

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99816278.7

C07D 239/48 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 239/50 (2006.01)  
A61K 31/505 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 11 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1285580C

[22] 申请日 1999.12.20 [21] 申请号 99816278.7

[30] 优先权

[32] 1998.12.24 [33] GB [31] 9828511.7

[86] 国际申请 PCT/GB1999/004325 1999.12.20

[87] 国际公布 WO2000/039101 英 2000.7.6

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.20

[71] 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 R·H·布拉德博里

G·A·布雷奥尔特

P·J·朱斯博里 J·E·佩斯

审查员 王青华

[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

权利要求书 11 页 说明书 127 页

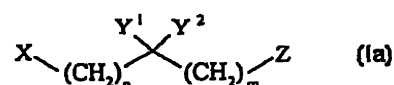
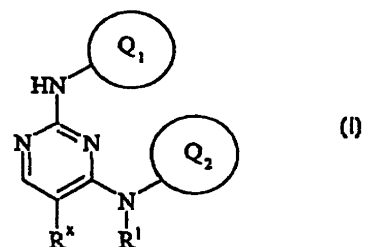
[54] 发明名称

嘧啶化合物

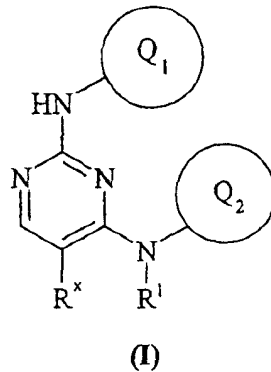
[57] 摘要

式(I)的嘧啶衍生物: 其中 R<sup>1</sup> 是如本文中所定义的任取代基; R<sup>x</sup> 选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、巯基、羧基、氨磺酰、甲酰胺基、脲基或氨基甲酰基或如本文中所定义的式(Ib)的基团:

A-B-C-; Q<sub>1</sub> 和 Q<sub>2</sub> 独立选自芳基、5-或6-元单环部分; 和9-或10-元双环杂环部分; 并且 Q<sub>1</sub> 和 Q<sub>2</sub> 之一或两个在任何合适的碳原子上带有一个如本文中所定义的式(Ia)的取代基; 和 Q<sub>1</sub> 和 Q<sub>2</sub> 任选另外被取代; 或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯; 用作抗癌药; 并介绍它们的制备方法和含有它们的药用组合物。



## 1. 一种式(I)的嘧啶衍生物:

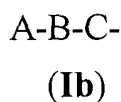


## 5 其中:

**R<sup>1</sup>**选自氢, 由一个或两个独立选自以下的取代基任选取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基: 卤素、氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基、羟基、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基、氨基甲酰基、-NHCOC<sub>1-4</sub> 烷基、三氟代甲基、苯硫基、苯氧基、吡啶基、吗啉基, 苄基, 2-苯基乙基, 由多  
10 至三个卤素取代基或由一个三氟代甲基取代基或一个苯基取代基任选取代的 C<sub>3-5</sub> 链烯基, N-苯二酰亚氨基-C<sub>1-4</sub> 烷基, 由一个苯基取代基任选取代的 C<sub>3-5</sub> 链炔基和 C<sub>3-6</sub> 环烷基-C<sub>1-6</sub> 烷基;

其中在 **R<sup>1</sup>** 中任何苯基或苄基由多至三个独立选自以下的取代基任选取代: 卤素, 羟基, 硝基, 氨基, C<sub>1-3</sub> 烷基氨基, 二-(C<sub>1-3</sub> 烷基)氨基, 15 氰基, 三氟代甲基, 由一个或二个独立选自卤素、氰基、氨基、C<sub>1-3</sub> 烷基氨基、二-(C<sub>1-3</sub> 烷基)氨基、羟基和三氟代甲基的取代基任选取代的 C<sub>1-3</sub> 烷基, 由多至三个卤素取代基或由一个三氟代甲基取代基任选取代的 C<sub>3-5</sub> 链烯基, C<sub>3-5</sub> 链炔基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, 巯基, C<sub>1-3</sub> 烷硫基, 羧基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基羰基;

20 **R<sup>x</sup>**选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、巯基、羧基、氨磺酰、甲酰胺基、脲基或氨基甲酰基或式(Ib)的基团:



其中

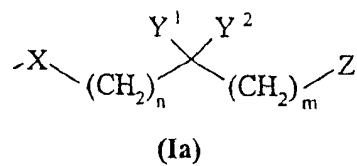
**A** 是 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>2-6</sub> 链烯基, C<sub>2-6</sub> 链炔基, C<sub>3-8</sub> 环烷基, 苯基, 包含 5 或 6 个原子的单环或者包含 9 或 10 个原子的双环, 所述环原子中至少一个选自氮、硫或氧, 或者包含 5 或 6 个原子的芳族单环或者包含 9 或 10 个碳原子的芳族双环, 至少一个环原子选自氮、硫或氧, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 链烯基和 C<sub>3-6</sub> 链炔基由一个或多个选自以下的取代基任选取代: 卤素、硝基、氰基、氨基、羟基、巯基、羧基、甲酰胺基、脲基、C<sub>1-3</sub> 烷基氨基、二-(C<sub>1-3</sub> 烷基)氨基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、三氟代甲基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、苯基、包含 5 或 6 个原子的单环或者包含 9 或 10 个原子的双环, 所述环原子中至少一个选自氮、硫或氧, 或者包含 5 或 6 个原子的芳族单环或包含 9 或 10 个碳原子的芳族双环, 至少一个环原子选自氮、硫或氧; 其中任何苯基、C<sub>3-8</sub> 环烷基或环可由一个或多个以下的取代基任选取代: 卤素、硝基、氰基、羟基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、甲酰胺基、脲基、  
15 氨磺酰、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 链烷酰基、C<sub>1-4</sub> 链烷酰基氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基、C<sub>1-4</sub> 链烷酰基氨基、N-C<sub>1-4</sub> 烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基甲酰基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、C<sub>1-4</sub> 烷基亚磺酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰基和 C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基;

**B** 是 -O-、-S-、-C(O)-、-NH-、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)-、-C(O)NH-、-C(O)N(C<sub>1-4</sub> 烷基)-、-NHC(O)-、-N(C<sub>1-4</sub> 烷基)C(O)- 或 **B** 是直接键;

**C** 是 C<sub>1-4</sub> 亚烷基或直接键;

**Q**<sub>1</sub> 和 **Q**<sub>2</sub> 独立选自包含 5 或 6 个原子的单环或者包含 9 或 10 个原子的双环; 5-或 6-元单环部分, 该部分通过环上的碳原子连接并含有 1-3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子; 和 9-或 10-元双环杂环部分, 该部分通过环上的碳原子连接并含有一个或两个氮杂原子和任选含有另外  
25 一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子;

并且 **Q**<sub>1</sub> 和 **Q**<sub>2</sub> 之一或两者在任何合适的碳原子上带有一个式(Ia)的取代基和 **Q**<sub>2</sub> 可以在任何合适的碳原子上任选带有式(Ia)的其它取代基:



条件是当存在于 Q<sub>1</sub> 中时, 式(Ia)的取代基不与-NH-键相邻;

其中:

X 是 -CH<sub>2</sub>-、-O-、-NH-、-NR<sup>y</sup>-或-S-, 其中 R<sup>y</sup> 是 C<sub>1-4</sub> 烷基, 该烷基由一个选自卤素、氨基、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基或羟基的取代基任选取代;

Y<sup>1</sup> 是 H、C<sub>1-4</sub> 烷基或如对 Z 所定义;

Y<sup>2</sup> 是 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基;

Z 是 R<sup>a</sup>O-、R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>N-、R<sup>d</sup>S-、R<sup>e</sup>R<sup>f</sup>NNR<sup>g</sup>-、包含 5 或 6 个原子的芳族单环或者包含 9 或 10 原子的芳族双环, 环原子中至少一个选自氮和任选还包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子; 或包含 5 或 6 个原子的单环或者包含 9 或 10 个原子的双环, 所述环原子中至少一个选自氮, 且任选还包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子; 其中所述环在环上的碳原子或环上的氮原子上由 C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 链烷酰基任选取代; 其中 R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup> 和 R<sup>g</sup> 独立选自氢、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>3-8</sub> 环烷基和其中所述 C<sub>1-4</sub> 烷基和 C<sub>2-4</sub> 链烯基由一个或多个苯基任选取代;

n 是 1、2 或 3;

m 是 1、2 或 3;

并且 Q<sub>1</sub> 可以在任何合适的碳原子上任选带有多至四个独立选自以下的取代基: 卤素、硫代、硝基、羧基、氰基、由多至三个卤素取代基或由一个三氟代甲基取代基任选取代的 C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>1-5</sub> 链烷酰基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基-C<sub>1-3</sub> 烷基、氟代-C<sub>1-4</sub> 烷基、氨基-C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基-C<sub>1-3</sub> 烷基、二-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基-C<sub>1-3</sub> 烷基、氰基-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烷酰基氧基-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基-C<sub>1-3</sub> 烷基、羧基-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基-C<sub>1-4</sub> 烷基、氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub> 烷基、N-C<sub>1-</sub>

4 烷基氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷基、*N,N*-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷基、  
 吡咯烷-1-基-C<sub>1-3</sub>烷基、哌啶子基-C<sub>1-3</sub>烷基、哌嗪-1-基-C<sub>1-3</sub>烷基、吗啉  
 基-C<sub>1-3</sub>烷基、硫代吗啉基-C<sub>1-3</sub>烷基、咪唑-1-基-C<sub>1-3</sub>烷基、哌嗪-1-基、  
 吗啉基、硫代吗啉基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基亚硫酸基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰  
 5 基、羟基 C<sub>2-4</sub>烷基硫基、羟基 C<sub>2-4</sub>烷基亚硫酸基、羟基 C<sub>2-4</sub>烷基磺酰基、  
 脲基、*N'*-(C<sub>1-4</sub>烷基)脲基、*N',N'*-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)脲基、*N'*-(C<sub>1-4</sub>烷基)-*N*-  
 (C<sub>1-4</sub>烷基)脲基、*N',N'*-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-*N*-(C<sub>1-4</sub>烷基)脲基、氨基甲酰基、  
*N*-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基甲酰基、*N,N*-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基甲酰基、氨基、C<sub>1-4</sub>  
 10 烷基氨基、二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基、C<sub>2-4</sub>链烷酰基氨基、氨磺酰、*N*-(C<sub>1-4</sub>烷  
 基)氨磺酰、*N,N*-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨磺酰；

并且也独立，或在合适时除了以上取代基外，Q<sub>1</sub>在任何合适的碳原子  
 上可任选带有多至两个独立选自以下的另外的取代基：C<sub>3-8</sub>环烷基、苯  
 基-C<sub>1-4</sub>烷基、苯基 C<sub>1-4</sub>烷氧基、苯硫基、苯基、萘基、苯甲酰基、苯  
 15 并咪唑-2-基、苯氧基和 5-或 6-元芳族杂环，该杂环通过环上的碳原子  
 连接并含有 1-3 个独立选自氧、硫和氮的杂原子；其中所述萘基、苯  
 基、苯甲酰基、苯氧基、5-或 6-元芳族杂环取代基和在所述的苯基-C<sub>1-4</sub>  
 烷基、苯硫基和苯基-C<sub>1-4</sub>烷氧基取代基中的苯基可以任选带有多至五  
 个独立选自卤素、C<sub>1-4</sub>烷基和 C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基；

并且 Q<sub>2</sub>可以在任何合适的碳原子上任选带有多至四个独立选自以下  
 20 的取代基：卤素、羟基、硫代、硝基、羧基、氰基、由多至三个卤素  
 取代基或一个三氟代甲基取代基任选取代的 C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、  
 C<sub>1-5</sub>链烷酰基、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基、羟基-C<sub>1-3</sub>烷基、氟代-C<sub>1-4</sub>  
 烷基、氨基-C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基-C<sub>1-3</sub>烷基、二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基-C<sub>1-  
 3</sub>烷基、氰基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烷酰基氧基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基-C<sub>1-3</sub>  
 25 烷基、羧基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基-C<sub>1-4</sub>烷基、氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷  
 基、*N*-C<sub>1-4</sub>烷基氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷基、*N,N*-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-氨基甲酰基-  
 C<sub>1-4</sub>烷基、吡咯烷-1-基-C<sub>1-3</sub>烷基、哌啶子基-C<sub>1-3</sub>烷基、哌嗪-1-基-C<sub>1-3</sub>  
 烷基、吗啉基-C<sub>1-3</sub>烷基、硫代吗啉基-C<sub>1-3</sub>烷基、咪唑-1-基-C<sub>1-3</sub>烷基、

- 哌嗪-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、氰基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、N-C<sub>1-4</sub>烷基氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、N,N-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、2-氨基乙氧基、2-C<sub>1-4</sub>烷基氨基乙氧基、2-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基乙氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代-C<sub>1-4</sub>烷氧基、2-羟基乙氧基、C<sub>2-4</sub>链烷酰基氧基-C<sub>2-4</sub>烷氧基、2-C<sub>1-4</sub>烷氧基乙氧基、羧基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、2-吡咯烷-1-基-乙氧基、2-哌啶子基-乙氧基、2-哌嗪-1-基-乙氧基、2-吗啉基-乙氧基、2-硫代吗啉基-乙氧基、2-咪唑-1-基-乙氧基、C<sub>3-5</sub>链烯基氧基、C<sub>3-5</sub>链炔基氧基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷基亚硫酸基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、羟基 C<sub>2-4</sub>烷硫基、羟基 C<sub>2-4</sub>烷基亚硫酸基、羟基 C<sub>2-4</sub>烷基磺酰基、脲基、N<sup>o</sup>-(C<sub>1-4</sub>烷基)脲基、N<sup>o</sup>N<sup>o</sup>-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)脲基、N<sup>o</sup>-(C<sub>1-4</sub>烷基)-N-(C<sub>1-4</sub>烷基)脲基、N<sup>o</sup>N<sup>o</sup>-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-N-(C<sub>1-4</sub>烷基)脲基、氨基甲酰基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基甲酰基、N,N-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基甲酰基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基、C<sub>2-4</sub>链烷酰基氨基、氨磺酰、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨磺酰、N,N-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨磺酰，
- 15 并且也独立，或当合适时除了以上任选的取代基外，Q<sub>2</sub>在任何合适的碳原子上可任选带有多至两个独立选自以下的另外的取代基：C<sub>3-8</sub>环烷基、苯基-C<sub>1-4</sub>烷基、苯基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、苯硫基、苯基、萘基、苯甲酰基、苯氧基、苯并咪唑-2-基和5-或6-元芳族杂环，其通过环上的碳原子连接并含有1-3个独立选自氧、硫和氮的杂原子；其中所述萘基、
- 20 苯基、苯甲酰基、苯氧基、5-或6-元芳族杂环取代基和在所述苯基-C<sub>1-4</sub>烷基、苯硫基和苯基-C<sub>1-4</sub>烷氧基取代基中的苯基可以任选带有一个或两个独立选自卤素、C<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基；或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1的嘧啶衍生物，其中R<sup>1</sup>是氢、甲基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH=CHBr、-CH<sub>2</sub>CH=CHPh；或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1或2的嘧啶衍生物，其中R<sup>x</sup>选自氟、氯、溴、硝基、氨基、氰基、羧基、甲基、甲氧基、乙氧基、乙氧基甲基、乙

烯基、烯丙氧基甲基、羟基甲基、2-羟基乙氧基甲基、4-羟基丁氧基甲基、二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、脲基甲基、甲酰胺基甲基、甲基氨基甲基、异丙基氨基羰基、苯基、苄基、苯乙基、苯甲酰基氨基、4-苯基丁酰基、由氟任选取代的2-苯基乙烯基、苄基氧基甲基、  
5 环己基氧基甲基、3-环戊基丙酰基、吗啉基、咪喃基、咪唑基甲基、由甲基任选取代的异噁唑基氧基甲基、喹啉基氨基甲基、苯并噻吩基氨基甲基、吡唑基氨基甲基、异噁唑基氨基甲基、噻唑基硫代甲基和四唑基硫代甲基；或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1-3中任一项的嘧啶衍生物，其中Q<sub>1</sub>和Q<sub>2</sub>选自  
10 苯基、吡啶基、茚满基、吲唑基、吲哚基、喹啉基、吡唑基或噻唑基；或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1-4中任一项的嘧啶衍生物，其中式(Ia)的取代基是3-氨基-2-羟基丙氧基、3-甲基氨基-2-羟基丙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基、3-乙基氨基-2-羟基丙氧基、3-  
15 二乙基氨基丙氧基、3-异丙基氨基丙氧基、3-异丙基氨基-2-羟基丙氧基、3-异丙基氨基-2-羟基-2-甲基丙氧基、3-异丁基氨基-2-羟基丙氧基、3-叔-丁基氨基-2-羟基丙氧基、3-乙氧基-2-羟基丙氧基、3-(N-异丙基-N-苄基氨基)-2-羟基丙氧基、3-(N-烯丙基-N-甲基氨基)-2-羟基丙氧基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-羟基丙氧基、3-(4-  
20 乙酰基哌嗪-1-基)-2-羟基丙氧基、3-吗啉基丙氧基、3-吗啉基-2-羟基丙氧基、3-环戊基氨基-2-羟基丙氧基、3-吡咯烷-1-基-2-羟基丙氧基、3-咪唑-1-基丙氧基、3-(N',N'-二甲基胍基)-2-羟基丙氧基、3-N',N'-二甲基氨基丙基氨基、3-N',N'-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基氨基、3-N',N'-二甲基氨基-2-羟基-N-甲基丙基氨基、3-N'-异丙基氨基丙基氨基或3-  
25 咪唑-1-基丙基氨基；或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1-5中任一项的嘧啶衍生物，其中Q<sub>2</sub>任选由以下取代基取代：卤素、羟基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、羟基-C<sub>1-3</sub>烷基、氟代-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基-C<sub>1-3</sub>烷基、吗啉基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、2-吗啉基-乙氧

基、2-咪唑-1-基-乙氧基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、氨基甲酰基、氨基、C<sub>2-4</sub> 链烷酰基氨基、氨磺酰、苯基-C<sub>1-4</sub> 烷基、苯基-C<sub>1-4</sub> 烷氧基、苯基和苯氧基；或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项的嘧啶衍生物，其中 Q<sub>1</sub> 任选由卤素取代；或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项的嘧啶衍生物，其中式(Ia)的取代基在 Q<sub>1</sub> 上；或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项的嘧啶衍生物，该衍生物为：

5-溴代-2-{4-[2-羟基-3-(N,N-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}-4-苯胺基嘧啶；

5-溴代-2-{4-[2-羟基-3-(N,N-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}-4-(吡啶-2-基氨基)嘧啶；

5-溴代-2-{4-[2-羟基-3-(异丙基氨基)丙氧基]苯胺基}-4-(6-甲基吡啶-2-基氨基)嘧啶；

5-溴代-2-{4-[3-(异丙基氨基)丙氧基]苯胺基}-4-苯胺基嘧啶；

5-溴代-2-{4-[3-(咪唑-1-基)丙氧基]苯胺基}-4-(6-甲基吡啶-2-基氨基)嘧啶；或

4-苯胺基-5-溴代-2-{4-[2-羟基-2-甲基-3-(异丙基氨基)丙氧基]苯胺基}-嘧啶；或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求 1-8 中任一项的嘧啶衍生物，该衍生物为：

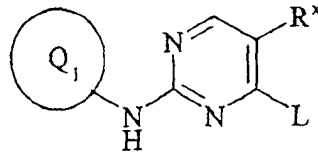
5-溴代-2-{4-[2-羟基-3-(N,N-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}-4-(4-氯代苯胺基)嘧啶；或

5-溴代-2-{4-[2-羟基-3-(N,N-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}-4-[N-(4,4,4-三氟代丁基)苯胺基]嘧啶；

或其药学上可接受的盐。

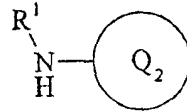
11. 一种制备权利要求 1 定义的式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐的方法，该方法包括：

a) 使式(II)的嘧啶：



(II)

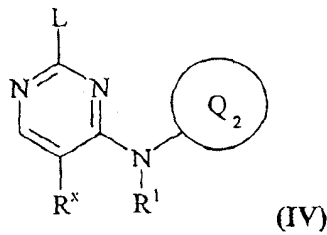
其中  $Q_1$  和  $R^x$  如权利要求 1 中的定义,  $L$  是可置换基团,  
与式(III)的化合物反应:



(III)

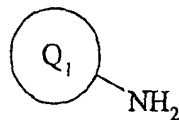
5 其中  $R^1$  和  $Q_2$  如权利要求 1 中的定义;

b) 使式(IV)的嘧啶:



(IV)

其中  $R^1$ 、 $R^x$  和  $Q_2$  如权利要求 1 中的定义,  $L$  是可置换基团,  
与式(V)的化合物反应:



(V)

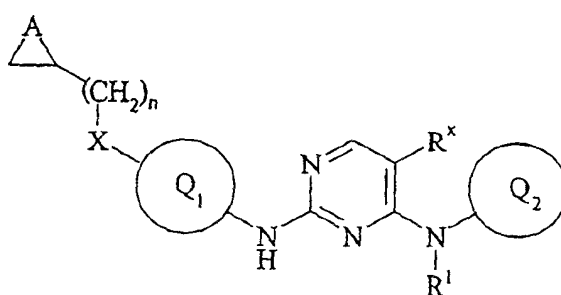
10

其中  $Q_1$  如权利要求 1 中的定义;

c) 对于权利要求 1 定义的式(I)的化合物, 其中  $n$  是 1、2 或 3,  $m=1$ ,

$Y^2$  是 H 和  $Y^1$  是 OH、 $NH_2$  或 SH,

通过式(VI)的 3-元杂烷基环:



其中 X、 $Q_1$ 、 $R^1$ 、 $R^x$ 、 $Q_2$  和  $n$  如权利要求 1 中的定义，A 是 O、S 或 NH；与式(VII)的亲核试剂反应：

Z-D

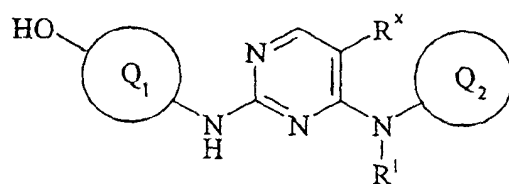
5

(VII)

其中 Z 如权利要求 1 中所定义和 D 是 H 或合适的抗衡离子；

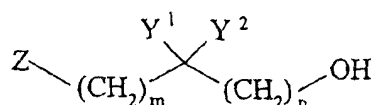
d) 对于权利要求 1 定义的式(I)的化合物，其中 X 是氧：

通过式(VIII)的醇：



10 其中  $Q_1$ 、 $R^1$ 、 $R^x$ 、 $Q_2$  如权利要求 1 中的定义，

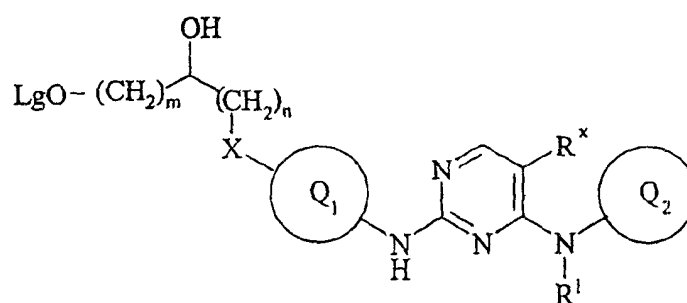
与式(IX)的醇反应：



其中 Z、 $m$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  和  $n$  如权利要求 1 中的定义；

e) 对于权利要求 1 定义的式(I)的化合物，其中 X 是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$

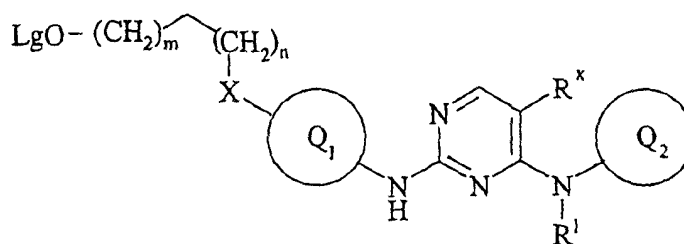
15 或  $-\text{S}-$ ， $Y^1$  是 OH， $Y^2$  是 H 和  $m$  是 2 或 3；使式(X)的化合物：



(X)

其中  $n$ 、 $m$ 、 $Q_1$ 、 $R^1$ 、 $R^x$ 、 $Q_2$  和  $X$  如权利要求 1 中的定义， $LgO$  是离去基团，与式(VII)的亲核试剂反应；

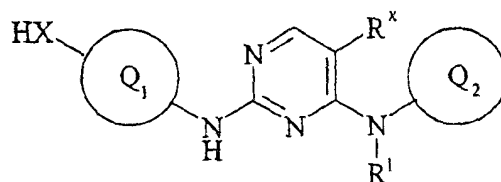
- f) 对于权利要求 1 定义的式(I)的化合物，其中  $X$  是  $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$  或  $-S-$ ， $Y^1$  和  $Y^2$  是  $H$ ； $n$  是 1、2 或 3 和  $m$  是 1、2 或 3；使式(XI)的化合物：



(XI)

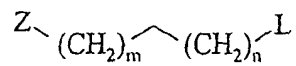
其中  $Q_1$ 、 $R^1$ 、 $R^x$ 、 $Q_2$ 、 $m$ 、 $n$  和  $X$  如权利要求 1 中的定义， $LgO$  是离去基团；与式(VII)的亲核试剂反应；

- g) 对于权利要求 1 中定义的式(I)的化合物，其中  $X$  是  $-O-$ 、 $-NH-$  或  $-S-$ ； $Y^1$  和  $Y^2$  是  $H$ ； $n$  是 1、2 或 3 和  $m$  是 1、2 或 3；使式(XII)的化合物：



(XII)

其中  $Q_1$ 、 $R^1$ 、 $R^x$  和  $Q_2$  如权利要求 1 中的定义，与式(XIII)的化合物反应



(XIII)

其中 Z、m 和 n 如权利要求 1 中的定义，L 是可置换基团；

h) 对于权利要求 1 中定义的式(I)的化合物，其中 Z 是 HS-，通过转化相应化合物中的硫代乙酸酯基；

5 其后如果需要：

i) 将一种式(I)的化合物转化为另一种式(I)化合物；

ii) 除去任何保护基团；

iii) 形成药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求 1-10 中任一项的式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物中产生抗癌作用的药物中的用途。

13. 一种药用组合物，其包含权利要求 1-10 中任一项的式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的稀释剂或载体。

## 嘧啶化合物

5 本发明涉及具有细胞-周期抑制活性, 并因为其的抗癌(例如抗细胞增殖、抗细胞迁移和/或凋亡)活性而有用, 因此用于治疗人或动物体的方法中的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯。本发明也涉及所述嘧啶衍生物的制备方法、含有它们的药用组合物, 涉及它们在制备药物中的用途或在温血动物例如人体中产生抗癌(抗细胞增殖/迁移和/或凋亡)效应的用途。

10 一族称作细胞周期蛋白的胞内蛋白在细胞周期中起着重要的作用。细胞周期蛋白的合成和降解严密受到控制以致于它们的表达水平在细胞周期中波动。细胞周期蛋白结合到依赖细胞周期蛋白的丝氨酸/苏氨酸激酶(CDKs)上并且这种结合对于 CDK (例如 CDK1、CDK2、CDK4 和/或 CDK6)在细胞中的活性是必需的。尽管还不十分了解这些因子的每一个如何结合以调节 CDK 活性的确切细节, 然而这两者之间的平衡决定是否细胞将通过细胞周期进化。

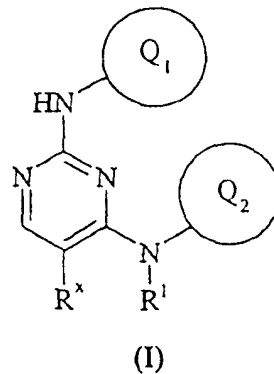
15 近期癌基因和肿瘤抑制基因趋同的研究已发现在肿瘤中作为有丝分裂发生的关键控制点进入细胞周期的规则。此外, CDKs 似乎在 20 一些癌基因信号途径的下游。通过上调细胞周期蛋白和/或内源性抑制剂的缺失导致的 CDK 活性的失调似乎是促有丝分裂信号途径和肿瘤细胞增殖之间重要的联系。

因此, 已经认识到细胞周期激酶的抑制剂, 特别是 CDK2、CDK4 和/或 CDK6 (其分别在 S-期、G1-S 和 G1-S 期运作)的抑制剂, 应该具有作为细胞增殖例如哺乳动物癌细胞生长选择性抑制剂的价值。

25 另外, 据信抑制涉及信号的转导途径的粘着斑激酶(FAK), 诱导细胞凋亡(细胞死亡)和/或抑制细胞迁移, 因此, FAK 的抑制剂作为抗癌药物是有价值的。

本发明基于发现某些 2,4-嘧啶化合物惊人地抑制对 CDK2、  
 CDK4 和 CDK6 显示选择性的细胞周期激酶的作用，也抑制 FAK，因此具有抗癌(抗细胞迁移/增殖和/或凋亡)的特性。预期这些特性在与异常细胞周期和细胞增殖有关的疾病例如癌症(实体肿瘤和白血病)、纤维  
 5 增生和分化紊乱疾病、银屑病、类风湿性关节炎、卡波西肉瘤、血管瘤、急性和慢性肾病、动脉粥样化、动脉粥样硬化、动脉再狭窄、自身免疫疾病、急性和慢性炎症、骨疾病和由视网膜血管增生所致的眼疾病的治疗中是有价值的。

根据本发明提供式(I)的嘧啶衍生物:



10

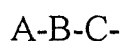
其中:

$R^1$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基[由一个或两个独立选自以下的取代基任选取代: 卤素、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二- $(C_{1-4}$  烷基)氨基、羟基、氰基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $-NHCOC_{1-4}$  烷基、三氟代  
 15 甲基、苯硫基、苯氧基、吡啶基、吗啉基]、苄基、2-苯基乙基、 $C_{3-5}$  链烯基[由多至三个卤素取代基或由一个三氟代甲基取代基或一个苯基取代基任选取代]、 $N$ -苯二酰亚氨基- $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-5}$  链炔基[由一个苯基取代基任选取代]和  $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基;

其中在  $R^1$  中任何苯基或苄基由多至三个独立选自以下的取代基任选取代: 卤素、羟基、硝基、氨基、 $C_{1-3}$  烷基氨基、二- $(C_{1-3}$  烷基)氨基、  
 20 氰基、三氟代甲基、 $C_{1-3}$  烷基[由一个或二个独立选自卤素、氰基、氨基、 $C_{1-3}$  烷基氨基、二- $(C_{1-3}$  烷基)氨基、羟基和三氟代甲基的取代基任

选取代]、 $C_{3,5}$ 链烯基[由多至三个卤素取代基或由一个三氟代甲基取代基任选取代]、 $C_{3,5}$ 链炔基、 $C_{1,3}$ 烷氧基、巯基、 $C_{1,3}$ 烷硫基、羧基、 $C_{1,3}$ 烷氧基羰基;

5  $R^x$ 选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、巯基、羧基、氨磺酰、甲酰胺基、脲基或氨基甲酰基或式(Ib)的基团:



(Ib)

其中

10 A是 $C_{1,6}$ 烷基、 $C_{2,6}$ 链烯基、 $C_{2,6}$ 链炔基、 $C_{3,8}$ 环烷基、苯基、杂环或杂芳基,其中所述 $C_{1,6}$ 烷基、 $C_{3,6}$ 链烯基和 $C_{3,6}$ 链炔基由一个或多个选自以下的取代基任选取代:卤素、硝基、氰基、氨基、羟基、巯基、羧基、甲酰胺基、脲基、 $C_{1,3}$ 烷基氨基、二-( $C_{1,3}$ 烷基)氨基、 $C_{1,3}$ 烷氧基、三氟代甲基、 $C_{3,8}$ 环烷基、苯基、杂环或杂芳基;其中任何苯基、 $C_{3,8}$ 环烷基、杂环或杂芳基可由一个或多个以下取代基任选

15 取代:卤素、硝基、氰基、羟基、三氟代甲基、三氟代甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、甲酰胺基、脲基、氨磺酰、 $C_{1,4}$ 烷基、 $C_{2,4}$ 链烯基、 $C_{2,4}$ 链炔基、 $C_{1,4}$ 烷氧基、 $C_{1,4}$ 链烷酰基、 $C_{1,4}$ 链烷酰基氧基、 $C_{1,4}$ 烷基氨基、二-( $C_{1,4}$ 烷基)氨基、 $C_{1,4}$ 链烷酰基氨基、 $N-C_{1,4}$ 烷基氨基甲酰基、 $N,N$ -二-( $C_{1,4}$ 烷基)氨基甲酰基、 $C_{1,4}$ 烷硫基、 $C_{1,4}$

20 烷基亚硫酰基、 $C_{1,4}$ 烷基磺酰基和 $C_{1,4}$ 烷氧基羰基;

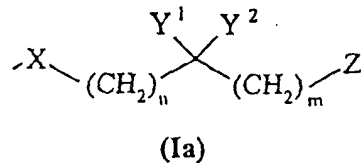
B是-O-、-S-、-C(O)-、-NH-、-N( $C_{1,4}$ 烷基)-、-C(O)NH-、-C(O)N( $C_{1,4}$ 烷基)-、-NHC(O)-、-N( $C_{1,4}$ 烷基)C(O)-或B是直接键;

C是 $C_{1,4}$ 亚烷基或直接键;

25  $Q_1$ 和 $Q_2$ 独立选自芳基、5-或6-元单环部分(通过环上的碳原子连接并含有1-3个独立选自氮、氧和硫的杂原子);和9-或10-元双环杂环部分(通过环上的碳原子连接并含有一个或两个氮杂原子和任选含有另外一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子);

并且 $Q_1$ 和 $Q_2$ 之一或两者在任何合适的碳原子上带有一个式(Ia)的取代

基和 Q<sub>2</sub> 可以在任何合适的碳原子上任选带有其它式(Ia)的取代基:



[条件是当存在于 Q<sub>1</sub> 中时, 式(Ia)的取代基不与-NH-键相邻];

其中:

5 X 是 -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -NR<sup>y</sup>-或-S- [其中 R<sup>y</sup> 是 C<sub>1-4</sub> 烷基, 由一个选自卤素、氨基、氰基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基或羟基的取代基任选取代];

Y<sup>1</sup> 是 H、C<sub>1-4</sub> 烷基或如对 Z 所定义;

Y<sup>2</sup> 是 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基;

10 Z 是 R<sup>a</sup>O-, R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>N-, R<sup>d</sup>S-, R<sup>e</sup>R<sup>f</sup>NNR<sup>g</sup>-, 氮连接的杂芳基或氮连接的杂环 [其中所述杂环在环上的碳原子或环上的氮原子上由 C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 链烷酰基任选取代] 其中 R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup> 和 R<sup>g</sup> 独立选自氢、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>3-8</sub> 环烷基和其中所述 C<sub>1-4</sub> 烷基和 C<sub>2-4</sub> 链烯基由一个或多个苯基任选取代;

n 是 1、2 或 3;

