

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580029749.8

[51] Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 8 日

[11] 公开号 CN 101014590A

[22] 申请日 2005.7.7

[21] 申请号 200580029749.8

[30] 优先权

[32] 2004.7.9 [33] GB [31] 0415365.6

[86] 国际申请 PCT/GB2005/002664 2005.7.7

[87] 国际公布 WO2006/005914 英 2006.1.19

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.5

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 J·P·贝利 M·B·吉利斯

M·帕斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬范赤

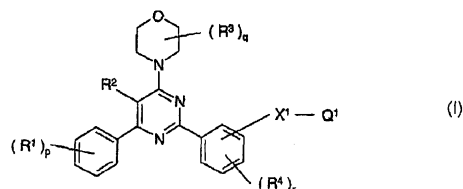
权利要求书 16 页 说明书 106 页

[54] 发明名称

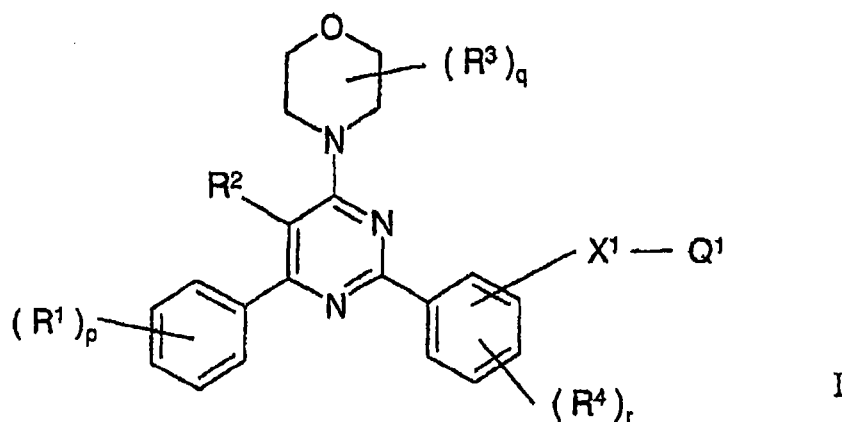
作为磷脂酰肌醇(PI)3-激酶抑制剂的 2,4,6-三取代的嘧啶及其在癌症治疗中的用途

[57] 摘要

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

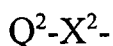


1. 一种下式 I 的嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



其中 p 为 1、2 或 3;

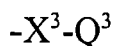
各个 R¹ 基团可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、氰基、异氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N'-(1-6C)烷基脲基、N',N'-二-[(1-6C)烷基]脲基、N-(1-6C)烷基脲基、N,N'-二-[(1-6C)烷基]脲基、N,N',N'-三-[(1-6C)烷基]脲基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基, 或者选自下式的基团:



其中 X² 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁵)、CO、CH(OR⁵)、

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

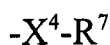
其中 R¹ 取代基中任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基: 羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基脲基、N'-(1-6C)烷基脲基、N',N'-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



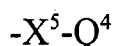
其中 X³ 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁶)、CO、CH(OR⁶)、CON(R⁶)、N(R⁶)CO、N(R⁶)CON(R⁶)、SO₂N(R⁶)、N(R⁶)SO₂、C(R⁶)₂O、C(R⁶)₂S 和 C(R⁶)₂N(R⁶), 其中 R⁶ 为氢或(1-8C)烷基; Q³ 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基,

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

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



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



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

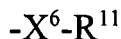
其中 R^1 上的取代基中任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基，

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

R^2 为氢或(1-8C)烷基;

q 为 0、1、2、3 或 4;

各个 R^3 基团可以相同或不同, 并且为(1-8C)烷基或下式的基团:



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

r 为 0、1 或 2;

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

X^1 选自 CO、N(R^{13})CO、CON(R^{13})、N(R^{13})CON(R^{13})、N(R^{13})COC(R^{13})₂O、N(R^{13})COC(R^{13})₂S、N(R^{13})COC(R^{13})₂N(R^{13}) 和 N(R^{13})COC(R^{13})₂N(R^{13})CO, 其中 R^{13} 为氢或(1-8C)烷基;

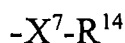
Q^1 为(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、巯基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基、二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基氨

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

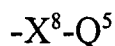
其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基：羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N'*-(1-6C)烷基脲基、*N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基脲基、*N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基、*N,N',N'*-三-[(1-6C)烷基]脲基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N*-(1-6C)烷基氨磺酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，

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

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



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



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

其中 Q^1 基团上任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基，

其中 Q^1 基团上任何(2-6C)亚烷基链中的相邻碳原子任选被插入链中的基团隔开，插入链中的基团选自 O、S、SO、SO₂、 $N(R^{16})$ 、 $N(R^{16})CO$ 、 $CON(R^{16})$ 、 $N(R^{16})CON(R^{16})$ 、CO、CH(OR¹⁶)、 $N(R^{16})SO_2$ 、 $SO_2N(R^{16})$ 、CH=CH 和 C≡C，其中 R^{16} 为氢或(1-8C)烷基。

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

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

R^2 为氢或甲基；

q 为 0 或者 q 为 1， R^3 为甲基；

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

X^1 - Q^1 基团位于 3 位;

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

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

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

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

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

R^2 为氢;

q 为 0;

r 为 0;

X¹-Q¹ 基团位于 3 位;

X¹ 为 NHCO;

Q¹ 为甲基、氨基甲基、2-氨基丙基、2-氨基-2-甲基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基或 5-二甲基氨基戊基, 或者 Q¹ 为苯基、苄基、2-苯基乙基、环戊基、环己基、环己基甲基、噻唑-5-基、噻吩-3-基甲基、咪唑-1-基甲基、1,2,4-噻二唑-3-基甲基、四氢吡喃-4-基、四氢噻喃-4-基、3-吡咯啉-2-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、吗啉-2-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、异吲哚啉-1-基、吡咯烷-2-基甲基、哌啶-4-基甲基、2-(哌啶-4-基)乙基、哌啶-4-基氧基甲基、哌嗪-1-基甲基或 2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基,

