二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。该反应还优选在适宜的情性溶剂或稀释剂中进行,例如,四氢呋喃、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、二甲基亚砷或丙酮,该反应温度范围为,例如,-78至150℃,在室温下或室温附近是便利的。

碳二亚胺偶联剂一般在有机溶剂(优选无水极性质子情性有机溶剂)中,在非极端的温度下,例如,-10至40℃,一般在20℃左右的室温下使用。

一般来说,保护基可以选自文献中描述的或熟练的化学工作者已知的适于用来保护问题基团的任何基团,并可以通过常规方法引入。通过文献中描述的或熟练的化学工作者已知的适于用来除去问题保护基的任何方便方法,可以除去保护基,这些方法的选择以除去保护基并对该分子中其它位置的基团的干扰最小为准。

方便起见,保护基的特定实例给出如下,其中“低级”,例如,低级烷基中的,代表其所表示的基团优选具有1-4个碳原子。应理解这些实例不是穷举。当除去保护基的方法的特定实例给出如下时,它们也不是穷举。未加具体描述的保护基的使用和脱保护的方法当然在本发明的范围内。

羧基保护基可以是成酯的脂族或芳基脂族醇或者成酯的甲硅烷醇(所述醇或甲硅烷醇优选含1-10个碳原子)的残基。羧基保护基的实例包括直链或支链(1-12C)烷基(例如异丙基,叔丁基);低级烷氧基低级烷基(例如甲氧基甲基,乙氧基甲基,异丁氧基甲基);低级脂族酰氧基低级烷基(例如乙酰氧基甲基,丙酰氧基甲基,丁酰氧基甲基,新戊酰氧基甲基);低级烷氧基羧基低级烷基(例如1-甲氧基羧基乙基,1-乙氧基羧基乙基);芳基低级烷基(例如苄基,对甲氧基苄基,邻硝基苄基,对硝基苄基,二苯甲基和2-苯并[c]呋喃酮基);三(低级烷基)甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基);三(低

级烷基) 甲硅烷基低级烷基(例如三甲基甲硅烷基乙基); 及(2-6C) 链烯基(例如烯丙基和乙烯基乙基)。特别适于除去羧基保护基的方法包括酸、碱、金属或酶催化水解。

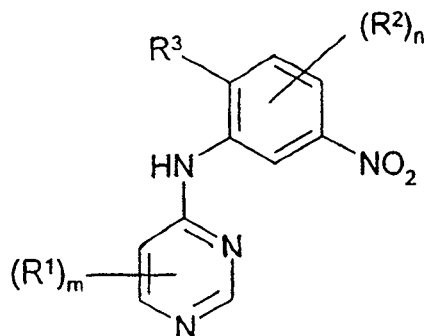
羟基保护基的实例包括低级烷基(例如叔丁基), 低级链烯基(例如烯丙基); 低级烷酰基(例如乙酰基); 低级烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基); 低级链烯基氧基羰基(例如烯丙基氧基羰基); 芳基低级烷氧基羰基(例如苯甲酰氧基羰基, 对甲氧基苄基氧基羰基, 邻硝基苄基氧基羰基, 对硝基苄基氧基羰基); 三低级烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基, 叔丁基二甲基甲硅烷基)和芳基低级烷基(例如苄基)。

氨基保护基的实例包括甲酰基, 芳烷基(例如苄基和被取代的苄基, 对甲氧基苄基, 硝基苄基和 2,4-二甲氧基苄基, 基三苄基甲基); 二-对茴香基甲基和呋喃基甲基; 低级烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基); 低级链烯基氧基羰基(例如烯丙基氧基羰基); 芳基低级烷氧基羰基(例如苄基氧基羰基, 对甲氧基苄基氧基羰基, 邻硝基苄基氧基羰基, 对硝基苄基氧基羰基); 三烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基); 亚烷基(例如亚甲基); 亚苄基和被取代的亚苄基。

适于除去羟基和氨基保护基的方法包括, 例如, 对于如硝基苄基氧基羰基等基团进行酸、碱、金属或酶催化的水解, 对如苄基等基团进行氢化, 对于如邻硝基苄基氧基羰基等基团进行光解。

对于反应条件和试剂的一般性指导, 请读者参见《高等有机化学(Advanced Organic Chemistry)》, 第4版, Jerry March 编, John Wiley & Sons 1992 出版。对于保护基的一般性指导, 请读者参见《有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)》, 第2版, Green 等编, John Wiley & Sons 出版。

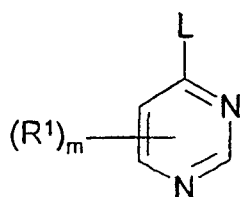
式 II 的苯胺可以通过还原式 IV 的相应硝基化合物来制备。



IV

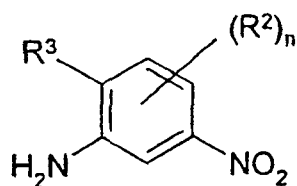
典型的反应条件包括在催化剂(例如钯碳)的存在下,在有机溶剂(优选极性质子惰性溶剂),使用甲酸铵,优选加热,例如,加热至约60℃。需要时任何官能基可进行保护和脱保护。

式IV的硝基化合物可以便利地在如上文所定义的适宜的碱的存在下,通过活化的式V的杂芳基化合物



V

其中L是下文中所定义的可置换的基团,与式VI的苯胺反应来制备。

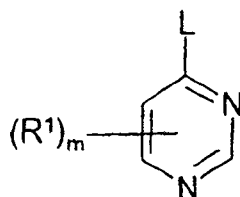


VI

适宜的可置换基团L是,例如,卤素基团如氟、氯或溴,活化的苯氧基如五氟苯氧基、(1-6C)烷磺酰氧基如甲磺酰氧基、或芳基磺酰氧基如4-甲苯磺酰氧基。

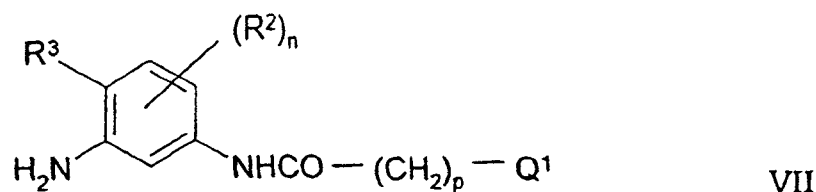
在如上文所定义的适宜的情性稀释剂或载体的存在下,在温度20至200℃,方便地在50至150℃下,可方便地进行该反应。

(b) 式I的化合物或药用盐或体内可裂解的酯,可以方便地在上文所定义的适宜的碱的存在下,通过活化的式V的杂芳基化合物



V

其中L是上文所定义的可置换基团,与式VII的苯胺反应来制备,

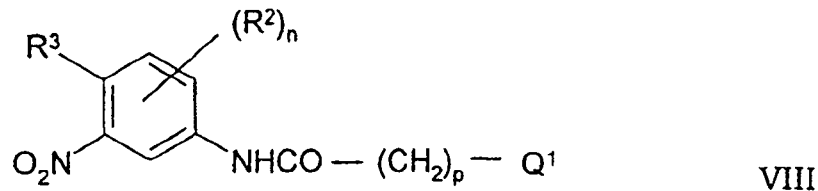


其中可变的基团如上文所定义，且其中如果需要则对任何官能基进行保护，并

- (i) 除去任何保护基；且
- (ii) 任选地形成药用盐或体内可裂解的酯。

在如上文所定义的适宜的情性稀释剂或载体的存在下，在温度 20 至 200℃，方便地在 50 至 150℃下，可方便地进行该反应。

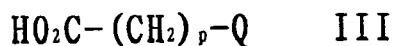
在典型反应条件如用氢气在金属催化剂如钯碳的存在下进行催化还原反应，或者在金属催化剂如钯碳的存在下使用甲酸铵，还原式 VIII 的相应硝基化合物可以制备式 VII 的苯胺。



在上文中所定义的标准酰胺键形成条件下，将式 IX 的苯胺



和式 III 的酸、或上文所定义的其反应性衍生物偶联，可以制备式 VIII 的化合物。



(c) 式 I 的化合物或药用盐或体内可裂解的酯，其中 R¹ 或 Q¹ 上的取代基是氨基、(1-6C) 烷基氨基、二-[(1-6C) 烷基]氨基、被取代的

(1-6C)烷基氨基、被取代的二-[(1-6C)烷基]氨基、N-连接的杂环基取代基或杂环基氨基取代基，可以方便地在上文所定义的适宜的碱的存在下，通过适当的胺与式 I 的嘧啶衍生物，其中 R^1 或 Q^1 上的取代基如果适当是如上文所定义的可置换基团，且其中其它可变的基团如上文所定义，反应进行制备，且其中如果需要则对任何官能基进行保护，并

(i) 除去任何保护基；且

(ii) 任选地形成药用盐或体内可裂解的酯。

在如上文所定义的适宜的惰性稀释剂或载体的存在下，在温度 20 至 200℃，方便地在 75 至 150℃下，可方便地进行该反应。

(d) 式 I 的化合物或药用盐或体内可裂解的酯，其中 R^1 或 Q^1 上的取代基是 (1-6C) 烷氧基或被取代的 (1-6C) 烷氧基取代基或杂环基氧基取代基，可以方便地在上文所定义的适宜的碱的存在下，通过适当的醇与式 I 的嘧啶衍生物，其中 R^1 或 Q^1 上的取代基如果适当是上文所定义的适宜的可置换基团，且其中其它可变的基团如上文所定义，进行反应来制备，且其中如果需要则对任何官能基进行保护，并

(i) 除去任何保护基；且

(ii) 任选地形成药用盐或体内可裂解的酯。

在如上文所定义的适宜的惰性稀释剂或载体的存在下，在温度 20 至 200℃，方便地在 100 至 180℃下，可方便地进行该反应。

(e) 式 I 的化合物或药用盐或体内可裂解的酯，其中 m 是 0，可以方便地在上文所定义的适宜的金属催化剂的存在下，通过裂解式 I 的化合物来制备，其中 m 是 1、2 或 3 而各 R^1 取代基是卤素基团且其中其它可变的基团如上文所定义，且其中如果需要则对任何官能基进行保护，及

(i) 除去任何保护基；且

(ii) 任选地形成药用盐或体内可裂解的酯。

在如上文所定义的适宜的惰性稀释剂或载体的存在下，在温度 20 至 200℃，方便地在 20 至 100℃下，可方便地进行该反应。

(f) 式 I 的化合物或药用盐或体内可裂解的酯，其中 R^1 或 Q^1 含有 (1-6C) 烷氧基或被取代的 (1-6C) 烷氧基、或 (1-6C) 烷基氨基或被取代的 (1-6C) 烷基氨基，可以方便地在上文所定义的适宜的碱的存在下，

将式 I 的嘧啶衍生物烷基化来制备, 其中如果适当 R^1 或 Q^1 含有羟基、或伯氨基、或仲氨基, 且其中其它可变的基团如上文所定义, 且其中如果需要则对任何官能基进行保护, 及