15 m 是 1、2 或 3;

并且 Q<sub>1</sub> 可以在任何合适的碳原子上任选带有多至四个独立选自以下的取代基: 卤素、硫代、硝基、羧基、氰基、C<sub>2-4</sub> 链烯基 [由多至三个卤素取代基或由一个三氟代甲基取代基任选取代]、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>1-5</sub> 链烷酰基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基-C<sub>1-3</sub> 烷基、氟代-C<sub>1-4</sub> 烷基、氨基-C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基-C<sub>1-3</sub> 烷基、二-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基-C<sub>1-3</sub> 烷基、氰基-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烷酰基氧基-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基-C<sub>1-3</sub> 烷基、羧基-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基-C<sub>1-4</sub> 烷基、氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub> 烷基、N-C<sub>1-4</sub> 烷基氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub> 烷基、N,N-二-(C<sub>1-4</sub> 烷基)-氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub> 烷基、吡咯烷-1-基-C<sub>1-3</sub> 烷基、哌啶子基-C<sub>1-3</sub> 烷基、哌嗪-1-基-C<sub>1-3</sub> 烷基、吗啉基-C<sub>1-3</sub> 烷基、硫代吗啉基-C<sub>1-3</sub> 烷基、咪唑-1-基-C<sub>1-3</sub> 烷基、哌嗪-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、C<sub>1-4</sub> 烷硫基、C<sub>1-4</sub> 烷基亚硫酰基、

20

25

- $C_{1-4}$  烷基磺酰基、羟基  $C_{2-4}$  烷硫基、羟基  $C_{2-4}$  烷基亚磺酰基、羟基  $C_{2-4}$  烷基磺酰基、脲基、 $N'$ -( $C_{1-4}$  烷基)脲基、 $N',N'$ -二-( $C_{1-4}$  烷基)脲基、 $N'$ -( $C_{1-4}$  烷基)- $N$ -( $C_{1-4}$  烷基)脲基、 $N',N'$ -二-( $C_{1-4}$  烷基)- $N$ -( $C_{1-4}$  烷基)脲基、氨基甲酰基、 $N$ -( $C_{1-4}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -二-( $C_{1-4}$  烷基)氨基甲酰基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二-( $C_{1-4}$  烷基)氨基、 $C_{2-4}$  链烷酰基氨基、氨磺酰、 $N$ -( $C_{1-4}$  烷基)氨磺酰、 $N,N$ -二-( $C_{1-4}$  烷基)氨磺酰；
- 并且也独立，或在合适时除了以上取代基外， $Q_1$  在任何合适的碳原子上可任选带有多至两个独立选自以下的另外的取代基： $C_{3-8}$  环烷基、苯基- $C_{1-4}$  烷基、苯基  $C_{1-4}$  烷氧基、苯硫基、苯基、萘基、苯甲酰基、苯并咪唑-2-基、苯氧基和 5-或 6-元芳族杂环(通过环上的碳原子连接并含有 1-3 个独立选自氧、硫和氮的杂原子)；其中所述萘基、苯基、苯甲酰基、苯氧基、5-或 6-元芳族杂环取代基和在所述的苯基- $C_{1-4}$  烷基、苯硫基和苯基- $C_{1-4}$  烷氧基取代基中的苯基，可以任选带有多至五个独立选自卤素、 $C_{1-4}$  烷基和  $C_{1-4}$  烷氧基的取代基；
- 并且  $Q_2$  可以在任何合适的碳原子上任选带有多至四个独立选自以下的取代基：卤素、羟基、硫代、硝基、羧基、氰基、 $C_{2-4}$  链烯基[由多至三个卤素取代基或一个三氟代甲基取代基任选取代]、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{1-5}$  链烷酰基、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $C_{1-6}$  烷基、羟基- $C_{1-3}$  烷基、氟代- $C_{1-4}$  烷基、氨基- $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基氨基- $C_{1-3}$  烷基、二-( $C_{1-4}$  烷基)氨基- $C_{1-3}$  烷基、氰基- $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烷酰基氧基- $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-3}$  烷基、羧基- $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基- $C_{1-4}$  烷基、氨基甲酰基- $C_{1-4}$  烷基、 $N$ - $C_{1-4}$  烷基氨基甲酰基- $C_{1-4}$  烷基、 $N,N$ -二-( $C_{1-4}$  烷基)-氨基甲酰基- $C_{1-4}$  烷基、吡咯烷-1-基- $C_{1-3}$  烷基、哌啶子基- $C_{1-3}$  烷基、哌嗪-1-基- $C_{1-3}$  烷基、吗啉基- $C_{1-3}$  烷基、硫代吗啉基- $C_{1-3}$  烷基、咪唑-1-基- $C_{1-3}$  烷基、哌嗪-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、 $C_{1-4}$  烷氧基、氰基- $C_{1-4}$  烷氧基、氨基甲酰基- $C_{1-4}$  烷氧基、 $N$ - $C_{1-4}$  烷基氨基甲酰基- $C_{1-4}$  烷氧基、 $N,N$ -二-( $C_{1-4}$  烷基)-氨基甲酰基- $C_{1-4}$  烷氧基、2-氨基乙氧基、2- $C_{1-4}$  烷基氨基乙氧基、2-二-( $C_{1-4}$  烷基)氨基乙氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基- $C_{1-4}$  烷氧基、卤

代- $C_{1-4}$ 烷氧基、2-羟基乙氧基、 $C_{2-4}$ 链烷酰基氧基- $C_{2-4}$ 烷氧基、2- $C_{1-4}$ 烷氧基乙氧基、羧基- $C_{1-4}$ 烷氧基、2-吡咯烷-1-基-乙氧基、2-哌啶基-乙氧基、2-哌嗪-1-基-乙氧基、2-吗啉基-乙氧基、2-硫代吗啉基-乙氧基、2-咪唑-1-基-乙氧基、 $C_{3-5}$ 链烯基氧基、 $C_{3-5}$ 链炔基氧基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、 $C_{1-4}$ 烷基亚硫酸基、 $C_{1-4}$ 烷基磺酰基、羟基  $C_{2-4}$ 烷硫基、羟基  $C_{2-4}$ 烷基亚硫酸基、羟基  $C_{2-4}$ 烷基磺酰基、脲基、 $N'$ -( $C_{1-4}$ 烷基)脲基、 $N'N'$ -二-( $C_{1-4}$ 烷基)脲基、 $N'$ -( $C_{1-4}$ 烷基)- $N$ -( $C_{1-4}$ 烷基)脲基、 $N'N'$ -二-( $C_{1-4}$ 烷基)- $N$ -( $C_{1-4}$ 烷基)脲基、氨基甲酰基、 $N$ -( $C_{1-4}$ 烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -二-( $C_{1-4}$ 烷基)氨基甲酰基、氨基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、二-( $C_{1-4}$ 烷基)氨基、 $C_{2-4}$ 链烷酰基氨基、氨磺酰、 $N$ -( $C_{1-4}$ 烷基)氨磺酰、 $N,N$ -二-( $C_{1-4}$ 烷基)氨磺酰，

并且也独立，或当合适时除了以上任选的取代基外， $Q_2$ 在任何合适的碳原子上可任选带有多至两个独立选自以下的另外的取代基： $C_{3-8}$ 环烷基、苯基- $C_{1-4}$ 烷基、苯基- $C_{1-4}$ 烷氧基、苯硫基、苯基、萘基、苯甲酰基、苯氧基、苯并咪唑-2-基和5-或6-元芳族杂环(通过环上的碳原子连接并含有1-3个独立选自氧、硫和氮的杂原子)；其中所述萘基、苯基、苯甲酰基、苯氧基、5-或6-元芳族杂环取代基和在所述苯基- $C_{1-4}$ 烷基、苯硫基和苯基- $C_{1-4}$ 烷氧基取代基中的苯基，可以任选带有一个或两个独立选自卤素、 $C_{1-4}$ 烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基的取代基；或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

在基团(Ib)中A的定义中，对于“杂环”合适的涵义是完全饱和的、含有4-12个原子的单或双环的环，其中至少一个原子选自氮、硫或氧，其中- $CH_2$ -基团可任选由-C(O)-置换，并且环上的硫原子可任选氧化形成S-氧化物。合适的“杂环”是含有5个或6个原子的单环或含有9个或10个原子的双环。“杂环”可以是氮或碳连接的。对于“杂环”合适的涵义包括吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、高哌嗪基、咪唑基、咪唑烷基、吡唑烷基、二噁烷基和二氧戊环基。优选的“杂环”是吗啉、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉

基或高哌嗪基。更优选的“杂环”是吗啉基。

在基团(Ib)中 A 的定义中, 对于“杂芳基”合适的涵义是部分不  
饱和的或完全不饱和的、含有 4-12 个原子的单或双环的环, 其中至少  
一个原子选自氮、硫或氧, 其中-CH<sub>2</sub>-基团可任选由-C(O)-代替, 环上  
5 的硫和/或氮原子可任选氧化为 S-氧化物和/或 N-氧化物。合适的“杂  
芳基”是含有 5 个或 6 个原子的单环或含有 9 个或 10 个原子的双环。

“杂芳基”可以是氮或碳连接的(如果氮连接导致中性化合物形成, 则  
仅有氮连接)。对于“杂芳基”合适的涵义包括噻吩基、呋喃基、咪唑  
基、噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、  
10 吡咯基或吡唑基。优选的“杂芳基”是呋喃基、咪唑基、噻唑基、异  
噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四唑基和吡唑基。更优选的“杂芳基”  
是咪唑-1-基、呋喃-3-基、异噁唑-3-基、苯并噻吩-6-基、喹啉-6-基、  
吡唑-3-基、噻唑-2-基或四唑-5-基。

对于基团(Ia)中的 Z, 当它是“氮连接的杂芳基”时, 其合适的  
15 涵义是单或双环的环, 该环有一定程度的不饱和度、含有 4-12 个原子,  
其中至少一个选自氮, 且任选 1-3 个选自氮、硫或氧的其它原子, 其  
中-CH<sub>2</sub>-基团可任选由-C(O)-代替, 环上的硫和/或氮原子可任选氧化形  
成 S-氧化物和/或 N-氧化物。合适的“氮连接的杂芳基”是含有 5 个或  
6 个原子的单环或含有 9 个或 10 个原子的双环。氮连接导致中性化合  
20 物的形成。对于“氮连接的杂芳基”合适的涵义包括咪唑-1-基、吡咯  
啉-1-基、咪唑啉-1-基、吡唑啉-1-基、三唑-1-基、吡啶-1-基、异吡啶-  
2-基、二氢吡啶-1-基、苯并咪唑-1-基、吡咯-1-基或吡唑-1-基。优选的  
“氮连接的杂芳基”是咪唑-1-基。

对于在基团(Ia)中的 Z, 当它是“氮连接的杂环”时合适的涵义  
25 是含有 4-12 个原子的不饱和的单或双环, 其中至少一个选自氮和任选  
1-3 个其它的原子选自氮、硫或氧, 其中-CH<sub>2</sub>-基团可任选由-C(O)-代替  
和环上的硫可任选氧化形成 S-氧化物。合适的“氮连接的杂环”是含  
有 5 个或 6 个原子的单环或含有 9 个或 10 个原子的双环。对于“氮连

接的杂环”合适的涵义包括吡咯烷-1-基、哌啶子基、哌嗪-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌啶-1-基或高哌嗪-1-基。优选的“氮连接的杂环”是吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基或吗啉基。

对于  $Q_1$  和  $Q_2$  当它是含有 1-3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子的 5-或 6-元单环部分，或含有一个或两个氮杂原子和任选含有其它一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的 9-或 10-元双环杂环部分时，其合适的涵义是芳族杂环，例如吡咯、咪唑、噻吩、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、P-异噁嗪、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2,3-二氧杂萘基或 1,5-二氧杂萘基、吲哚、异吲唑、苯并噁唑、苯并咪唑、苯并噻唑、咪唑并[1,5-a]吡啶、咪唑并[1,2-c]嘧啶、咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,5-a]嘧啶；或其部分或完全氢化的衍生物例如 1,2-二氢吡啶基、1,2-二氢喹啉基(均通过环上的碳原子连接)，条件是不存在用氨基连接到嘧啶环上的不稳定缩醛胺类型的键。

当  $Q_1$  是含有 1-3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子的 5-或 6-元单环部分时，将  $Q_1$  连接到嘧啶环上，在这样的方式中，当  $Q_1$  带有式(Ia)或(Ia')的取代基时，式(Ia)或(Ia')的取代基不与-NH-键相邻是合适的。因此，例如当  $Q_1$  带有式(Ia)或(Ia')的取代基时，1,2,3-三唑-4-基或 1,2,3-三唑-5-基为不合适对于  $Q_1$  的涵义。在每个式(I)的化合物中有至少一个式(Ia)或(Ia')的取代基是合适的，虽然  $Q_2$  可带有这样的取代基(在这种情况下，当  $Q_1$  不带有式(Ia)或(Ia')的取代基时，例如 1,2,3-三唑-4-基或 1,2,3-三唑-5-基为合适对于  $Q_1$  的涵义)。

当  $Q_1$  或  $Q_2$  是含有一个或两个氮原子的 9-或 10-元双环杂环部分时， $Q_1$  或  $Q_2$  可由双环杂环部分的两个环之一连接是合适的。

合适地，当  $Q_1$  或  $Q_2$  是 5-或 6-元单环部分或 9-或 10-元双环杂环部分时，它是例如 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡嗪基、2-喹啉基、3-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉

基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、3-噌啉基、6-噌啉基、7-噌啉基、2-喹啉基、4-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、1-(2,3-二氮杂萘基)、6-(2,3-二氮杂萘基)、1,5-二氮杂萘-2-基、1,5-二氮杂萘-3-基、1,6-二氮杂萘-3-基、1,6-二氮杂萘-7-基、1,7-二氮杂萘-3-基、1,7-二氮杂萘-6-基、1,8-二氮杂萘-3-基、2,6-二氮杂萘-6-基或2,7-二氮杂萘-3-基。

当  $Q_1$  或  $Q_2$  是 5-或 6-元单环部分或 9-或 10-元双环杂环部分时，其优选是吡啶基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、吡唑基或噻唑基。更优选 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-5-吡唑基、5-吡啶基、6-喹啉基、3-吡唑基或 2-噻唑基。

对于  $Q_1$  和  $Q_2$  当它是“芳基”时，合适的涵义是含有 4-12 个原子的完全或部分不饱和、单或双环碳环。合适的“芳基”是含有 5 或 6 个原子的单环或含有 9 或 10 个原子的双环。对于“芳基”合适的涵义包括苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘基或茚满基。优选的“芳基”是苯基、萘基或茚满基。更优选的“芳基”是苯基或茚满基。

对于环取代基，当它是 5-或 6-元芳族杂环(通过环上的碳原子连接并含有 1-3 个独立选自氧、硫和氮的杂原子)时，合适的涵义是例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基或 P-异噁嗪。

在本说明书中，术语“烷基”包括直和支链烷基，但提到个别的烷基例如“丙基”专指直链型。对于其它一般术语适用类似的规定。

对于一般基团(例如在  $R^1$  和在  $Q_1$  和  $Q_2$  上的取代基中，也在  $R^x$  的取代基中)，参照上述的合适的涵义包括下列涵义：当它是卤素时，例如是氟、氯、溴和碘； $C_{2-4}$  链烯基例如是乙烯基和烯丙基； $C_{2-6}$  链烯基例如是乙烯基和烯丙基；当它是  $C_{3-5}$  链烯基时，例如是烯丙基；当它是  $C_{3-5}$  链炔基时，例如是丙炔-2-基；当它是  $C_{2-4}$  链炔基时，例如是乙炔基和丙炔-2-基； $C_{2-6}$  链炔基例如是乙炔基和丙炔-2-基；当它是  $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基时，例如是环丙基甲基；当它是  $C_{1-5}$  链烷酰基时，

例如是甲酰和乙酰基；当它是  $C_{1-4}$  烷氧基羰基时，例如是甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基和叔-丁氧基羰基；当它是  $C_{1-3}$  烷基时，例如是甲基、乙基、丙基、异丙基；当它是  $C_{1-4}$  烷基时，例如是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲-丁基或叔-丁基；当它是  $C_{1-6}$  5 烷基时，例如是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基或 3-甲基丁基；当它是羟基- $C_{1-3}$  烷基时，例如是羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基和 3-羟丙基；当它是氟代- $C_{1-4}$  烷基时，例如是氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基和 2-氟代乙基；当它是氨基- $C_{1-3}$  烷基时，例如是氨基甲基、1-氨基乙基和 2-氨基乙基；当它是  $C_{1-4}$  烷基氨基- $C_{1-3}$  烷基时，例如是甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、1-甲基氨基乙基、2-甲基氨基乙基、2-乙基氨基乙基和 3-甲基氨基丙基；当它是二- $(C_{1-4}$  烷基)氨基- $C_{1-3}$  烷基时，例如是二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲 10 基、1-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基和 3-二甲基氨基丙基；当它是氰基- $C_{1-4}$  烷基时，例如是氰基甲基、2-氰基乙基和 3-氰基丙基；当它是  $C_{2-4}$  链烷酰氧基- $C_{1-4}$  烷基时，例如是乙酸基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、2-乙酸基乙基和 3-乙酸基丙基；当它是  $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-3}$  烷基时，例如是甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基和 3-甲氧基丙基；当它是羧基- $C_{1-4}$  烷基时，例如是羧基甲基、1-羧基乙基、2-羧基乙基和 3-羧基丙基；当它是  $C_{1-4}$  烷氧基羰基- $C_{1-4}$  烷基时，例如是甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基 20 甲基、叔-丁氧基羰基甲基、1-甲氧基羰基乙基、1-乙氧基羰基乙基、2-甲氧基羰基乙基、2-乙氧基羰基乙基、3-甲氧基羰基丙基和 3-乙氧基羰基丙基；当它是氨基甲酰基- $C_{1-4}$  烷基时，例如是氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基和 3-氨基甲酰基丙基；当它是  $N$ - $C_{1-4}$  烷基氨基甲酰基- $C_{1-4}$  烷基时，例如是  $N$ -甲基氨基甲酰基甲基、 $N$ -乙基氨基甲酰基甲基、 $N$ -丙基氨基甲酰基甲基、1- $(N$ -甲基氨基甲酰基)乙基、1- $(N$ -乙基氨基甲酰基)乙基、2- $(N$ -甲基氨基甲酰基)乙 25 基、2- $(N$ -乙基氨基甲酰基)乙基和 3- $(N$ -甲基氨基甲酰基)丙基；当它是

$N,N$ -二-( $C_{1-4}$ 烷基)-氨基甲酰基- $C_{1-4}$ 烷基时, 例如是  $N,N$ -二甲基氨基甲酰基甲基、 $N$ -乙基- $N$ -甲基氨基甲酰基甲基、 $N,N$ -二乙基氨基甲酰基甲基、1-( $N,N$ -二甲基氨基甲酰基)乙基、1-( $N,N$ -二乙基氨基甲酰基)乙基、2-( $N,N$ -二甲基氨基甲酰基)乙基、2-( $N,N$ -二乙基氨基甲酰基)乙基和3-( $N,N$ -二甲基氨基甲酰基)丙基; 当它是吡咯烷-1-基- $C_{1-3}$ 烷基时, 例如是吡咯烷-1-基甲基和2-吡咯烷-1-基乙基; 当它是哌啶-1-基- $C_{1-3}$ 烷基时, 例如是哌啶-1-基-甲基和2-哌啶-1-基乙基; 当它是哌嗪-1-基- $C_{1-3}$ 烷基时, 例如是哌嗪-1-基-甲基和2-哌嗪-1-基-乙基; 当它是吗啉基- $C_{1-3}$ 烷基时, 例如是吗啉基甲基和2-吗啉基乙基; 当它是硫代吗啉基- $C_{1-3}$ 烷基时, 例如是硫代吗啉基甲基和2-硫代吗啉基乙基; 当它是咪唑-1-基- $C_{1-3}$ 烷基时, 例如是咪唑-1-基甲基和2-咪唑-1-基乙基; 当它是 $C_{1-4}$ 烷氧基时, 例如是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或丁氧基; 当它是 $C_{1-3}$ 烷氧基时, 例如是甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基; 当它是氟基- $C_{1-4}$ 烷氧基时, 例如是氟基甲氧基、1-氟基乙氧基、2-氟基乙氧基和3-氟基丙氧基; 当它是氨基甲酰基- $C_{1-4}$ 烷氧基时, 例如是氨基甲酰基甲氧基、1-氨基甲酰基乙氧基、2-氨基甲酰基乙氧基和3-氨基甲酰基丙氧基; 当它是 $N$ - $C_{1-4}$ 烷基氨基甲酰基- $C_{1-4}$ 烷氧基时, 例如是 $N$ -甲基氨基甲酰基甲氧基、 $N$ -乙基氨基甲酰基甲氧基、2-( $N$ -甲基氨基甲酰基)乙氧基、2-( $N$ -乙基氨基甲酰基)乙氧基和3-( $N$ -甲基氨基甲酰基)丙氧基; 当它是 $N,N$ -二-( $C_{1-4}$ 烷基)-氨基甲酰基- $C_{1-4}$ 烷氧基时, 例如是 $N,N$ -二甲基氨基甲酰基甲氧基、 $N$ -乙基- $N$ -甲基氨基甲酰基甲氧基、 $N,N$ -二乙基氨基甲酰基甲氧基、2-( $N,N$ -二甲基氨基甲酰基)乙氧基、2-( $N,N$ -二乙基氨基甲酰基)乙氧基和3-( $N,N$ -二甲基氨基甲酰基)丙氧基; 当它是2- $C_{1-4}$ 烷基氨基乙氧基时, 例如是2-(甲基氨基)乙氧基、2-(乙基氨基)乙氧基和2-(丙基氨基)乙氧基; 当它是2-二-( $C_{1-4}$ 烷基)氨基乙氧基时, 例如是2-(二甲基氨基)乙氧基、2-( $N$ -乙基- $N$ -甲基氨基)乙氧基、2-(二乙基氨基)乙氧基和2-(二丙基氨基)乙氧基; 当它是 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基- $C_{1-4}$ 烷氧基时, 例如是甲氧基羰基甲氧基、

乙氧基羰基甲氧基、1-甲氧基羰基乙氧基、2-甲氧基羰基乙氧基、2-乙氧基羰基乙氧基和3-甲氧基羰基丙氧基；当它是卤代- $C_{1-4}$ 烷氧基时，例如是二氟代甲氧基、三氟代甲氧基、2-氟代乙氧基、2-氯代乙氧基、2-溴代乙氧基、3-氟代丙氧基和3-氯代丙氧基；当它是 $C_{2-4}$ 链烷酰基氧基- $C_{2-4}$ 烷氧基时，例如是2-乙酰基乙氧基、2-丙酰基乙氧基、2-丁酰基乙氧基和3-乙酰基丙氧基；当它是2- $C_{1-4}$ 烷氧基乙氧基时，例如是2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基；当它是羰基- $C_{1-4}$ 烷氧基时，例如是羰基甲氧基、1-羰基乙氧基、2-羰基乙氧基和3-羰基丙氧基；当它是 $C_{3-5}$ 链烯氧基时，例如是烯丙氧基；当它是 $C_{3-5}$ 链炔基氧基时，例如是丙炔基氧基；当它是 $C_{1-4}$ 烷硫基时，例如是甲硫基、乙硫基或丙硫基；当它是 $C_{1-4}$ 烷硫基时是 $C_{1-3}$ 烷硫基；当它是 $C_{1-4}$ 烷基亚硫酰基时，例如是甲基亚硫酰基、乙基亚硫酰基或丙基亚硫酰基；当它是 $C_{1-4}$ 烷基磺酰基时，例如是甲基磺酰基、乙基磺酰基或丙基磺酰基；当它是 $N$ - $C_{1-4}$ 烷基氨基甲酰基时，例如是 $N$ -甲基氨基甲酰基、 $N$ -乙基氨基甲酰基和 $N$ -丙基氨基甲酰基；当它是 $N,N$ -二- $(C_{1-4}$ 烷基)-氨基甲酰基时，例如是 $N,N$ -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；当它是 $C_{1-4}$ 烷基氨基或 $C_{1-3}$ 烷基氨基时，例如是甲基氨基、乙基氨基或丙基氨基；当它是二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基时，例如是二甲基氨基、 $N$ -乙基- $N$ -甲基氨基、二乙基氨基、 $N$ -甲基- $N$ -丙基氨基或二丙基氨基；当它是 $C_{2-4}$ 链烷酰基氨基时，例如是乙酰氨基、丙酰胺基或丁酰胺基；当它是苯基- $C_{1-4}$ 烷基时，例如是苄基或2-苯基乙基；当它是苯基- $C_{1-4}$ 烷氧基时，例如是苄氧基；当它是- $NHCOC_{1-4}$ 烷基时，例如是乙酰氨基；当它是 $N$ -苯二酰亚氨基- $C_{1-4}$ 烷基时，例如是2- $(N$ -苯二酰亚氨基)乙基或3- $(N$ -苯二酰亚氨基)丙基；当它是 $C_{3-8}$ 环烷基时，例如是环丙基、环戊基或环己基；当它是 $C_{1-4}$ 链烷酰基时，例如是乙酰基或丙酰基；当它是 $C_{1-4}$ 链烷酰基氧基时，例如是乙酰氧基或丙酰氧基；当它是 $C_{1-4}$ 链烷酰基氨基时，例如是乙酰氨基；当它是 $N'$ - $(C_{1-4}$ 烷基)脲基时，例如是 $N'$ -

甲基脒基或 *N'*-乙基脒基；当它是 *N'N'*-二-( $C_{1-4}$ 烷基)脒基时，例如是 *N'N'*-二甲基脒基、*N'N'*-二异丙基脒基或 *N'*-甲基-*N'*-丙基脒基；当它是 *N'*-( $C_{1-4}$ 烷基)-*N*-( $C_{1-4}$ 烷基)脒基时，例如是 *N'*-甲基-*N*-乙基脒基或 *N'*-甲基-*N*-甲基脒基；当它是 *N'N'*-二-( $C_{1-4}$ 烷基)-*N*-( $C_{1-4}$ 烷基)脒基时，  
5 例如是 *N'N'*-二甲基-*N*-乙基脒基、*N'*-甲基-*N'*-丙基-*N*-丁基脒基；当它是 *N*-( $C_{1-4}$ 烷基)氨磺酰时，例如是 *N*-甲基氨磺酰或 *N*-异丙基氨磺酰；当它是 *N,N*-二-( $C_{1-4}$ 烷基)氨磺酰时，例如是 *N*-甲基-*N*-乙基氨磺酰或 *N,N*-二丙基氨磺酰。

本发明的嘧啶衍生物的合适的药学上可接受的盐是例如足够碱性的  
10 的本发明的嘧啶衍生物的酸加成盐，例如与无机或有机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸的酸加成盐。另外，本发明的足够酸性的嘧啶衍生物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐例如钠或钾盐，碱土金属盐例如钙或镁盐，铵盐或与提供生理上可接受的阳离子的有机碱的盐例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗  
15 啉或三-(2-羟乙基)胺的盐。

式(I)的化合物可以以在人或动物体内分解得到式(I)化合物的前体药物的形式给药。前体药物的实例包括式(I)化合物的体内可水解的酯。

含有羧基或羟基的式(I)化合物的体内可水解的酯是例如药学上可  
20 接受的酯，该酯在人或动物体内水解生成母体酸或醇。对于羧基合适的药学上可接受的酯包括  $C_{1-6}$  烷氧基甲酯例如甲氧基甲基， $C_{1-6}$  链烷酰基氧基甲酯例如新戊酰氧基甲基，2-苯并[c]咪喃酮基酯， $C_{3-8}$  环烷氧基羰基氧基  $C_{1-6}$  烷基酯例如 1-环己基羰基氧基乙基；1,3-dioxolen-2-onyl 甲酯例如 5-甲基-1,3-dioxolen-2-onyl 甲基；和  $C_{1-6}$  烷氧基羰基  
25 氧基乙酯例如 1-甲氧基羰基氧基乙基并可以在本发明的化合物中的任何羧基上形成。

含有羟基的式(I)化合物的体内可水解的酯包括无机酯例如磷酸酯和  $\alpha$ -酰氧基烷基醚和有关的化合物，该化合物为体内酯分解得到母体

羟基的水解产物。 $\alpha$ -酰氧基烷基醚的实例包括酰氧基甲氧基和 2,2-二甲基丙酰氧基-甲氧基。对于羟基体内可水解的酯的形成基团的选择包括链烷酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰、烷氧基羰基(提供烷基碳酸酯)、二烷基氨基甲酰基和 *N*-(二烷基氨基乙基)-*N*-烷基氨基甲酰基(提供氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。在苯甲酰基上的取代基的实例包括吗啉基和哌嗪基, 它们通过亚甲基自环上的氮原子连接到苯甲酰基环的 3-或 4-位上。

一些式(I)的化合物可具有手性中心和/或几何异构体中心(*E*-和 *Z*-异构体), 本发明包括所有这些具有 CDK 和/或 FAK 抑制活性的旋光的、非对映异构体和几何异构体是可以理解的。

本发明涉及具有 CDK 和/或 FAK 抑制活性的式(I)的化合物的任何和所有的互变异构体形式。

一些式(I)的化合物可以以溶剂化以及非溶剂化形式例如水合的形式存在是可以理解的。本发明包括所有这些具有 CDK 和/或 FAK 抑制活性的溶剂化形式是可以理解的。

根据本发明的另一特征提供式(I)的嘧啶衍生物(如上所述)其中:

$R^1$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基[由一个或两个独立选自以下的取代基任选取代: 卤素、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二-( $C_{1-4}$  烷基)氨基、羟基、氰基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $-NHCOC_{1-4}$  烷基、三氟代甲基、苯硫基、苯氧基]、苄基、 $C_{3-5}$  链烯基[由多至三个卤素取代基或由一个三氟代甲基取代基或一个苯基取代基任选取代]、*N*-苯二酰亚氨基- $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-5}$  链炔基和  $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基;

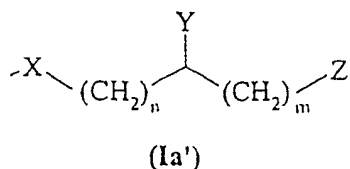
其中在  $R^1$  中的任何苯基或苄基由多至三个独立选自以下的取代基任选取代: 卤素、羟基、硝基、氨基、 $C_{1-3}$  烷基氨基、二-( $C_{1-3}$  烷基)氨基、氰基、三氟代甲基、 $C_{1-3}$  烷基[由一个或两个独立选自以下的取代基任选取代: 卤素、氰基、氨基、 $C_{1-3}$  烷基氨基、二-( $C_{1-3}$  烷基)氨基、羟基和三氟代甲基]、 $C_{3-5}$  链烯基[由多至三个卤素取代基或由一个三氟代甲基取代基任选取代]、 $C_{3-5}$  链炔基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-3}$  烷基、

羧基、C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基;

R<sup>x</sup>选自卤素、羟基、硝基、氨基、C<sub>1-3</sub>烷基氨基、二-(C<sub>1-3</sub>烷基)氨基、氰基、三氟代甲基、C<sub>1-3</sub>烷基[由一个或两个独立选自以下的取代基任选取代: 卤素、氰基、氨基、C<sub>1-3</sub>烷基氨基、二-(C<sub>1-3</sub>烷基)氨基、羟基和三氟代甲基]、C<sub>3-5</sub>链烯基[由多至三个卤素取代基或一个三氟代甲基取代基任选取代]、C<sub>3-5</sub>链炔基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-SH、-S-C<sub>1-3</sub>烷基、羧基、C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基;

Q<sub>1</sub>和Q<sub>2</sub>独立选自苯基、萘基、5-或6-元单环部分(通过环上的碳原子连接并含有1-3个独立选自氮、氧和硫的杂原子); 和9-或10-元双环杂环部分(通过环上的碳原子连接并含有一个或两个氮杂原子并任选含有另外一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子); 条件是当式(Ia')的取代基(在下文中所定义)存在于Q<sub>1</sub>中时, 在Q<sub>1</sub>中有一个合适的碳原子以使式(Ia')的取代基与-NH-键不相邻;

Q<sub>1</sub>和Q<sub>2</sub>中的一个或两个在任何合适的碳原子上带有一个式(Ia')的取代基和Q<sub>2</sub>在任何合适的碳原子上可带有其它式(Ia')的取代基



[条件是当存在于Q<sub>1</sub>中时, 式(Ia')的取代基与-NH-键不相邻];

其中:

X是CH<sub>2</sub>、O、NH或S;

Y是H或如对Z所定义;

Z是OH、SH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、-NHC<sub>1-4</sub>烷基、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉基或硫代吗啉基;

n是1、2或3;

m是1、2或3;

和Q<sub>1</sub>可任选在任何合适的碳原子上带有多至四个独立选自以下的取

- 代基: 卤素、硫代、硝基、羧基、氰基、 $C_{2-4}$ 链烯基[由多至三个卤素取代基或一个三氟代甲基取代基任选取代]、 $C_{2-4}$ 链炔基、 $C_{1-5}$ 链烷酰基、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、羟基- $C_{1-3}$ 烷基、氟代- $C_{1-4}$ 烷基、氨基- $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基- $C_{1-3}$ 烷基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基- $C_{1-3}$ 烷基、氰基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 链烷酰基氧基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基- $C_{1-3}$ 烷基、羧基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基- $C_{1-4}$ 烷基、氨基甲酰基- $C_{1-4}$ 烷基、 $N$ - $C_{1-4}$ 烷基氨基甲酰基- $C_{1-4}$ 烷基、 $N,N$ -二- $(C_{1-4}$ 烷基)-氨基甲酰基- $C_{1-4}$ 烷基、吡咯烷-1-基- $C_{1-3}$ 烷基、哌啶-1-基- $C_{1-3}$ 烷基、哌嗪-1-基- $C_{1-3}$ 烷基、吗啉基- $C_{1-3}$ 烷基、硫代吗啉基- $C_{1-3}$ 烷基、哌嗪-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、 $C_{1-4}$ 烷基亚硫酸基、 $C_{1-4}$ 烷基磺酰基、脲基( $H_2N-CO-NH-$ )、 $C_{1-4}$ 烷基  $NH-CO-NH$ 、二- $(C_{1-4}$ 烷基) $N-CO-NH$ 、 $C_{1-4}$ 烷基  $NH-CO-N(C_{1-4}$ 烷基)-、二- $(C_{1-4}$ 烷基) $N-CO-N(C_{1-4}$ 烷基)-、氨基甲酰基、 $N$ - $(C_{1-4}$ 烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基甲酰基、氨基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基、 $C_{2-4}$ 链烷酰基氨基;
- 5 并且也独立, 或者除了以上的取代基,  $Q_1$ 可任选在任何合适的碳原子上带有多至两个其它的独立选自以下的取代基: 苯基- $C_{1-4}$ 烷基、苯基- $C_{1-4}$ 烷氧基、苯基、萘基、苯甲酰基和5-或6-元芳族杂环(通过环上的碳原子连接并含有1-3个独立选自氧、硫和氮的杂原子); 其中所述萘基、苯基、苯甲酰基、5-或6-元芳族杂环取代基和在所述苯基- $C_{1-4}$ 烷基和苯基- $C_{1-4}$ 烷氧基取代基中的苯基可任选带有一个或两个独立选自
- 10 卤素、 $C_{1-4}$ 烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基的取代基;
- 并且 $Q_2$ 可在合适的碳原子上任选带有多至四个独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、硫代、硝基、羧基、氰基、 $C_{2-4}$ 链烯基[由多至三个卤素取代基或由一个三氟代甲基取代基任选取代]、 $C_{2-4}$ 链炔基、 $C_{1-5}$ 链烷酰基、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、羟基- $C_{1-3}$ 烷基、氟代- $C_{1-4}$ 烷基、氨基- $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基- $C_{1-3}$ 烷基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)氨基- $C_{1-3}$ 烷基、氰基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 链烷酰基氧基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基- $C_{1-3}$ 烷基、羧基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基- $C_{1-4}$ 烷基、氨基甲酰基- $C_{1-4}$ 烷
- 15 20 25