其中 Q¹ 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有一个选自以下的取代基: 氨基、甲基、甲基氨基和氨基甲基。

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

p 为 1, R¹ 基团位于 3 位或 4 位并且选自羟基、乙酰氨基、羧基甲基、1-羟基乙基和 1-羟基-1-甲基乙基;

R² 为氢;

q 为 0;

r 为 0 或者 r 为 1, R⁴ 基团选自氟、氯和甲基;

X¹-Q¹ 基团位于 3 位或 4 位;

X¹ 为 NHCO、N(Me)CO、CONH 或 CON(Me);

Q¹ 为甲基、乙基、丙基、异丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、氨基甲基、2-氨基乙基、甲基氨基甲基、2-甲基氨基乙基、乙基氨基甲基、2-乙基氨基乙基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基乙基、4-二甲基氨基丁基、2-甲基磺酰基乙基或乙酰氨

基甲基, 或者 Q^1 为苯基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-3-基、噻唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡嗪-2-基、哒嗪-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻吩-3-基甲基、噁唑-4-基甲基、异噁唑-3-基甲基、异噁唑-4-基甲基、咪唑-1-基甲基、咪唑-2-基甲基、2-咪唑-1-基乙基、2-咪唑-2-基乙基、2-咪唑-4-基乙基、吡唑-1-基甲基、吡唑-3-基甲基、1,2,3-三唑-1-基甲基、1,2,3-三唑-4-基甲基、1,2,4-噁二唑-3-基甲基、1,2,3-噻二唑-3-基甲基、四唑-1-基甲基、四唑-5-基甲基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-吡啶-3-基乙基、2-吡啶-4-基乙基、吡嗪-2-基甲基、2-吡嗪-2-基乙基、哒嗪-4-基甲基、2-哒嗪-4-基乙基、嘧啶-2-基甲基、嘧啶-4-基甲基、2-嘧啶-2-基乙基、2-嘧啶-4-基乙基、四氢呋喃-2-基、四氢吡喃-4-基、四氢噻喃-4-基、氮杂环丁烷-2-基、3-吡咯啉-2-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、吗啉代、吗啉-2-基、哌啶子基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、异吲哚啉-1-基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢吡喃-4-基甲基、1,3-二氧戊环-2-基甲基、1,4-二噁烷-2-基甲基、吡咯烷-2-基甲基、哌啶-2-基甲基、哌啶-3-基甲基、哌啶-4-基甲基、2-(哌啶-4-基)乙基、哌啶-4-基氧基甲基、哌嗪-1-基甲基或 2-(哌嗪-1-基)乙基,

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

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

氧基甲基、氰基甲基、氨基甲基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基和1-甲基哌啶-4-基甲基。

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

p 为 1，R¹ 为位于 3 位的羟基或羟基甲基；

R² 为氢；

q 为 0；

r 为 0 或者 r 为 1，R⁴ 基团选自氟和甲基；

X¹-Q¹ 基团位于 3 位或 4 位；

X¹ 为 NHCO 或 N(Me)CO；

Q¹ 为氨基甲基、甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、二甲基氨基甲基、乙酰氨基甲基、3-氨基甲基苯基、4-氨基甲基苯基、5-甲基异噁唑-3-基、1-甲基吡唑-3-基、1*H*-1,2,3-三唑-5-基、吡啶-4-基、吡嗪-2-基、2-咪唑-1-基乙基、2-咪唑-2-基乙基、3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基甲基、1*H*-四唑-5-基甲基、2-吡啶-3-基乙基、2-哒嗪-4-基乙基、氮杂环丁烷-2-基、3-吡咯啉-2-基、*N*-甲基吡咯烷-2-基、4-羟基吡咯烷-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、*N*-甲基哌啶-4-基、哌嗪-1-基、哌啶-3-基甲基、哌啶-4-基氧基甲基或哌嗪-1-基甲基。

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

p 为 1，R¹ 为位于 3 位的羟基或羟基甲基；

R² 为氢；

q 为 0；

r 为 0 或者 r 为 1，R⁴ 基团选自氟和甲基；

X¹-Q¹ 基团位于 3 位或 4 位；

X¹ 为 CONH 或 CON(Me)；

Q¹ 为甲基、乙基、丙基、异丙基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、氰基甲基、1-氰基-1-甲基乙基、2-氰基乙基、5-氰基戊基、2-氨

基乙基、2-甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、4-二甲基氨基丁基、2-甲基磺酰基乙基、3-甲氧基羰基丙基、氨基甲酰基甲基、1-氨基甲酰基乙基、2-氨基甲酰基乙基、*N*-甲基氨基甲酰基甲基、*N*-异丙基氨基甲酰基甲基、*N,N*-二甲基氨基甲酰基甲基、新戊酰基甲基、4-氨基甲基苯基、4-氨基苄基、环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、噁吩-3-基甲基、噁唑-4-基甲基、5-甲基异噁唑-3-基甲基、异噁唑-4-基甲基、1*H*-咪唑-1-基甲基、1*H*-咪唑-2-基甲基、2-(1*H*-咪唑-1-基)乙基、2-(1*H*-咪唑-2-基)乙基、2-(1*H*-咪唑-4-基)乙基、吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-吡啶-3-基乙基、2-吡啶-4-基乙基、吡嗪-2-基甲基、5-甲基吡嗪-2-基甲基、四氢吡喃-4-基、四氢噻喃-4-基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢吡喃-4-基甲基、1,3-二氧戊环-2-基甲基或1,4-二噁烷-2-基甲基。