(i) 除去任何保护基; 且

(ii) 任选地形成药用盐或体内可裂解的酯。

适宜的烷基化试剂是, 例如, 本领域已知的将羟基烷基化为烷氧基或被取代的烷氧基、或者将氨基烷基化为烷基氨基或被取代的烷基氨基的任何试剂, 例如, 烷基或被取代的烷基卤化物, 例如, (1-6C) 烷基氯化物、溴化物或碘化物, 或被取代的 (1-6C) 烷基氯化物、溴化物或碘化物, 它们方便地在上文所定义的适宜的碱的存在下, 在上文所定义的适宜惰性溶剂或稀释剂中, 并在温度, 例如, 10 至 140°C, 方便地在室温下或接近室温反应。

为了制备其中 R^1 或 Q^1 含有 (1-6C) 烷基氨基或被取代的 (1-6C) 烷基氨基的式 I 化合物, 可以方便地使用还原氨基化反应。例如, 为了制备其中 R^1 或 Q^1 含有 N-甲基的式 I 化合物, 含 N-H 的相应化合物可以与甲醛在适宜的还原剂存在下反应。适宜的还原剂是, 例如, 氢化物还原剂, 例如, 碱金属铝氢化物如氢化锂铝, 或者优选碱金属硼氢化物如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙基硼氢化钠、三甲氧基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠。该反应在适宜的惰性溶剂或稀释剂中方便地进行, 例如, 对于高效还原剂如氢化锂铝, 在四氢呋喃和乙醚中, 对于低效还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠和氰基硼氢化钠, 例如, 在二氯甲烷或质子惰性溶剂如甲醇和乙醇中。该反应在温度 10 至 80°C 下, 方便地在室温下或接近室温下进行。

(g) 式 I 的化合物或药用盐或体内可裂解的酯, 其中 R^1 是羟基, 可以方便地在适宜的酸性催化剂的存在下, 将式 I 的化合物裂解来制备, 其中 R^1 是卤素、且其中其它可变的基团如上文所定义, 且其中如果需要则对任何官能基进行保护, 及

(i) 除去任何保护基; 且

(ii) 任选地形成药用盐或体内可裂解的酯。

适宜的酸性催化剂是, 例如, 无机或有机酸如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、枸橼酸或马来酸。

在如上文所定义的适宜的惰性稀释剂或载体的存在下, 在温度 20

至 200℃, 方便地在 20 至 100℃下, 可方便地进行该反应。

(h) 式 I 的化合物或药用盐或体内可裂解的酯, 其中 R^1 是 (1-6C) 烷基亚磺酰基或 (1-6C) 烷基磺酰基, 可以方便地在适宜的金属盐催化剂的存在下, 通过氧化式 I 的化合物来制备, 其中 R^1 是 (1-6C) 烷硫基且其中其它可变的基团如上文所定义, 且其中如果需要则对任何官能基进行保护, 及

(i) 除去任何保护基; 且

(ii) 任选地形成药用盐或体内可裂解的酯。

适宜的氧化剂是, 例如, 本领域已知的将硫基氧化为亚磺酰基和/或磺酰基的任何试剂, 例如, 过氧化氢、过酸(如 3-氯过氧化苯甲酸或过氧化乙酸)、碱金属过氧化硫酸盐(如过氧化一硫酸钾)、三氧化铬或在铂存在下的氧气。

适宜的金属盐催化剂是, 例如, 含钨的盐如钨酸钠。

该氧化反应一般在尽量温和的条件下进行, 并使用所需化学计算量的氧化剂, 以便减小过度氧化并损害其它官能基的风险。

一般来说, 该反应在适宜的溶剂或稀释剂如二氯甲烷、氯仿、丙酮、四氢呋喃、叔丁基甲基醚、N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺中, 并在温度, 例如, -25 至 150℃, 方便地在室温或接近室温即 15 至 35℃ 下进行。

当需要带有亚磺酰基的化合物时, 还可以使用更温和的氧化剂, 例如, 偏高碘酸钠或钾, 方便地在极性溶剂如乙酸或乙醇中。应领会当需要含 (1-6C) 烷基磺酰基的式 I 化合物时, 其可以通过将相应的 (1-6C) 烷基亚磺酰基化合物及相应的 (1-6C) 烷硫基化合物氧化获得。

下列生物实验和实施例用来举例说明本发明。

生物实验

下列实验用来检测本发明化合物的 p38 激酶抑制性、TNF 抑制性和抗关节炎作用:

体内酶检测

评价本发明化合物抑制 p38 激酶的能力。检测被测化合物抗酶的各 p38 α 和 p38 β 异型的活性。

人重组 MKK6 (GenBank Accession Number G1209672) 从 Image 克

隆 45578 (Genomics, 1996, 33, 151) 分离并用类似于 J. Han 等, Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 2886-2891 公开的方法来制备存在于 pGEX 载体内的 GST 融合蛋白形式的蛋白质。p38 α (GenBank Accession Number G529039) 和 p38 β (GenBank Accession Number G1469305) 通过分别对人成淋巴细胞样 cDNA (GenBank Accession Number GM1416) 和人胎儿大脑 cDNA [由 mRNA (Clontech, 目录号 6525-1) 用 Gibco SuperScript cDNA 合成试剂盒], 用类似于 J. Han 等, Biochimica Biophysica Acta, 1995, 1265, 224-227 和 Y. Jiang 等, Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 17920-17926 描述的方法, 用为人 p38 α 和 p38 β 基因的 5' 和 3' 末端设计的低聚核苷酸进行 PCR 扩增从而进行分离。

两种 p39 蛋白质异型都表达于存在于 PET 载体中的大肠杆菌中。人重组 p38 α 和 p39 β 异型制备为 5'-myc, 6His 标记的蛋白。MKK6 和 p38 蛋白都用标准的方法纯化: GST MKK6 用谷胱甘肽琼脂糖柱进行纯化, 而 p38 蛋白用镍螯合物柱进行纯化。

在 30℃ 下, 通过与 MKK6 孵育 3 小时, 在使用前将 p38 酶活化。未被活化的大肠杆菌表达的 MKK6 保留的足够的活性以充分活化两种 p38 的异型。激活孵育物包括 p38 α (10 μ l, 10mg/ml) 或 p38 β (10 μ l, 5mg/ml) 和 MKK6 (10 μ l, 1mg/ml)、“激酶缓冲液” [100 μ l; pH 7.4 缓冲液, 其中含有 Tris (50mM)、EGTA (0.1 mM)、原钒酸钠 (0.1 mM) 和 β -巯基乙醇 (0.1%)] 及 MgATP (30 μ l, 50mM Mg (OCOCH₃)₂ 和 0.5mM ATP)。这样制备了用于 3 个微量板的充分活化的 p38 酶。

将被测化合物溶解于 DMSO 中, 并将 10 μ l 在“激酶缓冲液”中 1:10 稀释的样品加入到微量滴定板的孔中。对于单剂量检测, 在 10 μ M 检测这些化合物。然后, 加入“激酶检测混合物” [30 μ l; 含有髓磷脂基础蛋白 (Myelin Basic Protein, Gibco BRL 目录号 1322B-010; 1ml 的 3.33mg/ml 水溶液)、活化的 p38 酶 (50 μ l) 和“激酶缓冲液” (2ml)], 接着加入“标记的 ATP” [10 μ l; 含有 50 μ M ATP, 0.1 μ Ci ³³P ATP (Amersham International 目录号 BF1000) 和 50mM Mg (OCOCH₃)₂]。将这些板在室温温和地振荡下孵育。含 p38 α 的板孵育 90 分钟, 而含 p38 β 的板孵育 45 分钟。通过加入 50 μ l 的 20% 三氯乙酸

(TCA)来停止孵育。用 p38 激酶将沉淀的蛋白质磷酸化,并评价被测化合物抑制此磷酸化的能力。用 Canberra Packard Unifilter 将这些板过滤并用 2% TCA 洗涤,干燥过夜并用 Top Count 闪烁计数器计数。

开始以单剂量检测被测化合物,并再重新检测活性化合物以获得 IC_{50} 值。

体外细胞水平检测

(i) PBMC

用人外周血单核细胞评价本发明化合物抑制 $TNF\alpha$ 产生的能力,当用脂多糖刺激时这些单核细胞合成并分泌 $TNF\alpha$ 。

由肝素抗凝的(10单位/ml肝素)人血通过重力离心(Lymphoprep™; Nycomed)来分离外周血单核细胞(PBMC)。将单核细胞再悬浮于培养基[RPMI 1640 培养基(Gibco),其中补充了 50 单位/ml 青霉素, 50 μ g/ml 链霉素, 2mM 谷酰胺和 1%热灭活的人 AB 血清(Sigma H-1513)]中。异浓度 50mM 将化合物溶解于 DMSO 中,在培养基中进行 1:100 稀释,并接着在含 1% DMSO 的培养基中进行系列稀释。将 PBMC (2.4×10^5 个细胞在 160 μ l 培养基中)与 20 μ l 的不同浓度的被测化合物(一式三份培养物)或者 20 μ l 含 1% DMSO 的培养基(对照孔)在 37 $^{\circ}$ C 在潮湿(5%二氧化碳/95%空气)孵育器(Falcon 3072; 96 孔平底组织培养板)中孵育。向适当的孔中加入溶解于培养基中的 20 μ l 的脂多糖[LPS E. Coli 0111:B4 (Sigma 1-4130), 最终浓度 10 μ g/ml]。将 20 μ l 培养基加入到“单一培养基”的对照孔中。在每个 96 孔版中包括 6 个“单一 LPS”和 4 个“单一培养基”的对照。在每个实验中包括不同浓度的已知 $TNF\alpha$ 抑制剂,即 PDE IV 酶的抑制剂(例如,见 Semmler, J. Wachtel. H 和 Endres, S., Int. J. Immunopharmac. (1993), 15 (3), 409-413)或原 $TNF\alpha$ 转化酶抑制剂(例如,见 McGeehan, G. M. 等, Nature (1994) 370, 558-561)。将这些培养板在 37 $^{\circ}$ C 下(潮湿的孵育器中)孵育 7 小时,之后从每个孔中移出 100 μ l 的上清液,并保存在 -70 $^{\circ}$ C (96 孔圆底板, Corning 25850)。用人 $TNF\alpha$ ELISA 检测每个样品中的 $TNF\alpha$ 水平(见 W092/10190 和《分子生物学通用方法(Current Protocols in Molecular Biology)》, vol 2, Frederick M. Ausbel 等编, John Wiley and Sons Inc.)。

$$\%抑制 = \frac{(\text{单一-LPS-单一培养基}) - (\text{被测浓度-单一培养基})}{(\text{单一-LPS-单一培养基})} \times 100$$

(ii) 人全血

还在人全血检测中评价本发明的化合物抑制 $\text{TNF}\alpha$ 产生的能力。当用 LPS 刺激时，人全血分泌 $\text{TNF}\alpha$ 。血液的此性质构成了实验的基础，该实验作为在 PBMC 实验中具有活性的化合物的第二次实验。