基、*N*-C<sub>1-4</sub>烷基氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷基、*N,N*-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷基、吡咯烷-1-基-C<sub>1-3</sub>烷基、哌啶-1-基-C<sub>1-3</sub>烷基、哌嗪-1-基-C<sub>1-3</sub>烷基、吗啉基-C<sub>1-3</sub>烷基、硫代吗啉基-C<sub>1-3</sub>烷基、哌嗪-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、氰基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、*N*-C<sub>1-4</sub>烷基氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、*N,N*-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-氨基甲酰基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、2-氨基乙氧基、2-C<sub>1-4</sub>烷基氨基乙氧基、2-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基乙氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代-C<sub>1-4</sub>烷氧基、2-羟基乙氧基、C<sub>2-4</sub>链烷酰基氧基-C<sub>2-4</sub>烷氧基、2-C<sub>1-4</sub>烷氧基乙氧基、羧基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-5</sub>链烯基氧基、C<sub>3-5</sub>链炔基氧基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷基亚硫酸基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、脲基(H<sub>2</sub>N-CO-NH-)、C<sub>1-4</sub>烷基NH-CO-NH-、二-(C<sub>1-4</sub>烷基)-N-CO-NH-、C<sub>1-4</sub>烷基NH-CO-N(C<sub>1-4</sub>烷基)-、二-(C<sub>1-4</sub>烷基)N-CO-N(C<sub>1-4</sub>烷基)-、氨基甲酰基、*N*-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基甲酰基、*N,N*-二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基甲酰基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基、C<sub>2-4</sub>链烷酰基氨基，

15 并且也独立，或者除了以上取代基，Q<sub>2</sub>也可在任何合适的碳原子上任选带有多至两个独立选自以下基团的其它取代基：苯基-C<sub>1-4</sub>烷基、苯基-C<sub>1-4</sub>烷氧基、苯基、萘基、苯甲酰基和5-或6-元芳族杂环(通过环上的碳原子连接并含有1-3个独立选自氧、硫和氮的杂原子)；其中所述萘基、苯基、苯甲酰基、5-或6-元芳族杂环取代基和在所述苯基-C<sub>1-4</sub>烷基和苯基-C<sub>1-4</sub>烷氧基取代基中的苯基可任选带有一个或两个独立选自卤素、C<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>1-4</sub>烷氧基的取代基；或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯。

20

本发明特别优选的化合物包括式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯，其中R<sup>1</sup>、R<sup>x</sup>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、X、Y、Z、m和n具有任何上文所定义的意义或任何以下涵义。这些涵义可在合适时与上文或下文中任何定义、权利要求或实施方案一起使用：

25

(1) Q<sub>1</sub>和Q<sub>2</sub>选自苯基、吡啶基、茚满基、吲唑基、吲哚基、喹啉基、吡唑基或噻唑基；

- (2)  $Q_1$  和  $Q_2$  均是苯基或均是吡啶基或  $Q_1$  是苯基和  $Q_2$  是茚满基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、喹啉基、吡啶基或噻唑基或  $Q_1$  是吡啶基和  $Q_2$  是苯基;
- (3)  $Q_1$  和  $Q_2$  均是苯基或  $Q_1$  是 3-吡啶基和  $Q_2$  是 2-吡啶基或  $Q_1$  是苯基和  $Q_2$  是 5-茚满基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-5-吡啶基、5-吡啶基、6-喹啉基、3-吡啶基或 2-噻唑基或  $Q_1$  是 3-吡啶基和  $Q_2$  是苯基;
- (4)  $Q_1$  和  $Q_2$  均是苯基或  $Q_1$  是苯基和  $Q_2$  是茚满基、吡啶基或噻唑基;
- (5)  $Q_1$  和  $Q_2$  均是苯基或  $Q_1$  是苯基和  $Q_2$  是吡啶基;
- (6)  $Q_1$  和  $Q_2$  均是苯基或  $Q_1$  是苯基和  $Q_2$  是茚满基、吡啶基或吡啶基;
- (7)  $Q_1$  和  $Q_2$  优选均是苯基;
- (8)  $Q_1$  和  $Q_2$  选自苯基和吡啶基;
- (9)  $Q_1$  和  $Q_2$  选自吡啶基;
- (10)  $R^1$  优选是氢、苄基、 $C_{3-5}$  链炔基(尤其是丙炔-2-基)、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基(尤其是环丙基甲基)、 $C_{1-4}$  烷基[由一个选自羟基、氨基、卤素、三氟代甲基和氰基的取代基任选取代]或由 1-3 个卤素基团取代的  $C_{3-5}$  链烯基;
- (11) 在另一实施方案中  $R^1$  是氢;
- (12)  $R^1$  优选是苄基、 $C_{3-5}$  链炔基(尤其是丙炔-2-基)、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基(尤其是环丙基甲基)、 $C_{1-4}$  烷基[由一个选自羟基、氨基、卤素、三氟代甲基和氰基的取代基任选取代]或由一个卤素基团取代的  $C_{3-5}$  链烯基;
- (13)  $R^1$  更优选是  $C_{3-5}$  链炔基(尤其是丙炔-2-基)或  $C_{1-4}$  烷基[由三氟代甲基或氰基任选取代]或由一个溴代基团取代的  $C_{3-5}$  链烯基;
- (14)  $R^1$  最优选是丙炔-2-基、由一个三氟代甲基或一个氰基(尤其是氰基甲基或 2-氰基乙基)取代的  $C_{1-4}$  烷基或由一个溴代基团(尤其是- $CH_2CH=CHBr$ )取代的  $C_{3-5}$  链烯基;
- (15)  $R^1$  最特别优选是丙炔-2-基、氰基甲基、2-氰基乙基、-

$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$  (尤其是  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ );

(16)  $\text{R}^1$  是氢、甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$ 、  
 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$ ;

(17)  $\text{R}^1$  是氢或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;

5 (18)  $\text{R}^x$  优选选自卤素、羟基、硝基、氨基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基氨基、二- $(\text{C}_{1-3}$  烷基)氨基、氰基、三氟代甲基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基[由一个或两个独立选自卤素、  
 氰基、氨基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基氨基、二- $(\text{C}_{1-3}$  烷基)氨基、羟基和三氟代甲基的  
 取代基任选取代]、 $\text{C}_{3-5}$  链烯基[由多至三个卤素取代基或一个三氟代  
 甲基取代基任选取代]、 $\text{C}_{3-5}$  链炔基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $-\text{SH}$  和  $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$  烷基;

10 (19)  $\text{R}^x$  更优选选自卤素(尤其是溴)、硝基和  $\text{C}_{1-3}$  烷基(尤其是甲基);

(20)  $\text{R}^x$  选自卤素、羟基、硝基、氨基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基氨基、二- $(\text{C}_{1-3}$  烷基)  
 氨基、氰基、三氟代甲基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基[由一个或两个独立选自卤素、二-  
 $(\text{C}_{1-3}$  烷基)氨基、羟基和三氟代甲基的取代基任选取代]、 $\text{C}_{3-5}$  链烯基  
 [由多至三个卤素取代基或一个三氟代甲基取代基任选取代]、 $\text{C}_{3-5}$  链  
 15 炔基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$  烷基、羧基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基羰基;

(21)  $\text{R}^x$  选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、巯基、羧基、氨磺酰、  
 甲酰胺基、脲基或氨基甲酰基或式(Ib)的基团:

$$\text{A-B-C-}$$

$$\text{(Ib)}$$

20 其中:

A 是  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  链烯基、 $\text{C}_{2-6}$  链炔基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、苯基、  
 杂环或杂芳基, 其中所述  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  链烯基和  $\text{C}_{3-6}$  链炔基由一个  
 或多个选自以下的取代基任选取代: 卤素、硝基、巯基、甲酰氨基、  
 脲基、二- $(\text{C}_{1-3}$  烷基)氨基、三氟代甲基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、苯基、杂环或杂  
 25 芳基; 其中任何苯基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、杂环或杂芳基可由一个或多个以  
 下取代基任选取代: 卤素、硝基、氰基、羟基、三氟代甲基、三氟代  
 甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、甲酰胺基、脲基、氨磺酰、  
 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{2-4}$  链烯基、 $\text{C}_{2-4}$  链炔基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  链烷酰基、

$C_{1-4}$  链烷酰基氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二- $(C_{1-4}$  烷基)氨基、 $C_{1-4}$  链烷酰基氨基、 $N$ - $C_{1-4}$  烷基氨基甲酰基、 $N,N$ -二- $(C_{1-4}$  烷基)氨基甲酰基、 $C_{1-4}$  烷硫基、 $C_{1-4}$  烷基亚硫酸基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰基和  $C_{1-4}$  烷氧基氨基甲酰基;

5 B 是 -O-、-S-、-NH-、-N( $C_{1-4}$  烷基)-、-C(O)NH-、-C(O)N( $C_{1-4}$  烷基)-、-N( $C_{1-4}$  烷基)C(O)-或 B 是直接键;

C 是  $C_{1-4}$  亚烷基或直接键;

(22)  $R^x$  选自卤素、羟基、硝基、氨基、 $C_{1-3}$  烷基氨基、二- $(C_{1-3}$  烷基)氨基、氰基、三氟代甲基、 $C_{1-3}$  烷基[由一个或两个独立选自卤素、氰基、氨基、 $C_{1-3}$  烷基氨基、二- $(C_{1-3}$  烷基)氨基、羟基和三氟代甲基的取代基任选取代]、 $C_{3-5}$  链烯基[由多至三个卤素取代基或一个三氟代甲基取代基任选取代]、 $C_{3-5}$  链炔基、 $C_{1-3}$  烷氧基、-SH、-S- $C_{1-3}$  烷基、羧基;

(23)  $R^x$  选自卤素、硝基、氨基、氰基或羧基或式(Ib)的基团(如上所述), 其中 A 是  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  链烯基、 $C_{3-8}$  环烷基、苯基、杂环或杂芳基、其中所述  $C_{1-6}$  烷基和  $C_{3-6}$  链烯基由一个或多个选自以下的取代基任选取代: 甲酰胺基、脲基、 $C_{1-3}$  烷基氨基、二- $(C_{1-3}$  烷基)氨基、羟基、苯基、 $C_{3-8}$  环烷基或杂芳基; 其中任何苯基、 $C_{3-8}$  环烷基、杂环或杂芳基可由一个或多个卤素和  $C_{1-4}$  烷基任选取代; B 是 -O-、-S-、-C(O)-、-NH-、-C(O)NH-或-NHC(O)-或 B 是直接键; C 是  $C_{1-4}$  烷基或直接键;

(24)  $R^x$  选自氟、氯、溴、硝基、氨基、氰基或羧基或式(Ib)的基团(如上所述), 其中 A 是甲基、异丙基、丙基、乙基、丁基、乙烯基、烯丙基、环己基、苯基、吗啉基、咪唑基、异噁唑基、噻啉基、苯并噻吩基、吡唑基、噻唑基、四唑基或呋喃基, 其中所述甲基、异丙基、丙基、乙基、丁基、乙烯基、烯丙基由一个或多个选自以下的取代基任选取代: 甲酰胺基、脲基、甲氨基、二甲氨基、二乙氨基、羟基、苯基、环戊基或杂芳基; 其中任何苯基或异噁唑基可由一个或多个氟或甲基任选取代; B 是 -O-、-S-、-C(O)-、-NH-、-C(O)NH-或-NHC(O)-

或 B 是直接键; C 是亚甲基或直接键;

- (25)  $R^x$  选自氟、氯、溴、硝基、氨基、氰基、羧基、甲基、甲氧基、乙氧基、乙氧基甲基、乙烯基、烯丙氧基甲基、羟基甲基、2-羟基乙氧基甲基、4-羟基丁氧基甲基、二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、脲基甲基、甲酰胺基甲基、甲基氨基甲基、异丙基氨基羧基、苯基、苄基、苄乙基、苄甲酰基氨基、4-苄基丁酰基、2-苄基乙烯基(由氟任选取代)、苄基氧基甲基、环己基氧基甲基、3-环戊基丙酰基、吗啉基、呋喃基、咪唑基甲基、异噁唑基氧基甲基(由甲基任选取代)、喹啉基氨基甲基、苯并噻吩基氨基甲基、吡唑基氨基甲基、异噁唑基氨基甲基、噻唑基硫代甲基和四唑基硫代甲基;
- (26)  $R^x$  选自氟、溴、硝基、氰基和四唑基硫代甲基;
- (27)  $R^x$  选自氟、氯、溴和氰基;
- (28)  $R^x$  是溴;
- (29) 在式(Ia')的取代基中, X 优选 O, Y 是 OH 和 Z 是  $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ ; 优选 n 是 1 和 m 是 1;
- (30) 在式(Ia)的取代基中, X 是 -O-,  $Y^1$  是 OH,  $Y^2$  是 H 和 Z 是  $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ ; n 是 1 和 m 是 1;
- (31) 式(Ia')的取代基最优选是 3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基;
- (32) 优选有一个式(Ia')的取代基, 该取代基在环  $Q_1$  中(即通过-NH-连接的环);
- (33) 当  $Q_1$  是苯基时, 式(Ia')的取代基必须是相对于-NH-的对-或间-位, 优选在对-位;
- (34) 在式(Ia)的取代基中, X 是 -O-, -NH-,  $-NR^y$ -[其中  $R^y$  是  $C_{1-4}$  烷基],  $Y^1$  是 H、 $C_{1-4}$  烷基或羟基,  $Y^2$  是 H 或  $C_{1-4}$  烷基, Z 是  $R^aO-$ 、 $R^bR^cN-$ 、 $R^dR^eNNR^f-$ 、氮连接的杂芳基或氮连接的杂环[其中所述杂环在环上的碳原子或环上的氮原子上由  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  链烷酰基任选取代], 其中

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 独立选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 链烯基、 $C_{3-8}$ 环烷基，并且其中所述 $C_{1-4}$ 烷基由一个或多个苯基任选取代， $n$ 是1和 $m$ 是1；

5 (35) 在式(Ia)的取代基中， $X$ 是-O-、-NH-、-NMe-， $Y^1$ 是H、甲基或羟基， $Y^2$ 是H或甲基， $Z$ 是 $R^aO$ -、 $R^bR^cN$ -、 $R^eR^fNNR^g$ 、咪唑-1-基、吗啉基、吡咯烷-1-基或哌嗪-1-基[其中哌嗪-1-基在环上的碳或环上的氮上由甲基或乙酰基任选取代]，其中 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 独立选自氢、甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔-丁基、烯丙基、环戊基、苄基， $n$ 是1和 $m$ 是1；

10 (36) 式(Ia)的取代基是3-氨基-2-羟基丙氧基、3-甲基氨基-2-羟基丙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基、3-乙基氨基-2-羟基丙氧基、3-二乙基氨基丙氧基、3-异丙基氨基丙氧基、3-异丙基氨基-2-羟基丙氧基、3-异丙基氨基-2-羟基-2-甲基丙氧基、3-异丁基氨基-2-羟基丙氧基、3-叔-丁基氨基-2-羟基丙氧基、3-乙氧基-2-羟基丙氧基、3-(*N*-异丙基-*N*-苄基氨基)-2-羟基丙氧基、3-(*N*-烯丙基-*N*-甲基氨基)-2-羟基丙氧基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-羟基丙氧基、3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-羟基丙氧基、3-吗啉基丙氧基、3-吗啉基-2-羟基丙氧基、3-环戊基氨基-2-羟基丙氧基、3-吡咯烷-1-基-2-羟基丙氧基、3-咪唑-1-基丙氧基、3-(*N,N'*-二甲基胍基)-2-羟基丙氧基、3-*N,N'*-二甲基氨基丙基氨基、3-*N,N'*-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基氨基、3-*N,N'*-二甲基氨基-2-羟基-*N*-甲基丙基氨基、3-*N'*-异丙基氨基丙基氨基或3-咪唑-1-基丙基氨基；

25 (37)式(Ia)的取代基是3-氨基-2-羟基丙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基、3-异丙基氨基丙氧基、3-异丙基氨基-2-羟基丙氧基、3-异丙基氨基-2-羟基-2-甲基丙氧基、3-异丁基氨基-2-羟基丙氧基、3-叔-丁基氨基-2-羟基丙氧基、3-环戊基氨基-2-羟基丙氧基、3-*N,N'*-二甲基氨基丙基氨基、3-*N'*-异丙基氨基丙基氨基或3-咪唑-1-基丙基氨基；

- (38)式(Ia)的取代基是 3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基、 3-异丙基氨基丙氧基、 3-异丙基氨基-2-羟基丙氧基、 3-异丙基氨基-2-羟基-2-甲基丙氧基或 3-咪唑-1-基丙基氨基;
- (39) 式(Ia)的取代基是 3-二甲基氨基丙氧基、 3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基、 3-二乙基氨基丙氧基或 3-异丙基氨基-2-羟基丙氧基;
- (40) 对于  $Q_2$  优选的其它取代基包括卤素、 羟基- $C_{1-3}$  烷基、 氟代- $C_{1-4}$  烷基(尤其是三氟代甲基)、 吗啉基和  $C_{1-4}$  烷基(尤其是甲基);
- (41) 对于  $Q_2$  更优选的其它取代基包括卤素、 吗啉基和  $C_{1-4}$  烷基(尤其是甲基);
- (42)对于  $Q_2$  的其它取代基包括卤素、 羟基、 氰基、  $C_{1-6}$  烷基、 羟基- $C_{1-3}$  烷基、 氟代- $C_{1-4}$  烷基、  $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-3}$  烷基、 吗啉基、  $C_{1-4}$  烷氧基、 2-吗啉基-乙氧基、 2-咪唑-1-基-乙氧基、  $C_{1-4}$  烷硫基、 氨基甲酰基、 氨基、  $C_{2-4}$  链烷酰基氨基、 氨磺酰、 苄基- $C_{1-4}$  烷基、 苄基- $C_{1-4}$  烷氧基、 苄基和苄氧基;
- (43)对于  $Q_2$  的其它取代基包括氟、 氯、 溴、 羟基、 氰基、 甲基、 羟基甲基、 羟基乙基、 三氟代甲基、 丁氧基甲基、 吗啉基、 甲氧基、 丁氧基、 2-吗啉基乙氧基、 2-咪唑-1-基乙氧基、 甲硫基、 氨基甲酰基、 氨基、 乙酰基氨基、 氨磺酰、 苄基、 苄氧基、 苄基和苄氧基;
- (44)对于  $Q_2$  的另一个取代基是甲基;
- (45)  $Q_2$  为未取代或由甲基取代;
- (46)对于  $Q_2$  的其它取代基包括氟、 氯、 溴、 氰基、 甲基、 羟基甲基、 甲氧基;
- (47) 对于  $Q_2$  的其它取代基包括氟、 溴、 甲基、 羟基甲基、 甲氧基、 2-咪唑-1-基乙氧基和苄基;
- (48)对于  $Q_2$  的另一个取代基是氯;
- (49)  $Q_2$  为未取代或由氯取代;
- (50) 优选不带有式(Ia')的取代基的环  $Q_1$  或  $Q_2$  由一个或两个其它的取代基取代, 优选卤素、 吗啉基和/或  $C_{1-4}$  烷基(尤其是甲基);

(51) 最优选带有式(Ia')取代基的环 Q<sub>1</sub> 和 Q<sub>2</sub> 由一个或两个其它的取代基取代, 优选选自卤素、羟基-C<sub>1-3</sub>烷基、氟代-C<sub>1-4</sub>烷基(尤其是三氟代甲基)、吗啉基和 C<sub>1-4</sub>烷基(尤其是甲基);

(52) 对于 Q<sub>1</sub> 的另一个取代基是卤素;

5 (53) 对于 Q<sub>1</sub> 的另一个取代基是氟;

(54) Q<sub>1</sub> 是未取代的, 除式(Ia)或(Ia')的取代基外。

本发明优选的化合物是式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯, 其中:

Q<sub>1</sub> 和 Q<sub>2</sub> 均是苯基;

10 R<sup>x</sup> 是溴、硝基或甲基(尤其是溴或硝基);

R<sup>1</sup> 是由一个氟基(尤其是氟基甲基)取代的 C<sub>1-4</sub>烷基;

或者, R<sup>1</sup> 是 -CH<sub>2</sub>CH=CHBr 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>(尤其是 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>);

15 Q<sub>1</sub> 带有一个式(Ia')的取代基(尤其是 3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基), 优选在对-位; 和

Q<sub>2</sub> 带有一个或两个独立选自卤素、吗啉基和 C<sub>1-4</sub>烷基(尤其是甲基)的取代基。

本发明的另一方面, 本发明优选的化合物是式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯, 其中:

20 Q<sub>1</sub> 和 Q<sub>2</sub> 均是苯基或均是吡啶基或 Q<sub>1</sub> 是苯基和 Q<sub>2</sub> 是茚满基、吡啶基、吲唑基、吲哚基、喹啉基、吡唑基或噻唑基或 Q<sub>1</sub> 是吡啶基和 Q<sub>2</sub> 是苯基;

R<sup>1</sup> 是氢、甲基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH=CHBr 或 -CH<sub>2</sub>CH=CHPh;

25 R<sup>x</sup> 是氟、氯、溴、硝基、氨基、氟基、羧基、甲基、甲氧基、乙氧基、乙氧基甲基、乙烯基、烯丙氧基甲基、羟基甲基、2-羟基乙氧基甲基、4-羟基丁氧基甲基、二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、脲基甲基、甲酰胺基甲基、甲基氨基甲基、异丙基氨基羰基、苯基、苄

基、苯乙基、苯甲酰基氨基、4-苯基丁酰、2-苯基乙烯基(由氟任选取代)、苄氧基甲基、环己基氧基甲基、3-环戊基丙酰、吗啉基、呋喃基、咪唑基甲基、异噁唑基氧基甲基(由甲基任选取代)、喹啉基氨基甲基、苯并噻吩基氨基甲基、吡唑基氨基甲基、异噁唑基氨基甲基、噻唑基  
5 硫代甲基或四唑基硫代甲基;

$Q_1$  由氟任选取代并由式(Ia)的基团取代, 该基团是3-氨基-2-羟基丙氧基、3-甲基氨基-2-羟基丙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基、3-乙基氨基-2-羟基丙氧基、3-二乙基氨基丙氧基、3-异丙基氨基丙氧基、3-异丙基氨基-2-羟基丙氧基、3-异丙基氨基-2-羟基-2-甲基丙氧基、3-异丁基氨基-2-羟基丙氧基、3-叔-丁基氨基-2-羟基丙氧基、3-乙氧基-2-羟基丙氧基、3-(*N*-异丙基-*N*-苄基氨基)-2-羟基丙氧基、3-(*N*-烯丙基-*N*-甲基氨基)-2-羟基丙氧基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-羟基丙氧基、3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-羟基丙氧基、3-吗啉基丙氧基、3-吗啉基-2-羟基丙氧基、  
10 3-环戊基氨基-2-羟基丙氧基、3-吡咯烷-1-基-2-羟基丙氧基、3-咪唑-1-基丙氧基、3-(*N'*,*N'*-二甲基胍基)-2-羟基丙氧基、3-*N'*,*N'*-二甲基氨基丙基氨基、3-*N'*,*N'*-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基氨基、3-*N'*,*N'*-二甲基氨基-2-羟基-*N*-甲基丙基氨基、3-*N'*-异丙基氨基丙基氨基或3-咪唑-1-基丙基氨基; 和

$Q_2$  由一个或两个以下基团任选取代: 卤素、羟基、氟基、 $C_{1-6}$ 烷基、羟基- $C_{1-3}$ 烷基、氟代- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基- $C_{1-3}$ 烷基、吗啉基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、2-吗啉基-乙氧基、2-咪唑-1-基-乙氧基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、氨基甲酰基、氨基、 $C_{2-4}$ 链烷酰基氨基、氨磺酰、苯基- $C_{1-4}$ 烷基、苯基- $C_{1-4}$ 烷氧基、苯基和苯氧基。

25 在本发明的另一个方面, 本发明优选的化合物是式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯, 其中:

$Q_1$  和  $Q_2$  均是苯基或  $Q_1$  是苯基和  $Q_2$  是茚满基、吡啶基或噻唑基;  
 $R^1$  是氢;

$R^x$ 选自氟、溴、硝基、氰基和四唑基硫代甲基;

$Q_1$ 由式(Ia)的基团取代,该基团是

3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基、3-异丙基氨基丙氧基、3-异丙基氨基-2-羟基丙氧基、3-异丙基氨基-2-羟基-2-甲基丙氧基或3-咪唑-1-基丙基氨基;和

5

$Q_2$ 由一个或两个氟、溴、甲基、羟基甲基、甲氧基、2-咪唑-1-基乙氧基和苯基任选取代。

在本发明的另一个方面,本发明优选的化合物是式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯,其中:

10

$Q_1$ 和 $Q_2$ 均是苯基或 $Q_1$ 是苯基和 $Q_2$ 是茚满基、吡啶基或吡唑基;

$R^1$ 是氢或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;

$R^x$ 选自氟、氯、溴和氰基;

$Q_1$ 由式(Ia)的基团取代,该基团是3-二甲基氨基丙氧基、3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基、3-二乙基氨基丙氧基或3-异丙基氨基-2-羟基丙氧基;和

15

$Q_2$ 由一个或两个氟、溴、甲基、羟基甲基、甲氧基、2-咪唑-1-基乙氧基和苯基任选取代。

本发明特别优选的化合物是以下式(I)的嘧啶衍生物:

2-{4-[3-(*N,N*-二甲基)氨基-2-羟基-丙氧基]苯胺基}-4-(4-溴代苯胺基)-5-溴代-嘧啶;

20

2-{4-[3-(*N,N*-二甲基)氨基-2-羟基-丙氧基]苯胺基}-4-(2-氟代-5-甲基苯胺基)-5-溴代-嘧啶;

或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯。

在本发明的一个方面,本发明优选的化合物是实施例3、118、151、188、218、234的化合物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯。

25

在本发明另一方面,本发明优选的化合物是实施例47或111的化合物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯。

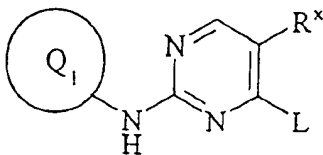
在本发明又一方面，本发明优选的化合物包括任何一种实施例中的化合物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯。

本发明优选的方面是与所述化合物或其药学上可接受的盐有关的方面。

5 式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯，可以通过任何适用于制备化学上有关的化合物的已知方法制备。当用于制备式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯时，提供这类方法作为本发明的另一特征并通过以下代表性实施例说明，其中，除另外说明外， $R^1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $R^x$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z$ 、  
10  $m$  和  $n$  具有任何上文对式(I)的嘧啶衍生物定义的意义且除非另一个取代基在环  $Q_1$  或  $Q_2$  上引出外，该环可以带有任何上文中所述的取代基(任选根据需要保护)。在一个取代基在环  $Q_1$  上引出的情况下，其包括(除另外说明外)除环  $Q_1$  上的取代基外或代替环  $Q_1$  上的取代基的可能的环  $Q_2$  上的取代基。在此  $X$  定义为  $-NH-$  的情况下，可以理解，这也包  
15 括将  $X$  当作  $-NR^y$  的可能性。可通过标准有机化学方法得到必需的原料(参见例如 *Advanced Organic Chemistry* (Wiley- Interscience), Jerry March, 也用于对反应条件和试剂的一般指导)。这些原料的制备在附带的非限定性方法和实施例中加以说明。或者，所需的原料可通过与那些有机化学家具有普通技术中所说明的类似方法获得。

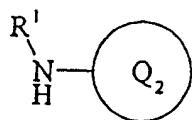
20 因此，作为本发明的另一特征提供以下方法，该方法包括：

a) 使式(II)的嘧啶：



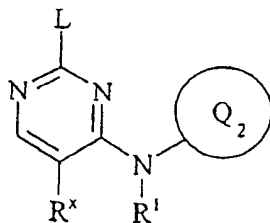
(II)

其中 L 是如下所定义的可置换基团，与式(III)的化合物反应：



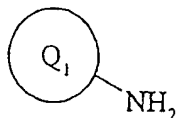
(III) ;

b) 使式(IV)的嘧啶:



(IV)

其中 L 是如下所定义的可置换基团, 与式(V)的化合物反应:

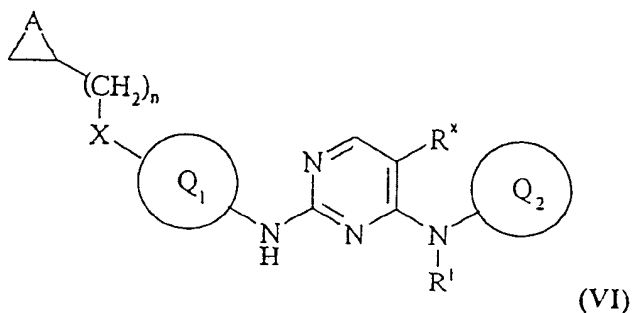


(V) ;

5

c) 对于式(I)的化合物, 其中 n 是 1、2 或 3, m=1, Y² 是 H 和 Y¹ 是 OH、NH₂ 或 SH, 通过

式(VI)的 3-元杂烷基环:



(VI)

10 其中 A 是 O、S 或 NH; 与式(VII)的亲核试剂反应:

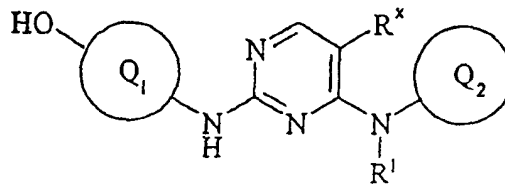


(VII)

其中 D 是 H 或合适的抗衡离子;

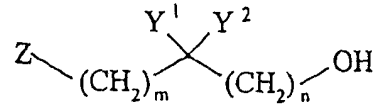
d) 对于式(I)的化合物, 其中 X 是氧:

15 通过式(VIII)的醇:



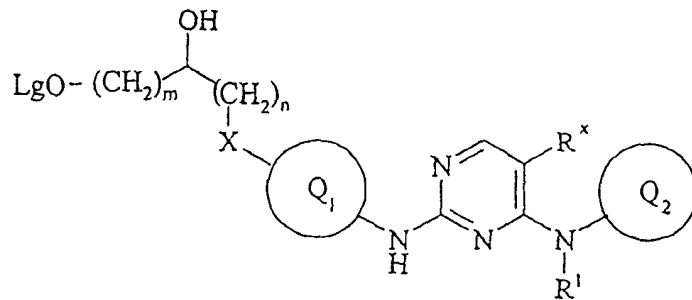
(VIII)

与式(IX)的醇反应:



(IX)

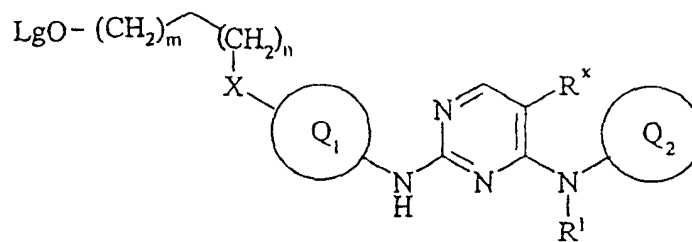
e) 对于式(I)的化合物, 其中 X 是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$  或  $-\text{S}-$ ,  $\text{Y}^1$  是  $\text{OH}$ ,  $\text{Y}^2$  是  $\text{H}$  和  $m$  是 2 或 3; 使式(X)的化合物:



(X)

其中 LgO 是如下所定义的离去基团, 与式(VII)的亲核试剂反应;

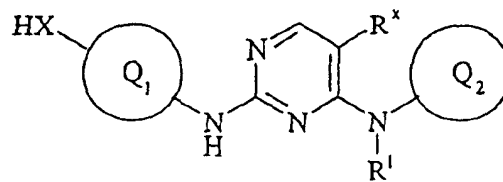
f) 对于式(I)的化合物, 其中 X 是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$  或  $-\text{S}-$ ,  $\text{Y}^1$  和  $\text{Y}^2$  是  $\text{H}$ ;  $n$  是 1、2 或 3 和  $m$  是 1、2 或 3; 使式(XI)的化合物:



(XI)

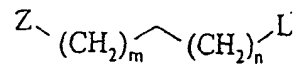
其中 LgO 是如下所定义的离去基团; 与式(VII)的亲核试剂反应;

g) 对于式(I)的化合物, 其中 X 是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$  或  $-\text{S}-$ ;  $\text{Y}^1$  和  $\text{Y}^2$  是  $\text{H}$ ;  $n$  是 1、2 或 3 和  $m$  是 1、2 或 3; 使式(XII)的化合物:



(XII)

与式(XIII)的化合物反应



(XIII)

其中 L 是如下所定义的可置换基团;

- 5 h) 对于式(I)的化合物, 其中 Z 是 HS-, 通过转化相应化合物中的硫代乙酸酯基团;

其后如果需要:

- i) 将式(I)的一种化合物转化为式(I)的另一种化合物;
- ii) 除去任何保护基团;
- 10 iii) 形成药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

L 是可置换的基团, 对于 L 合适的涵义是例如卤素或磺酰氧基例如氯、溴、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。对于 L 可替换的合适的基团包括卤素、甲磺酰基、甲硫基和甲基亚硫酰基。

- 15 D 是氢或抗衡离子。当 D 是抗衡离子时, 对于 D 合适的涵义包括钠和钾。

LgO 是离去基团。对于 LgO 合适的涵义包括甲磺酸酯和甲苯磺酸酯。

对于以上反应特定的反应条件如下:

20 方法 a)

式(II)的嘧啶和式(III)的苯胺可以一起反应:

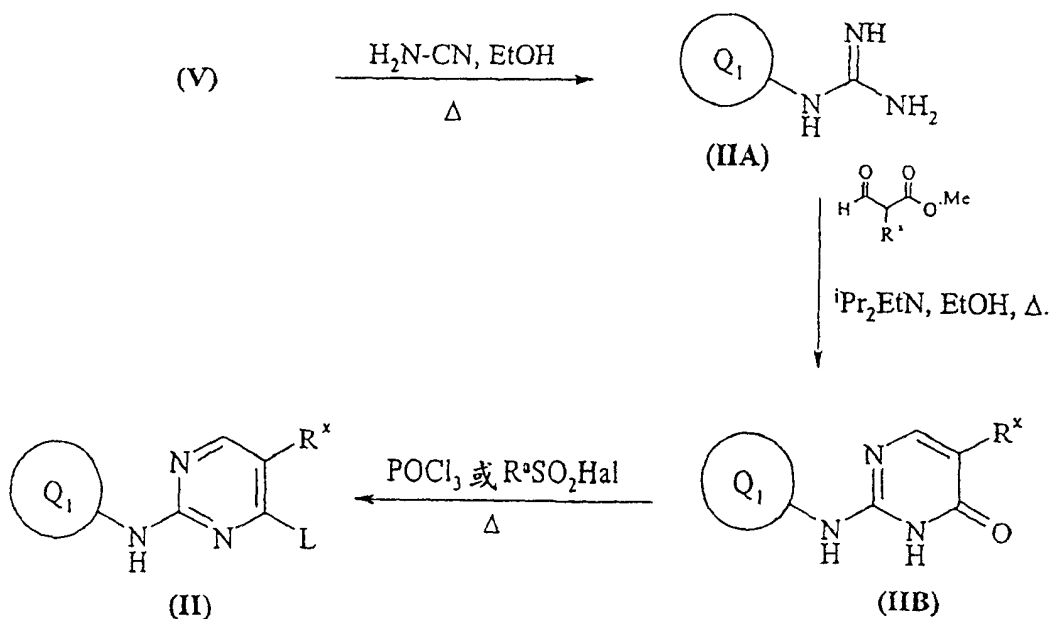
- i) 任选在合适的酸例如无机酸如盐酸或硫酸, 或有机酸如乙酸或甲酸存在下。该反应优选在合适的惰性溶剂或稀释剂例如二氯甲烷

(DCM)、乙腈、丁醇、四氢噻吩砜、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺或*N*-甲基吡咯烷-2-酮中，在例如 0 °C -150 °C 温度、方便在回流温度或接近回流温度的范围内进行；

或

- 5 ii) 在标准 Buchwald 条件下(例如参见 *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8451; *J. Org. Chem.*, **62**, 1568 和 6066), 例如在乙酸钨存在下, 在合适的溶剂例如芳族溶剂例如甲苯、苯或二甲苯中, 采用合适的碱例如无机碱例如碳酸铯或有机碱例如叔-丁醇钾, 在合适的配体例如 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘和在 25-80 °C 的温度范围内进行。
- 10

可根据以下方案制备式(II)的嘧啶:



其中  $\text{R}^a$  是任选取代的烷基或芳基和 L 是如上所定义的可置换基团。  $\text{R}^a$  优选是甲基、乙基或对-甲苯基。

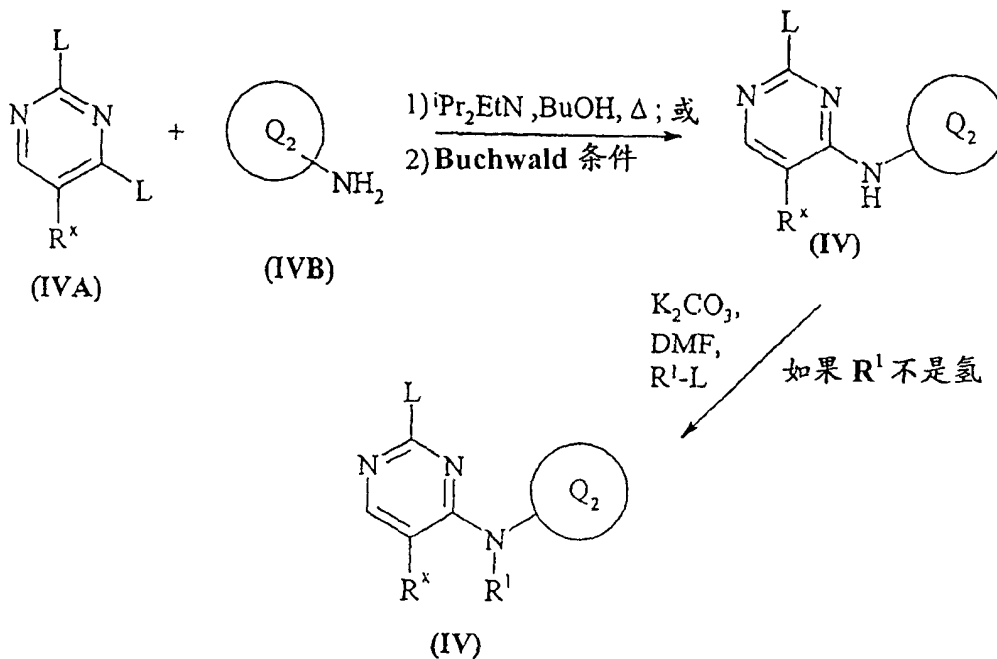
- 15 式(III)的苯胺购买得到或通过本领域已知方法制备。

#### 方法 b)

式(IV)的嘧啶和式(V)的苯胺可以一起反应, i)在合适的溶剂例如酮如丙酮或醇如乙醇或丁醇或芳烃如甲苯或*N*-甲基吡咯烷存在下, 任

选在合适的酸例如以上所定义的酸(或合适的路易斯酸)存在下, 在 0 °C 至回流的温度范围内, 优选回流下; 或 ii) 在如上所述标准 Buchwald 条件下进行。

根据以下方案制备式(IV)的嘧啶:



5

其中 L 是如上所定义的可置换基团和 R<sup>1</sup> 不是氢。

式(V)的苯胺可购买得到或通过本领域已知的方法制备。

式(IVA)的嘧啶可购买得到或通过例如其中 L 是 -OH 的式(IVA)的化合物(即尿嘧啶)与 POCl<sub>3</sub> 反应, 得到其中 L 是 -Cl 的式(IVA)的化合物来制备。

10

### 方法 c)

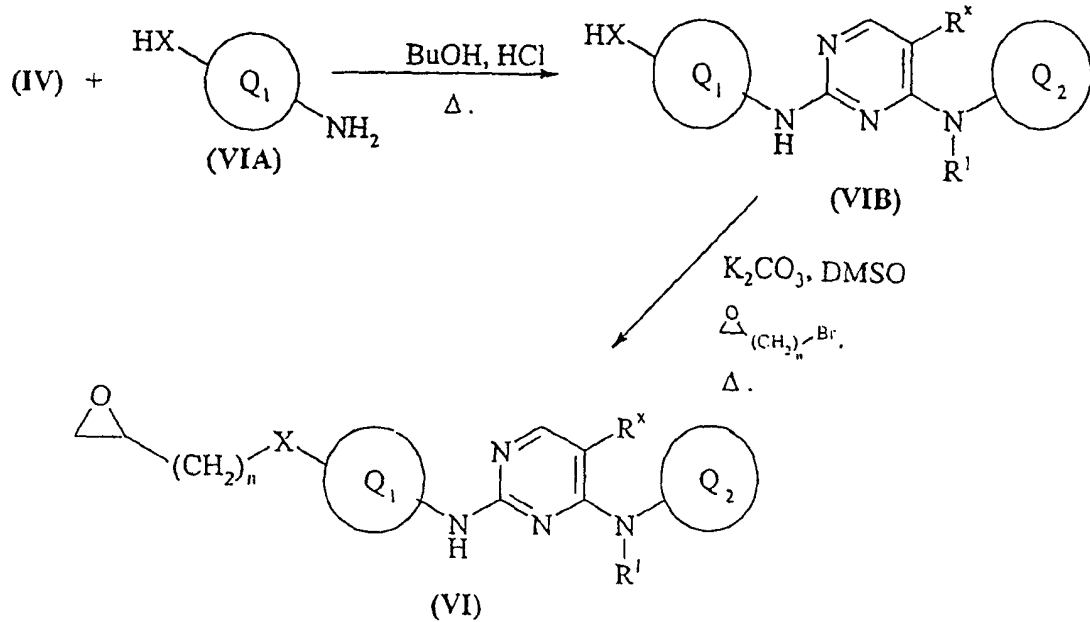
式(VI)的三元杂烷基环和式(VII)的亲核试剂, 在 20 °C 至 100 °C 温度范围内, 优选 20 °C 至 50 °C, 任选在合适的溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或四氢呋喃中一起反应。

15

式(VI)的化合物可根据以下方案制备:

方案 I):

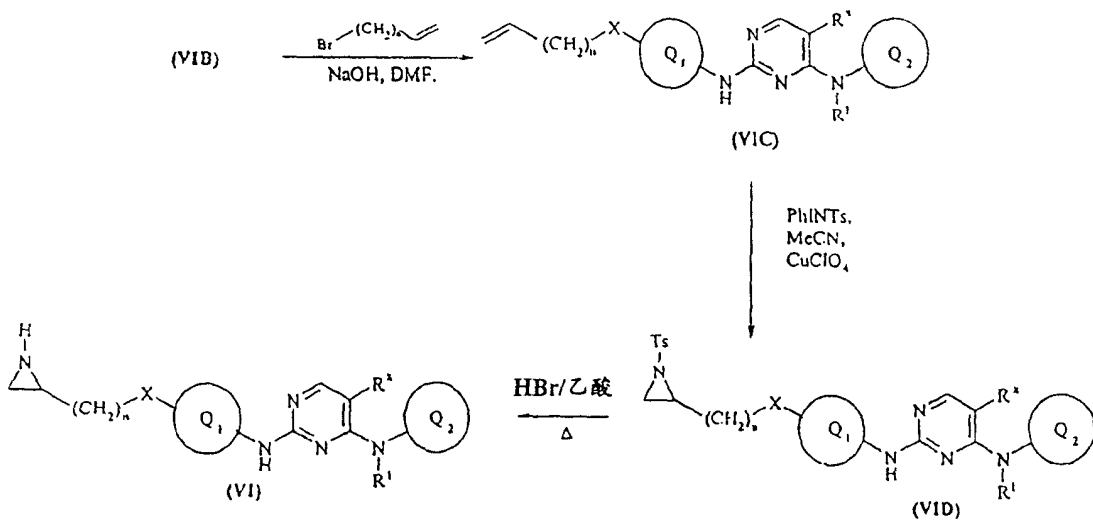
对于式(VI)的化合物, 其中 A 是 O 和 X 不是碳:



通过与 Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CHO 或等当量的酯, 在 DMF 中并在碱的存在下反应, 随后与硫内脲盐例如(Me<sub>2</sub>SOCH<sub>2</sub>), 在惰性溶剂例如 THF(参见方案 V)中反应, 也可完成将(VIB)转化为(VI).

方案 II):

对于式(VI)的化合物, 其中 A 是 NH 和 X 不是碳:



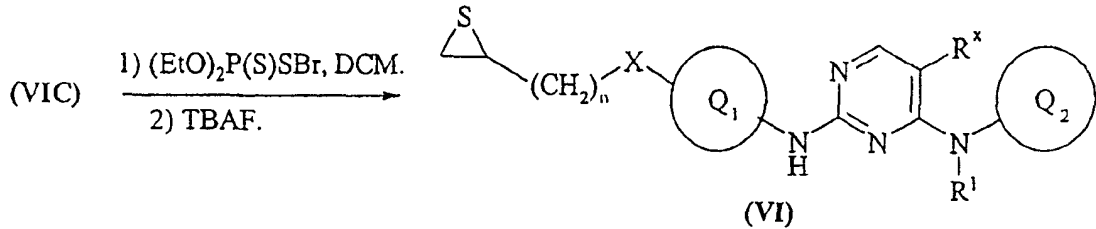
10

(对于 PhINTs 参见例如 Tet. Let., 1997, 38(39), 6897-6900; 用类似

于以下方案 IV 中的条件, 也可将式(VIC)的化合物氧化成环氧化物);

方案 III):

对于式(VI)的化合物, 其中 A 是 S 和 X 不是碳:

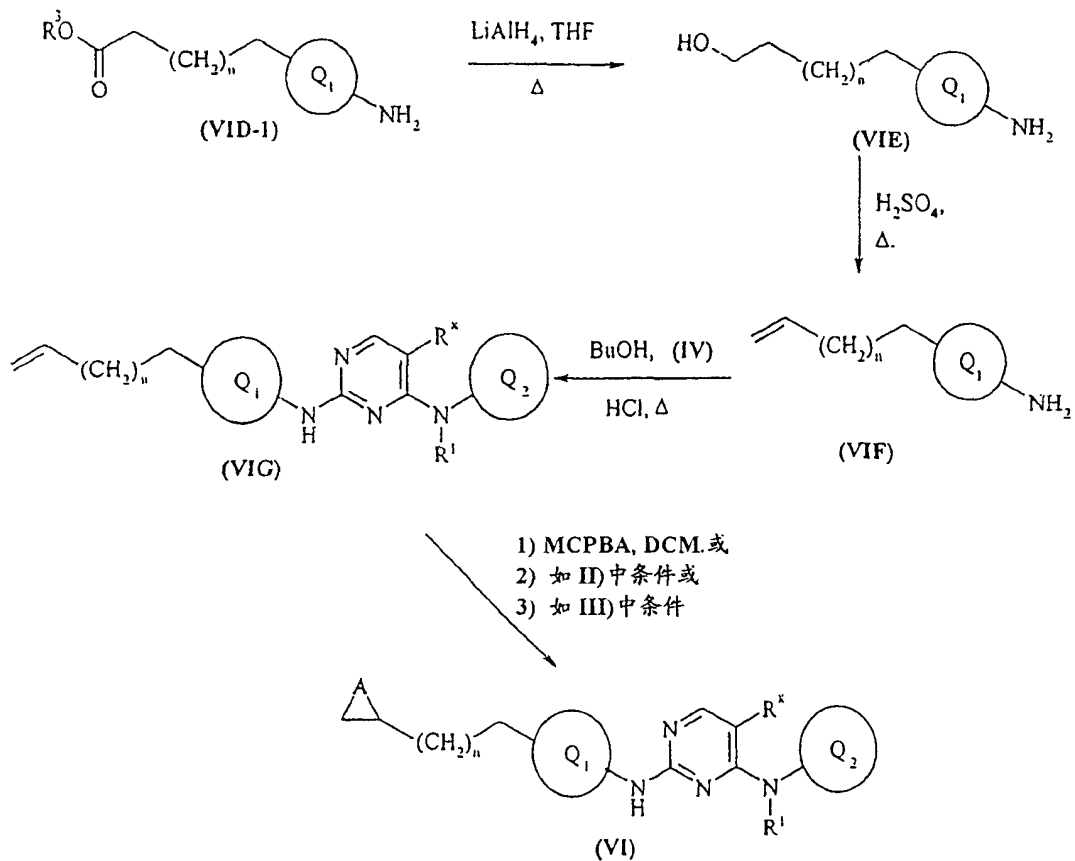


5

(例如参见 *Synlett*, 1994, 267-268);

方案 IV):

对于式(VI)的化合物, 其中 X 是碳

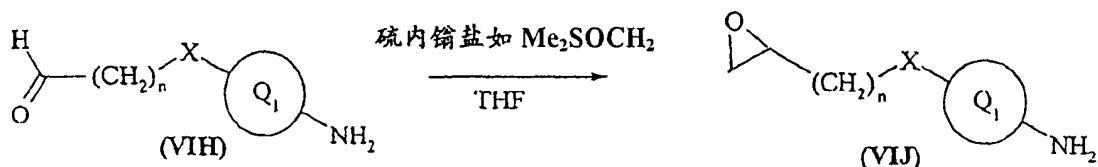


10

其中 R<sup>3</sup> 与它所连接的 -COO- 基团一起形成酯部分, 例如甲酯或乙酯。

方案 V):

对于式(VI)的化合物,其中 X 是 CH<sub>2</sub>、O、NH 或 S; Y 是 OH;  
n 是 1、2 或 3 和 m 是 1:



5 (XB)与(IV)反应(参见方案 I)得到(VI)。

也可用式(VIH)的等当量的酯。也参见 Russ. Chem. Rev. 47, 975-990, 1978。

式(VIH)、(VII)、(VIA)和(VID-1)的化合物可购买得到或通过本领域已知方法制备。

10

方法 d)

式(VIII)的醇(例如酚)与式(IX)的醇可以在标准 Mitsunobu 条件下一起反应。例如在偶氮二羧酸二乙基酯和三苯膦存在下,在合适的溶剂例如二氯甲烷、甲苯或四氢呋喃中,在 0 °C 至 80 °C、优选在 20 至  
15 60 °C 温度范围内进行。另外,式(VIII)的醇(酚)可以用合适的式(IX)的化合物烷基化,其中末端的羟基已被合适的离去基团置换。

根据以上 I)中用于合成中间体(VIB)(其中 X 是氧)的方法制备式(VIII)的醇。

式(IX)的醇可购买得到或通过本领域已知方法制备。

20

在类似步骤 d)的方法中,其中 X 是-S-的化合物可通过其中羟基是-SH 的式(VIII)的化合物与其中羟基是离去基团例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯的式(IX)的化合物反应制备。

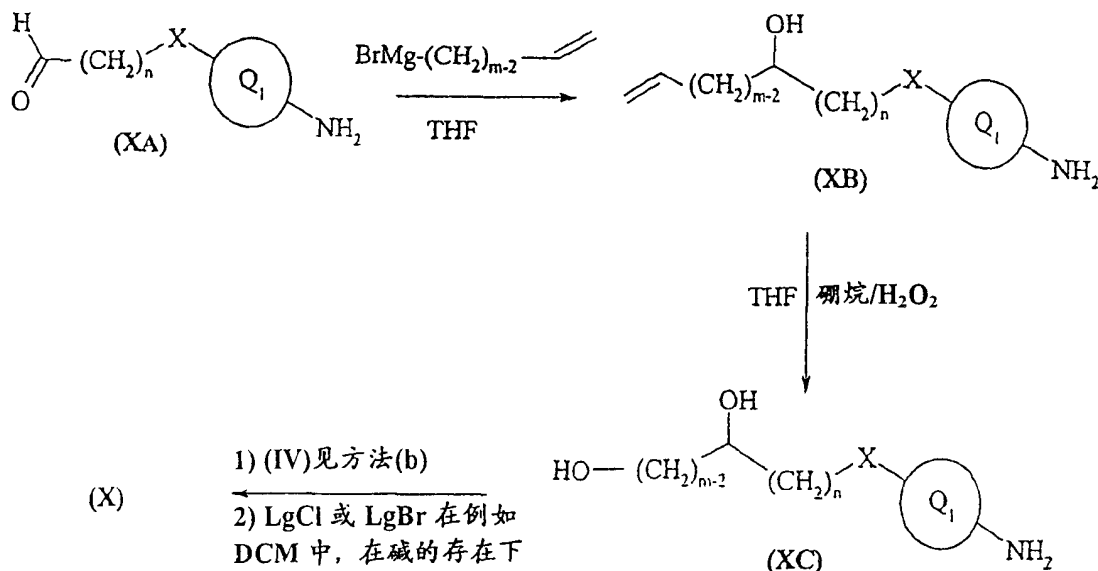
方法 e)

25

式(X)的化合物,其中 X 是-CH<sub>2</sub>-、-O-、-NH-或-S-; Y<sup>1</sup> 是 OH, Y<sup>2</sup> 是 H 和 m 是 2 或 3,与式(VII)的亲核试剂在 20 °C 至 100 °C、优选

20 °C 至 50 °C 的温度范围内, 任选在合适的溶剂例如 *N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或四氢呋喃中和任选在合适的碱例如碳酸钾存在下一起反应。

根据以下方案(*m* 是 2 或 3)制备式(X)的化合物:



5

在最后的步骤中, 可将步骤 1)和 2)的顺序颠倒。对于步骤 2)而言, 合适的碱是三乙胺。

式(XA)和(VII)的化合物可购买得到或通过本领域已知的方法制备。例如, 式(XA)的化合物, 其中 X 是 -NH-、-O-或 -S-可通过式(VIA)化合物与合适的卤代醛或等当量的酯在用于该反应的标准条件下反应制备。

10

#### 步骤 f)

式(XI)的化合物与式(VII)的亲核试剂, 如以上步骤 e)所述一起反应。

15

式(XI)的化合物以在制备以上式(X)化合物方法的最后一步中步骤 2)的类似的方法制备。所必需伯醇原料可购买得到或通过本领域已知方法制备。

方法 g)

式(XII)与(XIII)的化合物在惰性溶剂例如 DMF 中, 在碱例如碳酸钾存在下反应。

式(XII)的化合物与在本文所述式(VIB)的化合物具有同样通式并通过如对那些化合物(参见方案 I)所述制备。式(XIII)的化合物可购买得到或通过本领域已知的方法制备。

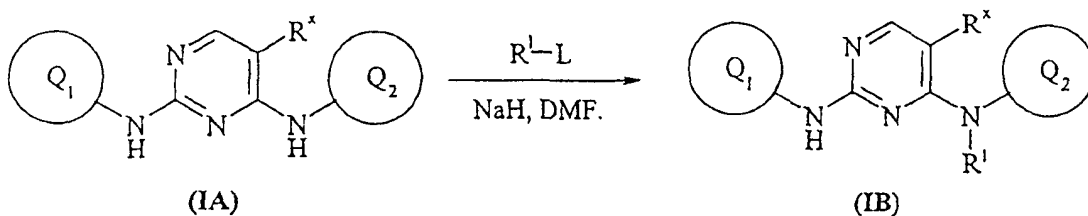
方法 h)

对于式(I)的化合物, 其中 Z 是 SH, 用如在此文中对式(IJ)化合物转化为(IK)化合物所述的方法, 进行在相应化合物中硫代乙酸酯基团的转化。

含的硫代乙酸酯基团的合适的原料从相应的含有离去基团例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯(用标准条件从相应羟基化合物制备)的化合物中, 用硫羧乙酸如本文中对于式(IG)化合物转化为(IJ)化合物所述的方法制备。

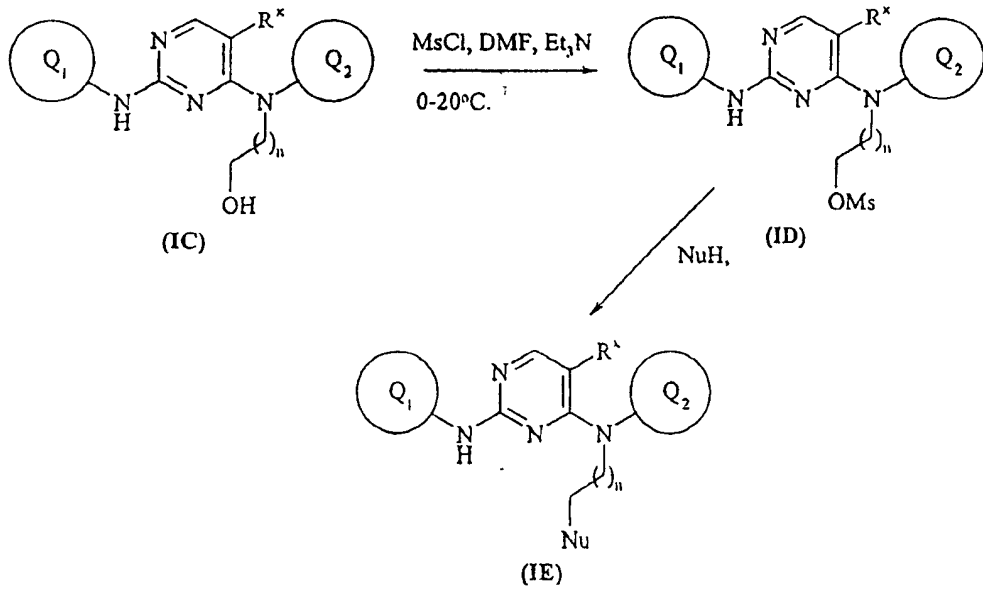
式(I)的化合物转化为另一种式(I)化合物的实例是:

i) 将作为氢的  $R^1$  转化为其它  $R^1$  例如:



其中 L 是如上定义的可置换基团和在上图中  $R^1$  不等于氢;

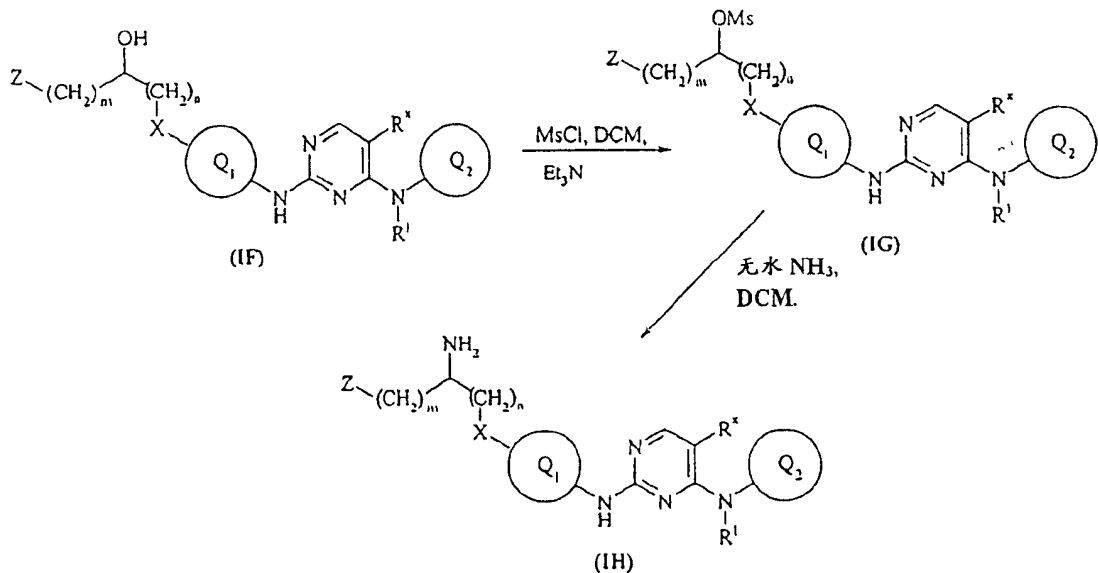
ii) 将作为取代侧链的  $R^1$  转化为另一种取代的侧链, 例如:



其中 Ms 是甲磺酰基和 Nu 是导入取代基的亲核试剂，该取代基是如式 (I) 中定义的对  $R^1$  的任选取代基，例如 Nu 是  $-\text{NH}_2-$ 、 $-\text{NHC}_{1-4}$  烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  烷基) $_2$  或  $-\text{CN}$  (NB 羟基部分不必一定在如上所述的末端碳上)；

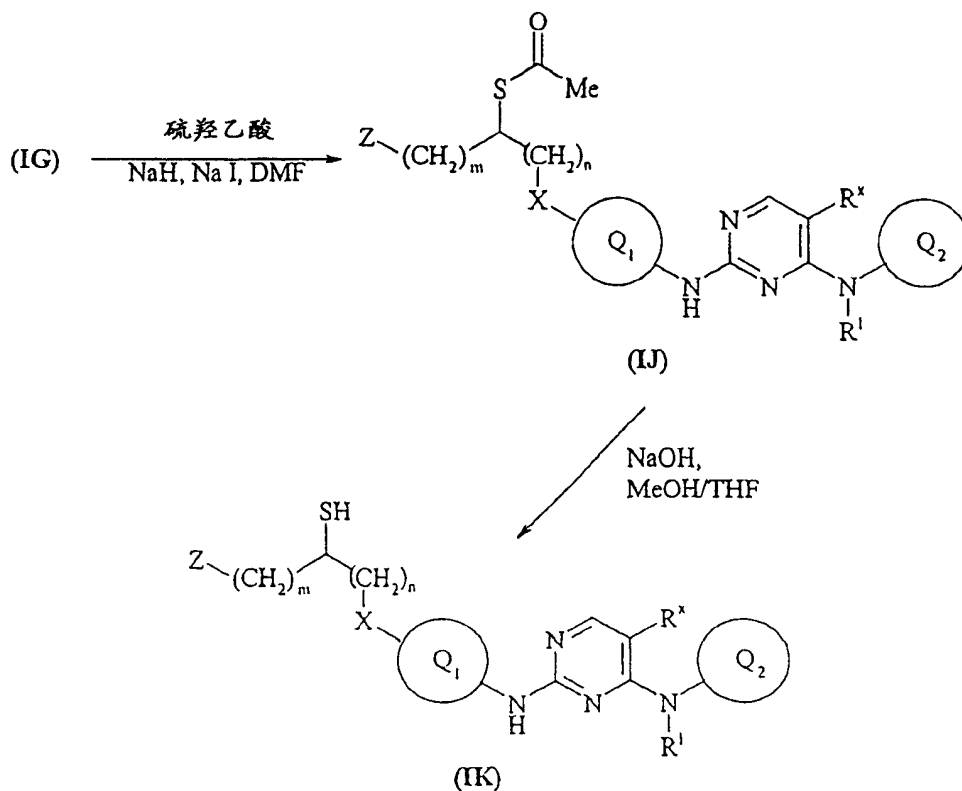
5 iii) 将式 (Ia) 的一个侧链转化为式 (Ia) 的另一个侧链，例如：

I) 对于式 (I) 的化合物，其中  $Y^2$  是 H 和  $Y^1$  是  $\text{NH}_2$  (以下叙述用氨)、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷硫基、 $-\text{NHC}_{1-4}$  烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}_{3-8}$  环烷基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉基或硫代吗啉基；

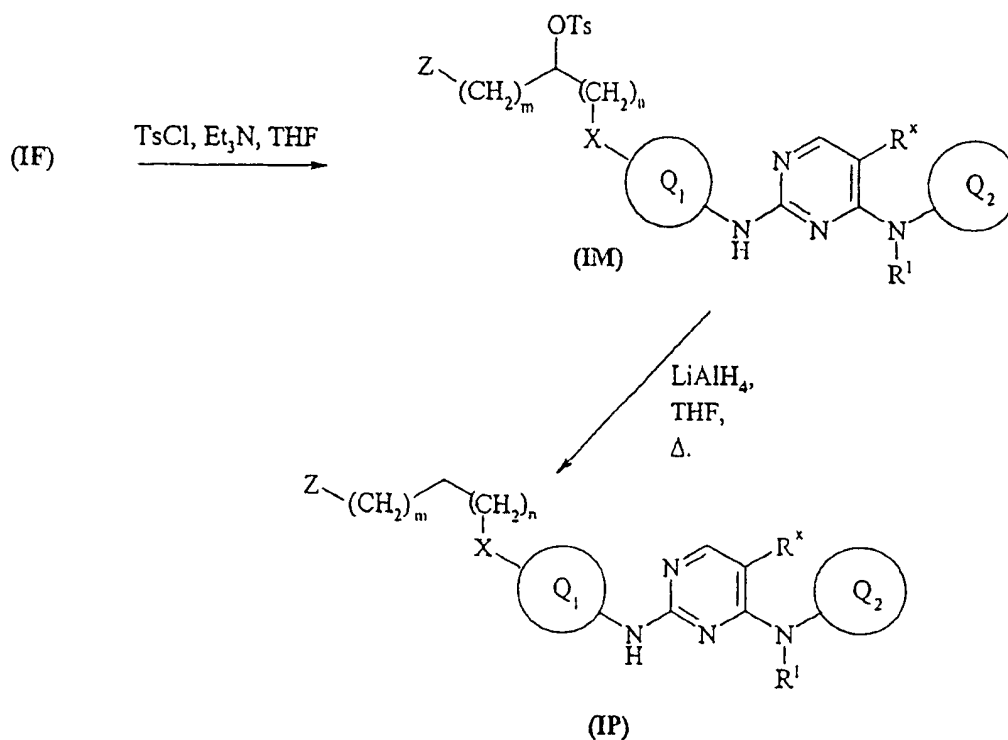


10 或：

II) 对于式 (I) 的化合物，其中  $Y^2$  是 H 和  $Y^1$  是 S：



III) 对于式(I)的化合物, 其中  $Y^2$  是 H 和  $Y^1$  是 H:

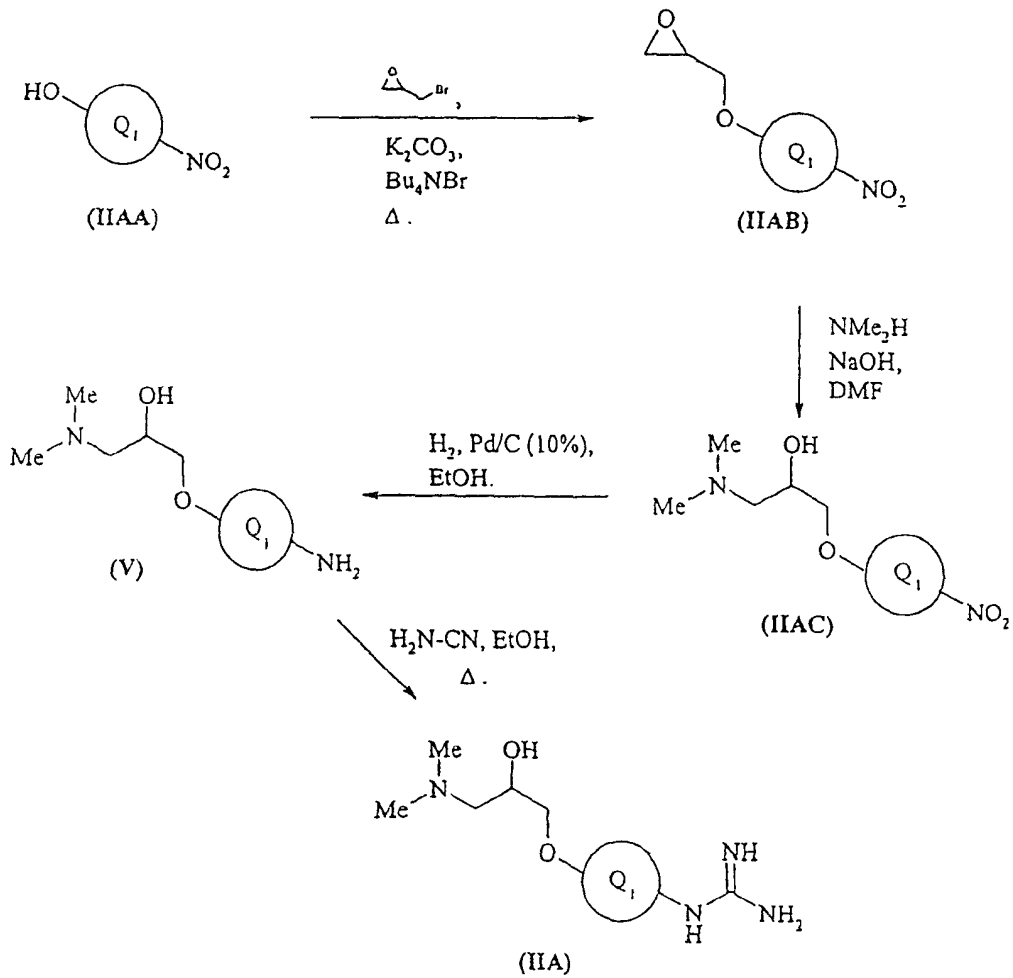


这些反应也适合用于将式(Ia')的一个侧链转化为式(Ia')的另一个

侧链是合适的。

iv) 用标准技术将  $R^x$  的一个涵义转化为  $R^x$  的另一个涵义, 例如将作为羟基的  $R^x$  转化为  $C_{1-3}$  烷氧基。