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

p 为 1，*R*¹ 为位于 3 位的羟基或羟基甲基；

*R*² 为氢；

q 为 0；

r 为 0；

*X*¹-*Q*¹ 基团位于 3 位；

*X*¹ 为 NHCO；

*Q*¹ 为 2-氨基-2-甲基丙基、5-氨基戊基、3-氨基甲基苯基、4-氨基甲基苯基、2-氨基环戊-1-基、4-氨基环己-1-基、3-氨基环己-1-基甲基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-4-基甲基或哌啶-4-基氧基甲基。

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

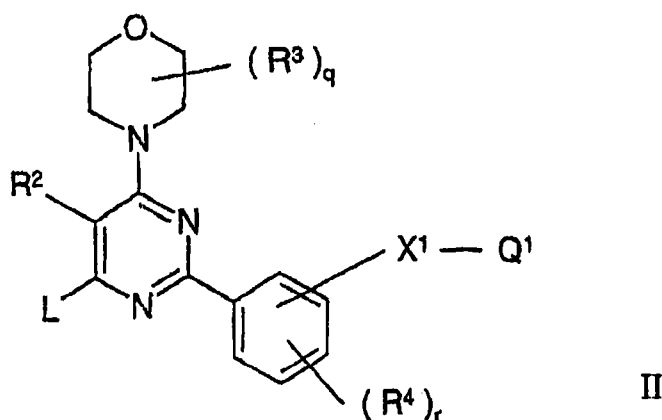
- (1) 4-(3-羟基苯基)-6-吗啉基-2-(3-哌啶-4-基羰基氨基苯基)嘧啶，
- (2) 2-[3-(6-二甲基氨基己酰基氨基)苯基]-4-(3-羟基苯基)-6-吗啉

基嘧啶,

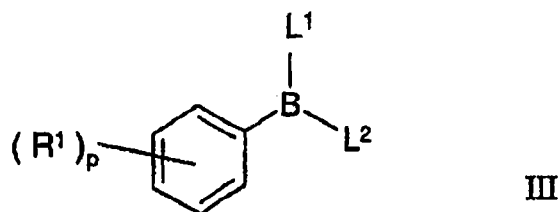
- (3) 2-(3-{2-[(1*R*,3*S*)-3-氨基环己-1-基]乙酰氨基}苯基)-4-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (4) 4-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-2-[3-(2-哌啶-4-基氧基乙酰氨基)苯基]-嘧啶,
- (5) 2-[3-(3-氨基甲基苯甲酰氨基)苯基]-4-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基嘧啶,
- (6) 4-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-2-(3-哌啶-4-基羰基氨基苯基)嘧啶,
- 和
- (7) 4-(3-羟甲基苯基)-6-吗啉基-2-(3-哌嗪-1-基羰基氨基苯基)-嘧啶。

9. 一种制备权利要求 1 的式 I 嘧啶衍生物或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的方法, 该方法包括:

(a) 使下式 II 的嘧啶:

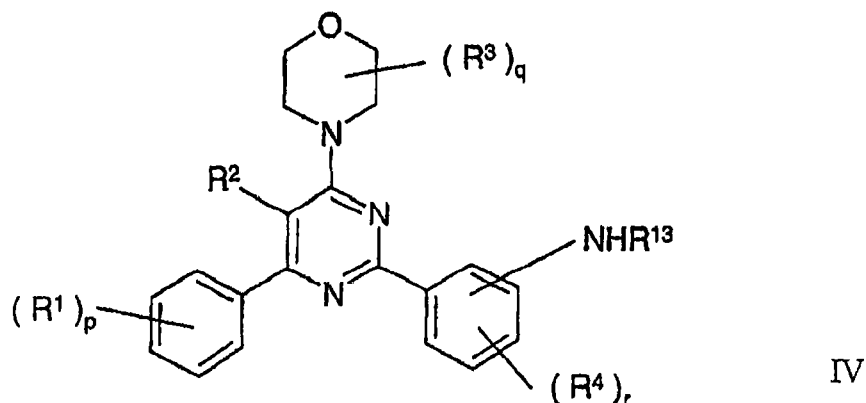


其中 L 是可置换基团, R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 、 X^1 和 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 与下式 III 的有机硼试剂反应:

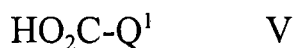


其中 L^1 和 L^2 可以相同或不同, 并且各自为合适的配体, p 和 R^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 随后脱去存在的任何保护基;

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

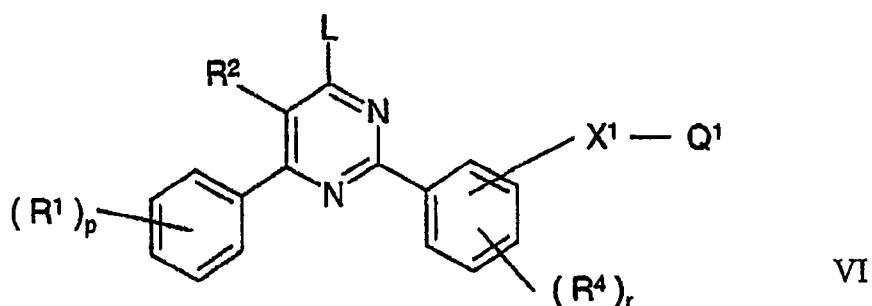


其中 p 、 R^1 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 和 R^{13} 具有权利要求 1 中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 用下式 V 的羧酸或其反应性衍生物酰化:

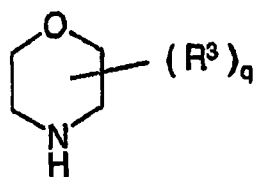


其中 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 随后脱去存在的任何保护基;