肝素抗凝的 (10 单位/ml) 人血采自自愿者。将 160 μ l 全血加入到 96 孔圆底板 (Corning 25850) 中。溶解化合物并在 RPMI 1640 培养基中 (Gibco) 进行系列稀释，该培养基中还添加了 50 单位/ml 青霉素、50 μ g/ml 链霉素和 2mM 谷氨酰胺，详见上文。将 20 μ l 的各被测浓度加入到适当的孔 (一式三份培养物) 中。将补充了抗生素和谷氨酰胺的 20 μ l 的 RPMI 1640 培养基加入到控制孔中。加入 20 μ l LPS (最终浓度 10 μ g/ml) 前，将这些板在 37 $^{\circ}\text{C}$ (潮湿孵育器) 中孵育 30 分钟。将 RPMI 1640 培养基加入到对照孔中。在每个培养板中包括 6 个“单一 LPS”和 4 个“单一培养基”对照。在每个实验包括已知的 $\text{TNF}\alpha$ 合成/分泌抑制剂。将这些板在 37 $^{\circ}\text{C}$ (潮湿的孵育器) 孵育 6 小时。将这些板离心 (2000rpm, 10 分钟)，并移出 100 μ l 血浆，并保存在 -70 $^{\circ}\text{C}$ (Corning 25850 板)。 $\text{TNF}\alpha$ 水平通过 ELISA 检测 (W092/10190 和《分子生物学通用方法 (Current Protocols in Molecular Biology)》，vol 2, Frederick M. Ausbel 等编, John Wiley and Sons Inc.)。用于该 ELISA 的成对抗体得自 R & D Systems (目录号 MAB610 抗人 $\text{TNF}\alpha$ 包被抗体、BAF210 生物素化的抗人 $\text{TNF}\alpha$ 检测抗体)。

离体/体内评价

在大鼠或小鼠内评价本发明化合物作为离体 $\text{TNF}\alpha$ 抑制剂的能力体外。简言之，通过适当的途径，给多组 Wistar Alderley Park (AP) 大鼠 (180- 210g) 使用化合物 (6 只大鼠) 或药物载体 (10 只大鼠)，例如，口服 (p. o.)，腹膜内 (i. p.) 或皮下 (s. c.)。90 分钟后，用升高二氧化碳浓度的方法处死大鼠，并通过后腔静脉放血，用 5 单位肝素钠/ml 血抗凝。将血样立即置于冰上并以 2000rpm 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下离心 10 分钟，并在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 下冷冻所收集的血浆，以备随后检测其对 LPS 刺激的

人血的 $\text{TNF}\alpha$ 产生的作用。将大鼠血浆解冻并将 $175\mu\text{l}$ 各样品以一套格式化的形式加入到在 96 孔圆底板 (Corning 25850) 中。然后, 向每个孔中加入 $50\mu\text{l}$ 肝素抗凝的人血, 混合并将该培养板在 37°C (潮湿的孵育器) 孵育 30 分钟。向这些孔中加入 LPS ($25\mu\text{l}$; 最终浓度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$) 并继续孵育 5.5 小时。对照孔只用 $25\mu\text{l}$ 培养基孵育。然后, 将这些培养板以 2000rpm 离心 10 分钟, 并将 $200\mu\text{l}$ 上清液转移至 96 孔板中, 并在 -20°C 下冷冻, 以备随后通过 ELISA 分析 TNF 浓度。

由专门的软件计算对各化合物/剂量进行数据分析:

$$\% \text{TNF}\alpha \text{ 的抑制} = \frac{\text{平均 TNF}\alpha \text{ (对照)} - \text{平均 TNF}\alpha \text{ (处理)}}{\text{平均 TNF}\alpha \text{ (对照)}} \times 100$$

或者, 在上述方法中可以用小鼠代替大鼠。

作为抗关节炎试剂的实验

化合物作为抗关节炎试剂的活性检测如下。Trentham 等 [1] 指出酸溶解性天然 II 型胶原在大鼠中引起关节炎; 当用福氏不完全佐剂给药时其引起多发性关节炎。现在将此称为胶原引起的关节炎 (CIA), 类似的症状可以在小鼠和灵长类中诱发。最近的研究已表明抗 TNF 单克隆抗体 [2] 和 TNF 受体-IgG 融合蛋白 [3] 改善已建立的 CIA, 这表明 TNF 在 CIA 的病生理学中扮演了关键的角色。此外, 在最近的类风湿性关节炎临床实验中所报告的抗 TNF 单克隆抗体的显著效果, 表明了在此慢性炎症性疾病中 TNF 扮演了主要角色。因此, 如参考文献 2 和 3 中描述的 DBA/1 小鼠的 CIA 是可以用来证明化合物抗关节炎活性的第三期模型。也可参见参考文献 4。

1. Trentham, D. E. 等, (1977) J. Exp. Med., 146, 857.
2. Williams, R. O. 等, (1992) Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 9784.
3. Williams, R. O. 等, (1995) Immunology, 84, 433.
4. Badger, M. B. 等, (1996) The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279, 1453-1461.

虽然式 I 化合物的药学性质预计随结构而变化, 但是总的来说式 I 化合物在浓度高达 $10\mu\text{M}$ 时对 $\text{p38}\alpha$ 和/或 $\text{p38}\beta$ 给出了超过 30% 的抑制,

而在浓度高达 50 μ M 时在 PBMC 实验中给出了超过 30% 的抑制。在本发明的被测化合物中没有观察到生理不可接受的毒性。

例如：

6-氨基甲酰基-2-氯-4-[5-(3-氟-5-4-吗啉基苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶对 p38 α 的 IC₅₀ 值为约 0.03 μ M，而在人全血实验中的 IC₅₀ 约为 16 μ M。

按照本发明的另一方面，其提供了药物组合物，该组合物中含有定义如上的式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐或体内可裂解的酯以及药用稀释剂或载体。

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、硬或软明胶胶囊、含水或油的混悬剂、乳液、可分散散剂或颗粒剂、糖浆或酏剂），局部使用的形式（如霜剂、软膏、凝胶、或者含水或油溶液剂或混悬剂），适于吸入给药的形式（如细颗粒粉末或液体气雾剂），适于吹入给药的形式（例如细颗粒粉末）或者适于非肠道给药的形式（如静脉内、皮下、肌肉内或肌肉内给药的灭菌含水或油的溶液剂，或者直肠给药的栓剂）。

本发明的组合物可以通过本领域熟知的常规方法用常规药物赋形剂来制备。因此，用于口服的组合物可以含有，例如，一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

与一种或多种赋形剂混合以制备单剂量形式的活性组分的量，应根据所治疗对象和给药的特定途径作必要的变化。例如，用于给人口服的制剂一般应含有，例如，0.5mg 至 0.5g 的活性组分，其与赋形剂的适当且方便的量混合，其可以占该组合物总重量的约 5 至约 98%。

式 I 化合物的治疗或预防目的给药的剂量大小自然按照病症的特性和严重性、动物或患者的年龄和性别及给药途径，按照药物的熟知原则而变化。

在为了治疗或预防目的使用式 I 化合物时，其给药一般应达到日剂量为，例如，0.5mg 至 75mg 每千克体重，如果需要，可以以均分剂量给药。一般来说，当使用非肠道途径时，应使用较低的剂量。因此，例如，对于静脉内给药，一般使用，例如，0.5mg 至 30mg 每千克体重范围的剂量。类似地，对于吸入给药，应使用，例如，0.5 至 25mg 每千克体重范围的剂量。但是，优选口服给药，特别是以片剂形式。一

般来说，单位剂型应含有约 1mg 至 500mg 的本发明化合物。

按照本发明的另一方面，其提供了用于人和动物体的治疗方法中的上文所定义的式 I 的嘧啶衍生物或其药用盐或体内可裂解的酯。

本发明的另一方面，提供了治疗细胞因子介导的疾病或病症的方法，该方法包括给温血动物使用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯。

本发明的另一方面中，其提供了式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯在制备用于治疗 TNF、IL-1、IL-6 或 IL-8 介导的疾病或病症的药物中的用途。

在本发明的另一方面中，其提供了治疗 TNF、IL-1、IL-6 或 IL-8 介导的疾病或病症的方法，该方法包括给温血动物使用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯。

在本发明的另一方面中，其提供了式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯在制备用于治疗 TNF 介导的疾病或病症的药物中的用途。

在本发明的另一方面，其提供了治疗 TNF 介导的疾病或病症的方法，该方法包括给温血动物使用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯。

在本发明的另一方面，其提供了式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯在制备用于抑制 TNF、IL-1、IL-6 或 IL-8 的药物中的用途。

在本发明的另一方面，其提供了抑制 TNF、IL-1、IL-6 或 IL-8 的方法，该方法包括给温血动物使用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯。

在本发明的另一方面，其提供了式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯在制备用于抑制 TNF 的药物中的用途。

在本发明的另一方面，其提供了抑制 TNF 的方法，该方法包括给温血动物使用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯。

在本发明的另一方面，其提供了式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯在制备用于治疗 p38 激酶介导的疾病或病症的药物中的用途。

在本发明的另一方面，其提供了治疗 p38 激酶介导的疾病或病症的方法，该方法包括给温血动物使用有效量的式 I 的化合物或其药用

盐或体内可裂解的酯。

在本发明的另一方面，其提供了式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯在制备用于产生 p38 激酶抑制作用的药物中的用途。

在本发明的另一方面，其提供了提供 p38 激酶抑制作用的方法，该方法包括给温血动物使用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯。

在本发明的另一方面，其提供了式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯在制备用于治疗类风湿性关节炎、哮喘、应激性肠疾病、多发性硬化、AIDS、脓毒性休克，充血性心力衰竭、局部缺血性心脏病或牛皮癣的药物中的用途。

在本发明的另一方面，其提供了治疗类风湿性关节炎、哮喘、应激性肠疾病、多发性硬化、AIDS、脓毒性休克、充血性心力衰竭、局部缺血性心脏病或牛皮癣的方法，该方法包括给温血动物使用有效量的式 I 的化合物或其药用盐或其体内可裂解的酯。

本发明的化合物可以与用于治疗会得益于对细胞因子特别是 TNF 和 IL-1 的抑制作用的病症的其它药物和治疗方法联合。例如，式 I 的化合物可以与用于治疗类风湿性关节炎、哮喘、应激性肠疾病、多发性硬化、AIDS、脓毒性休克、充血性心力衰竭、局部缺血性心脏病、牛皮癣及本说明书中早期提及的其它疾病的药物或治疗方法相联合。