本领域的技术人员可以理解, 在方法 c)、d)、e)、f)、g) 和 h) 以及以上 iii) 中所述侧链(Ia)或(Ia')的处理和在以上 i)和 ii)中侧链  $R^1$  的处理, 也可在中间体上进行例如制备式(II)、(IIA)、(IIB)或(V)的中间体。例如:



本发明优选的方法是方法 b)。

10 在本发明化合物中, 一些不同的环取代基可通过标准芳族取代反应导入, 或在以上所提到的方法之前或紧跟其后通过常规官能基团改性形成, 这些方法包括在本发明范围内是可以理解的。这些反应和改性包括, 例如通过芳族取代反应的取代基的导入、取代基的还原、取

代基的烷基化和取代基的氧化。对于这些方法的试剂和反应条件是化学领域中众所周知的。芳族取代反应的特定实例包括使用浓硝酸的硝基的导入；使用例如酰卤和路易斯酸(例如三氯化铝)在 Friedel Crafts 条件下酰基的导入；用烷基卤和路易斯酸(例如三氯化铝)在 Friedel Crafts 条件下烷基的导入；和卤素基团的导入。改性的特定实例包括通过例如用镍催化剂的催化氢化反应或在盐酸存在下同时加热用铁处理，将硝基还原为氨基；将烷基磺基氧化为烷基亚硫酸基或烷基磺酰基。

可以理解，在本文所提到的一些反应中，保护化合物中任何敏感的基团是必需/所要求的。必需或所要求保护的情况和合适的保护方法是本领域技术人员已知的。根据标准操作规程可使用常规的保护基团(为了说明参见 T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991)。因此，如果反应体包括基团例如氨基、羧基或羟基，在本文所提到的一些反应中就需要保护这些基团。

对于氨基或烷基氨基合适的保护基是例如酰基例如链烷酰基如乙酰基，烷氧基羰基例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔-丁氧基羰基、芳基甲氧基羰基例如苄氧基羰基，或芳酰基例如苯甲酰基。对于以上保护基团脱保护的条件根据所选择的保护基团而定。因此，例如酰基如链烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基可以例如通过用与合适的碱如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂或钠水解除去。另外，酰基例如叔-丁氧基羰基可以例如通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理除去，芳基甲氧基羰基例如苄基氧基羰基可以例如通过经催化剂如钨钼酸氢化或通过用路易斯酸例如三(三氟乙酸)硼处理除去。对于伯氨基合适的替换保护基团是例如邻苯二甲酰基团，该基团可以用烷基胺例如二甲基氨基丙胺或用肼处理除去。

对于羟基合适的保护基团是例如酰基例如链烷酰基如乙酰基，芳酰基例如苯甲酰基或芳基甲基例如苄基。对于以上保护基团脱保护的将必需根据所选择的保护基而改变。因此，例如酰基如链烷酰基或芳酰基可以例如通过合适的碱例如碱金属氢氧化物如氢氧化锂或钠

水解除去。或者，芳基甲基例如苄基可通过经催化剂例如披钨碳氢化除去。

对于羧基合适的保护基团是例如酯化基团，例如甲基或乙基，其可以通过用碱例如氢氧化钠水解除去，或例如叔-丁基其可以通过用酸例如有机酸如三氟乙酸处理除去，或例如苄基其可以例如通过催化剂例如披钨碳氢化除去。

所述保护基团可以在合成的任何方便的阶段，用化学领域众所周知的常规技术除去。

本文中所定义的许多中间体是新的，例如式 II 和 IV 的中间体，提供它们作为本发明的另一特征。

### 测定

如上文所述，本发明中定义的嘧啶衍生物具有抗细胞增殖活性例如抗癌活性，确信所述活性是由于该化合物的 CDK 和/或 FAK 抑制活性导致的。这些特性可以例如用以下所示方法评估：

#### CDK4 抑制作用测定

使用以下简称：

HEPES 是 *N*-(2-羟基乙基)哌嗪-*N'*-(2-乙磺酸)

DTT 是二硫苏糖醇

PMSF 是苯基甲基磺酰氟

在 96 孔板中，采用用于测定 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ -腺苷三磷酸结合进入试验底物(GST-成视网膜细胞瘤)的闪烁亲近测定法(SPA-由 Amersham 获得)，在体外激酶测试中检验所述化合物。在每一孔中放置所试验的化合物(稀释到 DMSO 中并用水矫正浓度)并在对照组孔中放置作为抑制对照组的 p16 或放置作为阳性对照组的 DMSO。

将稀释进 25 $\mu\text{l}$  温育缓冲液中大约 0.5 $\mu\text{l}$  的 CDK4/Cyclin D1 部分纯的酶(其数量根据酶的活性而定)加入到每个孔中，然后与 20 $\mu\text{l}$  的

GST-Rb/ATP/ATP33 混合(含有 0.5 $\mu$ g GST-Rb 和 0.2  $\mu$ M ATP 和 0.14  $\mu$  Ci [ $\gamma$ -33-P]-腺苷三磷酸), 将得到的混合物轻轻振荡, 然后在室温下温育 60 分钟。

5 然后向每一孔中加入 150 $\mu$ l 含有(0.8 mg/孔蛋白 A-PVT SPA 珠粒 (Amersham))的终止溶液、 20 pM/孔抗-谷胱甘肽转移酶、兔 IgG (从 Molecular Probes 获得)、 61 mM EDTA 和含有 0.05 %叠氮化钠的 50 mM HEPES pH 7.5 。

用 Topseal-S 平板密封物将平板密封, 放置 2 小时, 然后以 2500 rpm、 1124 xg.旋转 5 分钟。将该平板在 Topcount 上每孔读 30 秒。

10 用于稀释酶和底物混合物的温育缓冲液含有 50mM HEPES pH 7.5、 10mM MnCl<sub>2</sub>、 1mM DTT、 100 $\mu$ M 钒酸钠、 100  $\mu$ M NaF、 10mM 甘油磷酸钠、 BSA(最终为 1mg/ml)。

作为对照组, 可以使用另一种已知的 CDK4 抑制剂以代替 p16。

## 15 测试底物

在所述测定中, 只使用与 GST 标记物融合的部分成视网膜细胞瘤 (Science 1987 年 3 月 13 日; 235 (4794): 1394-1399; Lee W. H., Bookstein R., Hong F., Young L. J., Shew J.Y., Lee E.Y.)。进行成视网膜细胞瘤氨基酸 379-928 (从成视网膜细胞瘤质粒 ATCC pLRbRNL 中获得)的 PCR, 并将该序列克隆进入 pGEX 2T 融合载体中(Smith D.B.和 Johnson, K.S. Gene 67, 31(1988); 其含有用于诱导型表达的 tac 启动子, 用于任何大肠杆菌宿主中使用的内 lac I<sup>q</sup>基因和用于扩增氨基酸 792-928 的凝血酶裂解的编码区(由 Pharmacia Biotech 得到)。将该序列再克隆进入 pGEX 2T 中。

25 用标准诱导型表达技术将如此得到的成视网膜细胞瘤 792-928 序列表达到大肠杆菌(BL 21 (DE3) pLysS 细胞)中, 并如下纯化。

将大肠杆菌糊状物再悬浮在 10 ml/g 的 NETN 缓冲液(50 mM Tris pH 7.5, 120 mM NaCl, 1mM EDTA, 0.5 % v/v NP-40, 1mM PMSF,

1  $1\mu\text{g/ml}$  亮抑酶肽,  $1\mu\text{g/ml}$  抑酶肽和  $1\mu\text{l/ml}$  抑胃酶肽)中并每 100 ml 匀浆  
超声处理 2 x 45 秒。离心后, 将上清液上样到 10 ml 谷胱甘肽琼脂糖  
柱(Pharmacia Biotech, Herts, UK)中, 并用 NETN 缓冲液洗涤。用激酶  
缓冲液(50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1mM DTT, 1mM PMSF,  
5  $1\mu\text{g/ml}$  亮抑酶肽,  $1\mu\text{g/ml}$  抑酶肽和  $1\mu\text{l/ml}$  抑胃酶肽)洗涤后, 将该蛋白  
用 50mM 溶于激酶缓冲液中的还原谷胱甘肽洗脱。收集含有 GST-  
Rb(792-927)的部分并向激酶缓冲液中透析过夜。通过十二烷基硫酸钠  
(SDS) PAGE (聚丙烯酰胺凝胶)用 8-16 % Tris-甘氨酸凝胶(Novex, San  
Diego, USA)分析最终产物。

10

### CDK4 和细胞周期蛋白 D1

如下从来自 MCF-7 细胞系(由 ATCC 号: HTB22, 乳腺癌系得到)的 RNA 克隆 CDK4 和细胞周期蛋白 D1。从 MCF-7 细胞制备该  
RNA, 然后用寡脱氧胸苷酸引物逆转录。用 PCR 扩增每个基因的完  
15 整编码序列[CDK4 氨基酸 1-303; 参考: Cell 1992 年 10 月 16 日; 71(2):  
323-334; Matsushime H., Ewen M.E., Stron D.K., Kato J.Y., Hanks S.K.,  
Roussel M.F., Sherr C.J.和细胞周期蛋白 D1 氨基酸 1-296; 参考: Cold  
Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 1991; 56:93-97; Arnold A., Motokura T.,  
Bloom T., Kronenburg, Ruderman J., Juppner H., Kim H.G.]。

20

测序后, 用标准技术将 PCR 产物克隆到昆虫表达载体 pVL1393  
(由 Invitrogen 1995 目录号: V1392-20 得到)中。然后将 PCR 产物二重表  
达[用标准病毒 Baculogold 共感染技术]进入昆虫 SF21 细胞体系(从 Fall  
Army Worm 卵巢组织中衍生的秋粘虫细胞, 可购买得到)。

以下实例提供在对于细胞周期蛋白 D1 和 CDK4 的每一种病毒已  
25 二重感染 MOI 3 的 SF 21 细胞(在 TC100 + 10 % FBS(TCS) + 0.2 %  
Pluronic 中)中产生细胞周期蛋白 D1/CDK4 的细节。

### 产生细胞周期蛋白 D1/CDK4 的实例

使用在滚瓶培养中生长至  $2.33 \times 10^6$  细胞/ml 的 SF21 细胞，以  $0.2 \times 10^6$  细胞/ml 接种到 10 x 500 ml 滚瓶中。在 28 °C 下将该滚瓶在滚动设备上温育。

- 5           3 天(72 小时)后，将细胞计数，并得知两瓶的平均数是  $1.86 \times 10^6$  细胞/ml (99 % 活的)。然后对每种病毒以 MOI 3，将培养物用二重病毒感染。

用 JS303 细胞周期蛋白 D1 病毒滴度- $9 \times 10^7$  pfu/ml 和 JS304 CDK4 病毒滴度- $1 \times 10^8$  pfu/ml 感染 10 x 500 ml。

- 10           细胞周期蛋白 D1

$$\frac{1.86 \times 10^6 \times 500 \times 3}{0.9 \times 10^8} = \text{每} 500 \text{ml} \text{瓶} 31 \text{ml} \text{病毒}$$

#### CDK4

$$\frac{1.86 \times 10^6 \times 500 \times 3}{1 \times 10^8} = \text{每} 500 \text{ml} \text{瓶} 28 \text{ml} \text{病毒}$$

- 15           将病毒混合在一起然后加入到培养物中，并将培养物放回到 28 °C 的滚动设备上。

三天(72 小时)后，收获感染后的 5 升培养物。收获的总细胞计数是  $1.58 \times 10^6$  细胞/ml (99% 活的)。将细胞在以 250ml 批的 Heraeus Omnifuge 2.0RS 中，于 4 °C，以 2500 rpm 旋转 30 分钟。将上清液弃去。

- 20

将约  $4 \times 10^8$  细胞/批沉淀物的 20 批沉淀物在 LN<sub>2</sub> 中骤冻并放置在 -80 °C 的 CCRF 冷藏室中。然后通过将 SF21 细胞重新悬浮于裂解缓冲液(50 mM HEPES pH 7.5、10 mM 氯化镁、1mM DTT、10mM 磷酸甘油、0.1 mM PMSF、0.1 mM 氟化钠、0.1 mM 原钒酸钠、5µg/ml 抑酶肽、5µg/ml 亮抑酶肽和 20 % w/v 蔗糖)中将其低渗性溶解，并加入冰冻的去离子水。离心后，将上清液上样到 Poros HQ/M 1.4/100 阴离子交换柱(PE Biosystems, Hertford, UK)中。用溶于裂解缓冲液中的

- 25

375 mM NaCl 共洗脱 CDK4 和细胞周期蛋白 D1，并通过蛋白质印迹，用合适的抗-CDK4 和抗-细胞周期蛋白 D1 抗体(由 Santa Cruz Biotechnology, California, US 得到)来检验它们的存在。

5 p16 对照(Nature 366: 704-707; 1993: Serrano M. Hannon GJ. Beach D)

从 HeLa cDNA(从 ATCC CCL2 得到 HeLa 细胞，人子宫颈上皮样癌; Cancer Res. 12:264, 1952)扩增 p16(CDK4/Cyclin D1 的自然抑制剂)克隆到具有 5'His 标记物的 pTB 375 NBSE 中，并用标准技术转化进入 BL21(DE3) pLysS 细胞中(由 Promega 得到;参照 Studier F. W.和 Moffat B.A., J.Mol. Biol., 189, 113, 1986)。使 1 升培养物生长到合适的 OD，  
10 然后用 IPTG 诱导表达 p16 过夜。然后通过超声处理将该细胞在 50mM 磷酸钠、0.5 M 氯化钠、PMSF、0.5 $\mu$ g/ml 亮抑酶肽和 0.5 $\mu$ g/ml 抑酶肽中溶解。旋转该混合物，将上清液加入到含镍螯合物珠粒中并混合 1 $\frac{1}{2}$  小时。将该珠粒在磷酸钠、NaCl pH 6.0 中洗涤并在含 200 mM 咪唑的磷酸钠、NaCl pH 7.4 中将 p16 产物洗脱。  
15

如下从 pTB 375 NBPE 中构建 pTB NBSE:

pTB 375

用于产生 pTB 375 的背景载体是 pZEN0042 (参见 UK 专利 2253852)并包含来源于 pAT153 背景下的来自质粒 RP4 的 tetA /tetR 诱导性四环素抗性序列和来自质粒 pKS492 的 cer 稳定性序列。通过加入由 T7 基因 10 启动子、多克隆位点和 T7 基因 10 终止序列组成的表达盒产生 pTB375。另外，设计以便自所述背景载体的逆转录连续的终止序列包括在表达盒的上游。  
20

25

pTB375 NBPE

除去存在于 pTB 375 中单一 EcoRI 限制位点。将含有对限制酶 NdeI、BamHI、PstI 和 EcoRI 识别序列的新的多克隆位点导入破坏存

在于 pTB 375 中起始 BamHI 位点的 NdeI 和 BamHI 位点之间的 pTB 375 中。

### pTB 375 NBSE

5 将含有对限制酶 NdeI、 BamHI、 SmaI 和 EcoRI 的识别序列的新的多克隆位点导入 NdeI 和 EcoRI 位点之间的 pTB 375 NBPE 中。含有这些限制位点的寡核苷酸在与存在于 NdeI 位点中的起动密码子(ATG)相同的读框中也含有位于 NdeI 和 BamHI 位点之间的 6 个组氨酸密码子。

10 根据以上所述类推, 可以构建设计来评估用于 CDK2 和 CDK6 抑制的测定方法。可将 CDK2 (EMBL 登记号 X62071)与细胞周期蛋白 A 或细胞周期蛋白 E (参见 EMBL 登记号 M73812)一起使用, 对于此测定的其它细节包括在 PCT 国际公布号 WO 99/21845 中, 其有关的生化和生物学评价部分被结合在本文中作为参考。

15 如果使用带有细胞周期蛋白 E 的 CDK2, 部分共纯化可如下完成: 将 Sf 21 细胞重悬浮在裂解缓冲液(50 mM Tris pH 8.2、 10 mM MgCl<sub>2</sub>、 1mM DTT、 10 mM 磷酸甘油、 0.1 mM 原钒酸钠、 0.1 mM NaF、 1mM PMSF、 1µg/ml 亮抑酶肽和 1µg/ml 抑酶肽)中并在 10ml Dounce 匀浆器中匀化 2 分钟。离心后, 将上清液上样到 Poros HQ/M  
20 1.4/100 阴离子交换柱(PE Biosystems, Hertford, UK)中。将 CDK2 和细胞周期蛋白 E 以 0-1M NaCl 梯度(在无蛋白酶抑制剂的裂解缓冲液中操作)开始, 经 20 个柱体积洗脱。用抗-CDK2 和抗-细胞周期蛋白 E 抗体 (Santa Cruz Biotechnology, California, US)经蛋白质印迹检测共洗脱。

### 25 FAK3 激酶抑制测定

此测定确定试验化合物抑制人粘着斑激酶(FAK)的酪氨酸激酶活性的能力。

通过总基因合成(Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3),

19-25, 1987)或通过克隆获得编码 FAK 的 DNA。然后将它们表达在合适的表达系统中以获得具有酪氨酸激酶活性的多肽。例如,发现通过在昆虫细胞中表达重组蛋白获得的 FAK 显示出内在的酪氨酸激酶活性。

5 修饰 FAK(由 Andre 等(Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 190(1): 140-147; EMBL/GenBank 登记号 L05186)描述了全长人 cDNA), 以致所得蛋白当被翻译时在刚好先于起始蛋氨酸的 N-末端具有 6-组氨酸标记物。活性 FAK 蛋白已经预先用类似的 N-末端 6-组氨酸标记物表达在杆状病毒系统中(Protein Expression And  
10 Purification, 1996, 7: 12-18)。将人 FAK cDNA 克隆到杆状病毒置换型载体 pFastbac 1(Life Technologies)中, 并用病毒 DNA 将该重组构建体共转染入昆虫细胞(例如秋粘虫 21(Sf21))中以制备重组杆状病毒(对于重组 DNA 分子的装配方法和制备的细节以及重组杆状病毒的用途可在标准教科书例如 Sambrook 等, 1989, Molecular cloning-A Laboratory  
15 Manual, 第二版, Cold Spring Harbour Laboratory Press 和 O'Reilly 等, 1992, Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman 和 Co, New York 中得知。对于 pFastbac('Bac to Bac')系统的用途细节在 Anderson 等, 1995, FOCUS (Life Technologies Bulletin Magazine), 17, 第 53 页)中提供。

20 为了表达生物活性的人 FAK 蛋白, 用噬斑纯化的 FAK 重组病毒以感染复数 3 感染 Sf21 细胞并在 48 小时后收获。用冰冷的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)(10 mM 磷酸钠 pH 7.4、138 mM 氯化钠、2.7 mM 氯化钾)洗涤所收获的细胞, 然后每一百万细胞使用 250 $\mu$ l 裂解缓冲液将其重悬浮在冰冷的裂解缓冲液(50 mM HEPES pH 7.5、1mM 二硫苏糖醇、100 $\mu$ M 氟化钠、100  $\mu$ M 原钒酸钠、10 mM 甘油磷酸、100 $\mu$ M  
25 苯基甲基磺酰基氟(PMSF)、5 $\mu$ g/ml 抑酶肽、5 $\mu$ g/ml 亮抑酶肽、1 % 吐温; 在马上要使用前加入 PMSF 新制备的 100 mM 甲醇溶液)中。然后将该悬浮液在冰上温育 15 分钟并在 4  $^{\circ}$ C 下, 以 13,000rpm 离心 10

分钟。除去上清液(酶原液)并在液氮中速冻制备等分试样,然后贮存在-70 °C下。对于典型的一批而言,用酶稀释剂((100 mM HEPES pH 7.4、0.2 mM 二硫苏糖醇、200 $\mu$ M 原钒酸钠、0.1 % Triton X-100)以 1:250 稀释酶原液并且每个测定孔使用 50  $\mu$ l 快速稀释的酶(参考以下 FAK3 方案)。

### FAK3: 体外酶测定方案

从含有酪氨酸的无规共聚物例如聚(Glu,Ala,Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899)制备底物原液,在-20 °C下以 1 mg/ml 在 PBS 中的原液贮存并用 PBS 以 1:500 稀释用于平板涂层。

在测定前一天,将 100 $\mu$ l 稀释的底物溶液分配到测定平板的所有孔中 (Maxisorp 96 well immunoplates Life technologies, Cat. No. 439454A),用平板密封物将其密封并在 4 °C 下放置过夜。

在测定当天将底物溶液弃去,并将测定平板各孔用 200 $\mu$ l PBST (含有 0.05 % v/v 吐温 20 的 PBS)洗涤一次并用 200  $\mu$ l 50 mM Hepes pH 7.4 洗涤一次。

将试验化合物配制成 10 mM 或 30 mM 的 DMSO 中的原液,然后在玻璃(glass)蒸馏水中稀释到较最终测定浓度高 10 倍的浓度。将 10 $\mu$ l 稀释化合物转移到已洗涤的测定平板各孔中。“无化合物”对照孔含有 10 $\mu$ l 玻璃蒸馏水以代替所述化合物。

将含有 6.25  $\mu$ M 腺苷-5'-三磷酸(ATP)的 40 $\mu$ l 25mM 的氯化锰加入到所有试验孔中。向各孔中加入 50 $\mu$ l 新稀释的酶以便开始反应并将平板在 23 °C 下温育 90 分钟。然后通过加入 100 $\mu$ l 含有 20mM EDTA 的 PBS 终止反应。然后将该液体弃去并用 PBST 将所述孔洗涤两次。

将用含有 0.5% w/v 牛血清蛋白(BSA)的 PBST 以 1:1500 稀释的 100 $\mu$ l 小鼠 HRP-连接的抗磷酸酪氨酸抗体(Santa Cruz, Product SC 7020-HRP)加入到每个孔中,在室温下温育 1 小时,然后弃去液体并用 200 $\mu$ l PBST 将所述孔洗涤两次。向每孔中加入 100 $\mu$ l 通过将一片 50 mg

ABTS片(Boehringer 1204 521)溶于50ml新制备的50 mM磷酸盐-柠檬酸盐缓冲液 pH 5.0 + 0.03 %过硼酸钠(用每100 ml蒸馏水一粒磷酸盐柠檬酸盐缓冲液与过硼酸钠(PCSB)胶囊(Sigma P4922)制备)中新制备的2,2'-连氮基-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)(ABTS)溶液。然后将平板在室温下温育20-60分钟直到用平板读数分光光度计在405 nm处测量的“无化合物”对照孔的吸光度值大约为1.0。

用Origin软件绘制由吸光度读数得出的剂量-反应曲线。用抑制浓度50 (IC<sub>50</sub>), 如通过Origin软件分析所定义的, 将化合物按效能排序。

虽然式(I)化合物的药理特性随结构改变而变化, 但在IC<sub>50</sub>浓度或在250 μM至1 nM剂量范围内, 可证实以上测定中式(I)的化合物所具有的一般活性。

当在以上体外测定中检测时, 实施例3的CDK4抑制活性测定为IC<sub>50</sub>=0.07 μM和实施例5的CDK4抑制活性测定为IC<sub>50</sub>=0.02 μM。当在以上体外测定中检测时, 实施例6的FAK抑制活性测定为IC<sub>50</sub>=0.032 μM和实施例220的FAK抑制活性测定为IC<sub>50</sub>=0.07 μM。

可通过标准技术例如通过测量细胞生长抑制作用和评估细胞毒性, 评估本发明的化合物的体内活性。例如其它细节在以下参考文献中得到:

- a) 在肿瘤细胞中, 粘着斑激酶诱导编程性细胞死亡表达的衰减。 Xu L-h等 Cell Growth & Differentiation (1996) 7, 第413-418页;
- b) 在人肿瘤细胞中, 粘着斑激酶诱导粘着力损失和细胞死亡的COOH-末端区域。 Xu L-h等 Cell Growth & Differentiation (1998) 9, 第999-1005页;
- c) 在培养的成纤维细胞中 pp125-FAK 导致的编程性细胞死亡抑制作用。 Hungerford J.E等 The Journal of Cell Biology (1996) 135, 第1383-1390页;
- d) 在粘着斑减少细胞游动性和增生中, 粘着斑激酶(FAK)信号的抑制作用。 Gilmore A.P和 Romer L.H. Molecular Biology of the Cell (1996) 7,

第 1209-1224 页。

细胞生长的抑制作用可通过用 Sulforhodamine B (SRB)染色细胞测量,该荧光染料可使蛋白染色,因此得到在孔中蛋白(即细胞)量的估计值(参见 Boyd, M.R. (1989) NCI 临床前抗肿瘤药发明筛选的状况, Prin. Prac Oncol 10:1-12)。因此,以下提供细胞生长抑制作用测量方法的细节:

将细胞涂覆在 96 孔板中 100 $\mu$ l 容量的合适的培养基中;所述培养基是用于 MCF-7、SK-UT-1B 和 SK-UT-1 的 Dulbecco's Modified Eagle 培养基。将细胞附着过夜,然后加入以不同浓度溶于最大浓度为 1 % DMSO (v/v)中的抑制剂化合物。测定对照板得到给药前细胞的数值。将细胞在 37  $^{\circ}$ C 温度下、(5% CO<sub>2</sub>)中温育三天。

三天以后,将 TCA 加入到平板中使最后浓度为 16 % (v/v)。然后将平板在 4  $^{\circ}$ C 温育 1 小时,弃去上清液并在自来水中洗涤平板。干燥后,用 30 分钟在 37  $^{\circ}$ C 下加入 100 $\mu$ l SRB 染料(0.4 % SRB 在 1%乙酸中)。除去过量的 SRB 并用 1 %乙酸洗涤平板。将结合蛋白的 SRB 溶解到 10 mM Tris pH 7.5 中并在室温下振荡 30 分钟。在 540nm 处读 ODs,并由抑制剂浓度与吸光度的半对数曲线测定引起 50 %生长抑制作用的抑制剂浓度。降低所述光密度到低于实验开始涂覆细胞时得到的光密度的化合物浓度给出毒性值。

当试验进行 SRB 测定时,用于本发明化合物的典型 IC<sub>50</sub> 值在 1mM 至 1nM 范围内。

根据本发明另一方面,提供含有如上文所定义的式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯,与药学上可接受的稀释剂或载体一起的药用组合物。

所述组合物可以是适合用于口服给药的形式,例如片剂或胶囊,用于胃肠外注射(包括静脉内、皮下、肌内、血管内或输注)的无菌溶液、悬浮液或乳剂,用于局部给药的软膏或乳膏,或用于直肠给药的栓剂。

一般来说,以上组合物可以通过常规方法用常规赋形剂制备。

通常将嘧啶以每平方米动物体表面积 5-5000 mg 范围内的单位剂量形式给予温血动物，即大约 0.1-100 mg/kg，此为通常提供的治疗有效剂量。单位剂量形式例如片剂或胶囊通常含有例如 1-250 mg 活性成分。优选日剂量在 1-50 mg/kg 范围内。然而日剂量必需根据所治疗宿主的情况、特别是给药途径和所治疗疾病的严重程度而变化。因此可由治疗任何具体病人的医师来决定最佳剂量。

根据本发明的又一方面，提供如上所定义的式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯，通过疗法在人或动物治疗方法中的用途。

10 我们已发现本发明所定义的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯是有效的细胞周期抑制剂(抗细胞增殖剂)，确信其特性(没有理论束缚)是由它们的(G1-S 期)CDK 抑制特性所致。该化合物也是 FAK 有效的抑制剂。因此，期待本发明的化合物用于治疗通过 CDK 和/或 FAK 酶单独或部分介导的疾病或症状，即所述化合物可用于在需要此治疗的温血动物中以产生 CDK 和/或 FAK 抑制效果。因此，本发明的化合物提供以 CDK 和/或 FAK 酶的抑制作用为特征的治疗以恶性细胞增殖和/或迁移的方法，即该化合物可用于产生通过 CDKs 和/或 FAK 抑制作用单独或部分介导的抗增殖/迁移效果。该化合物通过减少细胞死亡(编程性细胞死亡)作为 FAK 抑制剂也是有效的。

15 期望这些本发明的嘧啶衍生物具有广泛的抗癌特性，如 CDK 和/或 FAK 已涉及的许多常见人类癌症例如白血病和乳腺、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、胰腺和卵巢癌。因此期望本发明的嘧啶衍生物对这些癌症具有抗癌活性。另外期望本发明的嘧啶衍生物将具有抗各种白血病、淋巴的恶性肿瘤和实体瘤例如癌和在组织例如肝、肾、前列腺和胰腺中的肉瘤的活性。特别期望本发明的这些化合物有助于减缓原发和复发实体瘤例如结肠、乳腺、前列腺、肺和皮肤癌的生长。

20 更特别期望本发明的这类化合物或其药学上可接受的盐或体内其可水解的酯可抑制这些原发和复发的、与 CDK 和/或 FAK 有关的实体瘤，

尤其是那些主要依赖于 CDK 和/或 FAK 而生长和扩散的肿瘤，包括例如一些结肠、乳腺、前列腺、肺、外阴和皮肤肿瘤。

另外期望本发明的嘧啶衍生物具有对抗其它细胞增殖/迁移疾病的活性，所述其它疾病包括白血病、纤维增生和分化紊乱、银屑病、  
5 类风湿性关节炎、卡波西肉瘤、血管瘤、急性和慢性肾病、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化、动脉再狭窄、自身免疫性疾病、急性和慢性炎症、骨疾病和伴有视网膜血管增生的眼疾病。

因此，根据本发明的这个方面，提供如上文中所定义的式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯作为药物的用途；  
10 如上文中所定义的式(I)的嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯，在用于在温血动物如人体中产生抗癌作用、细胞周期抑制(抗细胞增殖)效应和/或 FAK 抑制(抗细胞迁移和/或诱导细胞凋亡)效应的药物制备中的用途。尤其是，通过 CDK2、CDK4 和/或 CDK6，尤其是 CDK4 和 CDK6 抑制作用，在 G1-S 期产生细胞周期抑制作用。  
15

根据本发明的这个方面的另一特征，提供在需要此治疗的温血动物例如人体中产生抗癌、细胞周期抑制(抗细胞增殖)效应和/或 FAK 抑制(抗细胞迁移和/或诱导细胞凋亡)效应的方法，该方法所括给予所述动物有效量的如以上所定义的嘧啶衍生物。特别是，通过 CDK2、  
20 CDK4 和/或 CDK6，尤其是 CDK4 和 CDK6 抑制作用，在 G1-S 期产生抑制作用。

如以上所述，用于治疗或预防性治疗特定的细胞增殖疾病所需的剂量大小将根据所治疗的宿主、给药途径和所治疗疾病的严重程度而改变。预计单位剂量范围是例如 1-100 mg/kg，优选 1-50 mg/kg。

可将以上定义的 CDK 和/或 FAK 抑制活性作为单一疗法使用或可包括除本发明的化合物外的一种或多种其它物质和/或疗法。这种联合疗法可通过治疗的个别成分同时、连续或分别给药完成。在肿瘤治疗  
25 治疗学领域，通常使用不同形式的联合疗法治疗每个癌症病人。在肿

瘤学中，除以上定义的细胞周期抑制疗法外，所述联合疗法的其它组成部分可以是：外科、放射疗法或化学疗法。所述化学疗法可包括三种主要治疗剂类型：

5 (i) 通过与以上所定义的机制相同或不同的机制发挥作用的其它细胞周期抑制剂。

(ii) 细胞生长抑制剂例如抗雌激素(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、iodoxyfene)、孕激素(例如乙酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如 anastrozole、来曲唑、伏氯唑(vorazole)、依西美坦)、抗孕激素类、抗雄激素物质(例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮)、LHRH 激动剂和拮抗剂(例如乙酸戈舍瑞林、luprolide)、睾酮 5 $\alpha$ -二氢还原酶抑制剂(例如非那雄胺)、抗-侵袭剂(例如金属蛋白酶抑制剂如 marimastat 和尿激酶纤溶酶激活物受体功能抑制剂)和生长因子功能抑制剂(这些生长因子包括例如血小板衍化的生长因子和肝细胞生长因子和这些抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂)；和

10  
15

(iii) 如在肿瘤治疗学中使用的抗增殖/抗肿瘤药物和其组合物，例如抗代谢产物(例如抗叶酸剂如甲氨蝶呤、氟嘧啶如 5-氟尿嘧啶、嘌呤和腺苷类似物、胞嘧啶阿糖胞苷)；抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素如多柔比星、柔红霉素、表柔比星和伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素 D、普卡霉素)；铂衍生物(例如顺铂、卡铂)；烷化剂(例如氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲、塞替派)；抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱如长春新碱和 taxoid 如紫杉醇、taxotere)；拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼白毒素如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、topotecan)。根据本发明这一方面，提供包含如上文定义的式(I)的嘧啶衍生物和如上文定义用于癌症联合疗法的其它抗肿瘤物质的药用产物。例如当使用如上所述联合疗法时，通常也给予止吐药。

20  
25

除了用作治疗药物外，式(I)的化合物和它们药学上可接受的盐也可以在作为寻找新治疗剂的一部分的、评估实验动物例如猫、狗、兔、

猴、大鼠和小鼠体内细胞周期活性抑制剂的效应的体外和体内试验系统的开发和标准化中，作为新的药理研究工具。

在此所述的本发明的化合物的可替换的和优选的实施方案也适用于除以上之外其它的药用组合物、步骤、方法、用途和药物制备特征。

5 现在将在以下非限制性实施例中说明本发明，其中当合适的时候，可以使用对于熟练的化学家已知的标准技术和与这些实施例中所述类似的技术，其中，除另外说明外包括：

- (i) 在真空中通过旋转蒸发进行蒸发，并经过滤除去残余的固体例如干燥剂后进行产物的处理；
- 10 (ii) 除非另外指明，在室温下，一般在 18-25 °C 范围内并在大气中进行操作，或除非技术人员在惰性气氛例如氩气氛中进行操作；
- (iii) 在 Merck Kieselgel 硅胶(Art. 9385)或在 Merck Lichrorep RP-18 (Art. 9303)反相硅胶上进行柱层析(经快速法)和中压液相层析(MPLC)，由 E. Merck, Darmstadt, Germany 得到；均用 Varian Mega Bond
- 15 Elut 柱体(10g,代码 1225-6034)进行键合洗脱层析，由 Varian Sample Preparation Products, California, USA 得到；
- (iv) 得到的产率仅作为说明，不必是所达到的最大值；
- (v) 式(I)终产物的结构一般通过核(通常是质子)磁共振(NMR)和质谱技术确定；质子磁共振化学位移值在氘化的 DMSO- $\delta_6$ (除了另外说明外)
- 20 中，在 $\delta$ 刻度上(从四甲基硅烷向低场的 ppm)用 Varian Gemini 2000 分光计在 300 MHz 场强下或 Bruker AM 250 分光计在 250 MHz 场强下测定；峰裂数表示如下：s, 单峰；d, 双峰；dd, 双双峰；t, 三重峰；tt, 三三重峰；q, 四重峰；tq, 三四重峰；m, 多重峰；br, 宽峰；通过在 VG 台上电喷雾进行质谱分析(MS)；
- 25 (vi) 除了本文中其它的特殊细节外，在 Waters Spherisorb ODS1 25 cm 柱上，以 2 ml/分流速，用乙腈/水/三氟乙酸(60:40:0.1 v/v)作为洗脱剂进行分析高效液相层析(HPLC)，在 254 nm 的波长处进行检测，以分为保留时间的单位列出数据；

(vii) 一般没有对中间体进行全面鉴定, 经薄层层析(TLC)、HPLC、红外(IR)、MS 或 NMR 分析评定其纯度;

(viii) 当干燥溶液时, 用硫酸镁作为干燥剂。

(ix) 以下缩写用于上下文中:

5	DCM	二氯甲烷
	DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲基亚砷
	NMP	<i>N</i> -甲基吡咯烷-2-酮
	THF	四氢呋喃

10

#### 实施例 1

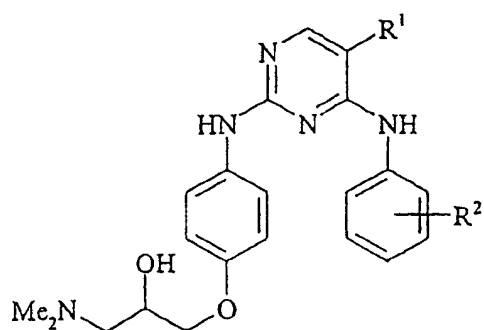
5-溴代-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}-4-(茚满-5-基氨基)嘧啶

将 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐(方法 89, 156 mg, 0.56 mmol)的甲醇(2 ml)的热溶液加入到 5-溴代-2-氯代-4-(茚满-5-基氨基)嘧啶(方法 15, 200 mg, 0.62 mmol)的正-丁醇(20 ml)溶液中。将该混合物在 100 °C 下加热 18 小时并加入硅胶(1g)。经蒸发除去挥发物质并经柱层析纯化残余物, 用溶于 DCM 中的 0-10 % 2.0M 甲醇氨溶液洗脱, 得到产物为无色固体(117 mg, 42 %)。NMR: 2.03 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 3.80 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.03 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 498.4, 500.4 .

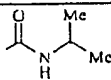
20

#### 实施例 2-41

25 用 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐和合适的 5-取代的 4-苯胺基-2-氯代嘧啶(方法 7, 9,11-45, 62-64, 或如在 J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1974, 1970 中所述得到), 用与实施例 1 中所述类似的方法制备以下化合物;



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR	MS (M <sup>+</sup> )
2	Mc	H	2.09 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)	394.2
3	Br	H	2.19 (s, 6H), 2.31 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 4.75 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.09 (s, 1H)	458.3, 460.3
4	Br	2-Ph	2.18 (s, 6H), 2.31 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 4.74 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 7.36 (m, 10H), 7.68 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)	534.5, 536.5

5	Br	2-F, 5-Me	2.18 (s, 6H), 2.29 (m, 5H), 3.78 (m, 3H), 4.73 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)	490.4, 492.4
6	NO <sub>2</sub>	2-F	2.19 (s, 6H), 2.31 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 4.77 (br, 1H), 6.67 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.68 (m, 1H), 9.03 (s, 1H)	443.4
7		H	1.18 (d, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 3.83 (m, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.43 (s, 1H)	465.5
8	Br	2-Br, 4-Me	2.18 (s, 6H), 2.31 (m, 5H), 3.78 (m, 3H), 4.75 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.06 (s, 1H)	550.4, 552.4, 554.4
9	Br	2-吗啉基	2.18 (s, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 3.80 (m, 5H), 3.90 (m, 2H), 4.76 (br, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)	543.5, 545.5
10	Br	4-Br	2.18 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 3.83 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.10 (s, 1H)	536.5, 538.4, 540.4
11	Me	3-Cl	2.08 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.73 (br s, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)	428.2, 430.2

12	Me	3,4-二-Cl	2.07 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.74 (br s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)	461.8, 463.7
13	Cl	H	2.18 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.07 (s, 1H)	414.4, 416.4
14	Cl	2-Cl, 5-Me	2.18 (s, 6H), 2.30 (m, 5H), 3.79 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.08 (s, 1H)	462.4, 464.4, 466.4
15	Cl	2-吗啉基	2.19 (s, 6H), 2.33 (m, 2H), 2.82 (s, 4H), 3.82 (m, 7H), 4.77 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)	499.5, 501.5
16	Cl	4-Br	2.19 (s, 6H), 2.33 (m, 2H), 3.84 (m, 3H), 4.77 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.63 (d, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)	492.4, 494.4, 496.4,
17	Br	2-PhCH <sub>2</sub> -	2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.9 (s, 2H), 4.7 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.0- 7.3 (m, 10H), 7.4 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)	548, 550
18	Br	2-PhO-	2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 9.2 (s, 1H)	550, 552

19	Br	2-PhCH <sub>2</sub> O-	2.2 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 3.8 (m 1H), 3.9 (m, 2H), 4.8 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.8 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (m, 2H), 9.2 (s, 1H)	564, 566
20	NO <sub>2</sub>	H	2.1 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.7 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (d, 2H), 9.1 (s, 1H)	425
21	F	H	2.19 (s, 6H), 2.34 (m, 2H), 3.82 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)	398.4
22	F	2-Cl, 5-Me	2.17 (s, 6H), 2.30 (m, 5H), 3.78 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 8.02 (d, 1H), 8.89 (m, 2H)	446.4, 448.4
23	F	2-吗啉基	2.18 (s, 6H), 2.34 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.82 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.03 (s, 1H)	483.5
24	F	4-Br	2.18 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 4.77 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.76 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.38 (s, 1H)	476.4, 478.4
25	吗啉基	H	2.8 (m, 10H), 3.2 (m, 2H), 3.8 (m, 4H), 3.9 (s, 2H), 4.2 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)	465.5
26	Br	4-PhCH <sub>2</sub> O-	2.35 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.6 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 9H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)	564, 566

27	Br	3-PhO-	2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 3H), 4.7 (s, 1H), 6.7 (m, 3H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.3-7.6 (m, 7H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	550, 552
28	Br	4-PhO-	2.5 (s, 6H), 2.8 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.0 (m, 4H), 7.1 (t, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	550, 552
29	Br	3-PhCH <sub>2</sub> O-	2.1 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.75 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 10H), 8.15 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	564, 566
30 <sup>l</sup>	Br	4-PhCH <sub>2</sub> -	2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.2 (s, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.5 (t, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	548, 550
31	Cl	3,4-di-Cl	2.19 (s, 6H), 2.34 (m, 2H), 3.84 (m, 3H), 4.76 (br, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)	482.4, 484.4, 486.4
32	Cl	2-F, 5-Me	2.18 (s, 6H), 2.28 (m, 5H), 3.79 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.07 (s, 1H)	446.4, 448.4
33	Cl	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , **	2.03 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 3.82 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.49 (br, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.03 (s, 1H)	454.5, 456.5
34	Cl	2-CN	2.18 (s, 6H), 2.30 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.19 (br, 1H)	439.4, 441.4

35	PhCH <sub>2</sub> -	H	2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.1-7.35 (m, 7H), 7.50 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)	470.5
36	EtO-	H	1.4 (t, 3H), 2.2 (s, 6H), 2.25 (dd, 1H), 2.4 (dd, 1H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.05 (q, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)	424.5
37	Br	4-HOCH <sub>2</sub> -	2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.49 (d, 2H), 4.74 (d, 1H), 5.13 (t, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H)	488.1, 490.1
38 <sup>2</sup>	Br	4- <sup>n</sup> BuOCH <sub>2</sub> -	0.89 (t, 3H), 1.36 (tq, 2H), 1.54 (tt, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.78 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.13 (s, 1H)	544.6, 546.6
39	CH <sub>2</sub> =CH-	H	2.2 (s, 6H), 2.3 (dd, 1H), 2.4 (dd, 1H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.75 (br d, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)	406.5
40	MeO	H	2.2 (s, 6H), 2.3 (dd, 1H), 2.4 (dd, 1H), 3.8-4.0 (m, 6H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.6 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)	410.4
41 <sup>3</sup>	CN	H	2.17 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.76 (d, 1H), 6.76 (br d, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (br d, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 9.71 (br s, 1H)	405.4

<sup>1</sup> 分离为盐酸盐。

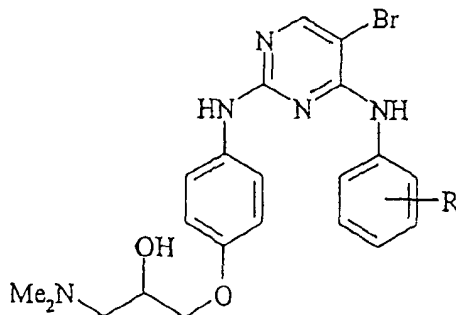
<sup>2</sup> 经低极性层析部分的蒸发，从实施例 37 作为副产品得到。

<sup>3</sup>由4-苯胺基-5-氟基-2-(甲磺酰基)嘧啶(方法64)制备。

\*\*以致R<sup>2</sup>和其所连接的苯环形成茚满-5-基。

#### 实施例 42-43

- 5 用4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐和合适的4-苯胺基-5-溴代-2-氯代嘧啶(方法46-47), 用与实施例1中所述类似的方法制备以下化合物;



Ex	R	MS (MH <sup>+</sup> )	HPLC (RT) <sup>1</sup>
42 <sup>2</sup>	3-CF <sub>3</sub>	526, 528	1.75
43	4-CF <sub>3</sub>	526, 528	1.74

<sup>1</sup>由Hypersil 10cm 碱去活化的反相柱, 用5-95%乙腈/水梯度, 流速1 ml/分, 经10分钟得到的数据。

<sup>2</sup>将层析后得到的产物用叔-丁基甲醚洗涤。

#### 实施例 44

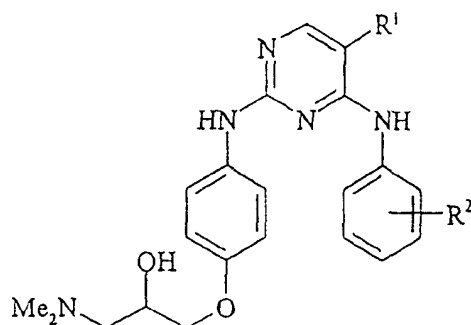
5-溴代-4-(3-氯代苯胺基)-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

将5-溴代-2,4-二氯代嘧啶(228 mg, 1.0 mmol)、3-氯苯胺(140 mg, 1.1 mmol)和*N,N*-二异丙基乙胺(148 mg, 1.15 mmol)的正-丁醇(10 ml)溶液在100 °C下加热6小时。加入4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐(方法89, 250 mg, 0.09 mmol)的甲醇(3 ml)溶液并将该溶液在100 °C下加热20小时, 然后浓缩至5 ml容积。将溶液上样到 Varian

Mega Bond Elut 柱中并将该柱用溶于 DCM 中的 0-4 % 2.0M 甲醇氨溶液洗脱。浓缩合适的部分并将残余物从乙腈和醚的混合物中重结晶得到产物，分离为盐酸盐(110 mg, 21 %)。 NMR: 2.8 (s, 6H), 3.05-3.3 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.25-4.3 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 492,494,496。

### 实施例 45-78

用合适的 5-取代的 2,4-二氯代嘧啶、合适的取代的苯胺和 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐(方法 89), 通过与实施例 44 中所述类似的方法制备以下化合物;



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
45	Br	4-F	2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.75 (br s, 1H)	476, 478

46	Br	4-MeO-	2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (dd, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (1H), 9.05 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H)	488, 490
47	Br	4-Cl	2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (1H), 9.2 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H)	492, 494, 496
48	Br	3-Cl, 4-F	2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.65 (1H), 9.2 (s, 1H), 9.7 (br s, 1H)	510, 512, 514
49	Br	4 <sup>n</sup> BuO-	0.95 (t, 3H), 1.4-1.45 (m, 2H), 1.55-1.6 (m, 2H), 2.8 (m, 6H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.0 (t, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.9 (br s, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (t, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H)	530, 532
50 <sup>l</sup>	Br	3,4-CH=N-NH- **	2.8 (dd, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.4 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 9.9 (br s, 1H), 10.2-10.4 (br s, 1H)	498, 500
51	Br	2-F	2.8 (s, 6H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.2-4.25 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5-7.6 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H)	476, 478
52	Br	2-MeO-	2.7 (s, 6H), 2.9-3.2 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (d, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.4-7.9 (br s, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.2 (s, 1H) 9.2 (s, 1H)	488, 490

53	Br	3-MeO-	2.8 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.5 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.8-10.0 (br s, 1H)	488, 490
54	Br	2-Cl	2.8 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.2-7.5 (m, 3H), 7.6-7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H) 9.25 (s, 1H), 9.6-9.8 (br s, 1H)	492, 494, 496
55	Br	4-Cl, 2-F	2.8 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.9 (m, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.7-9.9 (br s, 1H)	510, 512, 514
56	Br	4-Br, 2-F	2.8 (s, 6H), 3.05-3.2 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.2 (br d, 1H), 5.8-6.0 (br s, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)	554, 556, 558
57	Br	3-F	2.8 (s, 6H), 3.05-3.2 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 1H), 5.9- (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.7-9.8 (br s, 1H)	476, 478
58	Br	2-F, 4-Me	2.8 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.2 (br s, 1H), 5.9 (br s, 1H) 6.65 (d, 2H) 7.0 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35-7.4 (m, 3H), 8.1 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	490, 492
59	Br	2,4--F	2.8 (S, 6H) 3.05-3.15 (d, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 5.9 (br d, 1H), 6.65 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.3-7.6 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 9.7-9.8 (br s, 1H)	494, 496

60	Br	2,5-二-F	2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.7-9.8 (br s, 1H)	494, 496
61	Br	2,5-二-Me	2.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.35-7.4 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H)	486, 488
62 <sup>1</sup>	Br	3,4-CH=CH-NH-##	2.2 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 4.7 (d, 2H), 6.4 (t, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 11.05 (br s, 1H)	496, 498
63 <sup>2</sup>	Br	3,4-CH=CH-CH=N-^^	2.2 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.8 (br s, 1H), 6.65 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.95 (q, 4H), 8.15 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.8 (m, 2H), 9.2 (s, 1H)	509, 511
64	Cl	3-F	2.8 (s, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H)	432, 434
65	Cl	4-F	2.8 (s, 6H), 3.15-3.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.3 (br s, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1'5 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H)	432, 434
66	Cl	2,5-二-F	2.9 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.3 (br s, 1H), 6.0 (br s, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.7 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.9 (br s, 1H)	450, 452

67	Cl	4-MeO-	2.8 (s, 6H), 3.15-3.3 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H)	444, 446
68	Cl	4- <sup>n</sup> BuOCH <sub>2</sub> -	0.9 (t, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 2.8 (d, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 4.4 (s, 2H), 5.9 (br s, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H)	500, 502
69 <sup>3</sup>	Br	4-H <sub>2</sub> NC(O)-	2.81 (dd, 6H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.30 (br s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.98 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 9.7-9.95 (m, 2H)	501.1, 503.2
70 <sup>3</sup>	Br	4-OH	2.81 (dd, 6H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 10.23 (s, 1H)	474.3, 476.3
71	Br	4-HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.62 (br s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.06 (s, 1H)	502.3, 504.3
72	Br	3-HOCH <sub>2</sub> -	2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.50 (d, 2H), 4.74 (t, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.50 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.08 (s, 1H)	488.2, 490.2

73	Br	2-HOCH <sub>2</sub> -	2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.74 (d, 1H), 5.62 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H)	488.2, 490.2
74 <sup>4</sup>	Br	4-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -	2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.75 (br s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.28 (br s, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)	537.2, 539.2
75	Br	4-CH <sub>2</sub> C(O)NH-	2.04 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.73 (br s, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.4-7.55 (m, 6H), 8.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.91 (s, 1H)	515.2, 517.2
76 <sup>5</sup>	Br	4-NH <sub>2</sub>	2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.73 (br s, 1H), 4.97 (br s, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.96 (s, 1H)	473.3, 475.3
77 <sup>6</sup>	Br	4-(2-吗啉基-乙氧基)	2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.45-2.5 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 3.55-3.6 (m, 4H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.74 (br s, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.00 (s, 1H)	587.4, 589.4
78 <sup>7</sup>	Br	4-[2-(咪唑-1-基)乙氧基]	2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.25 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.91 (br s, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.01 (s, 1H)	568.3, 570.3

<sup>1</sup> 分离为二盐酸盐。

<sup>2</sup> 分离为游离碱。

<sup>3</sup> 分离为二盐酸盐，该盐从反应混合物中分离出。

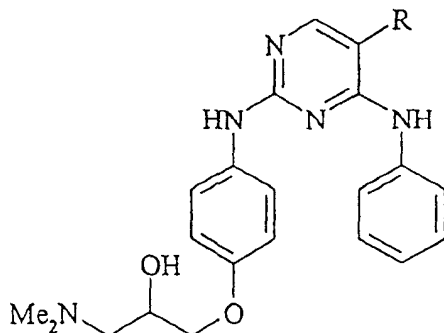
<sup>4</sup> 通过从反应混合物中过滤除去双-磺酰胺杂质沉淀物。

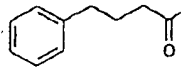
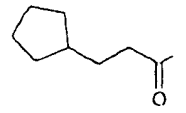
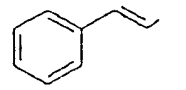
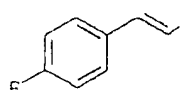
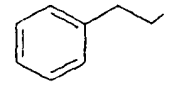
<sup>5</sup> 经低极性层析部分的蒸发，从实施例 75 作为副产品得到。

- <sup>6</sup> 如在 Eur. Pat. Appl. EP 401358 中所述, 得到原料 4-[2-(4-吗啉基)乙氧基]苯胺。
- <sup>7</sup> 如在 J. Med. Chem., 1985, 28, 1427 中所述, 得到原料 4-[2-(1-咪唑基)乙氧基]苯胺。
- 5 \*\* 以致 R<sup>2</sup> 与其所连接的苯环形成 1H-吡唑-5-基。
- ## 以致 R<sup>2</sup> 与其所连接的苯环形成吡啶-5-基。
- AA 以致 R<sup>2</sup> 与其所连接的苯环形成喹啉-6-基。

### 实施例 79-85

- 10 用 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐(方法 89)和合适的 5-取代的 4-苯胺基-2-氯代嘧啶中间体(方法 66-71, 73), 通过与实施例 1 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	R	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
79		1.85-2.0 (m, 2H), 2.6-2.75 (t, 2H), 2.8-2.9 (dd, 6H), 2.95-3.0 (t, 2H), 3.15-3.35 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.6-5.0 (br s, 1H), 6.85-6.95 (d, 2H), 7.15-7.4 (m, 9H), 7.45-7.55 (d, 2H), 7.55-7.75 (br s, 2H), 8.9-9.0 (bs, 1H), 9.8-10.0 (br s, 1H)	526
80		1.0-1.2 (m, 2H), 1.4-1.7 (m, 6H), 1.7-1.9 (m, 3H), 2.2 (s, 6H), 2.25-2.4 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.8-3.95 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.5-7.6 (d, 2H), 7.6-7.8 (br s, 2H), 8.9 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H)	504
81	反式 	2.2 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.7 (br s, 1H), 6.7-6.8 (d, 2H), 7.0-7.15 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.4-7.65 (m, 6H), 8.4 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	482
82	反式 	(s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.75 (br s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0-7.15 (m, 2H), 7.2-7.25 (t, 2H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.5 (d, 2H), 7.6-7.7 (m, 4H), 8.4 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	500
83	Ph	2.1 (s, 6H), 2.2-2.5 (m, 2H), 3.7-3.95 (3, H), 4.85 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.3-7.6 (m, 10H), 7.9 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)	456
84		2.2 (s, 6H), 2.25-2.4 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 3.25 (s, 2H) 3.7-3.9 (m, 3H), 4.7 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.0-7.1 (t, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.25-7.4 (m, 6H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)	484
85	咪喃-3-基	2.8 (m, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.1 (s, 2H), 9.4 (s, 1H), 10.0 (br s, 1H), 10.5-10.6 (br s, 1H)	446

## 实施例 86

4-苯胺基-5-(乙氧基甲基)-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

将 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐(方法 89, 12.58 g, 44.5 mmol)溶于沸腾的甲醇(100 ml)中。在 100 °C 下, 将该溶液加入到 4-苯胺基-2-氯代-5-(乙氧基甲基)嘧啶(方法 48, 13.01 g, 49.4 mmol)的正-丁醇(400 ml)溶液中并将该混合物在 100 °C 下加热 20 小时。经蒸发除去挥发物并将残余物溶于乙醇(400 ml)中。在回流下将该溶液加热 20 小时, 然后经蒸发除去溶剂。将残余物溶于 10 % 甲醇的 DCM (50 ml)溶液中并上样到硅胶柱中。用溶于 DCM 中含有 0.5 % 氨水溶液的 2-9 % 甲醇溶液洗脱该柱。浓缩合适的部分得到产物, 为浅橙色泡沫(17.6 g, 91 %)。 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (t, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.3-2.6 (m, 2H), 3.54 (q, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.07 (tt, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 438.5。

也制备本实施例的二-盐酸盐的样品。将游离碱(165 mg, 0.38 mmol)溶于乙酸乙酯/乙醚(1:3 v/v, 5 ml)中。加入氯化氢的醚溶液(1.0M; 1.2ml, 1.2mmol)。经过滤收集沉淀的固体并用乙醚洗涤, 得到二盐酸盐, 为吸湿性固体(150 mg)。 NMR: 1.17 (t, 3H), 2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H);

## 实施例 87

4-苯胺基-5-(羟基甲基)-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

将 4-苯胺基-5-(乙氧基甲基)-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶二盐酸盐(实施例 86; 50 mg, 0.11 mmol)溶于水(3 ml)

中并将该溶液在回流下加热 3 小时。经蒸发除去挥发物并将残余物用乙醚研磨，得到产物为吸湿性的二盐酸盐(35 mg, 75 %)。 NMR: 2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 410.3。

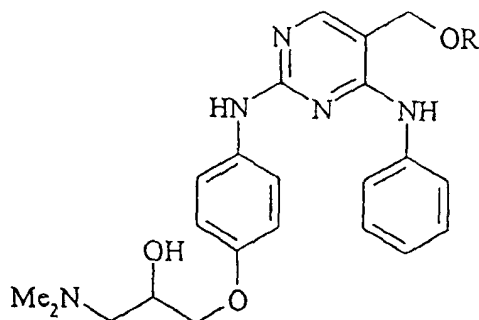
### 实施例 88

4-苯胺基-5-[(2-羟基乙氧基)甲基]-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

将 4-苯胺基-5-(乙氧基甲基)-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶(实施例 86, 70 mg, 0.16 mmol)溶于 1,2-亚乙基二醇(2 ml)中。加入氯化氢的乙醚溶液(1.0 M; 0.32 ml, 0.32 mmol)并将该溶液在 100 °C 下加热 20 小时。经蒸发除去挥发物并将残余物用乙醚研磨，得到产物为二盐酸盐(43 mg)。 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.34 (s, 6H), 2.3-2.6 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.96 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.88 (m, 2H); MS (MH<sup>+</sup>): 454.3。

### 实施例 89-92

用 4-苯胺基-5-(乙氧基甲基)-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶(实施例 86)和合适的醇，用与实施例 88 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	R	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
89	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	2.80 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.18 (d, 1H), 5.30 (dd, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H)	450.4
90 <sup>1</sup>	PhCH <sub>2</sub> -	2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.60 (s, 4H), 6.87 (d, 2H), 7.20-7.45 (m, 10H), 7.56 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H)	500.3
91	环己基	1.1-1.35 (m, 4H), 1.4-1.75 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H)	492.5
92 <sup>1</sup>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1.46 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.91 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H)	482.3

<sup>1</sup> 将乙醚加入到冷的反应混合物中，随后加入乙醇直至混合物是均匀的。将上清液滗去并用醚研磨油性残余物得到固体产物。

### 5 实施例 93

4-苯胺基-5-[(5-甲基异噁唑-3-基)氧基甲基]-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

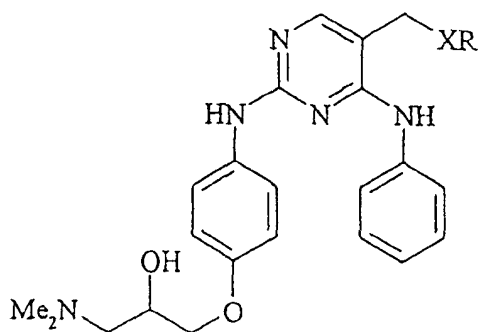
将 4-苯胺基-5-(乙氧基甲基)-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶(实施例 86, 100 mg, 0.23 mmol)溶于 NMP(2 ml)中。

10 加入 3-羟基-5-甲基异噁唑(45 mg, 0.46 mmol)和氯化氢的乙醚溶液(1.0 M; 0.46 ml, 0.46 mmol)并将该溶液在 100 °C 下加热 20 小时。经蒸发除去挥发物，将残余物溶于 10 % 甲醇的 DCM(3 ml)溶液中并上样到

Varian Mega Bond Elut 柱中。将该柱用溶于 DCM 中含有 0.5 % 氨水溶液的 0-2.5 % 甲醇溶液洗脱。浓缩合适的部分并用乙醚研磨残余物得到产物为白色晶状固体(49 mg, 44 %)。NMR: 2.17 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.73 (br s, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.05 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 491.5。

### 实施例 94-100

用 4-苯胺基-5-(乙氧基甲基)-2-{4-[2-羟基-3-*N,N*-二甲基氨基]丙氧基]苯胺基}嘧啶(实施例 86)和合适的杂环, 用与实施例 93 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	X	R	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
94	O	异噁唑-3-基	2.20 (s, 6H), 2.25-2.5 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.79 (br s, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.05 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.07 (s, 1H)	477.4
95 <sup>1</sup>	NH	喹啉-6-基	2.81 (dd, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.00 (br s, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.42 (dd, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.91 (br s, 1H), 10.12 (s, 1H)	536.4
96	NH	苯并噻吩-6-基	2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.27 (d, 2H), 4.80 (br s, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.93 (s, 1H)	542.3
97	NH	吡唑-3-基	2.18 (s, 6H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.18 (d, 2H), 4.72 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.68 (t, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 11.58 (d, 1H), 11.72 (s, 1H)	475.4
98 <sup>2</sup>	NH	异噁唑-3-基	2.81 (dd, 2H), 3.2-3.35 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.32 (m, 3H), 6.20 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)	476.2
99	S	噻唑-2-基	2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.74 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.09 (s, 1H)	509.2

100	S	四唑-5-基	2.76 (s, 6H), 3.1-3.4 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 5.85 (br s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)	494.2
-----	---	--------	--	-------

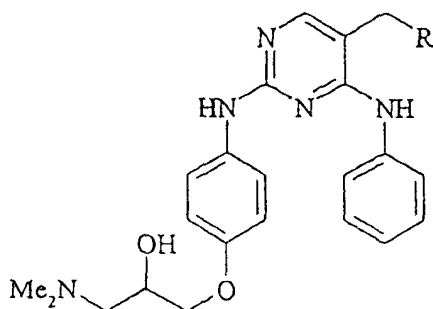
<sup>1</sup> 将沉淀从冷的反应混合物中滤出，分离为三盐酸盐的产物。

<sup>2</sup> 将反应混合物蒸发并将残余物从甲醇/醚中两次重结晶，分离为二盐酸盐的产物。

5

### 实施例 101-103

用 4-苯胺基-5-(乙氧基甲基)-2-{4-[2-羟基-3-*N,N*-二甲基氨基]丙氧基]苯胺基}嘧啶(实施例 86)和合适的胺盐酸盐，用与实施例 93 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	R	NMR (CDCl <sub>3</sub> )	MS (MH <sup>+</sup> )
101 <sup>1</sup>	Me <sub>2</sub> N-	2.29 (s, 6H), 2.3-2.6 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 9.88 (s, 1H)	437.4
102 <sup>1</sup>	Et <sub>2</sub> N-	1.12 (t, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.3-2.6 (m, 2H), 2.59 (q, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.07 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)	465.5

10

103 <sup>3</sup>	MeNH-	2.3-2.6 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.59 (t, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)	423.4
------------------	-------	--	-------

<sup>1</sup> 在 160 °C 下采用溶剂 DMF 进行反应 4 小时。

<sup>2</sup> 在 60 °C 下进行反应 3 小时。

<sup>3</sup> 在 120 °C 下进行反应 2 小时。

5

#### 实施例 104

4-苯胺基-5-(甲酰胺基)甲基-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

10 将 4-苯胺基-5-(乙氧基甲基)-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶(实施例 86, 70 mg, 0.16 mmol)溶于甲酰胺(5 ml)中。加入氯化氢的乙醚溶液(1.0 M; 0.19 ml, 0.19 mmol)并将混合物在 Toshiba Deltawave III 民用微波炉(650 W)功率水平 2 上加热 90 分钟。经真空蒸馏除去多余的甲酰胺并用乙醇和乙醚研磨残余物, 得到产物为吸湿性二盐酸盐(20 mg, 24%)。 NMR: 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H),  
15 3.75-3.9 (m, 3H), 4.21 (d, 2H), 4.76 (br d, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.94 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 437.4。

#### 实施例 105

20 4-苯胺基-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}-5-脲基甲基-嘧啶

25 将 4-苯胺基-5-(乙氧基甲基)-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶(实施例 86, 70 mg, 0.16 mmol)溶于 1,4-二噁烷(2 ml)中。加入尿素(12 mg, 0.19 mmol)和氯化氢的乙醚溶液(1.0 M; 0.19 ml, 0.19 mmol), 并将该悬浮液在 100 °C 下加热 20 小时。加入乙醚(20 ml)

并经过滤收集沉淀的固体。将该固体溶于 10 % 甲醇的 DCM(3 ml) 溶液中并上样到 Varian Mega Bond Elut 柱中。用溶于 DCM 中含有 0.5 % 氨水溶液的 0-2.5 % 甲醇溶液洗脱该柱。浓缩合适的部分并用乙醚研磨残余物, 得到产物为白色结晶状固体(20 mg, 28 %)。MMR: 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.07 (d, 2H), 4.74 (br d, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.88 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 452.4。

#### 实施例 106

4-苯胺基-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}-5-(咪唑-1-基甲基)嘧啶

用与实施例 105 中所述相似的方法, 但从 4-苯胺基-5-(乙氧基甲基)-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶(实施例 86)和咪唑开始, 得到产率为 25 % 的产物。NMR: 2.18 (s, 6H), 2.2-2.45 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.76 (br s, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.00 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 460.4。

#### 实施例 107

4-苯胺基-5-羧基-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

将 4-苯胺基-5-乙氧基羧基-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶(方法 1; 200 mg, 0.44 mmol)悬浮到乙醇(5 ml)和浓盐酸(2 ml)中并将该混合物在 100 °C 下加热 24 小时。经蒸发除去挥发物并用异丙醇研磨残余物, 得到产物为盐酸盐(50 mg, 25 %)。NMR: 2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.3-7.7 (m, 8H), 8.7 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 10.55 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 424。

## 实施例 108

5-氨基-4-苯胺基-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

将 4-苯胺基-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}-5-硝基嘧啶(实施例 20, 400 mg, 0.90 mmol)溶于乙醇(20 ml)中。在氮气氛下, 加入环己烯(5 ml)随后加入 10%披钨碳(100 mg)。在回流下将混合物加热 5 小时, 然后加入另一部分 10%披钨碳(100 mg)并继续加热 18 小时。经硅藻土过滤除去催化剂并蒸发浓缩滤液。经柱层析纯化得到的油状物, 用 0-10% 2.0M 甲醇氨的 DCM 溶液洗脱, 得到产物为白色固体(300 mg, 80%)。NMR: 2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.3 (s, 2H), 4.7 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 395。

## 实施例 109

4-苯胺基-5-苯甲酰胺基-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

将 5-氨基-4-苯胺基-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶(实施例 108, 100 mg, 0.25 mmol)和苯甲酸(30 mg, 0.25 mmol)溶于 DMF(3 ml)中。加入 4-*N,N*-二甲基氨基吡啶(90 mg, 0.74 mmol)和 1-(3-*N,N*-二甲基氨基丙基-3-乙基碳二亚胺)盐酸盐(72 mg, 0.38 mmol)并将该溶液搅拌过夜。加入硅胶(1 g)并经蒸发除去挥发物。经柱层析纯化残余物, 用 0-10% 2M 甲醇氨的 DCM 溶液洗脱。浓缩合适部分得到产物为固体(25 mg, 20%)。NMR: 2.2 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.55 (m, 5H), 7.65 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.6 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 499。

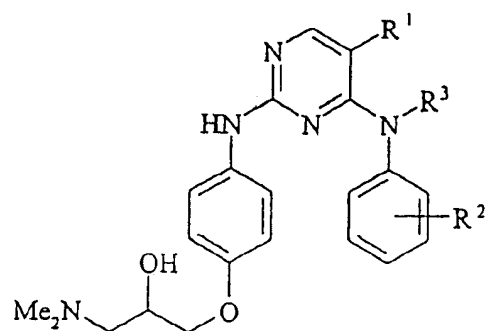
## 实施例 110

4-苯胺基-5-溴代-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶的手性分离

5 将外消旋的 4-苯胺基-5-溴代-2-{4-[3-(*N,N*-二甲基)氨基-2-羟基丙氧基]苯胺基}嘧啶(实施例 3; 200 mg)加到 Chiralcel OJ 柱(Daicel Technologies Ltd; 250cm x 2cm)中, 流动相异己烷/异丙醇/三乙胺(60:40:0.1, 流速 9ml/min)。分离拆分的对映异构体并除去溶剂。用 Chiralcel OJ 柱(250 mm x 4.6 mm)测定对映异构体的纯度, 流动相异己烷/异丙醇/三乙胺(70:30:0.1, 流速 1ml/min, 波长 254nm)。第一批洗脱的对映异构体(66 mg): 保留时间 23.27 分钟(分析的), 35 分钟(制备的)。第二批洗脱的对映异构体(67 mg): 保留时间 28.85 分钟(分析的), 43 分钟(制备的)。

## 实施例 111-117

15 用 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐(方法 89)和合适的 4-苯胺基-2-氯代-5-卤代嘧啶中间体(方法 74-80), 以与实施例 1 中所述类似的方法制备以下化合物。

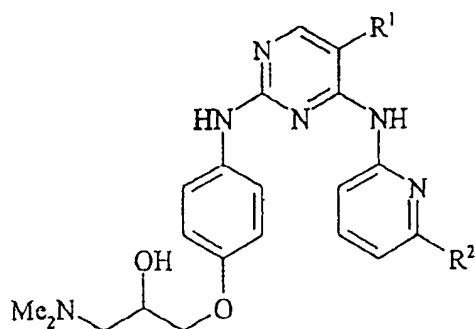


Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	NMR (373K)	MS (MH <sup>+</sup> )
111	Br	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	1.81 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.49 (m, 2H), 3.95 (m, 5H), 6.88 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)	568.5, 570.1
112	Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	1.84 (m, 2H), 2.21 (m, 8H), 2.35 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H), 3.92 (m, 5H), 4.30 (bs, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)	524.4, 526.4

113	Cl	4-Br	$-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	1.81 (m, 2H), 2.21 (m, 8H), 2.34 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H), 3.91 (m, 5H), 4.29 (bs, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)	602.4, 604.4, 606.4
114	Cl	4-Br	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$	2.21 (s, 6H), 2.38 (m, 1H), 2.44 (dd, 1H), 3.90 (m, 3H), 4.30 (bs, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.86 (t, 2H), 7.10 (q, 2H), 7.50 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)	610.3, 612.3, 614.3
115	Cl	2-F, 5-Me	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$	2.20 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.40 (dd, 1H), 3.85 (m, 3H), 4.29 (bs, 1H), 4.64 (d, 2H), 6.37 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.26 (d, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.85 (bs, 1H)	562.5, 564.5
116	Cl	H	Me	(293K) 2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.9 (m, 3H), 4.7 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	428, 430
117	Br	H	Me	(293K) 2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.85 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 9.4 (s, 1H) <sup>2</sup>	472, 474

### 实施例 118-120

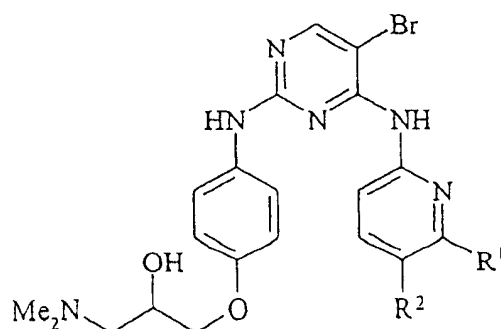
5 用 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐(方法 89)和合适的 2-氯代-5-卤代-4-(2-吡啶基氨基)嘧啶中间体(方法 81-83), 以与实施例 1 中所述的类似方法制备以下化合物。



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
118	Br	H	2.1 (s, 6H), 2.5 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (t, 1H), 8.1-8.4 (m, 4H), 9.3 (s, 1H)	459, 461
119	Cl	Me	2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (t, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	429, 431
120	Cl	H	2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	415, 417

### 实施例 121-124

5 用 5-溴代-2,4-二氯代嘧啶、合适的取代的 2-氨基吡啶和 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐(方法 89), 以与实施例 44 中所述的类似方法制备以下化合物。

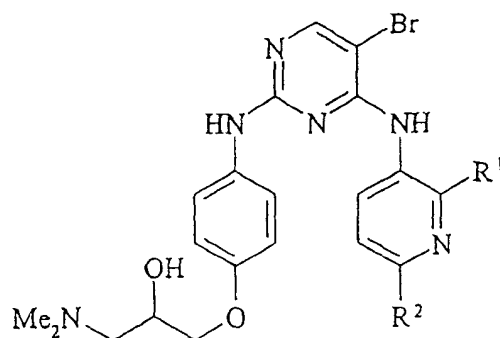


Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
121 <sup>1</sup>	H	Br	2.8 (s, 6H), 3.3 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.2 (m, 3H), 8.4 (s, 1H) <sup>2</sup>	538, 540, 542
122	H	Cl	(CD <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D) 2.8 (s, 6H), 3.3 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.4 (s, 1H)	493, 495, 497
123	H	Me	2.3 (s, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	473, 475
124	Me	H	2.35 (s, 6H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 3H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.7 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	473, 475

<sup>1</sup> 分离为盐酸盐。

#### 实施例 125-126

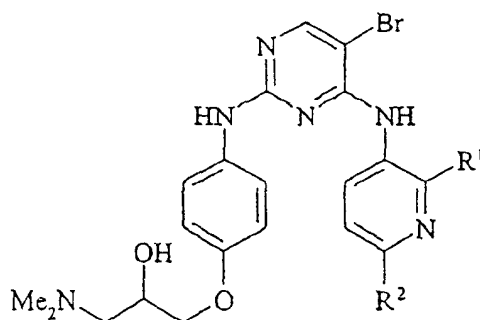
- 5 用 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐(方法 89)和合适的 5-溴代-2-氯代-4-(3-吡啶基氨基)嘧啶中间体(方法 85-86), 以与实施例 1 中所述的类似方法制备以下化合物。



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
125	NH <sub>2</sub>	H	2.15 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.7 (s, 1H), 5.6 (s, 2H), 6.6 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 7.9 (d, 1H), 8.1 (d, 2H), 9.0 (s, 1H)	474, 476
126	H	MeO-	2.2 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.85 (m, 5H), 4.8 (s, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	489, 491

### 实施例 127-132

5 用 5-溴代-2,4-二氯代嘧啶、合适的取代的 3-氨基吡啶和 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐, 以与实施例 44 中所述的类似方法制备以下化合物。



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
127 <sup>1</sup>	H	Cl	2.6 (s, 6H), 2.9 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.45 (m, 3), 8.1 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)	493, 495, 497
128 <sup>1</sup>	Cl	H	2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.3 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	493, 495, 497
129	MeO-	MeO-	2.4 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 8H), 4.0 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	519, 521

130	Me	Me	2.3 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.7 (s, 6H), 3.0 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.7 (s, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)	487, 489
131	H	Me	2.3 (s, 6H), 2.35-2.5 (5H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.6 (s, 2H), 9.1 (s, 1H)	473, 475
132	H	Br	2.2 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.8 (s, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H)	539, 541

<sup>1</sup> 分离为盐酸盐。

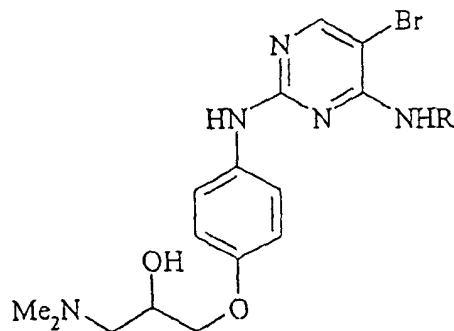
### 实施例 133

5 5-溴代-4-(2-溴代-6-甲基吡啶-4-基)氨基-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

用与实施例 44 中所述相似的方法，但从 4-氨基-2-溴代-6-甲基吡啶开始得到产物。NMR: 2.3 (s, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 5.8 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 551, 553, 555。

### 实施例 134-135

15 用 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐和合适的 4-取代的 5-溴代-2-氯代嘧啶中间体(方法 87-88)，以与实施例 1 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	R	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
134	4-甲基-噻唑 -2-基	2.2 (m, 9H), 2.3 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)	479, 481
135	5-甲基-吡唑 -3-基	2.1- 2.5 (m, 11H), 3.9 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (m, 2H), 9.1 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)	462, 464

### 实施例 136

#### 4-苯胺基-5-氯代-2-{4-[2-羟基-3-(异丙基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

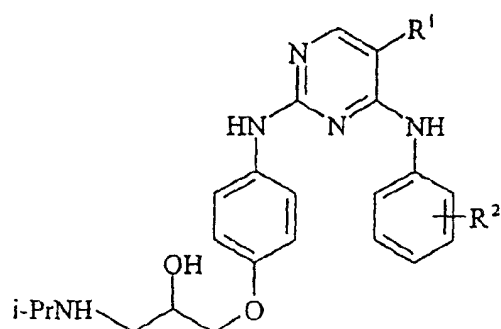
5 将 4-苯胺基-2,5-二氯代嘧啶(方法 7, 241 mg, 1.0 mmol)溶于正-丁醇(20 ml)和甲醇(4 ml)中。加入 4-[2-羟基-3-(异丙基氨基)丙氧基]苯胺(如在 Pharmazie 1980, 35, 278 中所述得到; 202 mg, 0.9 mmol)和氯化氢的乙醚溶液(1.0 M; 2 ml, 2.0 mmol)并将溶液在 100 °C 下加热 20 小时, 冷却至室温, 然后浓缩至 5ml 容积。将该溶液上样到 Varian Mega Bond

10 Elut 柱中, 该柱用溶于 DCM 中的 0-4 % 2.0 M 甲醇氨溶液洗脱。浓缩合适部分并将残余物从乙腈中重结晶, 得到产物为白色固体(159 mg, 41 %)。NMR: 1.0 (d, 6H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.8-3.95 (m, 3H), 4.9 (br s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 9.1 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 428, 430。

15

### 实施例 137-150

用 4-[2-羟基-3-(异丙基氨基)丙氧基]苯胺(Pharmazie 1980, 35, 278)和合适的 5-取代的 4-苯胺基-2-氯代嘧啶中间体(方法 12-13, 15, 20, 43, 49-56), 以与实施例 136 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR/HPLC	MS (MH <sup>+</sup> )
137	Br	H	RT: 2.87	472, 474
138	Br	2,4- <del>-F</del>	1.3 (m, 6H), 2.9 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.5 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.9 (m, 1H), 9.3 (s, 1H), 9.9 (m, 1H)	508, 510
139	Br	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - **	1.0 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 3H), 2.8 (m, 4H), 3.8 (m, 3H), 6.7 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 8.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)	512, 514
140	Br	4-OMe	1.3 (m, 6H), 2.9 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 4H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.9 (m, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.9 (m, 1H)	502, 504
141	Me	H	1.0 (d, 6H), 2.1 (s, 3H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.6-2.75 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H)	408.2
142	Br	2-HOCH <sub>2</sub> -	0.96 (d, 6H), 2.4-2.75 (m, 3H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H)	502.2, 504.2

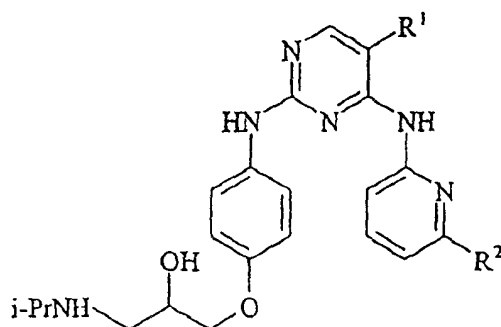
143	Br	4-HOCH <sub>2</sub> -	0.97 (d, 6H), 1.50 (br s, 1H), 2.4-2.75 (m, 3H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H)	502.5, 504.5
144	Br	4-F	0.97 (d, 6H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.76-3.91 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.17 (dd, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.60 (dd, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.08 (s, 1H)	490.1, 492.1
145 <sup>1</sup>	CN	H	0.97 (d, 6H), 2.4-2.75 (m, 3H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.88 (br s, 1H), 6.76 (br d, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.55 (br d, 2H), 8.04 (s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 9.71 (br s, 1H)	419.4
146	Br	3,4-二-F	RT: 4.07	508, 510
147	Br	3-Me	RT: 3.30	486, 488
148	Cl	4-F	0.97 (d, 6H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.76-3.91 (m, 3H), 4.85 (br s, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.28 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.09 (s, 1H)	446, 448
149	Br	4-Br	RT: 4.68	551, 553
150	Br	3-F	RT: 3.20	490, 492

<sup>1</sup>从4-苯胺基-5-氰基-2-(甲磺酰基)嘧啶(方法64)制备。

\*\*以致R<sup>2</sup>与其所连接的苯环形成茚满-5-基。

#### 5 实施例 151-154

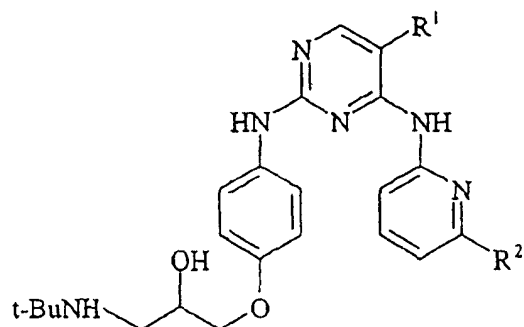
用4-[2-羟基-3-(异丙基氨基)丙氧基]苯胺(Pharmazie 1980, 35, 278)和合适的2-氯代-5-卤代-4-(2-吡啶基氨基)嘧啶(方法81-84), 以与实施例136中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
151	Br	Me	0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.95 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 2.7 (t, 1H), 8.1 (s, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	487, 489
152	Br	H	0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.2 (s, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.4 (s, 1H)	473, 475
153	Cl	H	0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.3 (s, 1H)	429, 431
154	Cl	Me	0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	443, 445

### 实施例 155-158

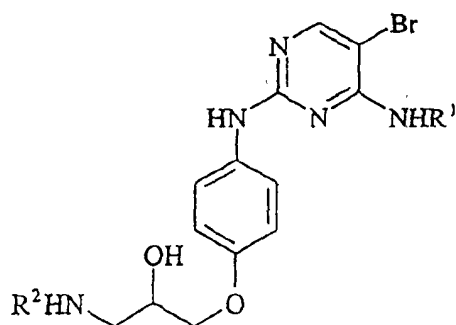
用4-[3-(叔-丁基氨基)-2-羟基丙氧基]苯胺(如在 Pharmazie 1980, 35,  
5 278 中所述得到)和合适的 2-氯代-5-卤代-4-(2-吡啶基氨基)嘧啶中间  
体, 以与实施例 136 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
155	Br	H	0.9 (s, 9H), 2.5 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 9.3 (s, 1H)	487, 489
156	Br	Me	1.1 (s, 9H), 2.4 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.9 (m, 3H), 6.9 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	501, 503
157	Cl	H	1.0 (s, 9H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.8 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 9.3 (s, 1H)	443, 445
158	Cl	Me	1.1 (s, 9H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	457, 459

### 实施例 159-161

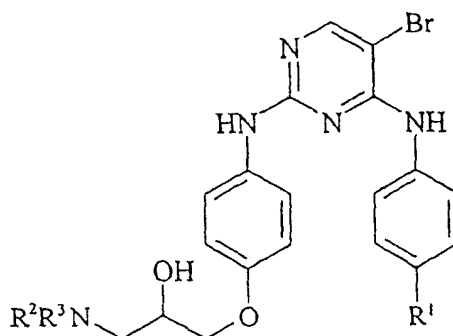
5 用合适的取代的苯胺和合适的 4-取代的 5-溴代-2-氯代嘧啶中间体，以与实施例 136 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
159	4-甲基-噻唑-2-基	<i>i</i> -Pr	0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)	493, 495
160	5-甲基-吡唑-3-基	<i>i</i> -Pr	0.95 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 4.9 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.2 (m, 2H), 9.1 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)	476, 478
161	5-甲基-吡唑-3-基	<i>t</i> -Bu	1.0 (s, 9H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 12.1 (1H)	490, 492

### 实施例 162-178

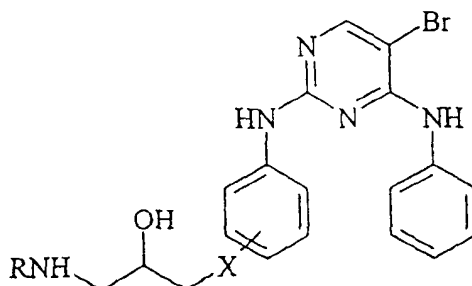
用合适的取代的苯胺(方法 91-101)和合适的 4-苯胺基-5-溴代-2-氯代嘧啶, 以与实施例 136 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )	HPLC (RT)
162	H	PhCH <sub>2</sub> -	<i>i</i> -Pr	562, 564	6.25
163	MeO-	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	Me	514, 516	3.06
164	MeO-	<i>i</i> -Bu	H	516, 518	3.33
165	MeO-	环戊基	H	529, 531	3.48
166	MeO-	吡咯烷基		515, 517	3.76
167	H	环戊基	H	499, 501	3.57
168	H	<i>i</i> -Bu	H	486, 488	4.10
169	MeO-	Me	H	474, 476	3.00
170	H	吡咯烷基		485, 487	3.89
171	H	Me	H	444, 446	2.70
172	H	H	H	430, 432	2.33
173	MeO-	H	H	460, 462	3.59
174	H	Et	H	458, 460	2.99
175	MeO-	Et	H	488, 490	3.17
176	H	吗啉基		500, 502	2.89
177	H	4-乙酰基哌嗪-1-基		541, 543	2.88
178	MeO-	4-甲基哌嗪-1-基		543, 545	2.18

### 实施例 179-180

5 用合适的取代的苯胺(如在 Pharmazie, 1980, 35, 278 中所述得到)和 4-苯胺基-5-溴代-2-氯代嘧啶(方法 13), 以与实施例 136 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	X	R	MS (MH <sup>+</sup> )	HPLC (RT)
179	3-O	<i>i</i> -Pr	472, 474	4.19
180	4-O	<i>t</i> -Bu	486, 488	4.38

### 实施例 181

4-苯胺基-5-溴代-2-{4-[2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

5

将碳酸钾(160 mg, 1.1 mmol)、表溴醇(0.14 ml, 1.7mmol)和 4-苯胺基-5-溴代-2-(4-羟基苯胺基)嘧啶(方法 4, 200 mg, 0.56mmol)的 DMSO(2 ml)中的混合物搅拌 12 小时。滴加入 1-甲基哌嗪(0.62 ml)并将得到的溶液再搅拌 12 小时。加入硅胶(1 g)并经蒸发除去挥发物。将残余物上样到 Varian Mega Bond Elut 柱中, 该柱用 50:50 异己烷: DCM (2 x 20ml)、DCM( 2 x 20 ml)、 2 % 2M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM (2 x 20 ml)、 4 % 2M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM (2 x 20 ml)、 6 % 2M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM (2 x 20 ml)和 10% 2 M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM (8 x 20 ml)洗脱。浓缩合适部分得到产物为黄色树脂(87 mg, 30 %)。 MS (MH<sup>+</sup>): 513, 515; HPLC (RT): 1.85。

15

### 实施例 182

4-苯胺基-5-溴代-2-{3-[2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

20

用在实施例 181 中所述类似的方法, 但从 4-苯胺基-5-溴代-2-(3-羟基苯胺基)嘧啶(方法 6)开始, 得到标题产物。 MS (MH<sup>+</sup>): 513, 515; HPLC (RT): 2.00。

### 实施例 183

4-苯胺基-5-溴代-2-{4-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

25

将碳酸钾(180 mg, 1.3 mmol)、 4-苯胺基-5-溴代-2-(4-羟基苯胺基)嘧啶(方法 4, 150 mg, 0.42 mmol)和 3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基氯二盐酸盐

(120 mg, 0.48 mmol)的 DMSO(2 ml)中的混合物在 100 °C 下加热 12 小时。加入硅胶(1 g)并经蒸发除去挥发物。将残余物上样到 Varian Mega Bond Elut 柱中, 该柱用 50:50 异己烷:DCM (2 x 20ml)、 DCM( 2 x 20 ml)、 2 % 2M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM (2 x 20 ml)、 4 % 2M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM (2 x 20 ml)、 6 % 2M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM (2 x 20 ml)和 10 % 2M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM (8 x 20 ml)洗脱。浓缩合适部分得到产物为黄色固体 (35 mg, 17 %)。 MS (MH<sup>+</sup>): 497, 499; HPLC (RT): 2.74。

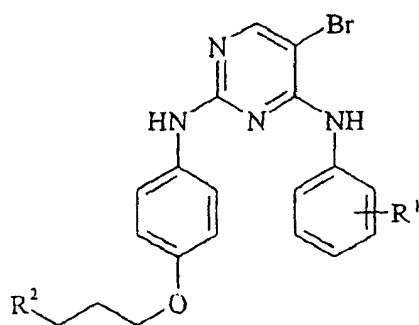
#### 实施例 184

10 4-苯胺基-5-溴代-2-{3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

用在实施例 183 中所述类似的方法, 但从 4-苯胺基-5-溴代-2-(3-羟基苯胺基)嘧啶(方法 6)开始, 得到标题产物。 MS (MH<sup>+</sup>): 497, 499; HPLC (RT): 2.85。

15 实施例 185-192

从合适的取代的苯胺(方法 102-103, 或如在 Collect. Czech. Chem. Comm., 1990, 55, 282-95 和 WO 9909030 中所述得到)和合适的 4-苯胺基-5-溴代-2-氯代嘧啶开始, 以与实施例 136 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
185	H	Et <sub>2</sub> N-	0.93 (t, 6H), 1.76 (tt, 2H), 2.43 (q, 4H), 2.50 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.08 (s, 1H)	470.4, 472.4

186	H	Me <sub>2</sub> N-	1.78 (tt, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.32 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.07 (s, 1H)	442.3, 444.3
187	3-Me	Me <sub>2</sub> N-	HPLC (RT) 5.66	456, 458
188 <sup>1</sup>	H	<i>i</i> -PrNH-	1.2 (d, 6H), 2.1 (m, 2H), 3 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.6 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 9.5 (br s, 1H)	456, 458
189 <sup>1</sup>	2-HOCH <sub>2</sub> -	<i>i</i> -PrNH-	1.2 (d, 6H), 2.1 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 4.5 (s, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H) 8.3 (s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 9.5 (br s, 1H)	486, 488
190 <sup>1</sup>	4-F	<i>i</i> -PrNH-	1.2 (d, 6H), 2.1 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 4.0 (t, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 9.5 (br s, 1H)	474, 476
191	H	咪唑-1-基	2.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)	465, 467
192	4-F	咪唑-1-基	2.1 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)	483, 485

<sup>1</sup> 从反应混合物中过滤分离并用正-丁醇和乙醚洗涤。

### 实施例 193

#### 5 4-苯胺基-5-溴代-2-[4-(3-吗啉基丙氧基)苯胺基]嘧啶

将三苯膦(400 mg, 1.5 mmol)加入到搅拌的 4-苯胺基-5-溴代-2-(4-羟基苯胺基)嘧啶(方法 4, 178 mg, 0.5 mmol)的 DCM(40 ml)溶液中并将

该溶液搅拌 30 分钟。加入 4-(3-羟基丙基)吗啉(80 mg, 1.5 mmol)的 DCM(2 ml)溶液并将该溶液搅拌 2 分钟。滴加入偶氮二羧酸二乙酯(0.25 ml, 1.5 mmol)并将该混合物搅拌 20 小时。经蒸发除去挥发物并将残余物溶于乙酸乙酯(100 ml)中。用水(2 x 50 ml)洗涤该溶液, 然后用 2M 盐酸(2 x 30 ml)萃取。用乙酸乙酯(2 x 50 ml)洗涤合并的酸性萃取液, 然后经加入 0.88 氨溶液使其碱化。用乙酸乙酯(2 x 50 ml)萃取碱化的溶液并用水(2 x 50 ml)和饱和的氯化钠(2 x 50 ml)洗涤萃取液并干燥。经蒸发除去挥发物并将残余物上样到 Varian Mega Bond Elut 柱中。用 0-10 % 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱并蒸发合适的部分得到油状物, 用氯化氢的甲醇溶液处理。经蒸发除去挥发物并将残余物从甲醇和乙醚的混合物中重结晶, 得到产物为二盐酸盐(28 mg)。NMR: 2.2 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (d, 2H), 3.8-4.1 (m, 6H), 6.8 (d, 2H), 7.2-7.3 (t, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 7.6 (d, 2H), 8.4 (s, 1H), 9.5 (br s, 1H), 10.1 (br s, 1H), 11.3 (br s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 484, 486。

15

#### 实施例 194

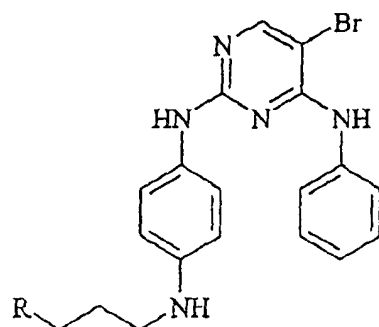
5-溴代-2-{4-[3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}-4-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]嘧啶

用在实施例 136 中所述类似的方法, 但从 5-溴代-2-氯代-4-[(6-甲基吡啶-2-基)氨基]嘧啶(方法 84)和 4-[3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺(如在 WO 9909030 中所述得到)开始, 得到产物。MS (MH<sup>+</sup>): 457, 459; HPLC (RT): 5.26。

20

#### 实施例 195-196

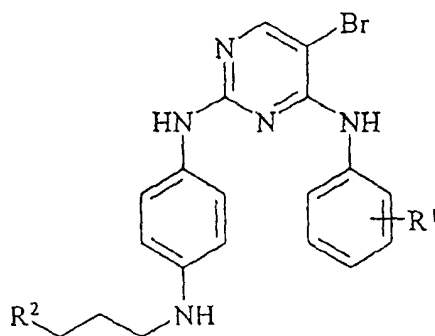
25 从 4-苯胺基-5-溴代-2-氯代嘧啶(方法 13)和合适的 4-取代的苯胺(方法 106-107)开始, 以与实施例 1 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	R	NMR	MS (MH <sup>+</sup> )
195	Me <sub>2</sub> N-	2-2.1 (m, 2H), 2.7 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 1H) 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)	441, 443
196	咪唑-1-基	2.2 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (m, 2H) 7.5 (m, 4H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.4 (s, 1H)	464, 466

### 实施例 197-215

5 从合适的 4-苯胺基-5-溴代-2-氯代嘧啶和合适的 4-取代的苯胺(方法 106-108)开始, 以与实施例 1 中所述类似的方法制备以下化合物。

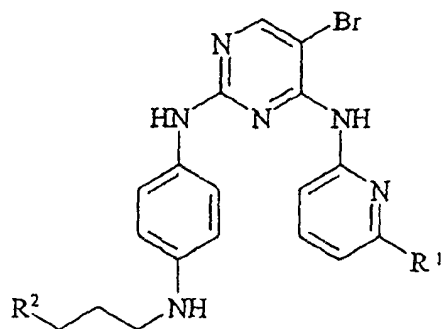


Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )	HPLC (RT)
197	3-Me	Me <sub>2</sub> N-	455, 457	4.13
198	3-Me	<i>i</i> -PrNH-	469, 471	4.51
199	4-F	咪唑-1-基	482, 484	3.98
200	3-F	咪唑-1-基	482, 484	4.65
201	4-MeS	咪唑-1-基	510, 512	5.3
202	4-Br	咪唑-1-基	543, 545	5.63
203	3,4-二-F	咪唑-1-基	500, 502	4.94
204	4-F	Me <sub>2</sub> N-	459, 461	4.37
205	3-F	Me <sub>2</sub> N-	459, 461	4.26
206	4-Br	Me <sub>2</sub> N-	519, 521, 523	5.16
207	3,4-二-F	Me <sub>2</sub> N-	477, 479	4.60
208	3-F	<i>i</i> -PrNH-	473, 475	4.53
209	4-MeS	<i>i</i> -PrNH-	501, 503	5.26
210	3,4-二-F	<i>i</i> -PrNH-	491, 493	4.66
211	4-F	<i>i</i> -PrNH-	473, 475	4.25
212	4-Br	<i>i</i> -PrNH-	533, 535, 537	5.60
213	2-HOCH <sub>2</sub>	咪唑-1-基	494, 496	3.83
214	2-HOCH <sub>2</sub>	<i>i</i> -PrNH-	485, 487	3.61 <sup>1</sup>
215	2-HOCH <sub>2</sub>	Me <sub>2</sub> N-	471, 473	3.74

<sup>1</sup>从 Hypersil 10 cm 碱去活化的反相柱中, 用 10-95 % 乙腈/水梯度, 流速 1 ml/min 经 10 分钟得到的数据。

#### 5 实施例 216-221

从合适的 5-溴代-2-氯代-4-(2-吡啶基氨基)嘧啶和合适的 4-取代的苯胺开始, 以与实施例 1 中所述类似的方法制备以下化合物。

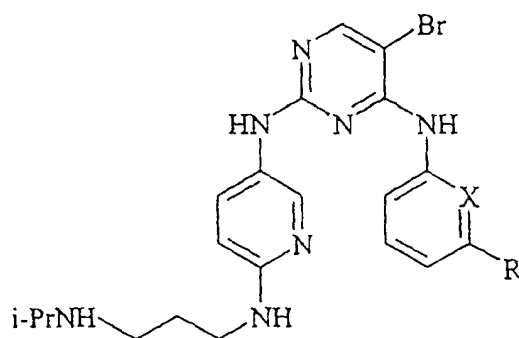


Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )	HPLC (RT)
216	Me	Me <sub>2</sub> N-	456, 458	3.21
217	Me	<i>i</i> -PrNH-	470, 472	3.22
218	Me	咪唑-1-基	479, 481	4.07
219	H	咪唑-1-基	465, 467	3.69
220	H	<i>i</i> -PrNH-	456, 458	1.80 <sup>1</sup>
221	H	Me <sub>2</sub> N-	442, 444	1.75

<sup>1</sup>从 Hypersil 10 cm 碱去活化的反相柱中, 用 10-95 % 乙腈/水梯度, 流速 2 ml/min 经 10 分钟得到的数据。

#### 5 实施例 222-223

从合适的 4-取代的 5-溴代-2-氯代嘧啶和 5-氨基-2-[3-(异丙基氨基)丙基氨基]吡啶(方法 109)开始, 以与实施例 1 中所述类似的方法制备以下化合物。



Ex	X	R	MS (MH <sup>+</sup> )	HPLC (RT)
222	CH	H	456, 458	3.06
223	N	Me	471, 473	4.06

#### 实施例 224

4-苯胺基-5-溴代-2-{4-[2-羟基-3-(*N,N'*-二甲基胍基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

5

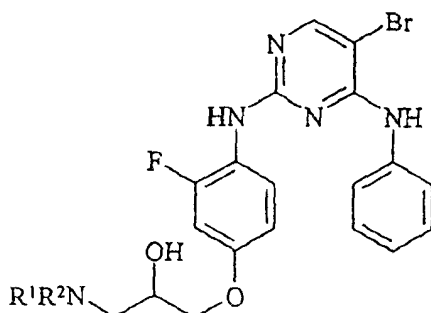
将4-苯胺基-5-溴代-2-[4-(2,3-环氧丙氧基)苯胺基]嘧啶(方法3, 100 mg, 0.24 mmol)溶于THF(1 ml)中。加入*N,N*-二甲基胍(148 mg, 2.42 mmol)并将混合物在100 °C下加热1小时。经蒸发除去挥发物并用乙醚(2 ml)研磨残余物, 得到产物为黄色固体(83 mg, 74%)。MS (MH<sup>+</sup>): 473, 475; HPLC (RT): 3.37。

10

#### 实施例 225-230

从4-苯胺基-5-溴代-2-[4-(2,3-环氧丙氧基)-2-氟代苯胺基]嘧啶(方法2)和合适的胺开始, 以与实施例224中所述类似的方法制备以下化合物。

15



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )	HPLC (RT)
225	<i>i</i> -Bu	H	504, 506	4.17
226	环戊基	H	516, 518	4.56
227	吡咯烷基		503, 505	3.68
228	4-甲基哌嗪-1-基		531, 533	2.38
229	Me	Me	477, 479	3.11
230	Me <sub>2</sub> N-	H	491, 493	3.23

#### 实施例 231

##### 4-苯胺基-5-溴代-2-{4-[3-乙氧基-2-(羟基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

5 用在实施例 136 中所述类似的方法, 但从 4-苯胺基-5-溴代-2-氯代嘧啶(方法 13)和 4-[3-乙氧基-2-(羟基)丙氧基]苯胺(如在 J. Med. Chem., 1998, 41, 330-36 中所述得到)开始, 得到产率为 21%的产物。NMR: 1.10 (t, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.75-3.9 (m, 3H), 4.99 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.10 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 459.3, 461.4。

10

#### 实施例 232

##### 4-苯胺基-5-溴代-2-{4-[2,2-二甲基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙基氨基]苯胺基}嘧啶

15 用在实施例 1 中所述类似的方法, 但从 4-苯胺基-5-溴代-2-氯代嘧啶(方法 13)和 4-[2,2-二甲基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙基氨基]苯胺(方法 110)开始, 得到产物。NMR: 0.9 (s, 6H), 2.15 (s, 2H), 2.2 (s, 6H), 2.8 (d,

2H), 5.1 (m, 1H), 6.5 (d, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 469, 471 .

### 实施例 233

5 4-苯胺基-5-溴代-2-(4-{N-[2-羟基-3-(N,N-二甲基氨基)丙基]-N-甲基氨基}苯胺基)嘧啶

用在实施例 1 中所述类似的方法, 但从 4-苯胺基-5-溴代-2-氯代嘧啶(方法 13)和 4-{N-[2-羟基-3-(N,N-二甲基氨基)丙基]-N-甲基氨基}苯胺(方法 116)开始, 得到产物。MS (MH<sup>+</sup>): 471, 473; HPLC (RT): 4.53 .

10

### 实施例 234

4-苯胺基-5-溴代-2-{4-[2-羟基-2-甲基-3-(异丙基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

15 用在实施例 1 中所述类似的方法, 但从 4-苯胺基-5-溴代-2-氯代嘧啶(方法 13)和 4-[2-羟基-2-甲基-3-(异丙基氨基)丙氧基]苯胺(方法 118)开始, 得到产物。MS (MH<sup>+</sup>): 486, 488; HPLC (RT): 4.26 .

### 原料的制备:

20 用于以上实施例的原料可购买得到或通过标准方法从已知物质中容易地制备。例如以下反应, 但不限于此, 说明了用于以上反应中的部分原料。

### 方法 1

25 4-苯胺基-5-乙氧基羰基-2-{4-[2-羟基-3-(N,N-二甲基氨基)丙氧基]苯胺基}嘧啶

用在实施例 1 中所述的类似方法, 但从 4-苯胺基-2-氯代-5-乙氧基羰基嘧啶(方法 11)开始并在层析后用氯化氢的乙醚溶液处理得到的物质, 得到产率为 57% 的产物, 为二盐酸盐。MS (MH<sup>+</sup>): 464.5, 466.5 .

## 方法 2

## 4-苯胺基-5-溴代-2-[4-(2,3-环氧丙氧基)-2-氟代苯胺基]嘧啶

将碳酸钾(1.1 g, 8.01 mmol)和表溴醇(402 mg, 2.94 mmol)加入到 4-苯胺基-5-溴代-2-(2-氟代-4-羟基苯胺基)嘧啶(方法 5; 1.0 g, 2.67 mmol)的 DMF(3 ml)溶液中, 并在室温下将该悬浮液搅拌 16 小时。经蒸发除去挥发物并将残余物在水中剧烈搅拌。经过滤收集留下的固体并在真空中干燥, 得到产物(1.1 g, 98%)。MS (MH<sup>+</sup>): 431。

## 方法 3

## 10 4-苯胺基-5-溴代-2-[4-(2,3-环氧丙氧基)苯胺基]嘧啶

用在方法 2 中所述类似的方法, 但从 4-苯胺基-5-溴代-2-(4-羟基苯胺基)嘧啶(方法 4)开始, 得到产率为 49% 的产物。MS (MH<sup>+</sup>): 413。

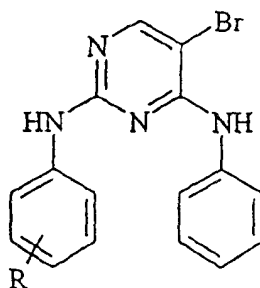
## 方法 4

## 15 4-苯胺基-5-溴代-2-(4-羟基苯胺基)嘧啶

将 4-氨基苯酚(0.73 g, 7.8 mmol)和浓盐酸(1.30 ml, 7.1 mmol)加入到 4-苯胺基-5-溴代-2-氟代嘧啶(方法 13; 3.0 g, 7.1 mmol)的正-丁醇(30 ml)溶液中并将该混合物在 100 °C 下加热 12 小时。滤出在冷却时沉淀出的固体并用正-丁醇和乙醚洗涤, 得到产物(0.80 g, 32%)。MS (MH<sup>+</sup>): 357, 359。

## 方法 5-6

用合适的氨基苯酚, 以与方法 4 中所述类似的方法制备以下中间体。



方法	R	MS (MH <sup>+</sup> )
5	2-F, 4-OH	375, 377
6	3-OH	357, 359

### 方法 7

#### 4-苯胺基-2,5-二氯代嘧啶

5 将 2,4,5-三氯代嘧啶(方法 8; 5.5 g, 30.0 mmol)、苯胺(2.79 g, 30.0 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(3.87 g, 30.0 mmol)的正-丁醇(75 ml)的溶液在回流下加热 4 小时。经蒸发除去挥发物并将残余物溶于 DCM(100 ml)中。用水(3 x 100 ml)和饱和盐水(100 ml)洗涤该溶液并干燥。经蒸发除去挥发物并将残余物在硅胶上经柱层析纯化, 用 15%乙酸乙酯/异己烷

10 洗脱, 得到产物为油状物, 其在静置时固化(3.94 g, 54%)。 NMR: 7.2 (t, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.4 (s, 1H), 9.45 (br s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 240, 242, 244。

### 方法 8

#### 2,4,5-三氯代嘧啶

15 将 5-氯尿嘧啶(10.0 g, 68.5 mmol)溶于三氯化磷(60 ml)中并加入五氯化磷(16.0 g, 77.0 mmol)。将混合物在回流下加热 16 小时, 放置冷却, 然后缓慢地、剧烈搅拌下倒入水(200 ml)中。将混合物搅拌 1.5 小时, 然后加入乙酸乙酯(250 ml)。分离有机层并用另一部分乙酸乙酯

20 (250 ml)萃取含水层。用饱和的碳酸氢钠(200 ml)和饱和的氯化钠(200 ml)洗涤合并的萃取液, 然后干燥。经蒸发除去挥发物并经柱层析纯化

残余物, 用 DCM 洗脱, 得到产物为黄色液体(6.37 g, 51 %). NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.62 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 182, 184, 186 .

#### 方法 9

##### 5 4-苯胺基-2-氯代-5-(*N*-异丙基氨基甲酰基)嘧啶

将苯胺(0.292 ml, 3.2 mmol)和三乙胺(0.447 ml, 3.21 mmol)的 THF(5 ml)的溶液, 在-10 °C 氮气氛下, 用 10 分钟滴加入 2,4-二氯代-5-(*N*-异丙基氨基甲酰基)嘧啶(方法 10, 0.75 g, 3.2 mmol)的蒸馏过的 THF(8 ml)的溶液中。将该溶液在-10 °C 下搅拌 1 小时并在室温下搅拌 2 天。  
10 经过滤除去不溶物并用乙酸乙酯(20 ml)稀释滤液。用水(20ml)和饱和氯化钠(20ml)洗涤该溶液并干燥。经蒸发除去挥发物并将残余物从 DCM 中重结晶, 得到产物为白色固体(0.34 g), 其没有鉴定而使用。

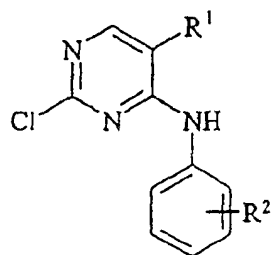
#### 方法 10

##### 15 2,4-二氯代-5-(*N*-异丙基氨基甲酰基)嘧啶

用 30 分钟, 将异丙胺(1.28 ml, 15.0 mmol)和三乙胺(2.10 ml, 15.1 mmol)的干燥 THF(5 ml)溶液滴加入在-10 °C 下的 2,4-二氯代嘧啶-5-碳酰氯(如在 J. Med. Chem., 1972, 15, 200 中所述得到; 3.18 g, 15.0 mmol)的干燥 THF(8 ml)的溶液中。将该溶液在 0 °C 下搅拌 2 小时, 过滤并蒸  
20 发至干燥, 得到产物(0.93 g), 其没有进一步鉴定而使用。

#### 方法 11-59

用合适的取代的苯胺和 5-取代的 2,4-二氯代嘧啶(方法 7, 60-61 或如在 J. Org. Chem., 1955, 20, 837; J. Chem. Soc., 1960, 4590; Annalen, 1966, 692, 119; WO9204901; Eur. J. Med. Chem., 1991, 26, 557; Tet. Lett., 1993, 34, 1605 中所述得到), 以如方法 7 中所述类似的方法制备以下中  
25 间体。



方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
11	EtCO <sub>2</sub> -	H	278.2, 280.2
12	Me	H	220.2, 222.2
13	Br	H	284, 286, 288
14	Br	2-Ph	360.1, 362.1, 364.1
15	Br	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , **	324.1, 326.1, 328.1
16	Br	2-F, 5-Me	316.1, 318.1, 320.1
17	NO <sub>2</sub>	2-F	269, 271
18	Br	2-Br, 4-Me	376.0, 378.0, 380.0, 382.0
19	Br	2-吗啉基	367.1, 369.1, 371.2 (MH <sup>+</sup> )

20	Br	4-Br	360.0, 362.0, 364.0, 366.0 (MH)
21	Me	3-Cl	254, 256, 258
22	Cl	2-Cl, 5-Me	288.0, 290.1, 292.1
23	Cl	2-吗啉基	325.1, 327.2, 329.2
24	Cl	4-Br	316.0, 318.0, 320.0, 322.0, (MH)
25	Br	2-PhCH <sub>2</sub> -	374, 376
26	Br	2-OPh	376, 378
27	Br	2-PhCH <sub>2</sub> O-	390, 392
28	F	H	224.1, 226.1
29	F	2-Cl, 5-Me	272.2, 274.2, 276.2
30	F	2-吗啉基	309.2, 311.2
31	F	4-Br	302.0, 304.0, 306.2
32	吗啉基	H	291, 293
33	Br	4-PhCH <sub>2</sub> O-	390, 392
34	Br	3-PhO-	376, 378
35	Br	4-PhO-	376, 378
36	Br	3-PhCH <sub>2</sub> O-	390, 392
37	Br	4-PhCH <sub>2</sub> -	374, 376
38	Cl	3,4-二-Cl	306.1, 308.0, 310.0, 312.1, (MH-)
39	Cl	2-F, 5-Me	272.1, 274.2, 276.2
40	Cl	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> **	280.2, 282.2, 284.2
41	Cl	2-CN	265.1, 267.1, 269.1
42	EtO-	H	250, 252
43	Br	4-HOCH <sub>2</sub> -	314, 316, 318
44	CH <sub>2</sub> =CH-	H	232, 234
45	MeO-	H	236, 238
46	Br	3-CF <sub>3</sub>	352, 354
47	Br	4-CF <sub>3</sub>	352, 354
48 <sup>1</sup>	EtOCH <sub>2</sub> -	H	
49	Br	2,4-二-F	318, 320

50	Br	4-MeO	314, 316
51	Br	2-HOCH <sub>2</sub> -	314, 316
52 <sup>2</sup>	Br	4-F	
53 <sup>1</sup>	Br	3,4-二-F	
54	Br	3-Me	298, 300, 302
55	Cl	4-F	258, 260
56 <sup>4</sup>	Br	3-F	
57 <sup>5</sup>	Br	4-MeS-	
58	PhCH(OH)-	H	312.2, 314.2
59	I	H	331, 333

<sup>1</sup>NMR: 1.31 (t, 3H), 3.58 (q, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H).

<sup>2</sup>NMR: 7.22 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

5 <sup>3</sup>NMR: 7.42 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

<sup>4</sup>NMR: 6.97 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

<sup>5</sup>NMR: 2.50 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

\*\*以致 R<sup>2</sup> 与其所连接的苯环形成茛菪满-5-基。

## 10 方法 60

### 2,4-二氯代-5-(4-吗啉基)嘧啶

将 5-(4-吗啉基)尿嘧啶(如在 J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 1061 中所述得到; 750 mg, 3.8 mmol)和 *N,N*-二甲基苯胺(0.6 ml, 4.7 mmol)加入到三氯化磷(20 ml)中。将该混合物在回流下加热 4 小时, 然后经蒸发浓缩。加入水(40 ml)并用乙酸乙酯(2 x 30 ml)萃取混合物。用 2M 盐酸(20 ml)和水(20 ml)洗涤萃取液, 然后干燥。经蒸发除去挥发物并将残余物经柱层析纯化, 用 33% 乙酸乙酯的异己烷溶液洗脱, 得到的产物为白色固体(380 mg, 40%)。NMR: 3.1 (t, 4H), 3.7 (t, 4H), 8.5 (s, 1H).

20

## 方法 61

## 2,4-二氯代-5-乙氧基嘧啶

用在方法8中所述类似的方法,但从5-乙氧基尿嘧啶(用与J. Chem. Soc., 1960, 4590中所述制备5-甲氧基尿嘧啶的类似方法得到)开始,得到产率为25%的产物。NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 8.1 (s, 1H).

## 方法 62

## 2-氯代-4-(3,4-二氯代苯胺基)-5-甲基嘧啶

将3,4-二氯代苯胺(639 mg, 3.94 mmol)和浓盐酸(约12M, 0.2 ml, 约2.4 mmol)顺序加入到5-甲基-2,4-二氯代嘧啶(643 mg, 3.94 mmol)的正-丁醇(20 ml)溶液中。将该混合物在室温下搅拌20小时,此后胶凝状的沉淀从溶液中沉降。加入DCM直至得到溶液,加入硅胶(2.5 g)。经蒸发除去挥发物并将残余物上样到用乙酸乙酯预处理的 Varian Mega Bond Elut 柱中。将该柱用溶于乙酸乙酯中的含有0.5%氨水的0-10%的甲醇溶液洗脱。浓缩合适部分并将残余物用正-丁醇(20 ml)研磨。将滤液在硅胶(2.5 g)上蒸发并上样到用异己烷预处理的 Varian Mega Bond Elut 柱中。用0-50%乙酸乙酯的异己烷溶液洗脱该柱。浓缩合适部分得到产物,为白色固体(340 mg, 26%)。NMR: 2.17 (s, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 288.1, 290.1, 292.1.

## 方法 63

## 4-苯胺基-5-苄基-2-氯代嘧啶

将三乙基硅烷(0.14 ml, 1.10 mmol)加入到4-苯胺基-2-氯代-5-[1-羟基-1-苄基甲基]嘧啶(方法58; 170 mg, 0.55 mmol)的三氟乙酸(1.5 ml)的溶液中,并将该混合物搅拌64小时。加入水(20 ml)并用碳酸钠粉将混合物中和并用DCM(3 x 20 ml)萃取。合并萃取液,用水(30 ml)洗涤,

干燥, 浓缩成 5ml 容积并上样到 Varian Mega Bond Elut 柱中。用 DCM 洗脱并浓缩合适部分, 得到产物为黄色结晶固体(42 mg, 26%)。NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.93 (s, 2H), 6.45 (br s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 9H), 8.09 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 296.2, 298.2。

5

## 方法 64

## 4-苯胺基-5-氟基-2-(甲磺酰基)嘧啶

将 3-氯代过苯甲酸(57-86%; 2.67 g, 8.8-13.3 mmol)以等份加入到 4-苯胺基-5-氟基-2-(甲磺基)嘧啶(方法 65; 1.0 g, 4.13 mmol)的氯仿(100 ml)溶液中, 并将该混合物搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠(100 ml)、水(100 ml)和饱和氯化钠(100 ml)洗涤该混合物并干燥。经蒸发除去挥发物并将残余物吸收在 DCM(10 ml)中。将该溶液上样到用 20%乙酸乙酯的异己烷溶液预处理的硅胶柱中, 用 20-50%乙酸乙酯的异己烷溶液洗脱并浓缩合适部分, 得到产物为黄色固体(680 mg, 61%)。NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.26 (s, 3H), 7.30 (t, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.65 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 274.9。

10

15

## 方法 65

## 4-苯胺基-5-氟基-2-(甲磺基)嘧啶

用在方法 7 中所述的类似方法, 但从 4-氯代-5-氟基-2-(甲磺基)嘧啶(如在 J. Het. Chem. 1971, 8, 445 中所述得到)开始, 并且反应在 85 °C 下进行, 得到产率为 93%的产物。NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.51 (s, 3H), 7.15 (br s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.38 (s, 1H)。

20

## 方法 66

## 4-苯胺基-2-氯代-5-(4-苯基-1-丁炔基)嘧啶

将 4-苯胺基-2-氯代-5-碘代嘧啶(方法 59; 662 mg, 2.0 mmol)、4-苯基-1-丁炔(260 mg, 2.0 mmol)和三乙胺(0.56 ml, 4.0 mmol)的 THF(20 ml)

25

的溶液用氮吹洗。加入四(三苯膦)钯(0)(25 mg)和碘化亚铜(12.5 mg)并将该混合物搅拌 20 小时。经过滤除去不溶物并用乙醚(50 ml)洗涤。合并滤液和洗涤液并浓缩, 经键合洗脱色谱法纯化残余物, 用 25 % 乙酸乙酯的异己烷洗脱, 得到产物(0.5 g)。NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.85 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 7H), 7.45 (dd, 2H), 8.2 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 334, 336。

#### 方法 67

##### 4-苯胺基-2-氯代-5-(3-环戊基-1-丙炔基)嘧啶

用与方法 66 中所述类似的方法, 但从 3-环戊基丙炔开始, 得到产率为 72 % 的产物。NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.3-1.4 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 4H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.5-7.5 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 8.2 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 312, 314。

#### 方法 68

##### 反式-4-苯胺基-2-氯代-5-(2-苯基乙烯基)嘧啶

将 4-苯胺基-2-氯代-5-碘代嘧啶(方法 59, 331 mg, 1 mmol)、苯乙烯(130 mg, 1.2 mmol)、三乙胺(0.5 ml)和乙酸钯(20 mg)的乙腈(10 ml)溶液在 80 °C 下加热 20 小时。将溶液倒入水(100 ml)中并用乙酸乙酯(2 x 50 ml)萃取该混合物。用水(2 x 50 ml)和饱和氯化钠(50 ml)洗涤萃取液并干燥。经蒸发除去挥发物并经键合洗脱色谱法纯化残余物, 用 10 % 乙酸乙酯的异己烷液洗脱, 得到产物(40 mg)。NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.8 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.3-7.45 (m, 5H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.2 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 308, 310。

25

#### 方法 69

##### 反式-4-苯胺基-2-氯代-5-[2-(4-氟代苯基)乙烯基]嘧啶

用在方法 68 中所述类似的方法, 但从 4-氟代苯乙烯开始, 得到

产率为 10 %的产物。

#### 方法 70

##### 4-苯胺基-2-氯代-5-苯基嘧啶

5 将苯基硼酸(240 mg, 2 mmol)和四(三苯膦)钯(0)(30 mg)加入到 4-苯胺基-2-氯代-5-碘代嘧啶(方法 59, 331 mg, 1 mmol)的甲苯(10 ml)和乙醇(2.5 ml)的溶液中。加入 2M 碳酸钠水溶液(10 ml)并将混合物搅拌且在回流下加热 3 小时。加入另外部分的苯基硼酸(240 mg, 2 mmol)和四(三苯膦)钯(0)(30 mg)并将混合物搅拌且在回流下加热 20 小时。将混合物  
10 倒入水(100 ml)中并用乙酸乙酯(2 x 50 ml)萃取。用水(2 x 50 ml)和饱和氯化钠(50 ml)洗涤合并的萃取液并干燥。经蒸发除去挥发物并经键合洗脱色谱法纯化残余物, 用 10-25 %乙酸乙酯的异己烷液洗脱, 得到产物(140 mg)。 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.85 (s, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 6H), 8.05 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 282, 284 .

15

#### 方法 71

##### 4-苯胺基-2-氯代-5-(2-苯基乙基)嘧啶

将4-苯胺基-2-氯代-5-(2-苯基乙炔基)嘧啶(方法 72; 400 mg)溶于乙酸乙酯(100 ml)中并用氮吹洗该溶液。加入 5 %披铈碳(50 mg)并在标准  
20 温度和压力(STP)下将混合物氢化 20 小时。加入另一部分 5 %披铈碳催化剂(50 mg)并在 STP 下将溶液再氢化 3 小时。经过滤除去催化剂并浓缩滤液。经键合洗脱色谱法纯化残余物, 用 0-10 %乙酸乙酯的异己烷液洗脱, 得到产物(70 mg)。 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.8 (t, 2H), 3.0 (t, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.15-7.4 (m, 9H), 7.95 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 310, 312 .

25

#### 方法 72

##### 4-苯胺基-2-氯代-5-(2-苯基乙炔基)嘧啶

用与方法 67 中所述类似的方法, 但从苯基乙炔开始, 得到产率为

57 %的产物。 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.2 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 5H), 7.5 (br s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.7 (d, 2H), 8.4 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 306, 308 .

#### 方法 73

#### 5 4-苯胺基-2-氯代-5-咪喃-3-基嘧啶

将4-苯胺基-2-氯代-5-碘代嘧啶(方法 59, 331 mg, 1 mmol)、 3-咪喃基硼酸(224 mg, 2 mmol)、 氟化铯(400 mg, 2 mmol)和四(三苯膦)钨(0)(30 mg)的 THF(10 ml)溶液搅拌并在回流下、 在氮气氛中加热 20 小时。 经过滤除去不溶物并浓缩滤液。 经键合洗脱色谱法纯化残余物, 用 25 % 乙酸乙酯的异己烷液洗脱, 得到产物(140 mg)。 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.6 (d, 1H), 7.0 (br s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.1 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 272, 274 .

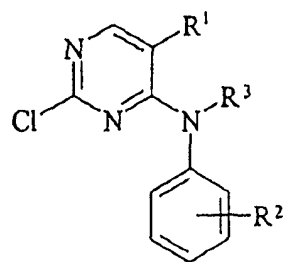
#### 方法 74

#### 15 4-[4-溴代-N-(4,4,4-三氟代丁基)苯胺基]-2,5-二氯代嘧啶

将4-(4-溴代苯胺基)-2,5-二氯代嘧啶(方法 24, 315 mg, 1.0 mmol)、 4,4,4-三氟代-1-溴代丁烷(228 mg, 1.20 mmol)和碳酸钾(165 mg, 1.20 mmol)的 DMF(3 ml)中的混合物在室温下搅拌 12 小时。 加入硅胶(2.5 g)并经蒸发除去挥发物。 经柱层析纯化残余物, 用 0-40 %乙酸乙酯的异己烷液洗脱, 得到产物(187 mg)。 NMR (373 K): 1.84 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 3.99 (t, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.23 (s, 1H); MS (MH<sup>+</sup>): 428.2, 430.2, 432.2 .

#### 方法 75-78

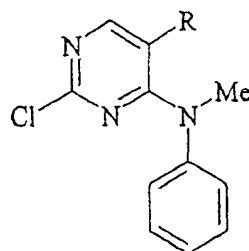
25 用合适的 4-苯胺基-2-氯代-5-卤代嘧啶(方法 7, 13, 15, 24)和合适的烷基卤, 通过与方法 74 中所述类似的方法制备以下中间体。



方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
75	Br	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	394.1, 396.1, 398.1
76	Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	350.2, 352.2
77	Cl	4-Br	-CH <sub>2</sub> CH=CHBr	436.1, 438.1, 440.1, 442.1
78	Cl	2-F, 5-Me	-CH <sub>2</sub> CH=CHPh	388.3, 390.3

#### 方法 79-80

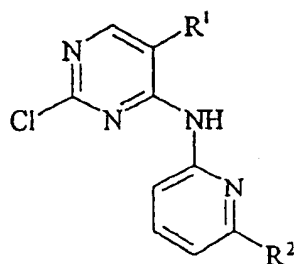
5 用合适的 2,4-二氯代-5-卤代嘧啶和 *N*-甲基苯胺, 通过与方法 7 中所述类似的方法制备以下中间体。



方法	R	MS (MH <sup>+</sup> )
79	Cl	252, 254
80	Br	298, 300

#### 方法 81-84

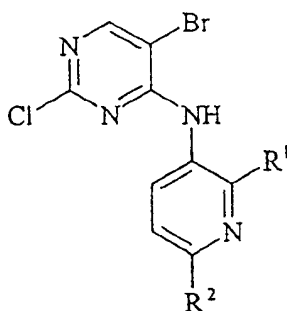
10 用合适的 2-氨基吡啶和 2,4-二氯代-5-卤代嘧啶, 通过与方法 7 中所述类似的方法制备以下中间体。



方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
81	Br	H	285, 287
82	Cl	Me	254, 256
83	Cl	H	240, 242
84	Br	Me	299, 301

#### 方法 85-86

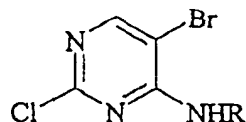
5 用合适的 3-氨基吡啶和 5-溴代-2,4-二氯代嘧啶, 通过与方法 7 中所述类似的方法制备以下中间体。



方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
85	NH <sub>2</sub>	H	300, 302
86	H	MeO-	

#### 方法 87-88

10 用合适的氨基杂环和 5-溴代-2,4-二氯代嘧啶, 通过与方法 7 中所述类似的方法制备以下中间体。



方法	R	MS
87	4-甲基噻唑-2-基	303, 305 (MH <sup>+</sup> )
88	5-甲基吡唑-3-基	288, 290 (MH <sup>+</sup> )

## 方法 89

4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]苯胺盐酸盐

5 将 4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]硝基苯(方法 90, 3.75 g) 的乙醇(40 ml)溶液经 10% 披钨碳(0.4 g)催化氢化过夜。经硅藻土过滤 除去催化剂并浓缩滤液。将残余物溶于含有少量异丙醇的乙醚中并加 入氯化氢的乙醚溶液(1M, 16 ml)。经蒸发除去乙醚并将固体残余物悬 浮于异丙醇中。在蒸汽浴中将该混合物加热几分钟, 然后冷却。经过 10 滤收集不溶的固体, 用异丙醇和醚洗涤, 干燥得到产物(3.04 g, 72.4 %)。 NMR: 2.80 (s, 6H), 3.15 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.93 (br s, 1H), 6.88 (m, 4H); MS (MH<sup>+</sup>): 211; C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1.6 HCl 理论值: C; 49.2, H; 7.4, N; 10.4, Cl; 21.7 %; 实测值: C; 49.2, H; 7.2, N; 10.1, Cl; 19.1 %。

15

## 方法 90

4-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙氧基]硝基苯

20 将 4-(2,3-环氧丙氧基)硝基苯(如在 Synthetic Communications, 1994, 24, 833 中所述得到; 4.3 g)溶于甲醇(30 ml)和 DMF(10 ml)中。加入二甲 胺的甲醇溶液(2M, 17 ml)并将该混合物搅拌过夜。经蒸发除去挥发物 并将残余物分配在饱和碳酸氢钠(100 ml)和乙酸乙酯(100 ml)之间。分 离有机层并用饱和氯化钠(2 x 100 ml)洗涤, 干燥。浓缩得到产物为油 状物, 该油状物在高真空下缓慢结晶(4.79 g, 89.9 %)。 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.33 (s, 6H), 2.98 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 7.00 (d, 2H), 8.20

(d, 2H); MS (MH<sup>+</sup>): 241.

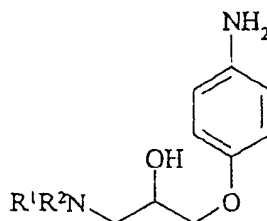
### 方法 91

#### 4-{2-羟基-3-[(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]}苯胺

5 将 *N*-甲基哌嗪(8.50 ml, 51.2 mmol)加入到 4-(2,3-环氧丙氧基)硝基苯(如在 Synthetic Communications 中所述得到, 1.00 g, 5.12 mmol)的 THF(1 ml)溶液中。将该溶液在回流下加热 3 小时, 然后在旋转蒸发器中, 在高真空、50 °C 下浓缩 1 小时。将残余物溶于甲醇(5 ml)和 10% 披钼碳(0.50 g)中并加入甲酸铵(3.23 g, 51.2 mmol)。将反应混合物在回  
10 流下加热 3 小时, 然后经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液得到产物, 为暗棕色油状物(1.35 g, 100%), 其没有进一步纯化而使用。MS (MH<sup>+</sup>): 266.5。

### 方法 92-101

15 用合适的胺, 通过与方法 91 中所述类似的方法制备以下中间体。



方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
92 <sup>1</sup>	PhCH <sub>2</sub> -	<i>i</i> -Pr	315.4
93 <sup>1</sup>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	Me	236.9
94	<i>i</i> -Bu	H	238.9
95	环戊基	H	250.9
96	吡咯烷基		236.9
97 <sup>2</sup>	Me	H	196.9
98 <sup>2</sup>	H	H	182.9

99 <sup>2</sup>	Et	H	210.9
100	吗啉基		252.9
101	4-乙酰基哌嗪-1-基		296.9

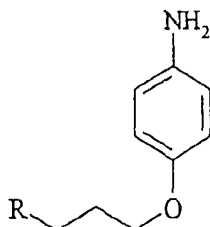
<sup>1</sup> 将该中间体取代的硝基苯经不同方法还原。将残余物溶于乙醇(2.5 ml)和水(2.5 ml)中并加热至 80 °C。用 20 分钟时间加入连二硫酸钠(2.67 g, 15.4 mmol)。经过滤除去不溶物并将滤液浓缩。将残余物悬浮在 10 % 碳酸氢钠水溶液(10 ml)中并将混合物用 DCM(20 ml)萃取。用水(10 ml)洗涤萃取液并在减压下浓缩, 得到产物为橙色油状物, 其没有进一步纯化而使用。

<sup>2</sup> 由相应的 *N*-苄基取代的前体制备。对于完全的脱苄基作用而言, 该反应需要另外加入披钨碳(0.50 g)和甲酸铵(3.23 g, mmol)。

10

## 方法 102-103

用合适的硝基苯(方法 104-105), 通过与方法 89 中所述类似的方法制备以下中间体。



方法	R	MS (MH <sup>+</sup> )
102	<i>i</i> -PrNH	209
103	咪唑-1-基	218

15

## 方法 104

## 4-(3-异丙基氨基丙氧基)硝基苯

将碳酸钾(1.0 g, 5.0 mmol)加入到 4-(3-溴代丙氧基)硝基苯(如在 Synthesis, 1990, 1069 中所述得到; 1.0 g, 3.9 mmol)的 DMF(30 ml)溶液中。加入异丙胺(0.4 ml, 4.6 mmol)并将混合物在 60 °C 下加热 2 小时。

20

经蒸发除去挥发物并将残余物溶于乙酸乙酯(200 ml)中。用水(3 x 25 ml)和饱和氯化钠(25 ml)洗涤该溶液并干燥。经蒸发除去溶剂并将残余物溶于异丙醇(10 ml)中。加入氯化氢的乙醚溶液(2 M; 2 ml)并收集沉淀的固体, 得到产物为盐酸盐(0.60 g, 65%)。MS (MH<sup>+</sup>): 239。

5

## 方法 105

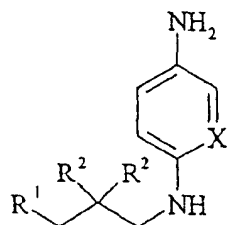
## 4-[3-(咪唑-1-基)丙氧基]硝基苯

将咪唑(0.8 g, 11.6 mmol)和 4-(3-溴代丙氧基)硝基苯(1.5 g, 5.8 mmol)的 1,4-二噁烷(75 ml)的混合物在 100 °C 下加热 12 小时。经蒸发除去挥发物并将残余物溶于乙酸乙酯(150 ml)中。用饱和碳酸氢钠(3 x 50 ml)、水(3 x 50 ml)和饱和氯化钠(50 ml)洗涤该溶液并干燥。经蒸发除去溶剂并将残余物经柱层析纯化, 用 0-5% 甲醇的 DCM 液洗脱, 得到产物为黄色油状物(0.51 g, 22%)。MS (MH<sup>+</sup>): 248。

10

## 15 方法 106-110

用合适的硝基苯(方法 111-115), 通过与方法 89 中所述类似的方法制备以下中间体。



方法	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
106	CH	Me <sub>2</sub> N	H	194
107	CH	咪唑-1-基	H	217
108	CH	<i>i</i> -PrNH	H	208
109	N	<i>i</i> -PrNH	H	209
110	CH	Me <sub>2</sub> N	Me	222

20

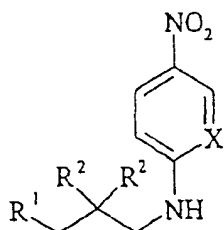
## 方法 111

4-[3-(*N,N*-二甲基氨基)丙基氨基]硝基苯

5 将 *N,N*-二甲基丙烷-1,3-二胺(4.90 ml, 39 mmol)和碳酸钾(6.37 g, 46 mmol)加入到 1-氟代-4-硝基苯(5.0 g, 35 mmol)中并将该混合物在 70 °C 下加热 3 小时。经过滤除去不溶物并浓缩滤液。将残余物溶于乙酸乙酯(100 ml)中并用水(3 x 100 ml)和饱和氯化钠(100 ml)洗涤该溶液并干燥。经蒸发除去溶剂, 得到产物为黄色油状物(8.57 g)。MS ( $MH^+$ ): 248。

## 10 方法 112-115

用合适的胺和 1-氟代-4-硝基苯或 2-氟代-5-硝基吡啶, 通过与方法 11 中所述类似的方法制备以下中间体。



方法	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS ( $MH^+$ )
112	CH	咪唑-1-基	H	246
113	CH	i-PrNH	H	238
114	N	i-PrNH	H	239
115	CH	Me <sub>2</sub> N	Me	252

## 15 方法 116

4-{*N*-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙基]-*N*-甲基氨基}苯胺

20 用与方法 89 中所述类似的方法, 但从 4-{*N*-[2-羟基-3-(*N,N*-二甲基氨基)丙基]-*N*-甲基氨基}硝基苯(方法 117)开始, 得到产物。MS ( $MH^+$ ): 224。

## 方法 117

4- $\{N$ -[2-羟基-3-( $N,N$ -二甲基氨基)丙基]- $N$ -甲基氨基}硝基苯

在 0 °C 下, 用 30 分钟将氢氧化钠(60 %油中的分散液; 290 mg, 7.2 mmol)分次加入到 4-硝基- $N$ -甲基苯胺(1.0 g, 6.6 mmol)的 DMF(30 ml)溶液中。在 0 °C 下, 将表溴醇(0.62 ml, 7.2 mmol)滴加入所述溶液中并将混合物放置过夜。经蒸发除去挥发物并将残余物溶于二甲胺的甲醇溶液(5.6 M, 132 mmol)中。将该溶液放置 12 小时, 然后浓缩。将残余物溶于 DCM(200 ml)中并用水(3 x 20 ml)和饱和氯化钠(20 ml)洗涤该溶液并干燥。蒸发得到产物为橙色固体(1.44 g, 86 %)。MS ( $MH^+$ ): 254。

10

## 方法 118

## 4-[2-羟基-2-甲基-3-(异丙基氨基)丙氧基]苯胺

用与方法 89 中所述类似的方法, 但从 4-[2-羟基-2-甲基-3-(异丙基氨基)丙氧基]硝基苯(方法 119)开始, 得到产率为 52 %的产物。MS ( $MH^+$ ): 239。

15

## 方法 119

## 4-[2-羟基-2-甲基-3-(异丙基氨基)丙氧基]硝基苯

将 4-硝基苯酚(1.0 g, 7.1 mmol)、碳酸钾(1.30 g, 9.4 mmol)和 2-氯代甲基-2-甲基环氧乙烷(0.84 g, 7.9 mmol)的 DMF(50 ml)中的混合物搅拌 12 小时, 然后在 80 °C 下加热 12 小时。经过滤除去不溶物并用 DMF(10 ml)洗涤。浓缩合并的滤液和洗液并将残余物溶于甲醇(20 ml)中。加入异丙胺(6.13 ml, 71 mmol)并将混合物搅拌 12 小时。经蒸发除去挥发物并经键合洗脱层析纯化残余物, 用 0-5 %甲醇的 DCM 溶液洗脱, 得到产物为黄色固体(0.5 g, 26 %)。MS ( $MH^+$ ): 269。

25

## 实施例 235

以下举例说明在人体中有预防或治疗作用的、含有式(I)的化合物

或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯(在下文中是化合物 X)的代表性药物剂量形式:

(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
硬脂酸镁	1.5

(e): 注射剂 I	(50 mg/ml)
化合物 X	5.0% w/v
1M 氢氧化钠溶液	15.0 % v/v
0.1 M 盐酸	(调节 pH 至 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	至 100 %

(g): 注射剂 III	(1mg/ml, 缓冲至 pH6)
化合物 X	0.1 % w/v
磷酸钠 BP	2.26 % w/v
柠檬酸	0.38 % w/v
聚乙二醇 400	3.5 % w/v
注射用水	至 100 %

5 注

以上制剂可通过药学领域熟知的常规方法得到。片剂(a)-(c)可用

---

常规方式包肠溶衣, 例如提供乙酸邻苯二甲酸纤维素包衣。