(c) 使下式 VI 的嘧啶



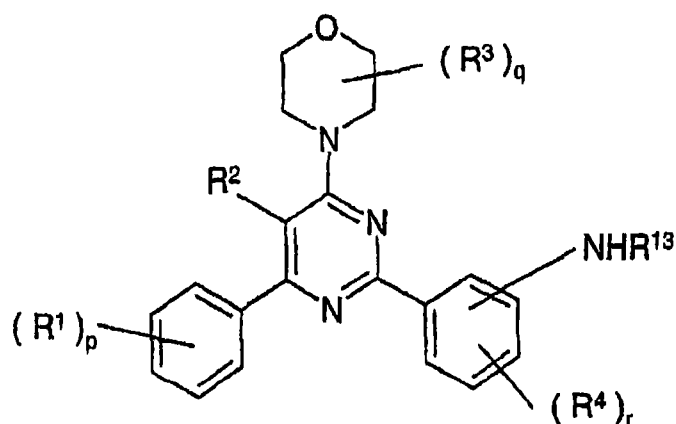
其中 L 是可置换基团, p 、 R^1 、 R^2 、 r 、 R^4 、 X^1 和 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 与下式 VII 的吗啉反应:



VII

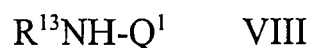
其中 q 和 R^3 具有权利要求 1 中定义的任何含义,但是在必要时受到保护的官能团除外,随后脱去存在的任何保护基;

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



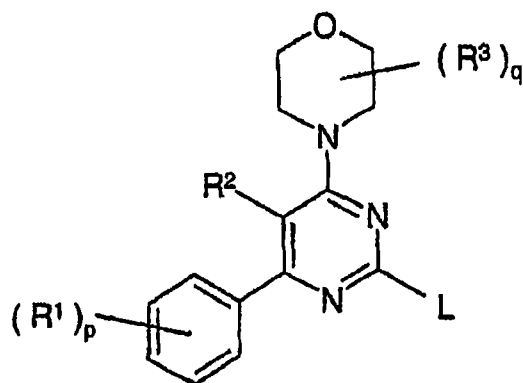
IV

和下式 VIII 的胺偶合



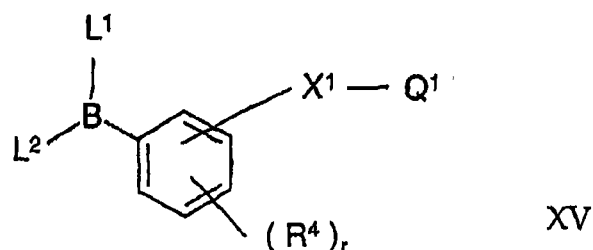
其中 p 、 R^1 、 R^2 、 q 、 R^3 、 r 、 R^4 、 R^{13} 和 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义,但是在必要时受到保护的官能团除外,随后脱去存在的任何保护基;

(e) 使下式 XIV 的嘧啶:



XIV

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

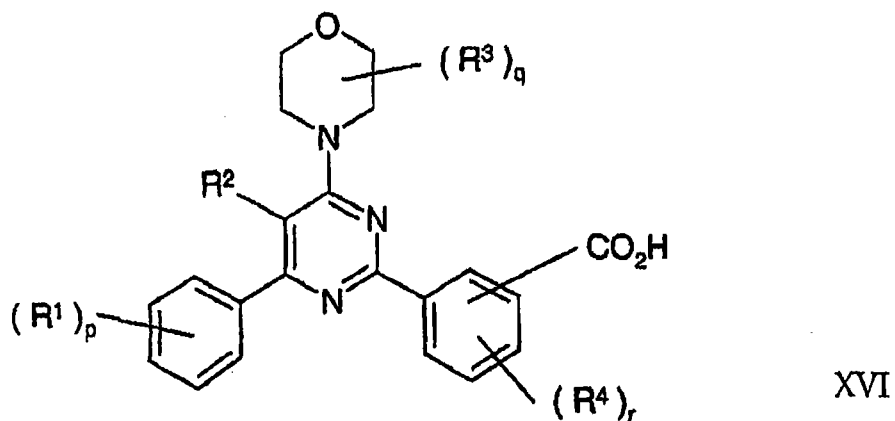


其中 L^1 和 L^2 可以相同或不同, 并且各自为合适的配体, r 、 R^4 、 X^1 和 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 随后脱去存在的任何保护基;

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

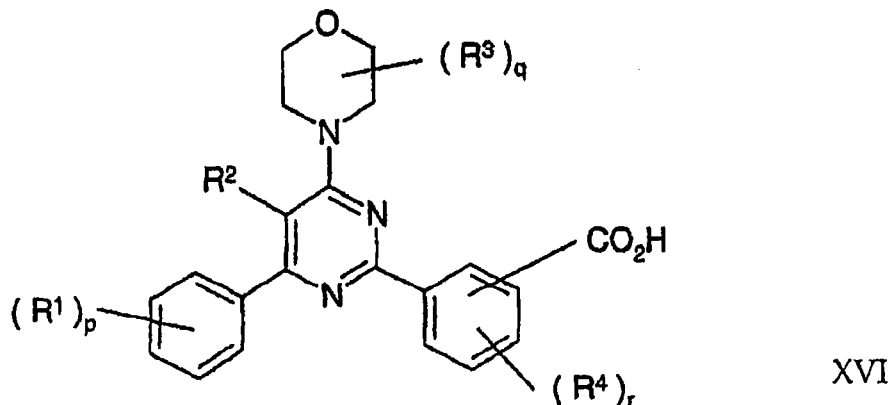


其中 R^{13} 和 Q^1 具有权利要求 1 中定义的任何含义, 但是在必要时受到保护的任何官能团除外, 用下式 XVI 的羧酸或其反应性衍生物酰化:



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

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



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

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

在需要式 I 嘧啶衍生物的药学上可接受的前药时, 可以利用常规方法获得。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

现有相当多的证据表明, Ia 类 PI3K 酶在许多不同的人类癌症中直接或间接促进肿瘤发生(Vivanco 和 Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501)。例如, p110 α 亚基在某些肿瘤例如卵巢瘤(Shayesteh 等, *Nature Genetics*, 1999, 21: 99-102)和宫颈癌(Ma 等, *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744)中增多。最近, 已将 p110 α 催化部位中激活突变与多种其它肿瘤联系起来, 例如结肠直肠肿瘤、乳腺肿瘤和肺部肿瘤(Samuels 等, *Science*, 2004, 304, 554)。在卵巢癌和结肠癌等癌症中也已鉴定出 p85 α 的肿瘤相关突变(Philp 等, *Cancer Research*, 2001, 61,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