例如，凭借其抑制细胞因子的能力，式 I 的化合物在治疗某些炎症和非炎症疾病中具有利用价值，这些疾病通常用环加氧酶抑制性非甾类抗炎药 (NSAID) 如 COX-1 抑制剂，例如，消炎痛、酮咯酸、乙酰水杨酸、布洛芬、舒林酸、托美丁或吡罗昔康，或 COX-2 抑制剂，例如，celecoxib 或 rofecoxib。式 I 化合物与 NSAID 联合给药可以导致产生某种治疗作用需要的后者的量的降低。于是 NSAID 副作用如胃肠道作用的可能性得到降低。因此，按照本发明的另一方面，提供了药物组合物，其中含有式 I 的化合物或其药用盐或体内可裂解的酯及与其结合或混合的环加氧酶抑制性非治疗抗炎剂以及药用稀释剂或载体。

本发明的化合物还可以与其它抗炎剂如 5-脂肪氧合酶一起使用。

式 I 的化合物也可以与抗关节炎剂如金、甲氨蝶呤、甾类和青霉胺联合用于治疗病症如类风湿性关节炎，及与甾类联合用于治疗病症如骨关节炎。

本发明的化合物还可以与软骨保护、抗降解和/或修复剂如双醋瑞因 (Diacerhein), 透明质酸制剂如 Hyalan、Rumalon、Arteparon 和葡萄糖胺盐如 Antril 一起在降解性疾病如骨关节炎中给药。

式 I 的化合物可以与抗哮喘药如支气管扩张剂和白三烯拮抗剂联合用于治疗哮喘。

如果配制为固定剂量, 这些联合产品中使用本文中所述的剂量范围内的本发明化合物, 和其许可剂量范围内的其它药物活性试剂。当联合制剂不适用时, 可以考虑依次使用。

虽然式 I 的化合物主要用作给温血动物(包括人)使用的治疗剂, 但是每当需要抑制细胞因子的作用时就可以使用它们。因此, 它们在开发新的生物实验和在寻找新的药学试剂中可用作药物标准。

现在, 本发明以下列非限制性实施例进行举例说明, 其中除非另行说明, 条件如下:

(i) 除非另行说明, 操作在室温下即 17 至 25℃并在惰性气体如氩气氛下进行;

(ii) 通过真空旋转蒸发进行蒸发, 并在滤出残留固体后进行处理;

(iii) 柱色谱(通过闪式方法)和中压液相色谱(MPLC)在得自 E. Merck, Darmstadt, Germany 的 Merck Kieselgel silica (Art. 9385) 或 Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) 反相硅胶上进行, 或高压液相色谱(HPLC)在 C 18 反相硅胶, 例如, 在 Dynamax C-18 60 埃反相制备柱上进行;

(iv) 收率只是示例性的, 并非必需是可达到的最大值;

(v) 总的来说, 式 I 的终产物具有令人满意的微量分析结构, 且其结构通过核磁共振(NMR)和/或质谱技术证实; 用 Platform 谱仪获得快速原子轰击(FAB)质谱数据, 且如果适当的话, 收集正离子数据或负离子数据; NMR 化学位移值在 δ 级别上检测 [质子核磁共振谱用在 300MHz 场强下操作的 Varian Gemini 2000 谱仪检测, 或用在场强 250MHz 操作的 Bruker AM250 谱仪检测]; 其中使用了下列缩写: s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; m, 多重峰; br, 宽峰;

(vi) 中间体一般没有进行充分鉴定, 而纯度通过薄层色谱、HPLC、红外(IR)和/或 NMR 分析评价;

(vii) 熔点未校正, 并用 Mettler SP62 自动熔点仪或油浴仪检测; 式 I 终产物的熔点在用常规溶剂如乙醇、甲醇、丙酮、乙醚或己烷(单独或混合)中结晶后检测; 及

(viii) 使用了下列缩写:

DMF N, N-二甲基甲酰胺

DMSO 二甲基亚砷

THF 四氢呋喃

DMA N, N-二甲基乙酰胺.

实施例 1

6-氨基甲酰基-2-氯-4-[5-(3-氯-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-嘧啶

将 N-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-氯-5-(4-吗啉基)苯甲酰胺 (0.33 g)、6-氨基甲酰基-2,4-二氯嘧啶 (0.212 g)、N,N-二-异丙基乙基胺 (0.53 ml) 和正丁醇 (5 ml) 的混合物搅拌并加热回流 36 小时。加入水和异己烷并分离和干燥沉淀的产物。于是获得标题化合物 (0.059 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.14 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.97 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 10.21 (s, 1H); 质谱: M-H⁻ 483 & 485.

用作起始物的 N-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-氯-5-(4-吗啉基)苯甲酰胺制备如下:

将 3,5-二氯苯甲酰基氯 (2.82 g) 的二氯甲烷 (20 ml) 溶液加入到搅拌的 4-甲基-3-硝基苯胺 (2.28 g)、三乙胺 (4.35 ml) 和二氯甲烷 (80 ml) 的混合物中。所得混合物室温下搅拌 16 小时。分离沉淀, 用二氯甲烷洗涤并干燥。于是得到 N-(4-甲基-3-硝基苯基)-3,5-二氯苯甲酰胺; NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.43 (s, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.43 (d, 1 H), 10.42 (s, 1 H); 质谱: M+H⁺ 293.

将所得物质的一部分 (1 g) 和吗啉 (5 ml) 的混合物搅拌并加热至 100℃, 保持 48 小时, 然后加热至 120℃, 保持 24 小时。该反应混合物冷却并倒入水 (100 ml) 中。分离所得固体, 用水洗涤并干燥。所得物质通过柱色谱在硅胶上纯化, 用 1:1 异己烷和乙酸乙酯的混合物作

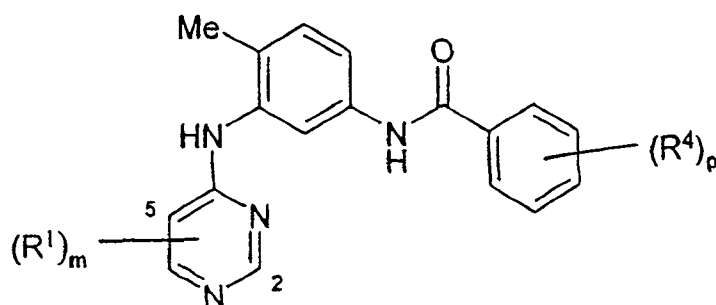
为洗脱剂。于是得到 N-(4-甲基-3-硝基苯基)-3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰胺固体 (0.53 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.46 (s, 3H), 3.22 (t, 4H), 3.75 (t, 4H), 6.98 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.48 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 360.

将所得化合物的一部分 (0.483 g) 溶解于乙酸乙酯 (40 ml) 中并在氢气气氛下在 10% 钨碳催化剂上氢化 (0.6 g) 直到停止吸收氢气。过滤除去催化剂并将滤液蒸发。残余物用乙醚 (25 ml) 研磨。收集所得固体, 用乙醚洗涤并干燥。于是得到所需的起始物 (0.341 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.99 (s, 3H), 3.19 (t, 4H), 3.76 (t, 4H), 4.8 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 9.81 (s, 1H).

实施例 2

用与实施例 1 所述的类似方法, 适当的 4-氯嘧啶与适当的苯胺反应得到下表中描述的化合物。除非另行说明, 各苯胺起始物或商购或由已知物通过标准方法容易地制备。

表 I



No.	(R ¹) _n	(R ⁴) _p	注
1	2-氯	3-氯-5-(4-吗啉基)	(a)
2	2-甲硫基	3-氯-5-(4-吗啉基)	(b)
3	6-氯	3-氯-5-(4-吗啉基)	(c)
4	6-氯	3-(4-吗啉基)	(d)
5	6-氯	3-二甲基氨基	(e)
6	2-氯	3-(4-吗啉基)	(f)
7	2-甲氧基乙氧基	3-氯-5-(4-吗啉基)	(g)

注

(a) 将该反应混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的异己烷和乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂。所得产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.48 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 9.56 (s, 1H), 10.16 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 442.

(b) 该反应混合物加热回流 24 小时。所得混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用 19: 1 二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂。所得产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.16 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.21 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 6.29 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 454.

(c) 将该反应混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的异己烷和乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂。所得产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.15 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 442.

(d) 将该反应混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂。所得产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.17 (s, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.47 (m, 2H),

7.44 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 424.

用作起始的 N-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-(4-吗啉基)苯甲酰胺物制备如下:

在氩气氛下, 将 3-溴苯甲酸乙酯 (1.92 ml)、吗啉 (1.25 ml)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基 (0.336 g)、叔丁醇钠 (1.615 g) 和三(二亚苺基丙酮)二钯 (0) (0.33 g) 和甲苯 (25 ml) 的混合物搅拌并加热至 90℃, 保持 18 小时. 该反应混合物冷却至室温并用 1N 盐酸萃取. 水相用浓氢氧化钠溶液碱化并用乙酸乙酯萃取. 将有机相干燥(硫酸镁)并蒸发. 残余的油状物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用 47:3 二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂. 于是获得了 N-(3-(4-吗啉基)苯甲酰基)吗啉 (0.45 g).

将所得物质、5M 氢氧化钠溶液 (2.5 ml) 和丁醇 (2 ml) 的混合物搅拌并加热至 115℃, 保持 18 小时. 将混合物蒸发并将此残余物通过加入 1N 盐酸 (12.5 ml) 酸化. 分离所得沉淀, 用水洗涤并干燥得到 3-(4-吗啉基)苯甲酸 (0.15 g); NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 3.1 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.42 (s, 1H).

将草酰氯 (0.14 ml) 加入到 3-(4-吗啉基)苯甲酸 (0.28 g) 在含 DMF (2 滴) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液中. 将该反应混合物室温下搅拌 18 小时. 将混合物蒸发并与甲苯共沸得到 3-(4-吗啉基)苯甲酰基氯 (0.3 g); 质谱: $M+H^+$ 222.

将 3-(4-吗啉基)苯甲酰基氯 (0.24 g) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液加入到搅拌的 4-甲基-3-硝基苯胺 (0.15 g)、吡啶 (0.24 ml) 和二氯甲烷 (10 ml) 的混合物中. 该反应混合物室温下搅拌 16 小时. 有机相用水洗涤并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤. 将此有机层干燥(硫酸镁)并蒸发. 残余的固体用乙醚研磨, 分离所得固体并干燥得到 N-(3-硝基-4-甲基苯基)-3-(4-吗啉基)苯甲酰胺 (0.28 g); NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 3.2 (t, 4H), 3.3 (s, 3H), 3.78 (t, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).

将 10% 钯碳 (0.035 g) 加入到搅拌的所得硝基化合物 (0.28 g) 的甲醇 (40 ml) 溶液中并在室温 1 个大气压的氢气下搅拌此混合物. 氢气吸收停止后, 滤出催化剂并将滤液蒸发得到 N-(3-氨基-4-甲基苯基)-

3-(4-吗啉基)苯甲酰胺; NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.0 (s, 3H), 3.19 (t, 4H), 3.78 (t, 4H), 4.8 (s, 2H), 6.8 (q, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 312.

(e) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.17 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 6.56 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.2-7.33 (m, 4H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 10.1 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 382 & 384.

用作起始物的 N-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-二甲基氨基苯甲酰胺制备如下:

草酰氯 (13.0 ml) 滴加到搅拌的、已冷却至 0℃ 的 3-二甲基氨基苯甲酸 (20.3 g) 和 DMF (几滴) 的混合物中. 此混合物升温至室温并搅拌 4 小时. 所得混合物蒸发并将此残余物溶解于二氯甲烷 (150 ml) 中. 依次加入 4-甲基-3-硝基苯胺 (15.2 g) 和三乙胺 (27.9 ml) 并将所得混合物室温下搅拌 16 小时.

该反应混合物依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发. 残余物用乙酸乙酯和异己烷的混合物研磨. 滤出所得固体并用乙醇重结晶得到 N-(3-硝基-4-甲基苯基)-3-二甲基氨基-苯甲酰胺 (6.1 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.46 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 6.92 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.43 (s, 1H).

重复上述反应后, 将样品 (8.25 g) 加入到搅拌的甲酸铵 (17.4 g) 和 10% 钨碳 (1 g) 在甲醇 (250 ml) 的悬浮液中. 此混合物搅拌并加热回流 4 小时. 让此混合物冷却, 再过滤. 将滤液蒸发并将水加入到此残余物中. 分离所得固体并用水、乙酸乙酯和乙醚依次洗涤. 此固体在 40℃ 的真空烘箱中干燥得到 N-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-二甲基氨基苯甲酰胺 (6.89 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.0 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 4.78 (s, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 9.74 (s, 1H).

(f) 将此反应混合物加热回流 76 小时. 将所得混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的异己烷和乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂. 所得产物给出如下数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.14 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 6.49 (d, 1H), 7.13 (m, 1H),

7.24 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 424 和 426.

(g) 使用 4-氯-2-(2-甲氧基乙氧基) 嘧啶和 2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基) 嘧啶的混合物. 将此反应混合物加热回流 2 小时. 将所得混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂. 所得产物给出如下数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.16 (s, 3H), 3.21 (m, 7H), 3.56 (m, 2H), 3.73 (m, 4H), 4.27 (m, 2H), 6.26 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 482.

用作起始物的 4-氯-2-(2-甲氧基乙氧基) 嘧啶 and 2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基) 嘧啶如下获得:

将正丁基锂 (1.6M 己烷溶液, 4.6 ml) 滴加到搅拌的 2-甲氧基乙醇 (0.58 ml) 的 THF (20 ml) 溶液中, 该溶液已被冷却至 $-70^\circ C$. 在 30 分钟内将所得混合物升温至室温, 并将其加入到已冷却至 $-70^\circ C$ 的、搅拌的 2,4-二氯嘧啶 (1.0 g) 的 THF (20 ml) 悬浮液中. 所得混合物在此温度下保持 15 分钟, 再在室温下搅拌 18 小时. 加入乙醚 (200 ml), 并将此混合物依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤. 此有机溶液用硫酸钠干燥并蒸发. 于是得到 4-氯-2-(2-甲氧基乙氧基) 嘧啶和 2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基) 嘧啶的混合物, 为油状物 (1.1 g), 其不经进一步纯化直接使用; NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 3.28 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 7.0 (d, 0.4H), 7.3 (d, 0.6H), 8.44 (d, 0.4H), 8.56 (d, 0.6H); 质谱: $M+H^+$ 189.

实施例 3

5-氨基-6-氯-4-[5-(3-氯-5-(4-吗啉基) 苯甲酰氨基) 2-甲基苯氨基] 嘧啶

将氯化氢乙醚溶液 (1M, 1.5 ml) 加入到 5-氨基-4,6-二氯嘧啶 (0.512 g)、N-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-氯-5-(4-吗啉基) 苯甲酰胺 (0.514 g) 和正丁醇 (10 ml) 的混合物中并将所得混合物搅拌并加热回流 24 小时. 加入二-异丙基胺 (1 ml), 并让此混合物冷却至室温. 加入水及乙醚和异己烷的混合物, 收集沉淀的固体并干燥. 于是获得标

题化合物 (0.373 g); NMR 光谱: 2.12 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 10.15 (s, 1H); 质谱: $M-H^-$ 455 & 457.

实施例 4

4-[2-甲基-5-(3-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)苯氨基]嘧啶

将 10%钨碳 (0.02 g) 加入到 4-[2-甲基-5-(3-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)苯氨基]-6-氯嘧啶 (0.169 g)、甲酸铵 (0.165 g) 和乙醇 (5 ml) 的混合物中, 并将所得混合物搅拌并加热回流 18 小时。过滤除去催化剂并将滤液蒸发。残余物在二氯甲烷和水之间分配并将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。于是获得标题化合物 (0.145 g); NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.23 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 6.68 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.18 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 390.

实施例 5

4-5-(3-二甲基氨基苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-6-(3-吡咯烷-1-基丙基氨基)嘧啶

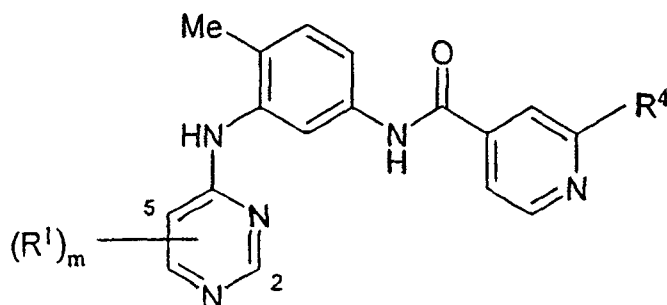
将 4-[5-(3-二甲基氨基苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-6-氯嘧啶 (0.114 g)、3-吡咯烷-1-基丙基胺 (0.95 ml)、N,N-二-异丙基乙基胺 (0.063 ml) 和正丁醇 (2 ml) 的混合物搅拌并加热回流 18 小时。将混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用 10: 1 乙酸乙酯和甲醇的混合物作为洗脱剂。于是获得标题化合物 (0.124 g); NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.59 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.34 (m, 6H), 2.93 (s, 6H), 3.14 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.2 (m, 4H), 7.3 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 10.02 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 474.

实施例 6

用与实施例 1 所述的类似方法, 适当的 4-氯嘧啶与适当的苯胺反

应得到下表中描述的化合物。除非另行说明，各苯胺起始物或商购或由已知物通过标准方法容易地制备。

表 II



No.	(R ¹) _m	R ⁴	注
1	2-氯	4-吗啉基	(a)
2	6-氯	4-吗啉基	(b)
3	5-溴-2-甲硫基	4-吗啉基	(c)

注:

(a) 将该反应混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化，用 3: 1 异己烷和乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂。所得产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 6.49 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 9.97 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 425 & 427.

用作起始物的 N-(3-氯基-4-甲基苯基)-2-(4-吗啉基)吡啶-4-甲酰胺制备如下:

将三乙胺 (31.8 ml) 加入到搅拌的 4-甲基-3-硝基苯胺 (15.8 g)、2-氯吡啶-4-羧基氯 (20 g) 和二氯甲烷 (1L) 的混合物中，并将所得混合物室温下搅拌 16 小时。分离沉淀，用饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷洗涤并在 40℃ 下真空干燥。于是得到 2-氯-N-(4-甲基-3-硝基苯基)吡啶-4-甲酰胺 (10.2 g)。此有机滤液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发。残余物用二氯甲烷研磨，分离所得固体并在 40℃ 下真空干燥。于是得到第二批 (8.13 g) 的 2-氯-N-(4-甲基-3-硝基苯基)吡啶-4-甲酰胺; NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.48 (s, 3H), 7.51 (d, 1H),

7.86 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 10.85 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 292 and 294.

将所制备的吡啶-4-甲酰胺和吗啉 (250 ml) 的混合物搅拌并加热至 100℃, 保持 18 小时. 将此混合物倒入水中 (250 ml) 并搅拌 10 分钟. 加入二氯甲烷 (30 ml) 并将所得混合物搅拌 30 分钟. 分离所得固体, 用二氯甲烷洗涤并在 40℃ 真空烘箱中干燥, 保持 18 小时. 于是得到 N-(4-甲基-3-硝基苯基)-2-(4-吗啉基) 吡啶-4-甲酰胺 (17.34 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.48 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 10.62 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 343.

部分 (8.5 g) 所得物质、5% 钨碳催化剂 (0.85 g) 和甲醇 (600 ml) 的混合物在 1 个大气压的氢气中搅拌 18 小时. 加入二氯甲烷 (400 ml), 并将该反应混合物通过硅藻土过滤. 将滤液蒸发得到 N-(3-氨基-4-甲基苯基)-2-(4-吗啉基) 吡啶-4-甲酰胺 (6.41 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.01 (s, 3H); 3.52 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.84 (d, 1H) 7.04-7.08 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); 质谱 $M+H^+$ 313.

(b) 将该反应混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂. 所得产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.17 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.58 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 425.

(c) 该反应混合物加热回流 18 小时. 此混合物冷却至室温并加入过量的 1M 氯化氢乙醚溶液. 所得混合物加热回流 24 小时. 冷却后, 加入异己烷并通过过滤收集沉淀的固体. 得到的产物为盐酸盐并得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.57 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 515 & 517.

(d) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆); 质谱: $M+H^+$.

实施例 7

4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶

用与实施例 4 描述类似的方法, 6-氯-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶与甲酸铵反应得到标题化合物固体, 收率 100%; NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.23 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 6.68 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.36 (s, 1 H); 质谱: M+H⁺ 391.

实施例 8

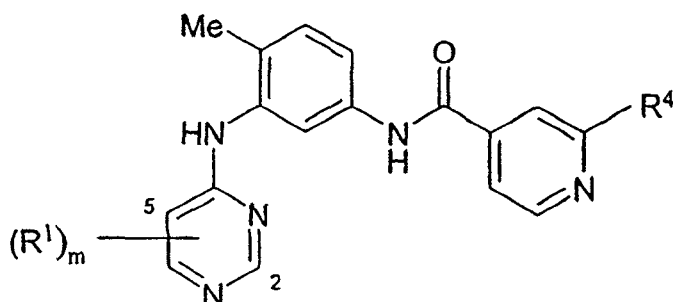
4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]-2-(N-甲基哌啶-4-基氧基)嘧啶

将 2-氯-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶 (0.13 g)、4-羟基-N-甲基哌啶 (0.087 g) 和叔丁醇钾 (1M 在叔丁醇中, 1.5 ml) 搅拌并加热至 140℃, 保持 1 小时。此混合物在水和二氯甲烷之间分配, 并将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。于是获得标题化合物固体 (0.11 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.45 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 3.5 (m, 4H), 5.7 (m, 4H), 4.77 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.9 (s, 1H), 10.24 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 504.