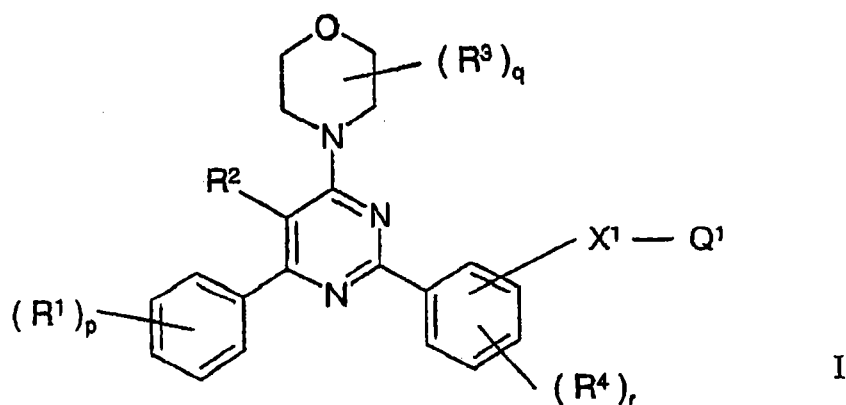
我们发现,某些嘧啶衍生物令人惊奇地具有有效的抗肿瘤活性,可用于抑制恶性疾病引起的不受控制的细胞增殖。虽然不希望暗示

本发明所公开的化合物仅仅因为对单一生物学过程的作用而具有药理活性，但是认为本发明化合物是通过抑制 I 类 PI3K 酶、特别是通过抑制 Ia 类 PI3K 酶和/或 Ib 类 PI3K 酶、更特别是通过抑制 Ia 类 PI3K 酶而提供抗肿瘤作用。

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

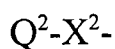
一般来说，本发明化合物对 I 类 PI3K 酶、尤其是 Ia 类 PI3K 酶具有有效的抑制活性，而对酪氨酸激酶例如受体酪氨酸激酶(例如 EGF 受体酪氨酸激酶和/或 VEGF 受体酪氨酸激酶)或非受体酪氨酸激酶(例如 Src)的有效抑制活性较低。此外，本发明部分化合物的抗 I 类 PI3K 酶、特别是抗 Ia 类 PI3K 酶的功效明显优于抗 EGF 受体酪氨酸激酶或 VEGF 受体酪氨酸激酶或 Src 非受体酪氨酸激酶的功效。这类化合物具有足够的抗 I 类 PI3K 酶功效，可以按一定量使用，足以抑制 I 类 PI3K 酶、特别是抑制 Ia 类 PI3K 酶，同时又对 EGF 受体酪氨酸激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

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



其中 p 为 1、2 或 3;

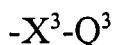
各个 R^1 基团可以相同或不同, 并且选自卤素、三氟甲基、氰基、异氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷基硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)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



其中 X^2 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁵)、CO、CH(OR⁵)、CON(R⁵)、N(R⁵)CO、N(R⁵)CON(R⁵)、SO₂N(R⁵)、N(R⁵)SO₂、OC(R⁵)₂、SC(R⁵)₂ 和 N(R⁵)C(R⁵)₂, 其中 R⁵ 为氢或(1-8C)烷基、Q² 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基, 或者(R¹)_p 为(1-3C)亚烷二氧基,

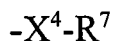
其中 R¹ 取代基中任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基: 羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、*N*-(1-6C)烷基

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



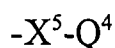
其中 X^3 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁶)、CO、CH(OR⁶)、CON(R⁶)、N(R⁶)CO、N(R⁶)CON(R⁶)、SO₂N(R⁶)、N(R⁶)SO₂、C(R⁶)₂O、C(R⁶)₂S 和 C(R⁶)₂N(R⁶)，其中 R⁶ 为氢或(1-8C)烷基；Q³ 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

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



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

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



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

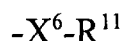
其中 R^1 上的取代基中任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基，

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

R^2 为氢或(1-8C)烷基；

q 为 0、1、2、3 或 4；

各个 R^3 基团可以相同或不同，并且为(1-8C)烷基或下式的基团：



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

r 为 0、1 或 2；

各个 R^4 基团可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基

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

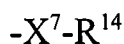
X^1 选自 CO 、 $N(R^{13})CO$ 、 $CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ 和 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$ ，其中 R^{13} 为氢或(1-8C)烷基；

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

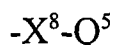
其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基：羟基、巯基、氨基、氰基、羰基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-

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

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



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



其中 X^8 为化学键或者选自 O、CO 和 N(R^{17})，其中 R^{17} 为氢或(1-8C)烷基； Q^5 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、

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

其中 Q^1 基团上任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基，

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

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

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

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

应当理解的是， $-X^1-Q^1$ 基团可以位于嘧啶环的 2 位苯基上的任何有效位置。适合的是， $-X^1-Q^1$ 基团位于所述苯基的 3 位或 4 位。更适合的是， $-X^1-Q^1$ 基团位于所述苯基的 3 位。

还应当理解的是，在嘧啶环的 4 位苯基上存在的任何 R^1 可以位于所述苯基的任何有效位置。当存在多个 R^1 时，各个 R^1 基团可以相同或不同。适合的是，仅有一个 R^1 基团。更适合的是，一个 R^1 位于所述苯基的 3 位。

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

还应当理解的是，在嘧啶环的 2 位苯基上存在的任何 R^4 可以位于所述苯基的任何有效位置。适合的是，仅有一个 R^4 基团。更适合的是，不存在 R^4 基团($r=0$)。

以上提及的通用基团的合适取值包括下面列出的取值。

当任何一个“Q”基团(Q^1-Q^5)为芳基时，或者对于“Q”基团中的芳基，芳基的合适取值例如苯基或萘基，优选苯基。

当任何一个“Q”基团(Q^1 - Q^3)为(3-8C)环烷基时,或者对于“Q”基团中的(3-8C)环烷基,(3-8C)环烷基的合适取值例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环[2.2.1]庚基或环辛基,当任何一个“Q”基团(Q^1 - Q^3)为(3-8C)环烯基时,或者对于“Q”基团中的(3-8C)环烯基,(3-8C)环烯基的合适取值例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基或环辛烯基。

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

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

氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、4-氧代-1,4-二氢吡啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。

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

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

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

和叔丁氧基羰基;

对于 *N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基:

N-甲基氨基甲酰基、*N*-乙基氨基甲酰基
和 *N*-丙基氨基甲酰基;

对于 *N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基:

N,N-二甲基氨基甲酰基、
N-乙基-*N*-甲基氨基甲酰基和
N,N-二乙基氨基甲酰基;

对于(2-6C)烷酰基: 乙酰基、丙酰基和异丁酰基;

对于(2-6C)烷酰基氧基: 乙酰氧基和丙酰氧基;

对于(2-6C)烷酰基氨基: 乙酰氨基和丙酰氨基;

对于 *N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基:

N-甲基乙酰氨基和
N-甲基丙酰氨基;

对于(3-6C)烯酰基氨基: 丙烯酰氨基、异丁烯酰氨基和
丁烯酰氨基;

对于 *N*-(1-6C)烷基-(3-6C)烯酰基氨基:

N-甲基丙烯酰氨基和
N-甲基丁烯酰氨基;

对于(3-6C)炔酰基氨基: 丙炔酰氨基;

对于 *N*-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基:

N-甲基丙炔酰氨基;

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

对于 *N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基:

N',N'-二甲基脲基和
N'-甲基-*N'*-乙基脲基;

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

对于 *N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基:

N,N'-二甲基脬基、

N-甲基-*N'*-乙基脬基和

N-乙基-*N'*-甲基脬基；

对于 *N,N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脬基：

N,N',N'-三甲基脬基、

N-乙基-*N',N'*-二甲基脬基和

N-甲基-*N',N'*-二乙基脬基；

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

对于 *N,N*-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基：

N,N-二甲基氨磺酰基；

对于(1-6C)烷磺酰基氨基： 甲磺酰基氨基和乙磺酰基氨基；

对于 *N*-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基：

N-甲基甲磺酰基氨基和

N-甲基乙磺酰基氨基；

对于卤素-(1-6C)烷基：

氯甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、1-氯乙基、
2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基、
3-氯丙基、3,3-二氟丙基和 3,3,3-三氟丙
基；

对于羟基-(1-6C)烷基：

羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基和
3-羟基丙基；

对于巯基-(1-6C)烷基：

巯基甲基、2-巯基乙基、1-巯基乙基和
3-巯基丙基；

对于(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基：

甲氧基甲基、乙氧基甲基、

1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、

2-乙氧基乙基和 3-甲氧基丙基；

对于(1-6C)烷硫基-(1-6C)烷基：

甲硫基甲基、乙硫基甲基、

2-甲硫基乙基、1-甲硫基乙基和

3-甲硫基丙基;

对于(1-6C)烷基亚磺酰基-(1-6C)烷基:

甲基亚磺酰基甲基、乙基亚磺酰基甲基、

2-甲基亚磺酰基乙基、1-甲基亚磺酰基乙

基和 3-甲基亚磺酰基丙基;

对于(1-6C)烷基磺酰基-(1-6C)烷基:

甲基磺酰基甲基、乙基磺酰基甲基、

2-甲基磺酰基乙基、1-甲基磺酰基乙基和

3-甲基磺酰基丙基;

对于氰基-(1-6C)烷基:

氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基和

3-氰基丙基;

对于氨基-(1-6C)烷基:

氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基、

3-氨基丙基、1-氨基丙基和 5-氨基丙基;

对于(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基:

甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、

1-甲基氨基乙基、2-甲基氨基乙基、

2-乙基氨基乙基和 3-甲基氨基丙基;

对于二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基:

二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、

1-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基和

3-二甲基氨基丙基;

对于(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基:

乙酰氨基甲基、丙酰氨基甲基、

2-乙酰氨基乙基和 1-乙酰氨基乙基;

对于 *N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基-(1-6C)烷基:

N-甲基乙酰氨基甲基、

N-甲基丙酰氨基甲基、

2-(*N*-甲基乙酰氨基)乙基和

1-(*N*-甲基乙酰氨基)乙基;

对于(1-6C)烷氧基羰基氨基-(1-6C)烷基:

甲氧基羰基氨基甲基、

乙氧基羰基氨基甲基、

叔丁氧基羰基氨基甲基和

2-甲氧基羰基氨基乙基;

对于 *N'*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基:

N'-甲基脲基甲基、

2-(*N'*-甲基脲基)乙基和

1-(*N'*-甲基脲基)乙基;

对于 *N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基:

N',N'-二甲基脲基甲基、

2-(*N',N'*-二甲基脲基)乙基和

1-(*N',N'*-二甲基脲基)乙基;

对于 *N*-(1-6C)烷基脲基-(1-6C)烷基:

N-甲基脲基甲基、

2-(*N*-甲基脲基)乙基和

1-(*N*-甲基脲基)乙基;

对于 *N,N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基:

N,N'-二甲基脲基甲基、

2-(*N,N'*-二甲基脲基)乙基和

1-(*N,N'*-二甲基脲基)乙基;

对于 *N,N',N'*-二-[(1-6C)烷基]脲基-(1-6C)烷基:

N,N',N'-三甲基脲基甲基、

2-(*N,N',N'*-三甲基脲基)乙基和

1-(*N,N',N'*-三甲基脲基)乙基;