实施例 9

用类似于实施例 8 描述的方法, 适当的氯-取代的嘧啶与适当的醇反应, 得到下表中描述的化合物。除非另行说明, 各醇起始物或商购或由已知物通过标准方法容易地制备。

表 III



No.	(R ¹) _m	R ⁴	注
1	2-(3-二甲基氨基丙氧基)	4-吗啉基	(a)
2	2-(2-二甲基氨基丙氧基)	4-吗啉基	(b)
3	2-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基)	4-吗啉基	(c)
4	2-[2-(N-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基]	4-吗啉基	(d)
5	2-(N-异丙基吡咯烷-3-基氧基)	4-吗啉基	(e)
6	2-(N-叔丁氧基羰基哌啶-4-基氧基)	4-吗啉基	(f)
7	2-(N-甲基吡咯烷-2-基甲氧基)	4-吗啉基	(g)
8	2-(N-甲基哌啶-3-基甲氧基)	4-吗啉基	(h)
9	2-(N,N-二甲基哌嗪-2-基甲氧基)	4-吗啉基	(i)
10	2-(N-丙基哌啶-4-基氧基)	4-吗啉基	(j)

注

(a) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.74 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 4.17 (t, 2H), 6.26 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 492.

(b) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 0.91 (d, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 492.

(c) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 0.88 (s, 6H),

2.15 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.28 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.29 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 520.

(d) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.37 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.91–2.28 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.27 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 518.

(e) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 0.93 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.8 (m, 1H), 2.05–2.36 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 5.08 (m, 1H), 6.3 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 518.

(f) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.47 (s, 9H), 1.58–1.8 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 5.15 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.3 (m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 590.

用作起始物的 N-叔丁氧基羰基-4-羟基哌啶或者商购, 例如, 购自 Neosystem, F67100, Strasbourg, France, 或由如下方法制备. 将二碳酸二叔丁基酯 (53.9 g) 的二氯甲烷 (100 ml) 溶液滴加到已冷却至 0℃ 的、搅拌的 4-羟基哌啶 (25 g)、三乙胺 (50 ml) 和二氯甲烷 (250 ml) 的混合物中. 将所得混合物升温至室温并搅拌 18 小时. 将混合物蒸发并将此残余物通过色谱在硅胶上纯化, 用 2: 1 异己烷和乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂. 所得油状物在 60℃ 下真空干燥得到 N-叔丁氧基羰基-4-羟基哌啶, 为白色固体 (49.1 g); NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.39 (s, 9H), 1.55 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.76 (m, 2H).

(g) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.47–1.63 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.86 (m, 1H),

3.51 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.99 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 9.0 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 504.

(h) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 0.92 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.79 (t, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 4.03 (m, 2H), 6.27 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 518.

(i) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.09 (t, 1H), 1.81 (t, 1H), 1.98 (t, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.61 (m, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 9.0 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 533.

(j) 该反应混合物加热至 140℃, 保持 4 小时. 将混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂. 所得物质用乙醚研磨. 所得产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 0.76 (t, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 4.76 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.21 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 532.

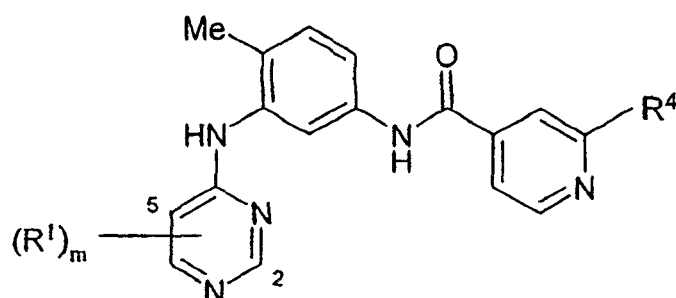
用作起始物的 4-羟基-N-丙基哌啶制备如下:

将 1-碘代丙烷 (22 ml) 在 15 分钟内滴加到搅拌的 4-羟基哌啶 (20 g) 的丙酮 (250 ml) 悬浮液中, 并将所得混合物室温下搅拌 20 小时. 将混合物蒸发并将此残余物在乙醚和 2N 氢氧化钠水溶液之间分配. 有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发得到 4-羟基-N-丙基哌啶, 为油状物 (19.6 g); NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 0.82 (t, 3H), 1.16 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.06 (t, 2H), 2.64 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 4.45 (d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 144.

实施例 10

用类似于实施例 5 描述的方法, 适当的氯代嘧啶与适当的胺反应得到下表中描述的化合物。除非另行说明, 各胺起始物或商购或由已知物通过标准方法容易地制备。

表 IV



No.	(R¹)ₘ	R⁴	注
1	2-(4-吗啉基)	4-吗啉基	(a)
2	2-(2, 6-二甲基吗啉-4-基)	4-吗啉基	(b)
3	2-(四氢-4H-1, 4-噻嗪-4-基)	4-吗啉基	(c)
4	2-(4-甲基哌嗪-1-基)	4-吗啉基	(d)
5	2-(4-异丙基哌嗪-1-基)	4-吗啉基	(e)
6	2-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)	4-吗啉基	(f)
7	2-(4-羟基哌啶-1-基)	4-吗啉基	(g)
8	2-[N-(N-甲基哌啶-4-基)氨基]	4-吗啉基	(h)
9	2-[N-甲基-N-(N-甲基哌啶-4-基)氨基]	4-吗啉基	(i)
10	2-[N-(N-乙基哌啶-3-基)氨基]	4-吗啉基	(j)
11	2-[N-(N-乙基吡咯烷-2-基甲基)氨基]	4-吗啉基	(k)
12	2-[2-(2-乙基咪唑-1-基)乙基氨基]	4-吗啉基	(l)
13	2-[2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基氨基]	4-吗啉基	(m)
14	2-(2-咪唑-1-基乙基氨基)	4-吗啉基	(n)
15	2-[3-(1, 2, 4-三唑-1-基)丙基氨基]	4-吗啉基	(o)
16	2-(3-吡咯烷-1-基丙基氨基)	4-吗啉基	(p)
17	2-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基氨基]	4-吗啉基	(q)

18	2-[2-(N-甲基吡咯烷-2-基)乙基氨基]	4-吗啉基	(r)
19	2-(3-咪唑-1-基丙基氨基)	4-吗啉基	(s)
20	2-(3-(4-吗啉基)丙基氨基)	4-吗啉基	(t)
21	2-(3-二乙基氨基丙基氨基)	4-吗啉基	(u)
22	2-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基氨基)	4-吗啉基	(v)
23	2-(3-氨基-2-羟基丙基氨基)	4-吗啉基	(w)
24	2-(4-二甲基氨基丁基氨基)	4-吗啉基	(x)
25	2-(4-咪唑-1-基丁基氨基)	4-吗啉基	(y)
26	6-[N-甲基-N-(N-甲基哌啶-4-基)氨基]	4-吗啉基	(z)
27	6-[N-(N-乙基哌啶-3-基)氨基]	4-吗啉基	(aa)
28	6-(3-咪唑-1-基丙基氨基)	4-吗啉基	(bb)
29	6-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基氨基]	4-吗啉基	(cc)
30	6-[N-甲基-N-(3-(4-吗啉基)丙基)氨基]	4-吗啉基	(dd)
31	6-(3-吡咯烷-1-基丙基氨基)	4-吗啉基	(ee)
32	6-(4-二甲基氨基丁基氨基)	4-吗啉基	(ff)
33	6-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基氨基)	4-吗啉基	(gg)
34	6-(3-二乙基氨基丙基氨基)	4-吗啉基	(hh)
35	6-(3-二甲基氨基丙基氨基)	4-吗啉基	(ii)
36	6-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基氨基]	4-吗啉基	(jj)

注

(a) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 476.

(b) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 504.

(c) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 492.

(d) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.13 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 5.92 (m, (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 5.89 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.3 (d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 517.

(j) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d₆) 0.96 (t, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 5.82 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 6.3 (s,

1H), 6.94 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.54 (m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 517.

(k) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 517.

(l) 用作起始物的 2-(2-乙基咪唑-1-基) 乙基胺公开于 Chemical Abstracts, volume 108, 文摘号 151535. 产物得到如下数据: 质谱: $M+H^+$ 528.

(m) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 518.

(n) 用作起始物的 2-咪唑-1-基乙基胺, 公开于 J. Medicinal Chemistry. 1986, 29, 523-530. 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 500.

(o) 用作起始物的 3-(1, 2, 4-三唑-1-基) 丙基胺, 公开于 J. Medicinal Chemistry, 1986, 29, 523-530. 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 515.

(p) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.59 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.3 (m, 6H), 3.19 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 5.87 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.17 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 517.

(q) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 531.

(r) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 517.

(s) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 514.

(t) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 533.

(u) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 519.

(v) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 519.

(w) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.57 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 5.86 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.17 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 479.

(x) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.57 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 5.86 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.21 (m, 1H),

7.47(m, 1H), 7.79(m, 1H), 7.85(m, 1H), 8.27(m, 1H), 8.41(s, 1H), 10.17(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 505.

(y) 用作起始物的 4-咪唑-1-基丁基胺公开于 J. Medicinal Chemistry, 1987, 30, 185-193. 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 528.

(z) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.66(m, 2H), 2.86(m, 4H), 2.12(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.83(s, 3H), 2.9(m, 2H), 3.57(m, 4H), 3.82(m, 4H), 5.79(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.89(m, 1H), 7.07(m, 1H), 7.14(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.92(m, 1H), 8.03(s, 1H), 8.3(m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 517.

(aa) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.06(m, 3H), 1.52(m, 2H), 1.72(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.28(m, 6H), 2.59(m, 1H), 3.58(m, 4H), 3.83(m, 4H), 5.58(s, 1H), 6.3(s, 1H), 6.92(m, 1H), 7.1(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.88(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.31(m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 517.

(bb) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 514.

(cc) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.61(m, 2H), 2.12(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.28(m, 5H), 3.13(m, 2H), 3.52(m, 4H), 3.72(m, 4H), 5.46(s, 1H), 6.78(m, 1H), 7.1(m, 1H), 7.19(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.74(m, 1H), 7.98(m, 1H), 8.2(m, 1H), 8.27(m, 1H), 10.25(s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 546.

(dd) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 547.

用作起始物的 N-(3-甲基氨基丙基)吗啉通过将甲胺气体通入 3-(4-吗啉基)丙基氯(3.27 g)的乙醇(30 ml)溶液中 10 分钟制备. 所得混合物放置 1 小时, 再蒸发. 残余的油状物用乙醚研磨并将所得固体真空干燥. 于是得到所需的起始物(1.58 g).

(ee) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.62(m, 6H), 2.15(s, 3H), 2.36(m, 6H), 3.14(m, 2H), 3.52(m, 4H), 3.72(m, 4H), 6.72(m, 1H), 7.08(m, 1H), 7.2(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.48(m, 1H), 7.76(m, 1H), 7.96(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.26(m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 517.

(ff) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 505.

(gg) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 519.

(hh) 产物得到下列数据: 质谱: $M+H^+$ 519.

(ii) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.56 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 5.46 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 10.24 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 491.

(jj) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.63 (t, 2H), 1.87 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.19 (t, 4H), 3.3 (t, 4H), 3.51 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 5.47 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 10.24 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 531.

实施例 11

4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]2-(哌啶-4-基氧基)嘧啶

将三氟乙酸 (5 ml) 加入到 2-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基氧基)-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶 (0.212 g) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液中, 并将所得混合物室温下搅拌 2 小时. 将混合物蒸发并将此残余物在二氯甲烷和水之间分配. 水相通过离子交换柱 (isolute SCX 柱, 得自 International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, UK), 用 99: 1 甲醇和饱和氢氧化铵水溶液的混合物作为洗脱剂. 所得产物用乙醚研磨, 于是获得标题化合物固体 (0.065 g); NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.2 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 4.85 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 9.0 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 490.

实施例 12

4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]-2-(哌嗪-1-基氧基)嘧啶三盐酸盐

将 2-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶 (0.184 g) 和氯化氢的乙酸乙酯 (20 ml) 饱和溶液的混合物室温下搅拌 2 小时。收集所得沉淀并用乙醚洗涤。于是获得标题化合物 (0.248 g); NMR 光谱: (DMSO-d_6) 2.22 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 7.2 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.2 (d, 1H), 9.5 (m, 1H), 10.5 (s, 1H), 10.75 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 475.

实施例 13

2-烯丙基氨基-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶

将 2-氯-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶 (0.2 g) 和烯丙基胺 (0.4 ml) 的混合物搅拌并加热回流 18 小时。将混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用 9:1 二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂。于是获得标题化合物固体 (0.135 g); NMR 光谱: (DMSO-d_6) 2.17 (s, 3H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.85 (m, 2H), 6.57 (br m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.87 (br m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.18 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 446.

实施例 14

2-(N-烯丙基-N-甲基氨基)-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶

将 2-氯-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶 (0.2 g) 和 N-烯丙基-N-甲基胺 (0.25 ml) 的混合物搅拌并加热至 75℃, 保持 3 小时。此混合物冷却至室温并通过柱色谱在硅胶上纯化, 用 9:1 二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂。所得油状物用异己烷和乙醚的混合物乙醚。于是获得标题化合物固体 (0.055 g); NMR 光谱: (DMSO-d_6) 2.17 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 4.1 (d, 2H), 5.04 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.07 (m,

1H), 7.17 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.17 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 460.

实施例 15

2-异丙基氨基-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶

将 2-氯-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶 (0.2 g) 和异丙基胺 (5 ml) 的混合物在密封的试管中加热至 100℃, 保持 24 小时。将混合物蒸发并将此残余物在二氯甲烷和水之间分配。有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。所得固体用叔丁基甲基醚重结晶得到标题化合物 (0.145 g); NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.04 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.5 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.2 (br m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.87 (br m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.18 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 448.

实施例 16

2-氨基-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶

将 2-烯丙基氨基-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶 (0.151 g)、甲磺酸 (0.1 ml) 和 30% 钨碳 (0.034 g) 在 DMA (1 ml) 中的混合物搅拌并加热至 140℃, 保持 24 小时。此混合物冷却至室温并过滤。将二氯甲烷和异己烷的混合物加入到此滤液中。分离所得沉淀, 并通过柱色谱在硅胶上纯化, 用 89: 10: 1 二氯甲烷、甲醇和饱和氢氧化铵水溶液的混合物作为洗脱剂。于是获得标题化合物固体 (0.01 g); NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.16 (s, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.7 (m, 4H), 4.78 (br m, 4H), 5.98 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.17 (m, 1H); 质谱: $M+H^+$ 406.

实施例 17

2-(3-二甲基氨基-2-羟基丙基氨基)-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉

基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶

将甲醛(40%水溶液, 0.2 ml)加入到 2-(3-氨基-2-羟基丙基氨基)-4-[2-甲基-5-(2-(4-吗啉基)吡啶-4-基羰基氨基)苯氨基]嘧啶(0.1 g)和氰基硼氢化钠(0.04 g)在 3: 1 乙醇和水的混合物(16 ml)的悬浮液中。加入乙酸(0.5 ml)使 pH 约为 4。将此混合物室温下搅拌 3 小时。蒸发乙醇并将饱和碳酸氢钠水溶液加入到此残余物中使 pH 为 8。此混合物在二氯甲烷和水之间分配。有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发得到标题化合物固体(0.073 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.11(s, 3H), 2.16(s, 3H), 3.11(m, 2H), 3.52(m, 4H), 3.7(m, 4H), 5.86(m, 1H), 6.24(m, 1H), 7.08(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.88(m, 1H), 8.26(m, 1H), 8.21(s, 1H), 10.19(s, 1H); 质谱: M+H⁺ 507.

实施例 18

4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-羟基嘧啶

将 2-氟-4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶(0.1 g)和甲酸(1.0 ml)的混合物搅拌并加热至 65℃, 保持 16 小时。此混合物冷却至室温并倒入到稀氢氧化铵水溶液中。分离所得沉淀并用无水乙醚洗涤。于是获得标题化合物(0.09 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.14(s, 3H), 3.2(m, 4H), 3.73(m, 4H), 5.70(br m, 1H), 6.95(m, 1H), 7.09(m, 1H), 7.19(m, 1H), 7.25(s, 1H), 7.4(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.68(m, 1H), 10.14(s, 1H), 10.5(broad s, 1H); 质谱: M+H⁺ 424.

实施例 19

4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(2-呋喃基甲氧基)嘧啶

将 2-氟-4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶(0.18 g)、约 1 当量的 2-呋喃基甲醇(0.043 g)和叔丁醇钾(1M 在叔丁醇中, 0.88 ml)的混合物搅拌并加热至 100℃, 保持 2 小时。此混合物在二氯甲烷和水之间分配并将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠

干燥并蒸发。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化，用极性渐增的二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂，接着用极性渐增的含1%氢氧化铵水溶液的二氯甲烷和甲醇的混合物。于是获得标题化合物固体(0.17 g)；NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.17 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 6.29 (d, 1H), 6.42 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.14 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 504.

实施例 20

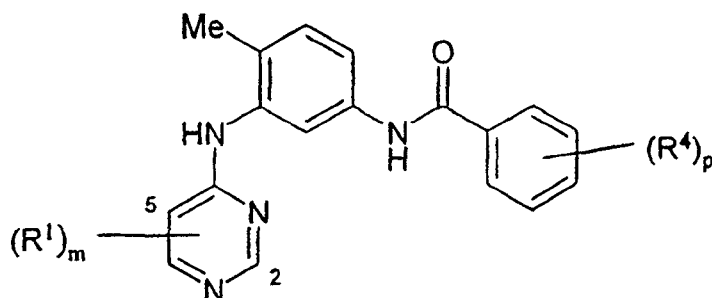
2-(3-呋喃基甲氧基)-4-{5-[3-(3-呋喃基甲氧基)-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基]-2-甲基苯氨基}嘧啶

将 2-氯-4-[5-(3-氯-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶(0.18 g)、约 2.5 当量的 3-呋喃基甲醇(0.098 g)和叔丁醇钾(1M 在叔丁醇中, 2.0 ml)搅拌并加热至 140℃, 保持 2 小时。此混合物在二氯甲烷和水之间分配并将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂, 接着用极性渐增的含 1% 氢氧化铵水溶液的二氯甲烷和甲醇的混合物。于是获得标题化合物固体(0.08 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H), 3.16 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 9.0 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 582.

实施例 21

除非另行说明, 如果适当用类似于实施例 19 或实施例 20 的方法, 适当的氯取代的嘧啶与约 1 个当量的或 2.5 当量的适当的醇反应, 得到下表中描述的化合物。除非另行说明, 各醇起始物是商购的或由已知物通过标准方法容易地制备。

表 V



No.	(R ¹) _m	(R ⁴) _p	注
1	2-(2-吡啶基甲氧基)	3-(4-吗啉基)-5-(2-吡啶基甲氧基)	(a)
2	2-(3-吡啶基甲氧基)	3-(4-吗啉基)-5-(3-吡啶基甲氧基)	(b)
3	2-(6-甲基吡啶-2-基甲氧基)	3-(6-甲基吡啶-2-基甲氧基)-5-(4-吗啉基)	(c)
4	2-(4-吡啶基甲氧基)	3-氟-5-(4-吗啉基)	(d)
5	2-(2-吡啶基甲氧基)	3-氟-5-(4-吗啉基)	(e)
6	2-(3-吡啶基甲氧基)	3-氟-5-(4-吗啉基)	(f)
7	2-(6-甲基吡啶-2-基甲氧基)	3-氟-5-(4-吗啉基)	(g)
8	2-(5-氟-1-甲基咪唑-2-基甲氧基)	3-氟-5-(4-吗啉基)	(h)
9	2-(1-甲基咪唑-2-基甲氧基)	3-氟-5-(4-吗啉基)	(i)
10	2-(2-噻唑基甲氧基)	3-氟-5-(4-吗啉基)	(j)
11	2-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基)	3-氟-5-(4-吗啉基)	(k)
12	2-(N-甲基哌啶-4-基氧基)	3-氟-5-(4-吗啉基)	(l)
13	2-(N-甲基哌啶-4-基氧基)	3-(N-甲基哌啶-4-基氧基)-5-(4-吗啉基)	(l)
14	2-(N-丙基哌啶-4-基氧基)	3-(4-吗啉基)	(m)

注

(a) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (CDCl_3) 1.77 (s, 3H), 3.13 (m, 4H), 3.8 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 8.11 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.06 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 604.

(b) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (CDCl_3) 2.16 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.3 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 604.

(c) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d_6) 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 632.

用作起始物的 6-甲基吡啶-2-基甲醇可以用 Heterocycles, 1986, 24, 2169-2172 中描述的方法制备.

(d) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d_6) 2.13 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 6.3 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.49 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.48 (m, 2H), 9.05 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 515.

(e) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d_6) 2.15 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 6.29 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 515.

(f) 产物得到下列数据: NMR 光谱: (DMSO-d_6) 2.15 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 5.3 (s, 2H), 6.3 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.75 (d, 1H),

7.89 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 515.

(g) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.15 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 529.

(h) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.17 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.15 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 552.

用作起始物的 5-氯-1-甲基咪唑-2-基甲醇可以用 J. Chem. Soc., 1927, 3132 中描述的方法制备.

(i) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.18 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.02 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 518.

用作起始物的 1-甲基咪唑-2-基甲醇可以用 J. Chem. Soc., 1927, 3135 中描述的方法制备.

(j) 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.16 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 5.56 (s, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 521.

用作起始物的 2-噻唑基甲醇可以用 J. Org. Chem., 1995, 60, 4749 中描述的方法获得.

(k) 用类似于实施例 20 描述的方法, 但是加入 2.5 当量的 3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙醇, 且反应温度为 140℃, 只是 2-氯基团被替换. 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 0.86 (s, 6H), 2.13 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.21 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 3.73 (s, 4H),

3.98 (s, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 537.

(1) 用类似于实施例 20 的方法, 但是加入 4 当量的 4-羟基-N-甲基哌啶, 且反应温度为 140℃, 保持 7 小时, 3-氟基团只是部分被替换. 该反应混合物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂, 接着用极性渐增的含 1 % 氢氧化铵水溶液的二氯甲烷和甲醇的混合物. 于是依次获得了化合物 No. 12; NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.57 (m, 2H), 1.82-2.06 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 3.17 (m, 1H) 3.21 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 4.77 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 10.11 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 521; 和

化合物 No. 13; NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 1.62 (m, 4H), 1.83-2.22 (m, 8H), 2.05 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.54 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 4.22 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 10.0 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 615.

(m) 使用类似于实施例 20 的方法, 用 2.5 当量的 4-羟基-N-丙基哌啶, 且反应温度为 140℃. 产物得到下列数据: NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 0.76 (t, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 4.76 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 531.

实施例 22

4-[2-甲基-5-(3-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)苯氨基]-2-[2-(N-甲基吡咯烷-2-基)乙基氨基]嘧啶

将 2-氟-4-[2-甲基-5-(3-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)苯氨基]嘧啶 (0.64 g)、2-(N-甲基吡咯烷-2-基)乙基胺 (0.44 ml)、N,N-二-异丙基乙基胺 (0.52 ml) 和正丁醇 (7 ml) 的混合物搅拌并加热至 100℃, 保

持 18 小时。将混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂, 接着用极性渐增的含 1 % 氢氧化铵水溶液的二氯甲烷和甲醇的混合物。于是获得标题化合物固体 (0.33 g); NMR 光谱: (DMSO-d_6) 1.44 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.31 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 3.17 (m, 5H), 3.74 (m, 4H), 5.88 (d, 1H), 6.5 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 516.

实施例 23

4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(4-吗啉基)嘧啶

将 4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-甲基噻基嘧啶 (0.228 g) 和吗啉 (1 ml) 的混合物搅拌并加热至 150℃, 保持 10 天。将该反应混合物冷却至室温并倒入水 (10 ml) 中。过滤收集所得沉淀并在 60℃ 烘箱中真空干燥 16 小时。于是获得标题化合物 (0.175 g); NMR 光谱: (DMSO-d_6) 2.18 (s, 3H), 3.21 (m, 4H), 3.59 (m, 8H), 3.74 (m, 4H), 5.98 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 493.

实施例 24

2-氟-4-[5-(4-二苯并呋喃基羰基氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶

将 N-(3-氨基-4-甲基苯基)二苯并呋喃-4-甲酰胺 (1.5 g)、2,4-二氟嘧啶 (1.4 g)、N,N-二-异丙基乙基胺 (2.9 ml) 和正丁醇 (70 ml) 的混合物搅拌并加热至 120℃, 保持 76 小时。将混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的异己烷和乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂。所得物质用乙酸乙酯研磨。于是获得标题化合物 (0.83 g); NMR 光谱: (DMSO-d_6) 2.17 (s, 3H), 6.53 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.43-7.65 (m, 4H), 7.79 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.42 (s, 1H); 质谱: $\text{M}+\text{H}^+$ 429 和 431.

用作起始物的 N-(3-氨基-4-甲基苯基)二苯并呋喃-4-甲酰胺制备如下:

将二苯并呋喃-4-羧基氯[22.5 g; 用二苯并呋喃-4-甲酸(J. Chem. Soc. Perkin I, 1998, 457-465)和草酰氯用常规方法反应制备]的二氯甲烷(150 ml)溶液滴加到搅拌的、已冷却至 0℃的 4-甲基-3-硝基苯胺(13.5 g)、三乙胺(24.8 ml)和二氯甲烷(40 ml)的混合物中。将所得混合物室温下搅拌 18 小时。将混合物蒸发并将此残余物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液中分配。将有机相用硫酸镁干燥并蒸发。残余物用异己烷研磨,分离所得固体并在 65℃下真空干燥 18 小时。于是得到 N-(4-甲基-3-硝基苯基)二苯并呋喃-4-甲酰胺(30.6 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.5 (s, 3H), 7.54 (m, 4H), 7.81 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 9.79 (m, 1H); 质谱: M+H⁺ 347.

将 N-(4-甲基-3-硝基苯基)二苯并呋喃-4-甲酰胺(23.7 g)、10% 钨碳催化剂(2.5 g)和甲醇(1 L)的混合物在常压的氢气中搅拌 21 小时。加入二氯甲烷(500 ml), 并将该反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液蒸发并将此残余物在异己烷和乙酸乙酯的混合物中搅拌 30 分钟。分离所得固体, 用乙醚洗涤并在 65℃下真空干燥 18 小时。于是得到 N-(3-氨基-4-甲基苯基)二苯并呋喃-4-甲酰胺(31.1 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.05 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 6.89 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.82 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 10.05 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 317.

实施例 25

4-[5-(4-二苯并呋喃基羧基氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(N-甲基哌啶-4-基氧基)嘧啶

用类似于实施例 8 描述的方法, 2-氯 4-[5-(4-二苯并呋喃基羧基氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶与 4-羟基-N-甲基哌啶反应。将该反应混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂, 接着用极性渐增的含 1% 氢氧化铵水溶液的二氯甲烷和甲醇的混合物。于是获得标题化合物; NMR 光谱: (DMSO-d₆) 1.56 (m, 2H), 1.84-2.1 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 2.17 (s,

3H), 2.53 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.387.58 (m, 4H), 7.77 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.28 (d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 507.

实施例 26

4-[5-(4-二苯并呋喃基羰基氨基)-2-甲基苯氨基]-2-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙氧基)嘧啶

用类似于实施例 8 描述的方法, 2-氯 4-[5-(4-二苯并呋喃基羰基氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶与 3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙醇反应。将该反应混合物蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂, 接着用极性渐增的含 1% 氢氧化铵水溶液的二氯甲烷和甲醇的混合物。于是获得标题化合物; NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 0.85 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.18 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.4-7.58 (m, 4H), 7.78 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.2 (d, 1H), 8.31 (d, 1H); 质谱: $M+H^+$ 524.

实施例 27

4-[5-(4-二苯并呋喃基羰基氨基)-2-甲基苯氨基]-2-甲氧基嘧啶

将 2-氯-4-[5-(4-二苯并呋喃基羰基氨基)-2-甲基苯氨基]嘧啶 (0.1 g)、甲醇 (2 ml) 和 2M 氯化氢的乙醚溶液 (0.5 ml) 的混合物搅拌并加热至 70℃, 保持 24 小时。该反应蒸发并将此残余物通过柱色谱在硅胶上纯化, 用 9: 1 二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂。于是获得标题化合物固体 (0.025 g); NMR 光谱: ($DMSO-d_6$) 2.26 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.36 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.46-7.7 (m, 4H), 7.87 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.46 (s, 1H); 质谱: $M+H^+$ 425.

实施例 28

4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-甲基磺酰基嘧啶

将 4-[5-(3-氟-5-(4-吗啉基)苯甲酰氨基)-2-甲基苯氨基]-2-甲基噻啉(0.4 g)、过氧化氢(0.2 ml)、钨酸钠二水合物(0.002 g)在 DMA (2 ml) 中的混合物搅拌并加热至 95℃, 保持 18 小时。加入第二批过氧化氢(0.05 ml)和钨酸钠二水合物(0.001 g), 并此混合物加热至 95℃, 再保持 4 小时。加入水(15 ml)并分离所得沉淀, 依次用水和乙醚洗涤。所得固体通过柱色谱在硅胶上纯化, 用极性渐增的二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂。于是获得标题化合物(0.26 g); NMR 光谱: (DMSO-d₆) 2.17 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 6.71 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 10.18 (s, 1H); 质谱: M+H⁺ 486.

实施例 29

药物组合物

下面举例说明了本文中定义的、本发明的给人治疗或预防用的代表性药物剂型(活性组分称为“化合物 X”):

(a) 片剂 I	mg/片
化合物 X.....	100
乳糖 Ph. Eur.....	182.75
交联羧甲基纤维素钠.....	12.0
玉米淀粉糊(5% w/v 糊).....	2.25
硬脂酸镁.....	3.0

(b) 片剂 II	mg/片
化合物 X.....	50
乳糖 Ph. Eur.....	223.75
交联羧甲基纤维素钠.....	6.0
玉米淀粉.....	15.0
聚乙烯吡咯烷酮(5% w/v 糊).....	2.25
硬脂酸镁.....	3.0

(c) 片剂 III	mg/片
化合物 X.....	1.0
乳糖 Ph. Eur.....	93.25
交联羧甲基纤维素钠.....	4.0
玉米淀粉糊 (5% w/v 糊).....	0.75
硬脂酸镁.....	1.0

(d) 胶囊	mg/胶囊
化合物 X.....	10
乳糖 Ph. Eur.....	488.5
镁盐.....	1.5

(e) 注射剂 I	(50 mg/ml)
化合物 X.....	5.0% w/v
1 M 氢氧化钠溶液.....	15.0% v/v
0.1 M 盐酸 (调节 pH 为 7.6)	
聚乙二醇 400.....	4.5% w/v
注射用水至 100%	

(f) 注射剂 II	(10 mg/ml)
化合物 X.....	1.0% w/v
磷酸钠 BP.....	3.6% w/v
0.1 M 氢氧化钠溶液.....	15.0% v/v
注射用水加至 100%	

(g) 注射剂 III	(1 mg/ml, 缓冲至 pH6)
化合物 X.....	0.1% w/v
磷酸钠 BP.....	2.26% w/v
枸橼酸.....	0.38% w/v
聚乙二醇 400.....	3.5% w/v
注射用水加至 100%	

(h) 气雾剂 I	mg/ml
化合物 X.....	10.0
脱水山梨醇三油酸酯.....	13.5
三氯氟甲烷.....	910.0
二氯二氟甲烷.....	490.0

(i) 气雾剂 II	mg/ml
化合物 X.....	0.2
脱水山梨醇三油酸酯.....	0.27
三氯氟甲烷.....	70.0
二氯二氟甲烷.....	280.0
二氯四氟乙烷.....	1094.0

(j) 气雾剂 III	mg/ml
化合物 X.....	2.5
脱水山梨醇三油酸酯.....	3.38
三氯氟甲烷.....	67.5
二氯二氟甲烷.....	1086.0
二氯四氟乙烷.....	191.6

(k) 气雾剂 IV	mg/ml
化合物 X.....	2.5
豆磷脂.....	2.7
三氯氟甲烷.....	67.5
二氯二氟甲烷.....	1086.0
二氯四氟乙烷.....	191.6

(l) 软膏	ml
化合物 X.....	40 mg
乙醇.....	300 μ l
水.....	300 μ l
1-十一烷基氮杂环庚-2-酮.....	50 μ l

丙二醇.....至 1 ml

注:

上述制剂可以通过药学领域熟知的常规方法制备。片剂(a)-(c)可以通过常规肠溶包衣,例如,用邻苯二甲酸乙酸纤维素包衣。气雾剂(h)-(k)可以与标准的计量剂量的气雾剂分配器结合使用,且助悬剂脱水山梨醇三油酸酯和豆磷脂可以被其它助悬剂如脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇倍半油酸酯、吐温 80、聚甘油油酸酯或油酸代替。