对于(1-6C)烷磺酰基氨基-(1-6C)烷基:

甲磺酰基氨基甲基、
2-(甲磺酰基氨基)乙基和
1-(甲磺酰基氨基)乙基;

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

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

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

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

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

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

正如上文中所定义, 当 R^1 取代基中任何 CH、 CH_2 或 CH_3 基团

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

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

类似的因素适用于 $-X^1-Q^1$ 中的连接和取代。例如，正如上文中所定义，当 Q^1 中的任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团任选带有如上文中定义的取代基时，如此构成的合适 Q^1 基团包括例如羟基-取代的氨基-

(1-6C)烷基(例如 1-氨基-2-羟基乙基或 1-氨基-2-羟基丙基)、(1-6C)烷氧基-取代的氨基-(1-6C)烷基(例如 1-氨基-2-甲氧基乙基)、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基-取代的杂芳基(例如 5-[N-(2-甲基磺酰基乙基)氨基甲基]噻吩-2-基)和(2-6C)烷酰基-取代的杂环基(例如 N-(2-二甲基氨基乙酰基)哌啶-4-基或 4-(2-二甲基氨基乙酰基)哌嗪-1-基)。

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

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

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

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

式 I 化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医疗判断, 适合给予人体或动物体, 而没有不良的药理活性且没有过度毒

性的化合物。

在例如下列文献中介绍了各种形式的前药:

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

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

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

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

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

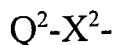
式 I 化合物可以部分通过一种或多种代谢物在体内发挥作用，所述代谢物在给予式 I 化合物后在人体或动物体内生成。如上所述，式 I 化合物也可以利用前体化合物(前药)的代谢作用在体内发挥作

用。

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

其中 p 为 1、2 或 3；

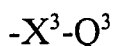
各个 R¹ 基团可以相同或不同，并且选自卤素、三氟甲基、氰基、异氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(1-6C)烷氧基、(2-6C)烯氧基、(2-6C)炔氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、N-(1-6C)烷基氨基甲酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氧基、(2-6C)烷酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(2-6C)烷酰基氨基、(3-6C)烯酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)烯酰基氨基、(3-6C)炔酰基氨基、N-(1-6C)烷基-(3-6C)炔酰基氨基、N'-(1-6C)烷基脲基、N',N'-二-[(1-6C)烷基]脲基、N-(1-6C)烷基脲基、N,N'-二-[(1-6C)烷基]脲基、N,N',N'-三-[(1-6C)烷基]脲基、N-(1-6C)烷基氨磺酰基、N,N-二-[(1-6C)烷基]氨磺酰基、(1-6C)烷磺酰基氨基和 N-(1-6C)烷基-(1-6C)烷磺酰基氨基，或者选自下式的基团：



其中 X² 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁵)、CO、CH(OR⁵)、CON(R⁵)、N(R⁵)CO、N(R⁵)CON(R⁵)、SO₂N(R⁵)、N(R⁵)SO₂、OC(R⁵)₂、SC(R⁵)₂ 和 N(R⁵)C(R⁵)₂，其中 R⁵ 为氢或(1-8C)烷基；Q² 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，或者(R¹)_p 为(1-3C)亚烷二氧基，

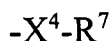
其中 R¹ 取代基中任何 CH、CH₂ 或 CH₃ 基团各自任选带有一个或多个卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基：羟基、巯基、氨基、氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、

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

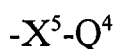


其中 X^3 为化学键或者选自 O、S、SO、SO₂、N(R⁶)、CO、CH(OR⁶)、CON(R⁶)、N(R⁶)CO、N(R⁶)CON(R⁶)、SO₂N(R⁶)、N(R⁶)SO₂、C(R⁶)₂O、C(R⁶)₂S 和 C(R⁶)₂N(R⁶)，其中 R⁶ 为氢或(1-8C)烷基；Q³ 为芳基、芳基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基、(3-8C)环烷基-(1-6C)烷基、(3-8C)环烯基、(3-8C)环烯基-(1-6C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-6C)烷基、杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，

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



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



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

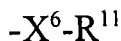
其中 R^1 上的取代基中任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基,

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

R^2 为氢或(1-8C)烷基;

q 为 0、1、2、3 或 4;

各个 R^3 基团可以相同或不同, 并且为(1-8C)烷基或下式的基团:



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

r 为 0、1 或 2;

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

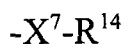
X^1 选自 $N(R^{13})CO$ 、 $CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})CON(R^{13})$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$ 、 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ 和 $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, 其中 R^{13} 为氢或(1-8C)烷基;

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

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

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

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



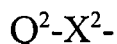
其中 X^7 为化学键或者选自 O 和 N(R^{15})，其中 R^{15} 为氢或(1-8C)烷基； R^{14} 为卤素-(1-6C)烷基、羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]氨基-(1-6C)烷基，

其中 Q^1 上任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基,

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(h) R^2 为氢、甲基、乙基或丙基;

(i) R^2 为氢或甲基;

(j) R^2 为氢;

(k) q 为 0;

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

(m) q 为 1, R^3 为甲基;

(n) r 为 0;

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

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

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

(r) r 为 0 或者 r 为 1, R^4 基团选自氟、氯和甲基;

(s) X^1 - Q^1 基团位于 3 位或 4 位;

(t) X^1 - Q^1 基团位于 3 位;

(u) X^1 - Q^1 基团位于 4 位;

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

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

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

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

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

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

(bb) X^1 为 $NHCO$;

(cc) X^1 为 $NHCO$ 或 $N(Me)CO$;

(dd) X^1 为 $CONH$;

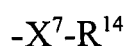
(ee) X^1 为 $CONH$ 或 $CON(Me)$;

(ff) X^1 为 CO ;

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

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

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



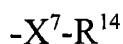
其中 X^7 为化学键或者选自 O 和 $N(R^{15})$, 其中 R^{15} 为氢或(1-8C)烷基;
 R^{14} 为羟基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基、氰基-(1-6C)烷基、
 氨基-(1-6C)烷基、(1-6C)烷基氨基-(1-6C)烷基或二-[(1-6C)烷基]氨基-
 (1-6C)烷基,

其中 Q^1 上任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基;

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

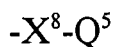
其中 Q^1 上任何 CH 、 CH_2 或 CH_3 基团各自任选带有一个或多个
 卤素或(1-8C)烷基取代基和/或一个选自以下的取代基: 羟基、氨基、
 氰基、羧基、氨基甲酰基、脲基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷硫基、(1-
 6C)烷基亚磺酰基、(1-6C)烷基磺酰基、(1-6C)烷基氨基、二-[(1-6C)
 烷基]氨基、(1-6C)烷氧基羰基、*N*-(1-6C)烷基氨基甲酰基、*N,N*-二-
 [(1-6C)烷基]氨基甲酰基、(2-6C)烷酰基氨基和 *N*-(1-6C)烷基-(2-6C)烷
 酰基氨基,

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



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

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



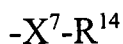
其中 X^8 为化学键或者选自 O、CO 和 $N(R^{17})$ ，其中 R^{17} 为氢或(1-8C)烷基； Q^5 为杂环基或杂环基-(1-6C)烷基，它们任选带有 1-2 个取代基，所述取代基可以相同或不同，并且选自卤素、羟基、(1-8C)烷基和(1-6C)烷氧基，

其中 Q^1 上任何杂环基任选带有 1-2 个氧代或硫代取代基；

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

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

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



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

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

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

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

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

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

(ll) Q^1 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、氨基甲基、2-氨基

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

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

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

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

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

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

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

其中 Q^1 上任何芳基、(3-8C)环烷基、杂芳基或杂环基任选带有

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

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

2-(哌嗪基)乙基或高哌嗪基甲基,

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

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

(pp) X^1-Q^1 基团为 α -氨基甲酰胺基;

(qq) X^1-Q^1 基团为天然 α -氨基甲酰胺基;

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

本发明特别的化合物包括以下定义的式 I 嘧啶衍生物或者其药

学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中：

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

R^2 为氢或甲基；

q 为 0 或者 q 为 1， R^3 为甲基；

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

X^1 - Q^1 基团位于 3 位；

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

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

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

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

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

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

R^2 为氢或甲基；

q 为 0 或者 q 为 1， R^3 为甲基；

r 为 0 或者 r 为 1， R^4 基团选自氟、氯和甲基；

X^1 - Q^1 基团位于 3 位或 4 位；

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

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

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

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

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

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

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

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

R^2 为氢或甲基;

q 为 0 或者 q 为 1, R^3 为甲基;

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

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

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

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

R^2 为氢;

q 为 0;

r 为 0;

X^1 - Q^1 基团位于 3 位;

X^1 为 $NHCO$;

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

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

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

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

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

R^2 为氢;

q 为 0;

r 为 0 或者 r 为 1, R^4 基团选自氟、氯和甲基;

X^1-Q^1 基团位于 3 位或 4 位;

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

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

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

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

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

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

p 为 1， R^1 为位于 3 位的羟基或羟基甲基；

R^2 为氢；

q 为 0；

r 为 0;

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

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

p 为 1, R^1 为位于 3 位的羟基或羟基甲基;

R^2 为氢;

q 为 0;

r 为 0;

X^1-Q^1 基团位于 3 位;

X^1 为 NHCO;

Q^1 为氨基甲基、2-氨基丙基、2-氨基-2-甲基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、3-氨基甲基苯基、4-氨基甲基苯基、2-氨基环戊-1-基、4-氨基环己-1-基、3-氨基环己-1-基甲基、4-氨基甲基环己-1-基、咪唑-1-基甲基、5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基甲基、吡咯烷-3-基、*N*-甲基吡咯烷-2-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、*N*-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-2-基甲基、哌啶-4-基甲基、2-(哌啶-4-基)乙基、哌啶-4-基氧基甲基或 4-甲基哌嗪-1-基甲基。

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

p 为 1, R^1 为位于 3 位的羟基或羟基甲基;

R^2 为氢;

q 为 0;

r 为 0 或者 r 为 1, R^4 基团选自氟和甲基;

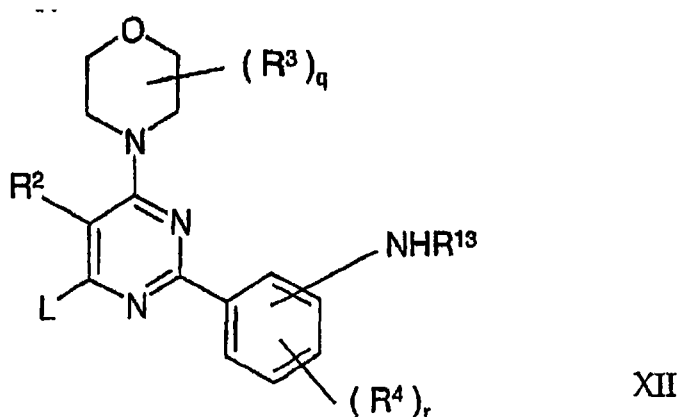
X^1-Q^1 基团位于 3 位或 4 位;

X^1 为 NHCO 或 N(Me)CO;

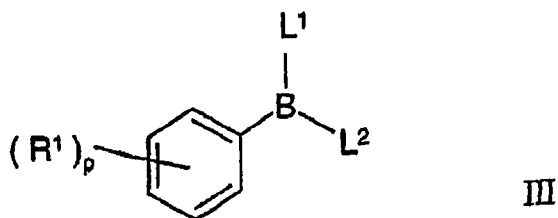
Q^1 为氨基甲基、甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、二甲基氨基甲

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

或者,适宜在上文中定义的合适催化剂存在下,下式 XII 的嘧啶:



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



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

(c) 使下式 VI 的嘧啶: