



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01807590.8

[43] 公开日 2003年6月4日

[11] 公开号 CN 1422268A

[22] 申请日 2001.1.29 [21] 申请号 01807590.8

[30] 优先权

[32] 2000. 3. 6 [33] US [31] 60/187,124

[86] 国际申请 PCT/US01/02657 2001. 1. 29

[87] 国际公布 WO01/70741 英 2001. 9. 27

[85] 进入国家阶段日期 2002. 9. 29

[71] 申请人 沃尼尔·朗伯公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·J·布瑟 E·M·杜布鲁辛

P·L·图谷德 S·N·范德维尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 唐晓峰

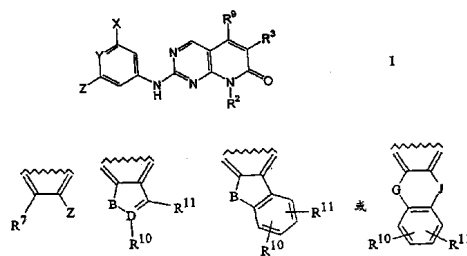
权利要求书 35 页 说明书 73 页

[54] 发明名称 5-烷基吡啶并 [2,3-D] 嘧啶酪氨酸激酶抑制剂

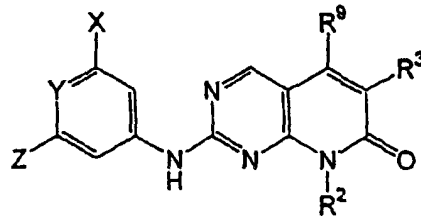
周期蛋白依赖型激酶 (cdks) 和生长因子介导的激酶的强效抑制剂。

[57] 摘要

本发明公开了式 (I) 的化合物, 其中: R<sup>2</sup> 是氢、烷基或环烷基; R<sup>3</sup> 是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、三氟甲基、低级链炔基、低级链烯基、腈、硝基、-COR<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-CONR<sup>4</sup>OR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>、式 (II) 或 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; Y 是 N 或 CR<sup>7</sup>; R<sup>9</sup> 是低级烷基、卤代烷基或芳基; X 和 Z 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、羟基、腈、硝基、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-N(O)R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>W、-SR<sup>4</sup>、-C(O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>、P(O)(OR<sup>4</sup>)(OR<sup>5</sup>)、-T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>、-C(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>或 -NR<sup>4</sup>C(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>5</sup>; m 是 1 至 6。这些化合物可用于治疗细胞增殖性疾病, 例如癌症、动脉粥样硬化和再狭窄。这些化合物是细胞



## 1. 式 I 化合物



I

及其可药用盐、酯、酰胺和前药，

其中：

R<sup>2</sup>是 (a) 氢；

(b) 选择性地被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团取代的低级烷基：卤素、羟基、低级烷氧基、氨基、单或二烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷硫基、腈、芳基、杂芳基或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有两个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；或

(c) 含有 3 至 7 个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有两个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、氨基、单或二烷基氨基、芳基和杂芳基；

R<sup>3</sup>是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、三氟甲基、低级链炔基、低级链烯基、腈、硝基、-COR<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CONR<sup>4</sup>OR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、  
 $\begin{matrix} | \\ R^4 \end{matrix}$

-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>、-P(O)(OR<sup>4</sup>)(OR<sup>5</sup>)或-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；

Y 是 N 或 CR<sup>7</sup>；

R<sup>9</sup>是低级烷基、卤代烷基或芳基；

X 和 Z 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、

羟基、腈、硝基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{W}$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ 、 $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$  或  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^5$ ;

$m$  是 1 至 6;

$\text{T}$  是  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$  或  $\text{CR}^4\text{R}^5$ ;

$\text{Q}$  是  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$ 、 $\text{CO}_2$  或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、 $\text{N}$ -羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基；

$\text{R}^6$  是低级烷基、卤代烷基或芳基；

$\text{R}^7$  是  $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{X}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{SR}^4$ 、卤素、 $\text{COR}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、醛、腈、硝基、烷基、烷氧基烷基、 $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^5$  或  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$ ;

$\text{N}$  是 0 至 6

$\text{W}$  是阴离子；

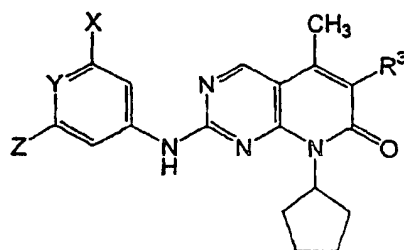
$\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  彼此独立地是氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ 、芳基烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基或杂芳基，或者  $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  与它们所连接的氮合在一起形成含有 3 至 8 个环原子的碳环，这些环原子中最多有四个选择性地是羰基或彼此独立地选自氧、硫、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$  和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个、三个或四个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、氨基烷基羰基、三氟甲基、三氟甲基烷基、三氟甲基烷基氨基烷基、氨基、单或二烷基氨基、 $\text{N}$ -羟基乙酰氨基、芳基、杂芳基、羧基烷基、 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、

$(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ;

$\text{R}^4$ 还可以是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团取代的低级烷基：卤素、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-硫基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-磺酰基或含有3至7个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、N-羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基；

$\text{R}^{10}$ 和 $\text{R}^{11}$ 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或烷基羰基。

## 2. 式 II 化合物



II

及其可药用盐、酯、酰胺和前药，

其中：

$\text{R}^3$ 是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、三氟甲基、低级链炔基、低级链烯基、腈、硝基、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^4\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{R}^4$

$-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ 或 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ；

Y是N或 $\text{CR}^7$ ；

X和Z彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、羟基、腈、硝基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{W}$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ 、 $-\text{T}(\text{CH}_2)_n\text{QR}^4$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$  或  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^5$ ;

$m$  是 1 至 6;

$\text{T}$  是  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$  或  $\text{CR}^4\text{R}^5$ ;

$\text{Q}$  是  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$ 、 $\text{CO}_2$  或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团, 这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代: 卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、 $\text{N}$ -羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基;

$\text{R}^6$  是低级烷基、卤代烷基或芳基;

$\text{R}^7$  是  $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{X}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{SR}^4$ 、卤素、 $\text{COR}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、醛、腈、硝基、烷基、烷氧基烷基、 $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^{10}$  或  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$ ;

$n$  是 0 至 6;

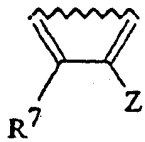
$\text{W}$  是阴离子;

$\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  彼此独立地是氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ 、芳基烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基或杂芳基, 或者  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  与它们所连接的氮合在一起形成含有 3 至 8 个环原子的碳环, 这些环原子中最多有四个选择性地是羰基或彼此独立地选自氧、硫、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$  和氮的杂原子, 该碳环基团是未取代的或被一个、两个、三个或四个彼此独立地选自下列的基团所取代: 卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、氨基烷基羰基、三氟甲基、三氟甲基烷基、三氟甲基烷基氨基烷基、氨基、单或二烷基氨基、 $\text{N}$ -羟基乙酰氨基、芳基、杂芳基、羧基烷基、 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ;

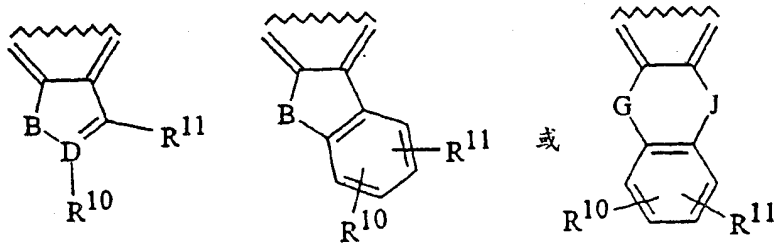
$\text{R}^9$  是低级烷基、卤代烷基或芳基;

$R_4$ 还可以是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团取代的低级烷基：卤素、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-硫基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-亚磺酰基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-磺酰基或含有3至7个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、N-羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基；

并且当Y是 $CR^7$ 时，它是如下部分结构的一部分



其中 $R^7$ 和Z如上所定义，或者可以和它们所连接的碳原子合在一起形成



其中：

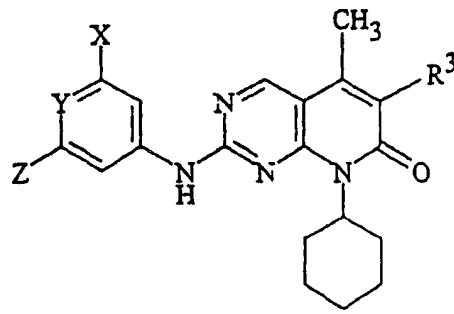
G和J彼此独立地是 $CH_2$ 、NH或O；

B是NH、S、 $CH_2$ 或O；

D是C或N，条件是当D是N时， $R^{10}$ 不存在；

$R^{10}$ 和 $R^{11}$ 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或烷基羰基。

### 3. 式 III 化合物



III

及其可药用盐、酯、酰胺和前药，

其中：

$R^3$  是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、三氟甲基、低级链炔基、低级链烯基、腈、硝基、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^4\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{R}^4$

$-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$  或  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ；

Y 是 N 或  $\text{CR}^7$ ；

X 和 Z 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、羟基、腈、硝基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{W}$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ 、 $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$  或  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^5$ ；

m 是 1 至 6；

T 是 O、S、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$  或  $\text{CR}^4\text{R}^5$ ；

Q 是 O、S、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$ 、 $\text{CO}_2$  或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、N-羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基；

$\text{R}^6$  是低级烷基、卤代烷基或芳基；

$\text{R}^7$  是  $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{X}$ 、OH、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{SR}^4$ 、卤素、 $\text{COR}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^4$ 、

$(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、醛、腈、硝基、烷基、烷氧基烷基、 $\text{T}(\text{CH}_2)_n\text{QR}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_n\text{QR}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_n\text{QR}^{10}$  或  $\text{T}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$ ;

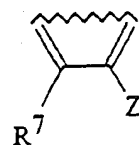
$n$  是 0 至 6;

$W$  是阴离子;

$\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  彼此独立地是氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ 、芳基烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基或杂芳基，或者  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  与它们所连接的氮合在一起形成含有 3 至 8 个环原子的碳环，这些环原子中最多有四个选择性地是羰基或彼此独立地选自氧、硫、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$  和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个、三个或四个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、三氟甲基烷基、三氟甲基烷基氨基烷基、氨基、单或二烷基氨基、 $N$ -羟基乙酰氨基、芳基、杂芳基、羧基烷基、 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ;

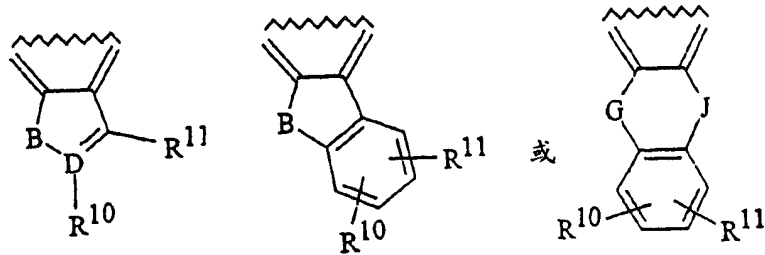
$\text{R}_4$  还可以是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团取代的低级烷基：卤素、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-硫基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-亚磺酰基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-磺酰基或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、 $N$ -羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基;

并且当  $Y$  是  $\text{CR}^7$  时，它是如下部分结构的一部分



其中  $\text{R}^7$  和  $Z$  如上所定义，或者可以和它们所连接的碳原子

合在一起形成



其中:

G 和 J 彼此独立地是  $\text{CH}_2$ 、NH 或 O;

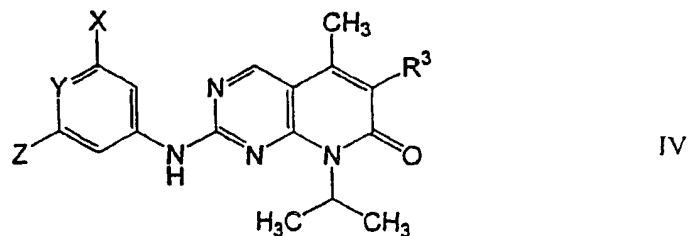
B 是 NH、S、 $\text{CH}_2$  或 O;

D 是 C 或 N, 条件是当 D 是 N 时,  $\text{R}^{10}$  不存在;

$\text{R}^9$  是低级烷基、卤代烷基或芳基;

$\text{R}^{10}$  和  $\text{R}^{11}$  彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或烷基羰基。

#### 4. 式 IV 化合物



IV

及其可药用盐、酯、酰胺和前药,

其中:

$\text{R}^3$  是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、三氟甲基、低级链炔基、低级链烯基、腈、硝基、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^4\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{R}^4$

$-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$  或  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

Y 是 N 或  $\text{CR}^7$ ;

X 和 Z 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、羟基、腈、硝基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{W}$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、

$-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ 、 $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ 、  
 $-\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$  或  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^5$ ;

$m$  是 1 至 6;

$\text{T}$  是  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$  或  $\text{CR}^4\text{R}^5$ ;

$\text{Q}$  是  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$ 、 $\text{CO}_2$  或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、 $\text{N}$ -羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基；

$\text{R}^6$  是低级烷基、卤代烷基或芳基；

$\text{R}^7$  是  $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{X}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{SR}^4$ 、卤素、 $\text{COR}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、醛、腈、硝基、烷基、烷氧基烷基、 $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^{10}$  或  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$ ;

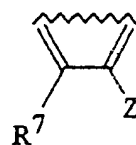
$n$  是 0 至 6;

$\text{W}$  是阴离子；

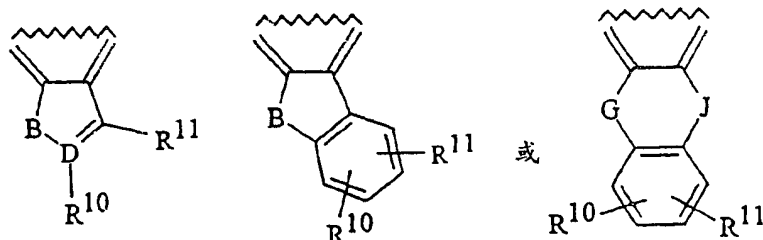
$\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  彼此独立地是氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ 、芳基烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基或杂芳基，或者  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  与它们所连接的氮合在一起形成含有 3 至 8 个环原子的碳环，这些环原子中最多有四个选择性地是羰基或彼此独立地选自氧、硫、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$  和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个、三个或四个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、氨基烷基羰基、三氟甲基、三氟甲基烷基、三氟甲基烷基氨基烷基、氨基、单或二烷基氨基、 $\text{N}$ -羟基乙酰氨基、芳基、杂芳基、羧基烷基、 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ;

$R_4$  还可以是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团取代的低级烷基：卤素、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-硫基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-亚磺酰基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-磺酰基或含有3至7个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、N-羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基；

并且当 Y 是  $CR^7$  时，它是如下部分结构的一部分



其中  $R^7$  和  $Z$  如上所定义，或者可以和它们所连接的碳原子合在一起形成



其中：

G 和 J 彼此独立地是  $CH_2$ 、NH 或 O；

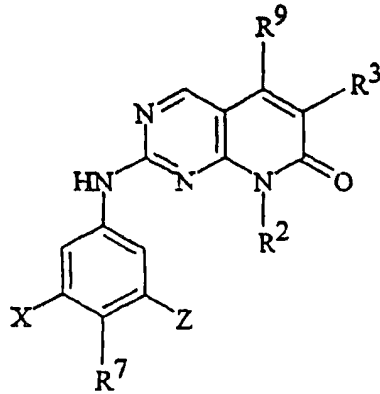
B 是 NH、S、 $CH_2$  或 O；

D 是 C 或 N，条件是当 D 是 N 时， $R^{10}$  不存在；

$R^9$  是低级烷基、卤代烷基或芳基；

$R^{10}$  和  $R^{11}$  彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或烷基羰基。

## 5. 式 V 化合物



V

及其可药用盐、酯、酰胺和前药，其中：

$R^2$  是 (a) 氢；

(b) 选择性地被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团取代的低级烷基：卤素、羟基、低级烷氧基、氨基、单或二烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷硫基、腈、芳基、杂芳基或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有两个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；或

(c) 含有 3 至 7 个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有两个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、氨基、单或二烷基氨基、芳基和杂芳基；

$R^3$  是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、三氟甲基、低级链炔基、低级链烯基、腈、硝基、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^4\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{R}^4$

$-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$  或  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ；

$R^9$  是低级烷基、卤代烷基或芳基；

X 和 Z 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、羟基、腈、硝基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{W}$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ 、 $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$  或  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^5$ ；

m 是 1 至 6；

T 是 O、S、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$  或  $\text{CR}^4\text{R}^5$ ；

Q 是 O、S、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N(O)}\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$ 、 $\text{CO}_2$  或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、N-羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基；

$\text{R}^6$  是低级烷基、卤代烷基或芳基；

$\text{R}^7$  是  $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{N(O)}\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{X}$ 、OH、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{SR}^4$ 、卤素、 $\text{COR}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{P(O)}(\text{OR}^4)_2$ 、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、乙醛、腈、硝基、烷基、烷氧基烷基、 $\text{T}(\text{CH}_2)_n\text{QR}^4$ 、 $\text{C(O)}\text{T}(\text{CH}_2)_n\text{QR}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{C(O)}\text{T}(\text{CH}_2)_n\text{QR}^5$  或  $\text{T}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^4$ ；

N 是 0 至 6

W 是阴离子；

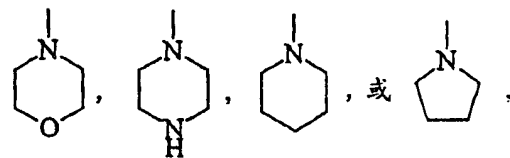
$\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  彼此独立地是氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ 、芳基烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基或杂芳基，或者  $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  与它们所连接的氮合在一起形成含有 3 至 8 个环原子的碳环，这些环原子中最多有四个选择性地是羰基或彼此独立地选自氧、硫、 $\text{S(O)}$ 、 $\text{S(O)}_2$  和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个、三个或四个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、氨基烷基羰基、三氟甲基、三氟甲基烷基、三氟甲基烷基氨基烷基、氨基、单或二烷基氨基、N-羟基乙酰氨基、芳基、杂芳基、羧基烷基、 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^{10}$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_n\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{OR}^{10}$ ；

$\text{R}^4$  还可以是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团取代的低级烷基：卤素、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-硫基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-磺酰基或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团，

这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子，该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、N-羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基；

$R^{10}$  和  $R^{11}$  彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或烷基羰基。

6. 权利要求 5 所述的化合物，其中  $R^7$  选自



其中所述的基团选择性地被烷基、芳基或酰胺取代。

7. 选自下列的化合物：

(a) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 1)；

(b) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 2)；

(c) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 3)；

(d) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 4)；

(e) 8-环己基-5-甲基-2-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 5)；

(f) 8-环己基-5-甲基-2-[4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 6)；

- (g) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物7);
- (h) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-[4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物8);
- (i) 8-环己基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物9);
- (j) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-吡啶基苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物10);
- (k) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-(4-吡啶基苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物11);
- (l) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3-氨基吡咯烷基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物12);
- (m) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-[4-(3-氨基吡咯烷基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物13);
- (n) N-(1-{4-[8-环戊基-5-甲基-7-氧代(8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基))氨基}苯基}吡咯烷-3-基)-3,3-二甲基丁酰胺(化合物14);
- (o) N-(1-{4-[5-甲基-8-(1-甲基乙基)-7-氧代(8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基))氨基}苯基}吡咯烷-3-基)-3,3-二甲基丁酰胺(化合物15);
- (p) 8-环戊基-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物16);
- (q) 8-环己基-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物17);
- (r) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物18);
- (s) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物19);
- (t) 8-环己基-6-氟-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物21);

(u) 8-(1-甲基乙基)-6-氟-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 20);

(v) 8-环戊基-5-甲基-2-(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 22);

(w) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 23);

(x) 8-环己基-5-甲基-2-(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 24);

(y) 2-({3-氯-4-[4-(3-吗啉-4-基丙基)哌啶基]-苯基}氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 25);

(z) 2-({3-氯-4-[4-(3-吗啉-4-基丙基)哌啶基]-苯基}氨基)-8-(1-甲基乙基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 26);

(aa) 2-({3-氯-4-[4-(3-吗啉-4-基丙基)哌啶基]-苯基}氨基)-8-环己基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 27);

(bb) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]-苯基}氨基)-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 28);

(cc) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]-苯基}氨基)-8-(1-甲基乙基)-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 29);

(dd) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]-苯基}氨基)-8-环己基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 30);

(ee) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]-苯基}氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 31);

(ff) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]-苯基}氨基)-8-(1-甲基乙基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 32);

(gg) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]-苯基}氨基)-8-环己基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 33);

(gg2) 8-环戊基-2-[4-(哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 34);

(gg3) 8-环戊基-2-[4-(哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-溴-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 35);

(hh) 8-环戊基-2-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 36);

(ii) 8-环戊基-2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 37);

(jj) 6-溴-8-环戊基-2-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 38);

(kk) 8-环戊基-6-氟-2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 39);

(ll) 6-溴-8-环戊基-2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 40);

(mm) 8-环戊基-2-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 41);

(nn) 2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 42);

(oo) 2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 43);

(pp) 6-溴-2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 44);

(qq) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 45);

(rr) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 46);

(ss) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 47);

(tt) 8-环戊基-2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡

啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 48);

(uu) 8-环戊基-6-氟-2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 49);

(vv) 6-溴-8-环戊基-2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 50);

(ww) 2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 51);

(xx) 2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 52);

(yy) 6-溴-2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 53);

(zz) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 54);

(aaa) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 55);

(bbb) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 56);

(ccc) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 57);

(ddd) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-{4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 58);

(eee) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 59);

(fff) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 60);

(ggg) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-{4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 61);

(hhh) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌

啉-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 62);

(iii) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-[4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 63);

(jjj) 2-(4-[4-[3-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-丙基]-哌啶-1-基]-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 64);

(kkk) 2-(4-[4-[3-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-丙基]-哌啶-1-基]-苯基氨基)-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 65);

(lll) 2-(4-[4-[3-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-丙基]-哌啶-1-基]-苯基氨基)-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 66);

(mmm) 8-环戊基-2-[3-氟-4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 67);

(nnn) 8-环戊基-6-氟-2-[3-氟-4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 68);

(ooo) 6-溴-8-环戊基-2-[3-氟-4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 69);

(ppp) 8-环戊基-2-[3-氟-4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 70);

(qqq) 8-环戊基-6-氟-2-[3-氟-4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 71);

(rrr) 6-溴-8-环戊基-2-[3-氟-4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 72);

(sss) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲

基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 73);

(ttt) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 74);

(uuu) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 75);

(vvv) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 76);

(www) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 77);

(xxx) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 78);

(yyy) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-[3-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 79);

(zzz) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-[4-[3-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 80);

(aaaa) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-[4-[3-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 81);

(bbbb) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 82);

(cccc) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 83);

(dddd) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 84);

(eeee) 2-[4-(3-氨基甲基-4-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 85);

(ffff) 2-[4-(3-氨基甲基-4-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]

基]-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 86);

(gggg) 2-[4-(3-氨基甲基-4-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 87);

(hhhh) 2-[4-(3-三氟乙基氨基甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 88);

(iiii) 2-[4-(3-三氟乙基氨基甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 89);

(jjjj) 2-[4-(3-三氟乙基氨基甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 90);

(kkkk) 8-环戊基-2-[4-(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 91);

(llll) 8-环戊基-2-[4-(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 92);

(mmmm) 6-溴-8-环戊基-2-[4-(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 93);

(nnnn) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3,3,4-三甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 94);

(oooo) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-[4-(3,3,4-三甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 95);

(pppp) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3,3,4-三甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 96);

(qqqq) 2-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 97);

(rrrr) 2-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 98);

(ssss) 2-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 99);

(tttt) 8-环戊基-2-[4-[4-(2-羟基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 100);

(uuuu) 8-环戊基-6-氟-2-[4-[4-(2-羟基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 101);

(vvvv) 6-溴-8-环戊基-2-[4-[4-(2-羟基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 102);

(www) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 103);

(xxxx) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 104);

(yyyy) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 105);

(zzzz) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 106);

(aaaa) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 107);

(bbbb) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 108);

(cccc) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-甲基-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 109);

(dddd) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-[4-(4-甲基-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 110);

(eeee) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-甲基-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 111);

(ffff) {4-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-基}-乙酸(化合物 112);

(gggg) {4-[4-(8-环戊基-6-氟-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶

并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-基}-乙酸(化合物 113);

(hhhhh) {4-[4-(6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-基}-乙酸(化合物 114);

(iiiiii) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(1H-四唑-5-基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 115);

(jjjjj) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-{4-[3-(1H-四唑-5-基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 116);

(kkkkk) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(1H-四唑-5-基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 117);

(11111) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 118);

(mmmmm) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 119);

(nnnnn) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 120);

(ooooo) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-亚磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 121);

(ppppp) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-亚磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 122);

(qqqqq) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-亚磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 123);

(rrrrr) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 124);

(sssss) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 125);

(ttttt) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 126);

(uuuuu) N-(2-{1-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-乙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 127);

(vvvvv) N-(2-{1-[4-(8-环戊基-6-氟-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-乙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 128);

(wwwww) N-(2-{1-[4-(6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-乙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 129);

(xxxxx) N-(3-{1-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-丙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 130);

(yyyyy) N-(3-{1-[4-(8-环戊基-6-氟-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-丙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 131);

(zzzzz) N-(3-{1-[4-(6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-丙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 132);

(aaaaa) 2-(苯并咪唑-5-基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 133);

(bbbbbb) 8-环戊基-2-(1H-吡啶-5-基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 134);

(ccccc) 2-(苯并[b]噻吩-5-基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 135);

(dddddd) 8-环戊基-2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 136);

(eeeeee) 2-(9H-吡啶-3-基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 137);

(ffffff) 8-环戊基-2-(1H-吡啶-5-基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 138);

(gggggg) 2-(2-乙酰基-苯并咪唑-5-基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 139);

(hhhhhh) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-咪唑-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 140);

(iiiiii) 8-环戊基-2-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 141);

(jjjjjj) 2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 142);

(kkkkkk) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌啶-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 143);

(llllll) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 144);

(mmmmm) N-{1-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-乙酰胺(化合物 145);

(nnnnn) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 146);

(ooooo) 8-环戊基-6-氯-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 147);

(pppppp) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)

基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 148);

(qqqqqq) 2-[3-氯-4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 149);

(rrrrrrr) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-(2,2,2-三氟乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 150);

(sssssss) 8-环戊基-2-(4-氯-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 151);

(ttttttt) 8-环戊基-5-甲基-2-苯基氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 152);

(uuuuuu) 8-环戊基-2-(3,4-二氯苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 153);

(vvvvvvv) 8-异丙基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 154);

(wwwwww) 8-异丙基-5-甲基-2-[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 155);

(xxxxxxx) 8-环己基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 156);

(yyyyyyy) 2-[4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-8-环己基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 157);

(zzzzzzz) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(2H-1,2,4-三唑-3-基硫基甲基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 158);

(aaaaaaa) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(2H-1,2,4-三唑-3-亚磺酰基甲基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 159);

(bbbbbbb) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(2H-1,2,4-三唑-3-磺酰基甲基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 160);

(ccccccc) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基甲基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 161);

(ddddddd) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(2H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 162);

(eeeeeee) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(2H-1, 2, 4-三唑-3-亚磺酰基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 163);

(fffffff) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(2H-1, 2, 4-三唑-3-磺酰基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 164);

(ggggggg) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(5-氧代-4, 5-二氢-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 165);

(hhhhhhh) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3H-1, 2, 3-三唑-4-基硫基甲基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 166);

(iiiiiii) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(3H-1, 2, 3-三唑-4-基硫基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 167);

(jjjjjjj) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(5-氧代-4, 5-二氢-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 168);

(kkkkkkk) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 169);

(lllllll) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2H-1, 2, 4-三唑-3-亚磺酰基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 170);

(mmmmmm) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2H-1, 2, 4-三唑-3-磺酰基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 171);

(nnnnnnn) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2H-四唑-5-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 172);

(oooooooo) 1-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-甲酸(1H-四唑-5-基)-酰胺

(化合物 173);

(ppppppp) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3H-1, 2, 3-三唑-4-基硫基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 173);

(qqqqqqq) 3-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-N-(1H-四唑-5-基)-丙酰胺(化合物 174);

(rrrrrrrr) 2-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯氧基]-N-(1H-四唑-5-基)-乙酰胺(化合物 175);

(sssssss) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(5-氧代-4, 5-二氢-1, 2, 4-噁二唑-3-基甲氧基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 176);

(ttttttt) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[2-(2H-1, 2, 4-三唑-3-亚磺酰基)-乙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 177);

(uuuuuuu) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[2-(2H-1, 2, 4-三唑-3-磺酰基)-乙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 178);

(vvvvvvv) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[2-(3H-1, 2, 3-三唑-4-基硫基)-乙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 179);

(wwwwwww) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[2-(2H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)-乙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 180);

(xxxxxxx) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[2-(5-氧代-4, 5-二氢-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-乙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 181);

(yyyyyyy) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2-氧代-2, 3-二氢

-1, 2, 3, 5-氧杂噻二唑-4-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 182);

(zzzzzzzz) 8-环戊基-2-{4-[4-(2, 2-二氧代-2, 3-二氢-1, 2, 3, 5-氧杂噻二唑-4-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-5-甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 183);

(aaaaaaaa) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(1-氧代-2, 5-二氢-1H-1, 2, 3, 5-噻三唑-4-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 184);

(bbbbbbbbb) 8-环戊基-2-{4-[4-(1, 1-二氧代-2, 5-二氢-1H-1, 2, 3, 5-噻三唑-4-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-5-甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 185);

(cccccccc) N-{1-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-羰基}-甲磺酰胺(化合物 186);

(dddddddd) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[3-(2H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 187);

(eeeeeeee) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[3-(2H-1, 2, 4-三唑-3-亚磺酰基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 188);

(fffffff) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[3-(2H-1, 2, 4-三唑-3-磺酰基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 189);

(gggggggg) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[3-(3H-1, 2, 3-三唑-4-基硫基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 190);

(hhhhhhhh) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[3-(5-氧代-4, 5-二氢-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 191);

(iiiiiii) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-[4-(3-羟基丙基)哌啶-1-基]-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 192);

(jjjjjjjj) 8-环戊基-5-丙基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 193);

(kkkkkkkk) 8-环戊基-5-乙基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 194);

(llllllll) 8-(1-甲基乙基)-5-乙基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 195);

(mmmmmmmm) 8-(1-甲基乙基)-5-乙基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 196);

(nnnnnnnn) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 197);

(oooooooo) 8-环戊基-5-乙基-2-[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 198);

(pppppppp) 8-环戊基-5-甲基-6-氟-2-[4-(4-乙酰基哌啶-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 199);

(qqqqqqqq) 8-环丙基-5-甲基-2-[4-(4-乙酰氨基哌啶-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 200);

(rrrrrrrr) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(高吡嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 202);

(ssssssss) 8-环戊基-5-甲基-6-氟-2-[4-(高吡嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 203);

(tttttttt) 8-环戊基-5-甲基-6-氟-2-[4-(3,3-二甲基-4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 204);

(uuuuuuuu) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3,3-二甲基-4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 205);

(vvvvvvvv) 8-环戊基-5-甲基-6-氟-2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 206);

(wwwwwww) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(N-甲基乙酰氨基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 207);

(xxxxxxxxx) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基氨基]苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 208);

(yyyyyyyyy) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3-氧代哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 209);

(zzzzzzzzz) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 210);

(aaaaaaaaa) 8-环戊基-5-甲基-2-(9H-吡啶-3-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 211);

(bbbbbbbbb) 8-环戊基-5-甲基-2-(1H-吡啶-5-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 212);

(cccccccc) 8-环戊基-5-甲基-2-(2-乙酰基苯并咪唑-5-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 213);

(dddddddd) 8-环戊基-5-甲基-2-[(4-哌啶-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 214);

(eeeeeeee) 8-环戊基-5-甲基-2-(2,3-二甲基咪唑-5-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 215);

(fffffffff) 8-环戊基-5-异丙基-2-[4-(3,5-甲基-4R-氨基甲基吡咯烷-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 216);

(ggggggggg) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 217);

(hhhhhhhhh) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-吗啉丙基)哌啶-1-基]苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 218);

(iiiiiiiiii) 8-环戊基-5-甲基-2-(苯并咪唑-5-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 219);

(jjjjjjjjj) 8-环戊基-5-甲基-2-(咪唑-5-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 220); 和

(kkkkkkkkk) 8-环戊基-5-甲基-2-(硫茛-5-基)氨基-8H-吡啶并

[2, 3-d] 嘧啶-7-酮(化合物 221)。

8. 选自下列的化合物:

8-环戊基-6-碘-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 225);

8-环戊基-2-{4-[1-(3, 5-二甲基-哌嗪-1-基)-甲酰基]-苯基氨基}-5-甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 226);

8-环戊基-2-[4-(3, 5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-三氟甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 227);

6-溴-8-环戊基-2-[4-(3, 3-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 228);

8-环戊基-2-[4-(3, 5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-碘-5-甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 229);

6-氯-8-环戊基-2-[4-(3, 5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 230);

8-环戊基-5-甲基-2-[4-(1H-[1, 2, 4]三唑-3-基硫基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 231);

4-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-甲醛(化合物 232);

8-环戊基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-5-三氟甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 233);

8-(1-乙基-丙基)-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 234);

[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苄基]-膦酸(化合物 235);

6-氯-8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 236);

2-[4-(3, 5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8-(1-乙基-丙基)-5-甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 237);

8-环戊基-2-[4-(2-羟基-乙基氨基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 238);

3-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-N,N-二乙基-丙酰胺(化合物 239);

8-环戊基-6-氟-2-[4-(2-羟基-乙基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 240);

8-环戊基-2-[4-(2-羟基-乙基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 241);

4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯甲酸(化合物 242);

8-环戊基-2-[4-(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 243);

[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苄基]-膦酸二乙酯(化合物 244);

8-环戊基-6-氟-2-[4-(2-甲氧基-乙基氨基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 245);

(S)-2-氨基-3-[4-(8-环戊基-6-氟-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-丙酸(化合物 246);

8-环戊基-2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 247);

8-环戊基-2-(4-异丙基氨基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 248);

8-环戊基-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 249);

8-环戊基-6-氟-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 250);

8-环戊基-6-氟-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 251)。

9. 药物组合物,含有选自权利要求1的化合物和可药用的载体、稀释剂或赋形剂。

10. 在哺乳动物中控制增殖性疾病的方法,所述增殖性疾病选自癌症、牛皮癣、与选自动脉粥样硬化、术后血管狭窄和再狭窄的疾病有关的血管平滑肌增殖,该方法包括,向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求1所述的化合物。

11. 抑制细胞周期蛋白依赖型激酶的方法,该方法包括,将细胞周期蛋白依赖型激酶与选自权利要求1的化合物接触。

12. 权利要求11所述的方法,其中所述的细胞周期蛋白依赖型激酶是cdk4。

13. 抑制生长因子介导的酪氨酸激酶的方法,该方法包括,将所述生长因子介导的激酶与选自权利要求1的化合物接触。

14. 权利要求13所述的方法,其中,所述生长因子介导的酪氨酸激酶是血小板衍生的生长因子(PDGF)。

15. 权利要求13所述的方法,其中,所述生长因子介导的酪氨酸激酶是成纤维细胞生长因子(FGF)。

16. 对患有由血管平滑肌细胞增殖引起的疾病的个体进行治疗的方法,该方法包括,向所述个体施用治疗有效量的选自权利要求1的化合物。

17. 对患有癌症的个体进行治疗的方法,该方法包括,向所述个体施用治疗有效量的选自权利要求1的化合物。

18. 6-溴-8-环戊基-2-[4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮。

19. 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-[4-(哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮。

20. 8-环戊基-5-甲基-2-(呋唑-3-基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮。

21. 选自下列的化合物

8-环戊基-5-甲基-2-(呋唑-3-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 211);

8-环戊基-5-甲基-2-(异吡唑-5-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 212);

8-环戊基-5-甲基-2-(2-乙酰基苯并呋喃-5-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 213);

8-环戊基-5-甲基-2-[4-(哌啶-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 214);

8-环戊基-5-甲基-2-(2,3-二甲基吡啶-5-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 215);

8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3,5-甲基-4R-氨基甲基吡咯烷-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 216);

8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 217);

8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-吗啉丙基)哌啶-1-基]苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 217);

8-环戊基-5-甲基-2-(苯并呋喃-5-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 219);

8-环戊基-5-甲基-2-(吡啶-5-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶

-7-酮(化合物 220); 和

8-环戊基-5-甲基-2-(硫茛-5-基)氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶  
-7-酮(化合物 221)。

## 5-烷基吡啶并[2,3-D]嘧啶酪氨酸激酶抑制剂

### 发明领域

本发明涉及作为细胞周期蛋白依赖型激酶、特别是细胞周期蛋白依赖型激酶4的抑制剂的5-烷基吡啶并嘧啶化合物。本发明的化合物可用于治疗炎症、细胞增殖性疾病例如癌症和再狭窄以及神经变性疾病例如老年性痴呆。

### 相关技术描述

细胞周期蛋白依赖型激酶和相关的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶是在调节细胞分化和增殖中起重要作用的细胞酶。细胞周期蛋白依赖型激酶的催化单元(已经确定了其中的9个)由称为细胞周期蛋白的调节单元激活。细胞周期蛋白依赖型激酶包括(Cdk) Cdk1、Cdk2、Cdk4、Cdk5、Cdk6和Wee-1激酶。这些激酶的活性增加或暂时性的异常激活会导致人类肿瘤和其它增殖性疾病如再狭窄的发生。抑制cdk的化合物,无论是通过阻断细胞周期蛋白与其激酶配体之间的相互作用,还是通过结合并灭活激酶,均能够抑制细胞的增殖,因而可用于治疗肿瘤或其它异常增殖的细胞。

已证实多种可以抑制cdk的化合物具有临床前和临床抗肿瘤活性。例如,flavopiridol是一种黄酮类化合物,它是Cdk2和Cdk4的强效抑制剂,已证实它可以抑制多种类型的乳腺癌和肺癌细胞(Kaur等, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1992; 84: 1736-1740; *Int. J. Oncol.*, 1996; 9: 1143-1168)。此外,Olomoucine [2-(羟基乙基胺)-6-苄基胺-9-甲基嘌呤]是一种Cdk2和Cdk5的强效抑制剂(Vesely等, *Eur. J. Biochem.*, 1994; 224: 771-786),已证实该化合物可以抑制国家癌症研究所(NCI)用来筛选新的癌症疗法的约60种不同的人肿瘤细胞系的增殖(Abraham等, *Biol. Cell*), 1995; 83: 105-120)。

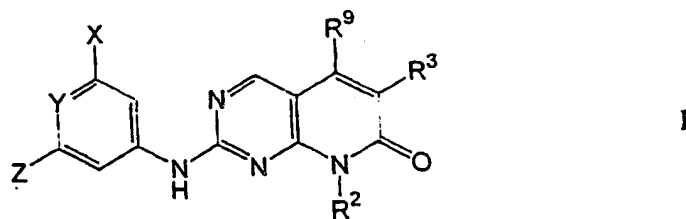
除治疗癌症外，已证实 Cdk 抑制剂还可用来治疗心血管疾病例如再狭窄和动脉粥样硬化。可用 Cdk 抑制剂治疗的其它疾病包括由各种致病物、包括 DNA 和 RNA 病毒引起的疾病，以及炎症例如类风湿性关节炎。

本发明的目的是提供一组小分子量的有机化合物，该化合物是强效的 Cdk 抑制剂，可用于预防和治疗由异常增殖的细胞引起的疾病。

### 发明概述

本发明提供了 5-烷基吡啶并嘧啶化合物，该化合物可用于治疗炎症、细胞增殖性疾病例如癌症和再狭窄以及神经变性性疾病例如老年性痴呆。与现有技术的化合物相比，本发明的化合物在药动学性质上显示出意想不到的改善，包括无法预见的稳定性和低的清除率。此外，本发明的化合物还是选择性的 Cdk4 的抑制剂。本发明的化合物很容易合成，并且可以通过各种方法向患者给药。

本发明的化合物是式 I 化合物：



及其可药用盐、酯、酰胺和前药，

其中：

R<sup>2</sup> 是 (a) 氢；

(b) 选择性地被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团取代的低级烷基：卤素、羟基、低级烷氧基、氨基、单或二烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、烷硫基、腈、芳基、杂芳基或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团，这些环原子中最多有两个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；或

(c) 含有 3 至 7 个环原子的碳环基团, 这些环原子中最多有两个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、氨基、单或二烷基氨基、芳基和杂芳基;

$R^3$  是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、三氟甲基、低级链炔基、低级链烯基、腈、硝基、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{CONOR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{R}^4$

$-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$  或  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

Y 是 N 或  $\text{CR}^7$ ;

$R^9$  是低级烷基、卤代烷基或芳基;

X 和 Z 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、羟基、腈、硝基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{W}$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ 、 $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$  或  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^5$ ;

m 是 1 至 6;

n 是 1 至 6;

T 是 O、S、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$  或  $\text{CR}^4\text{R}^5$ ;

Q 是 O、S、 $\text{NR}^4$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$ 、 $\text{CO}_2$  或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团, 这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代: 卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、N-羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基;

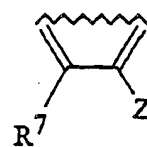
$R^6$  是低级烷基、卤代烷基或芳基;

$R^7$  是  $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{X}$ 、OH、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{SR}^4$ 、卤素、 $\text{COR}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、醛、腈、硝基、烷基、烷氧基烷基、 $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^5$  或  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$ ;

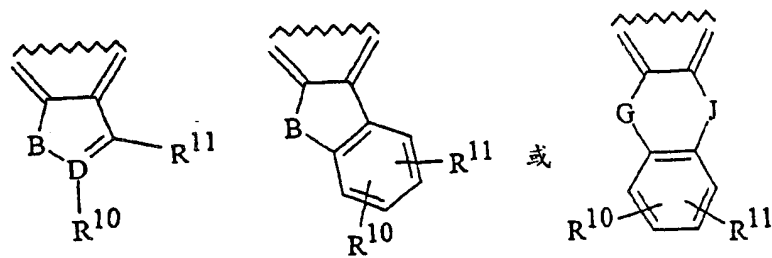
W 是阴离子;

$R^4$  和  $R^5$  彼此独立地是氢、低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、 $(CH_2)_nAr$ 、芳基烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基或杂芳基, 或者  $R_4$  和  $R_5$  与它们所连接的氮合在一起形成含有 3 至 8 个环原子的碳环, 这些环原子中最多有四个选择性地是羰基或彼此独立地选自氧、硫、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$  和氮的杂原子, 该碳环基团是未取代的或被一个、两个、三个或四个彼此独立地选自下列的基团所取代: 卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、氨基烷基羰基、三氟甲基、三氟甲基烷基、三氟甲基烷基氨基烷基、氨基、单或二烷基氨基、N-羟基乙酰氨基、芳基、杂芳基、羧基烷基、 $NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$ 、 $(CH_2)_n$ -杂芳基、 $O(CH_2)_n$ -杂芳基、 $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$ ;

$R^4$  还可以是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团取代的低级烷基: 卤素、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-硫基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基、5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基-磺酰基或含有 3 至 7 个环原子的碳环基团, 这些环原子中最多有四个选择性地是彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子, 该碳环基团是未取代的或被一个、两个或三个彼此独立地选自下列的基团所取代: 卤素、羟基、羟基烷基、低级烷基、低级烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基氨基、氨基烷基、三氟甲基、N-羟基乙酰胺、三氟甲基烷基、氨基或单或二烷基氨基; 并且当 Y 是  $CR^7$  时, 它是如下部分结构的一部分



其中  $R^7$  和 Z 如上所定义, 或者可以和它们所连接的碳原子合在一起形成



其中:

G 和 J 彼此独立地是 CH<sub>2</sub>、NH 或 O;

B 是 NH、S、CH<sub>2</sub> 或 O;

D 是 C 或 N, 条件是当 D 是 N 时, R<sup>10</sup> 不存在;

R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或烷基羰基。

优选的化合物具有式 I 的结构, 其中 Y 是 CR<sup>7</sup>。在该组化合物中, 优选的化合物是其中 R<sup>7</sup> 是 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 的化合物, 其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 与它们所连接的 N 合在一起形成环例如哌嗪、哌啶、吡咯烷、吗啉, 所有这些环均可以是选择性取代的。

本发明还提供了含有式 I 化合物以及可药用稀释剂、载体或赋形剂的药物组合物。

本发明还提供了抑制细胞周期蛋白依赖型激酶和生长因子介导的激酶的方法。

本发明还提供了对患有由于细胞增殖所引起的疾病的个体进行治疗的方法。该方法需要通过向需要所述治疗的个体施用治疗有效量的式 I 化合物来抑制源于上皮的致肿瘤细胞的增殖和平滑肌细胞增殖和/或细胞移行。

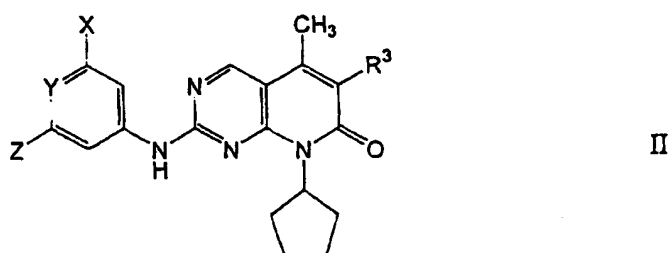
本发明还提供了用于在哺乳动物中诊断和治疗癌症、牛皮癣, 与动脉粥样硬化有关的血管平滑肌细胞增殖和手术后的血管狭窄和再狭窄的化合物。

本发明还提供了对患有由 DNA 肿瘤病毒例如疱疹病毒引起的疾病的个体进行治疗的方法。

## 发明详述

本发明所包括的新化合物是上述通式 I 所描述的化合物及其可药用盐、酯、酰胺和前药。

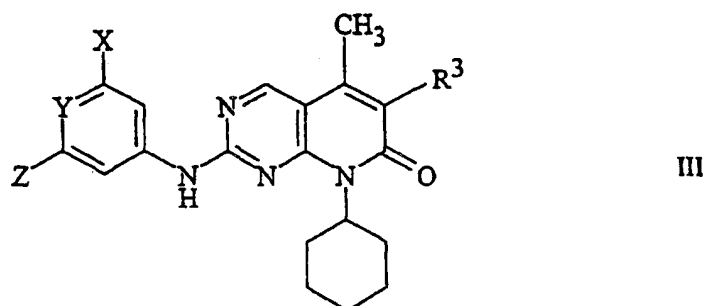
除式 I 化合物外，在一个优选的实施方案中，本发明还包括式 II 的化合物：



其中 X、Y、Z 和 R<sup>3</sup> 如以上式 I 中所定义。

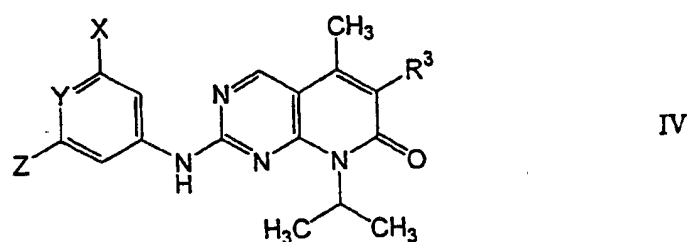
优选的式 II 化合物是其中 X 和 Z 彼此独立地是氢、Cl 或 F；Y 是 CR<sup>7</sup>；R<sup>3</sup> 是氢、Cl、F、Br 或 CN 的化合物。

此外，本发明还包括式 III 的优选化合物：



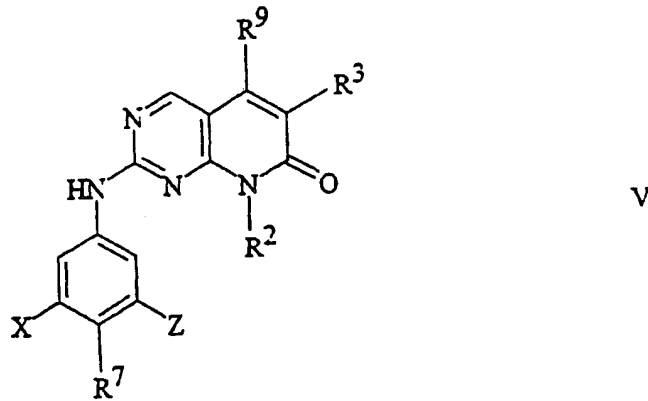
特别优选的式 III 化合物是其中 X 和 Z 彼此独立地是氢、Cl 或 F；Y 是 CR<sup>7</sup>；R<sup>3</sup> 是氢、Cl、F、Br 或 CN 的化合物。

此外，作为另一个优选的实施方案，本发明还包括式 IV 的化合物：



优选的式 IV 化合物是其中 X 和 Z 彼此独立地是氢、Cl 或 F; Y 是 CR<sup>7</sup>; R<sup>3</sup> 是氢、Cl、F、Br 或 CN 的化合物。

首选的本发明化合物具有式 V 的结构



其中:

R<sup>2</sup> 是烷基或环烷基;

R<sup>3</sup> 是氢或卤素;

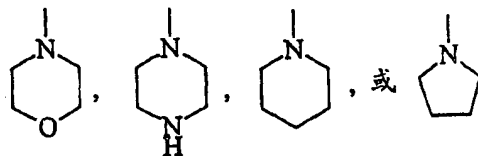
R<sup>9</sup> 是烷基;

X 和 Z 彼此独立地是氢或卤素;

R<sup>7</sup> 是 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 是与它们所连接的氮合在一起形成 5 或 6 元的碳环, 环中选择性地含有氧、氮或硫杂原子, 并且选择性地被烷基或取代的烷基所取代。

特别优选的式 V 化合物是其中 R<sup>7</sup> 是



的化合物, 这些基团选

择性地被烷基、酰基、酰胺等取代。

若无另外说明, 在整个申请中均采用如下定义。

本发明中的“烷基”、“低级烷基”和“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基”是指含有 1 至 10 个碳原子的直链或支链的烃基, 包括, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基等。

本发明中的术语“卤素”是指氟、溴、氯和碘。

“链烯基”是指含有 2 至 6 个碳原子和一个双键的直链和支链的烃基，包括乙烯基、3-丁烯-1-基、2-乙烯基丁基、3-己烯-1-基等。

“链炔基”是指含有 2 至 6 个碳原子和一个叁键的直链和支链的烃基，包括乙炔基、3-丁炔-1-基、丙炔基、2-丁炔-1-基、3-戊炔-1-基等。

“环烷基”是指单环或多环的烃基，例如环丙基、环庚基、环辛基、环癸基、环丁基、金刚烷基、降蒎烷基、十氢萘基、降冰片基、环己基和环戊基。该基团可以被诸如羟基、酮基、氨基、烷基和二烷基氨基等之类的基团所取代。还包括其中有 1 至 3 个杂原子代替了碳的基团。这样的基团被称为“杂环基”，它是指还带有至少一个选自 O、S 或 N 的杂原子的环烷基，例如环氧乙基、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃和吗啉。

“烷氧基”、“低级烷氧基”和“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基”是指含有 1-10 个碳原子的直链或支链的烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊基氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基和 3-甲基戊氧基。另外，烷氧基还可以指聚醚，例如-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>等。

“链烷酰基”是通过羰基连接的烷基，即，C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-C(O)-。该基团包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基和异丁酰基。

“酰基”是指通过羰基连接的烷基或芳基(Ar)，即，R-C(O)-。例如，酰基包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 链烷酰基、包括取代的链烷酰基，其中的烷基部分可以被 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 或羧基或杂环基团取代。典型的酰基包括乙酰基、苯甲酰基等。

“酰胺”是氨基羰基，例如-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>。

以上所述的烷基、链烯基、烷氧基和链炔基可以选择性地被取代，优选被 1 至 3 个选自下列的基团取代：NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、苯基、取代的苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、羟基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基、卤素、腈、环烷基和 5 或 6 元碳环或含有 1 或 2 个选自氮、取代的氮、氧和硫的杂

原子的杂环。“取代的氮”是指带有  $C_1-C_6$  烷基或  $(CH_2)_nPh$  的氮，其中  $n$  是 1、2 或 3。还包括全卤代或多卤代取代的情况。

取代的烷基的例子包括 2-氨基乙基、2-羟基乙基、五氟乙基、三氟甲基、2-二乙基氨基乙基、2-二甲基氨基丙基、乙氧羰基甲基、3-苯基丁基、甲硫基甲基、甲氧基甲基、3-羟基戊基、2-羧基丁基、4-氯丁基、3-环丙基丙基、五氟乙基、3-吗啉丙基、哌嗪基甲基和 2-(4-甲基哌嗪基)乙基。

取代的链炔基的例子包括 2-甲氧基乙炔基、2-乙硫基乙炔基、4-(1-哌嗪基)-3-(丁炔基)、3-苯基-5-己炔基、3-二乙基氨基-3-丁炔基、4-氯-3-丁炔基、4-环丁基-4-己烯基等。

典型的取代的烷氧基包括氨基甲氧基、三氟甲氧基、2-二乙基氨基乙氧基、2-乙氧羰基乙氧基、3-羟基丙氧基、6-羧基己氧基等。

另外，取代的烷基、链烯基和链炔基的例子包括二甲基氨基甲基、羧基甲基、4-二甲基氨基-3-丁烯-1-基、5-乙基甲基氨基-3-戊炔-1-基、4-吗啉基丁基、4-四氢吡啶基丁基、3-咪唑烷-1-基丙基、4-四氢噻唑-3-基丁基、苯基甲基、3-氯苯基甲基等。

术语“阴离子”是指带负电荷的抗衡离子例如氯离子、溴离子、三氟乙酸根和三乙基铵。

“杂芳基”是指含有至少一个和最多四个选自氮、氧或硫的杂原子的一个或多个 5-、6-或 7-元的芳香族环系。该杂芳基包括，例如，噻吩基、呋喃基、噻唑基、三唑基、咪唑基、(异)噁唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、噻二唑基、噁二唑基、氧杂噻二唑基、噻三唑基、嘧啶基、(异)喹啉基、萘啶基、邻苯二甲酰亚氨基、苯并咪唑基和苯并噁唑基。优选的杂芳基是吡啶。

“芳基”是指含有单个环(例如，苯基)、多个环(例如，联苯)或其中至少有一个环是芳香性的多个稠合的环(例如，1,2,3,4-四氢萘基、萘基、蒽基或菲基)的芳香族碳环基团，其可以被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、三氟甲基、低级酰氧基、芳基、杂芳基和羟基单取代、二取代或三取代。优选的芳基是苯基。

术语“癌症”包括但不限于如下癌症：乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、食管癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、腺癌、骨癌、结肠腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、滤泡癌、未分化的癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、骨髓障碍、淋巴障碍、何杰金氏病、毛细细胞癌、口腔前庭和咽(口)、嘴唇、舌、口腔、咽的癌症、小肠、结肠-直肠、大肠、直肠的癌症、脑和中枢神经系统的癌症以及白血病。

本文所用的术语“可药用盐、酯、酰胺和前药”是指在合理的医学判断的范围内，适于同患者的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应等、具有适宜的益处/危险性比值并且对于其预定的应用是有效的本发明化合物的羧酸盐、氨基酸加成盐、酯、酰胺和前药，以及，如果可能的话，本发明化合物的两性离子形式。术语“盐”是指相对无毒的、本发明化合物的无机和有机酸加成盐。这些盐可以在最终的分离和纯化化合物的过程中就地制备，或者通过另外将纯化的游离碱形式的化合物与适当的有机或无机酸反应然后分离所形成的盐来制备。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐和十二烷基磺酸盐等。这些盐还可以含有基于碱金属和碱土金属例如钠、锂、钾、钙、镁等的阳离子以及无毒的铵、季铵和胺阳离子，包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。(参见，例如，Berge S. M.等，“药物盐”，*J. Pharm. Sci.*, 1977; 66: 1-19, 该文献引入本文作为参考)。

本发明化合物的可药用无毒酯的例子包括 $C_1$ - $C_6$ 烷酯，其中的烷基是直链或支链的。可接受的酯还包括 $C_5$ - $C_7$ 环烷基酯以及芳基烷基酯，例如，但不限于苄基酯。优选 $C_1$ - $C_4$ 烷基酯。本发明化合物的酯可以

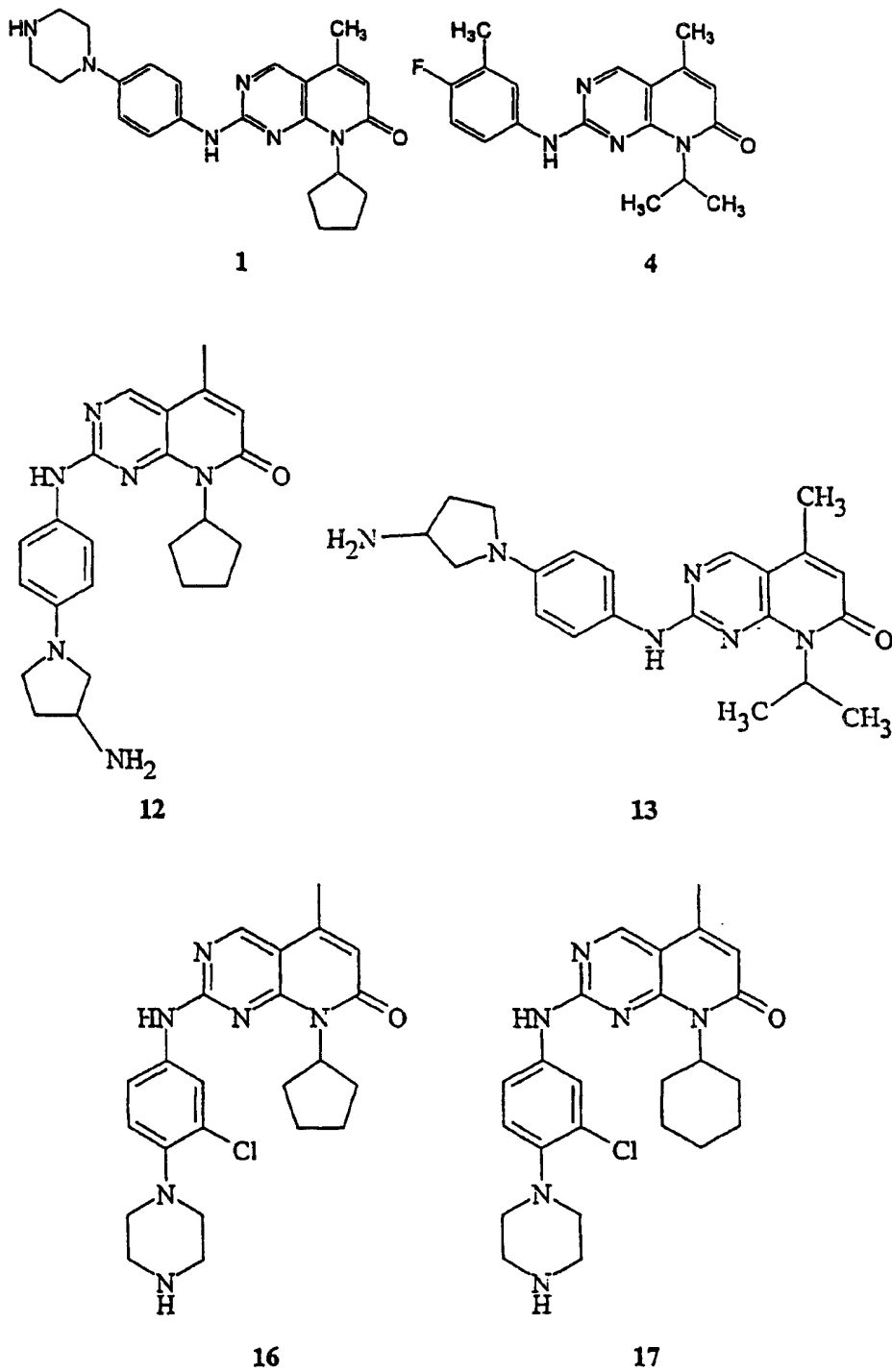
按照常规的方法制备。

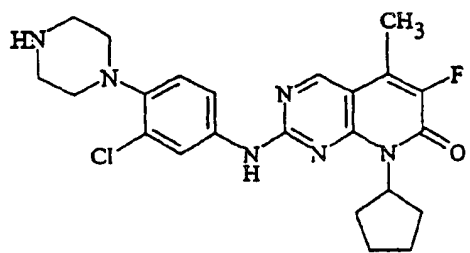
本发明化合物的可药用无毒酰胺的例子包括从氨、 $C_1-C_6$ 烷基伯胺和 $C_1-C_6$ 二烷基仲胺衍生的酰胺，其中的烷基是直链或支链的。在仲胺的情况下，所述的胺还可以是含有一个氮原子的5或6元杂环的形式。优选从氨、 $C_1-C_3$ 烷基伯胺和 $C_1-C_2$ 二烷基仲胺衍生的酰胺。本发明化合物的酰胺可以按照常规的方法制备。

术语“前药”是指可以在体内迅速转化(例如，通过在血液中水解)得到上式的母体化合物的化合物。详细的讨论参见 T. Higuchi 和 V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, A. C. S. Symposium Series, 第14卷, 以及 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 以上两篇文献均引入本文作为参考。

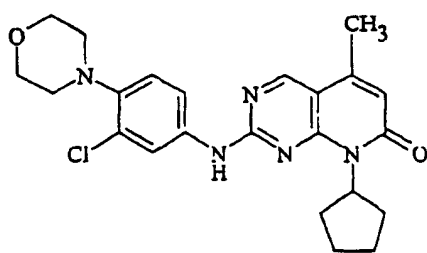
代表性的本发明化合物如下表1中所示。

表 1

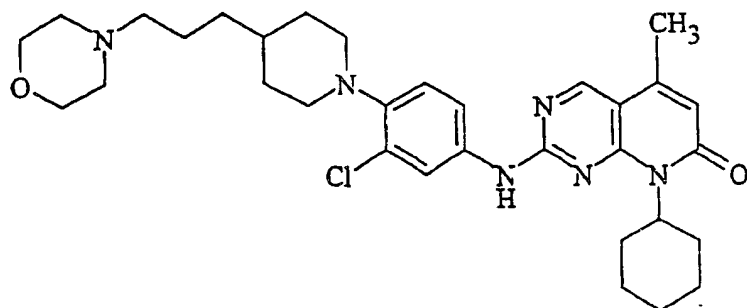




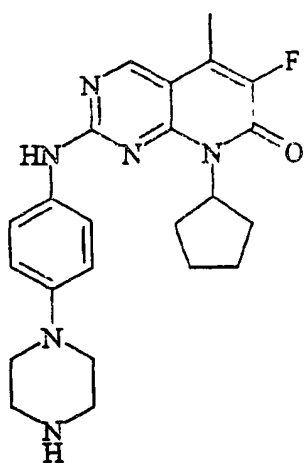
19



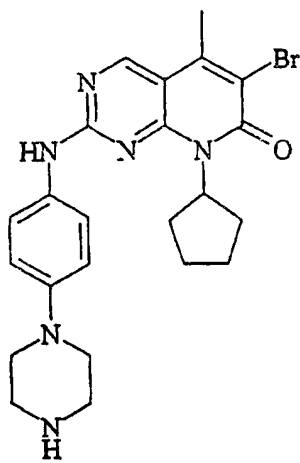
22



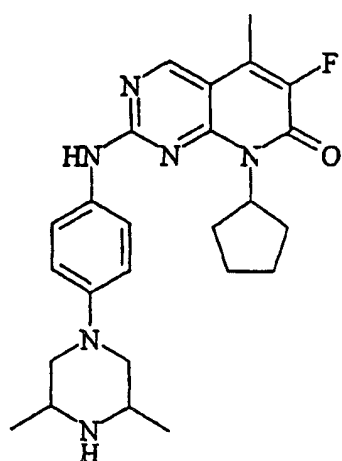
27



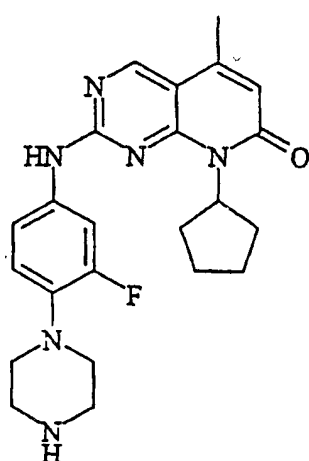
34



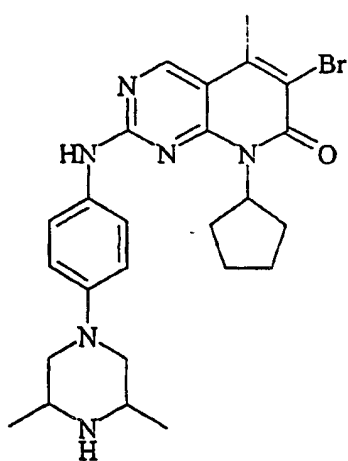
35



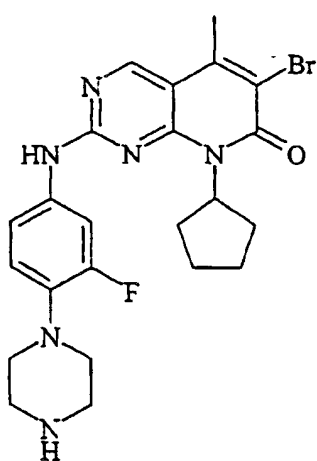
36



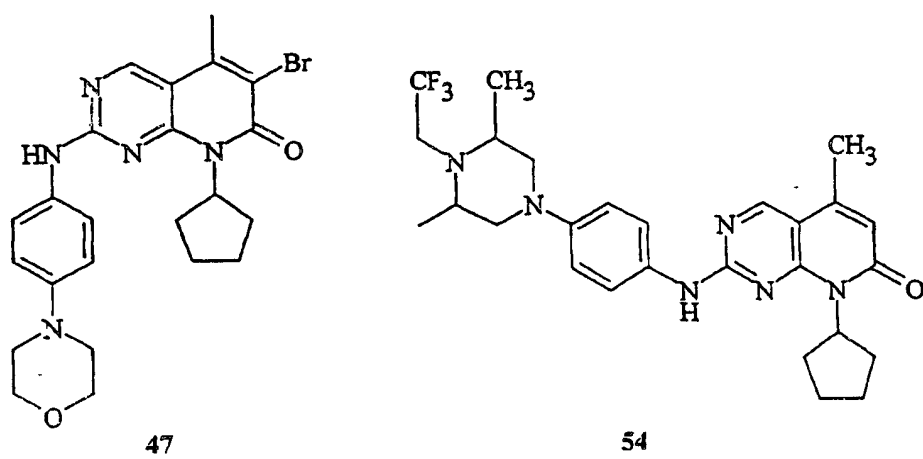
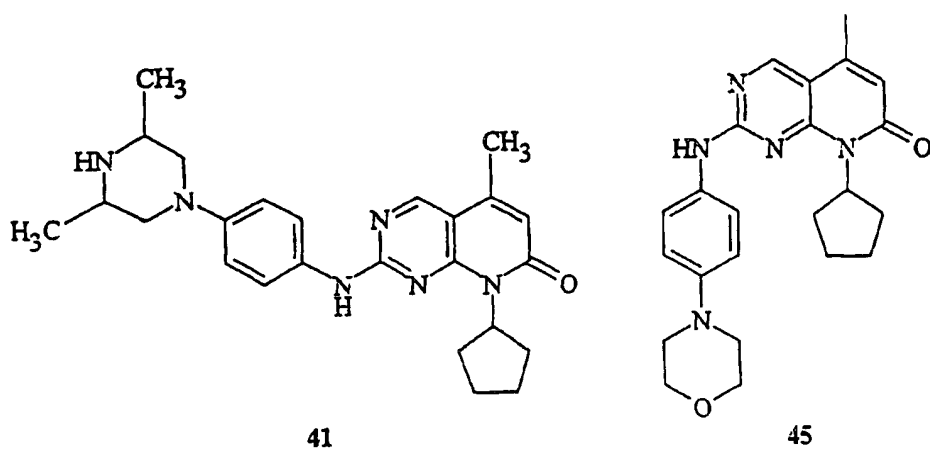
37

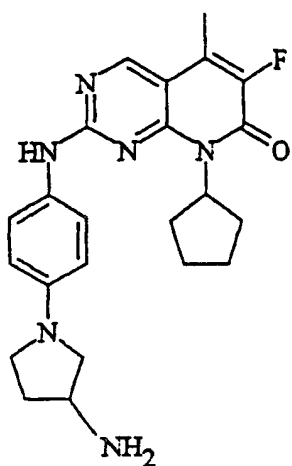


38

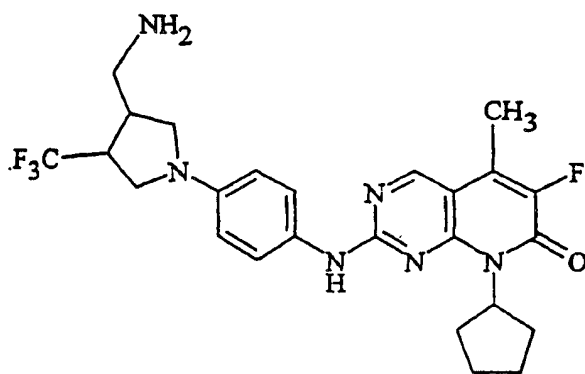


40

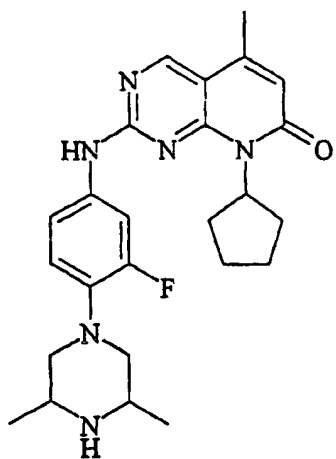




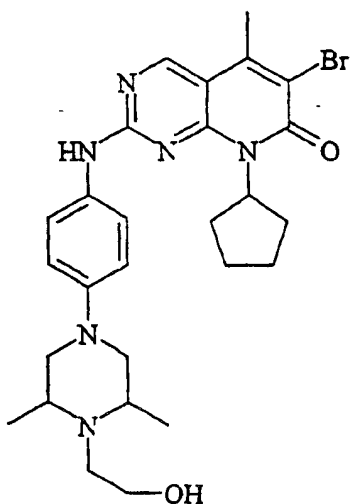
74



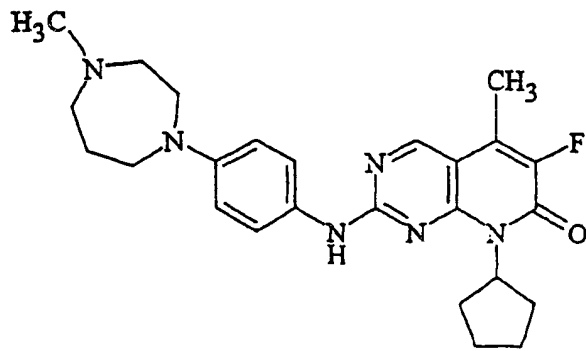
86



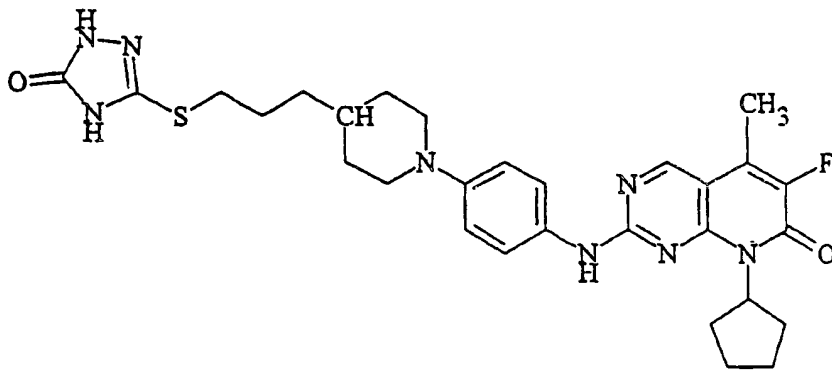
91



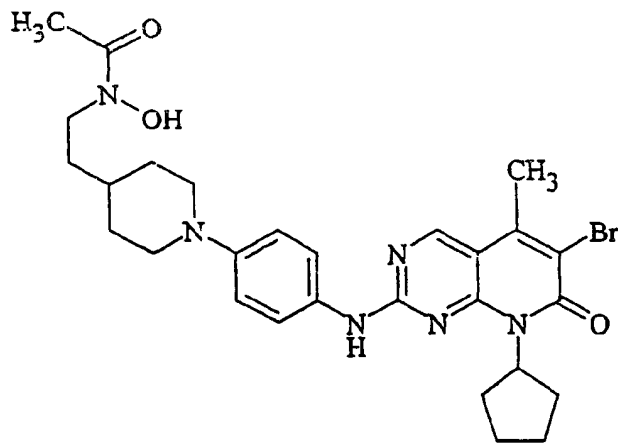
102



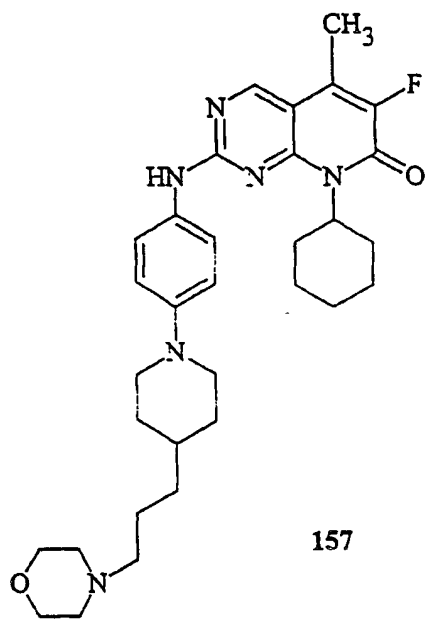
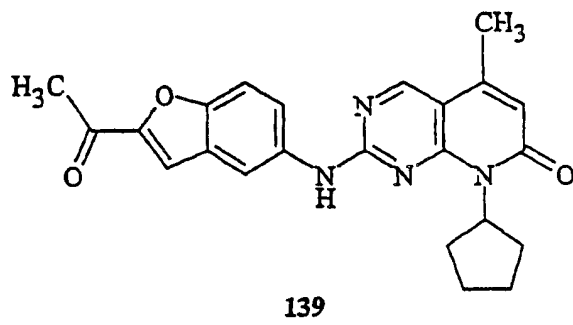
110

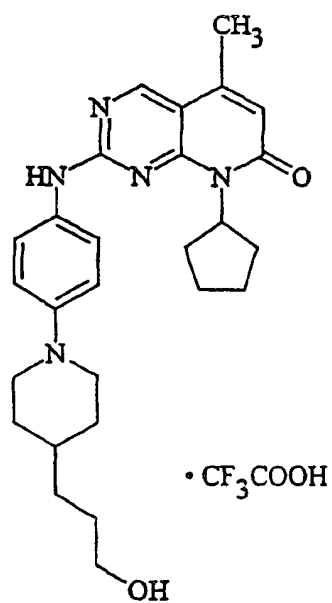


118

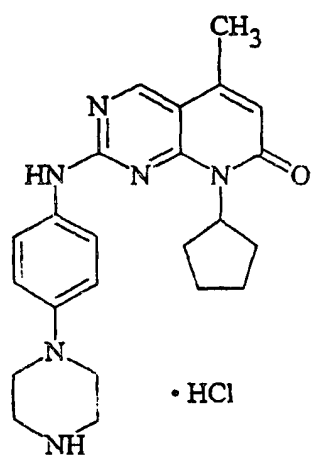


129

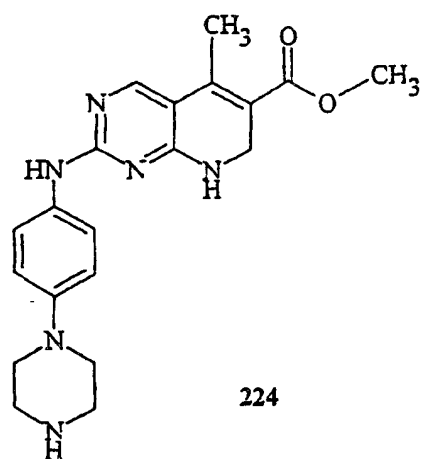
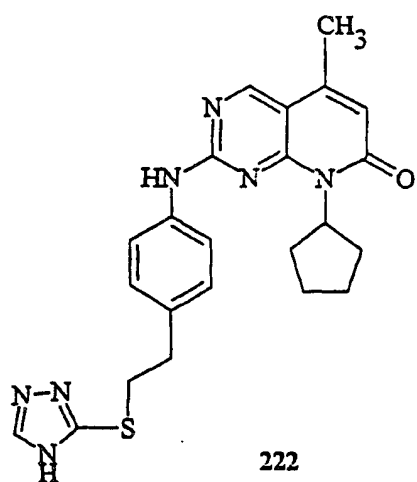


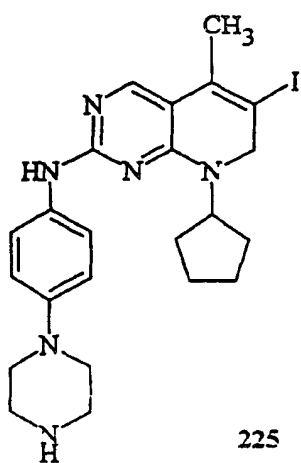


192

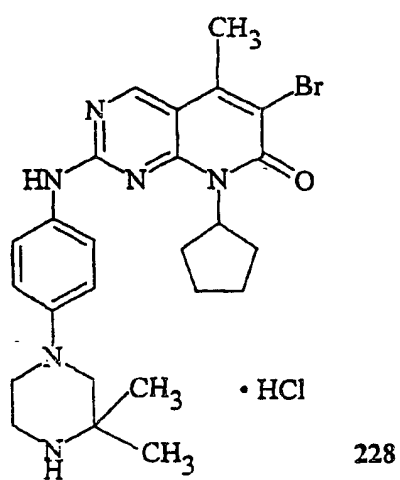


202

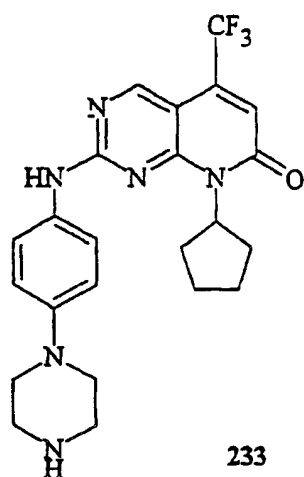




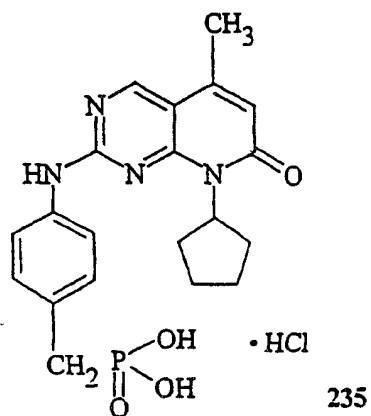
225



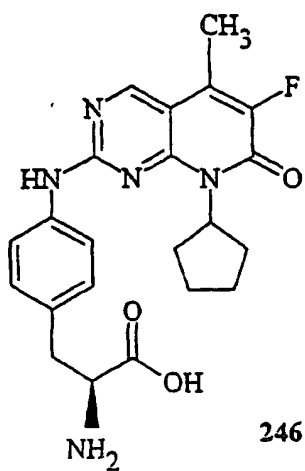
228



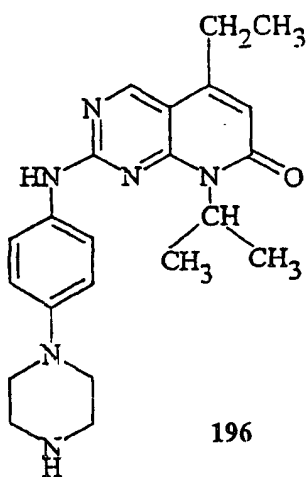
233



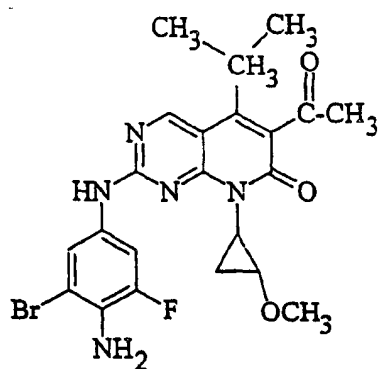
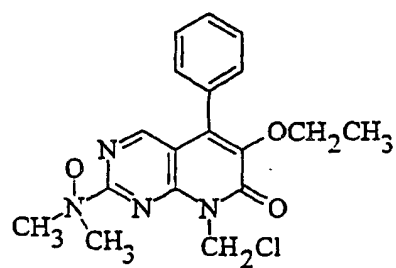
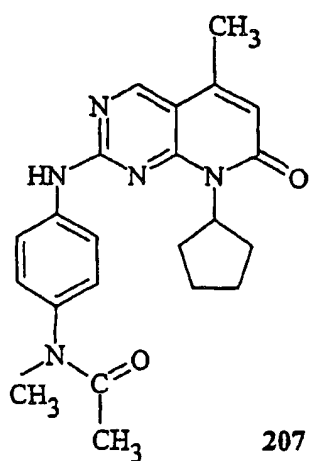
235



246



196



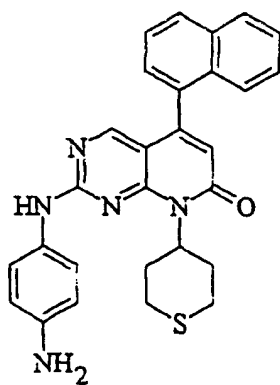
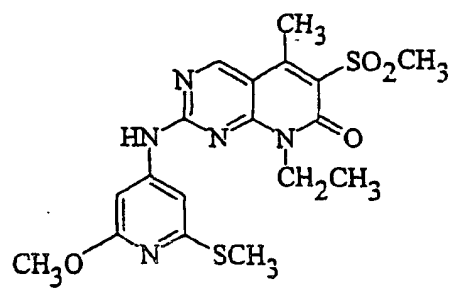
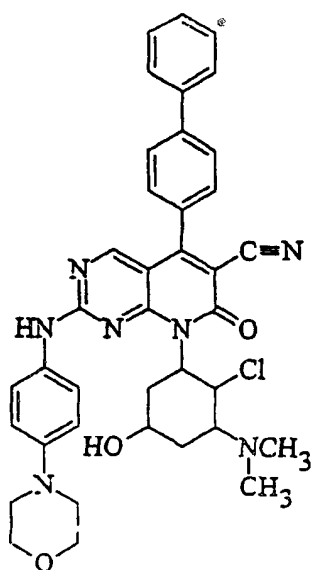
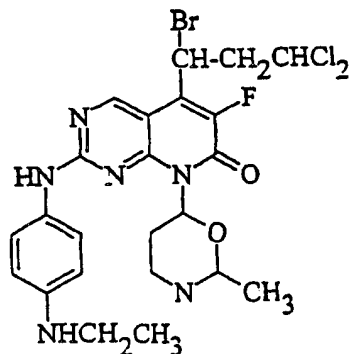


表 1(续)



本发明的化合物可用于治疗癌症(例如,白血病和肺癌、乳腺癌、前列腺癌和皮肤癌例如黑瘤)以及其它增殖性疾病,包括但不限于牛皮癣、HSV、HIV、再狭窄和动脉粥样硬化。为了使用本发明的化合物治疗癌症,可以向癌症患者施用治疗有效量的含有本发明化合物的可药用组合物。

本发明的另一个实施方案是对患有由血管平滑肌细胞增殖所引起的疾病的患者进行治疗的方法。本发明范围内的化合物可以有效地抑制血管平滑肌细胞的增殖和移行。该方法可以通过向需要治疗的患者施用有效量的式 I 化合物来抑制血管平滑肌的增殖和/或移行。

本发明的化合物可以配制成各种口服和胃肠外剂量形式并以这些剂量形式给药,包括经皮和直肠给药。本领域技术人员可以理解,以下剂量形式可以含有式 I 化合物或相应的式 I 化合物的可药用盐、酯、酰胺、前药或溶剂化物作为活性成分。

本发明的另一个实施方案是含有式 I 化合物以及可药用载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。为了用本发明的化合物制备药物组合物,可药用载体可以是固体或液体的。固体形式的制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种还起稀释剂、矫味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料作用的物质。

在散剂中,载体是细分散的固体例如滑石或淀粉,它们与细分散的活性成分形成混合物。在片剂中,活性成分与具有所需粘合特性的载体以适宜的比例混合并被压制成为所需的形状和大小。

本发明的制剂优选含有约 5% 至约 70% 或更多的活性化合物。适宜的载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。口服应用的优选形式是胶囊，它包括以提供胶囊的包封材料为载体的活性化合物的制剂，在所述胶囊内，含或不含其它载体的活性成分被载体包围，从而使它们形成一个整体。此外，还包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适于口服给药的适宜剂量形式。

为了制备栓剂，首先将低熔点的蜡例如脂肪酸甘油酯的混合物或可可脂熔融并通过搅拌将活性成分均匀地分散在其中。然后将熔融的均匀混合物倒入适宜大小的模具中，冷却使其固化。

液体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂，例如水或水/丙二醇溶液。对于胃肠外注射，可以将液体制剂配制成在聚乙二醇水溶液、等渗盐水、5%葡萄糖水溶液等中的溶液。适于口服应用的含水溶液可以通过将活性成分溶解在水中并根据需要加入适宜的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂制得。适于口服应用的含水混悬液可以通过将细分散的活性成分分散在水中并与粘稠的材料例如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它公知的助悬剂混合制得。

此外还包括用于在临用前转变成口服给药的液体形式制剂的固体形式的制剂。所述液体形式包括溶液、混悬液和乳液。这些制剂除活性成分外，还可含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。蜡、聚合物、微颗粒等可用于制备缓释的剂量形式。此外，可用渗透泵在长时间内均匀地释放活性化合物。

本发明的药物制剂优选为单位剂量形式。在所述剂量形式中，制剂被分成了含有适宜量活性成分的单位剂量。单位剂量形式可以是包装的制剂，所述包装含有不连续量的制剂，例如袋装的片剂、胶囊以及小瓶或安瓿内的粉末。此外，单位剂量形式可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或者是包装形式的适宜数量的这些制剂。

式 I 化合物的治疗有效剂量通常为约 1mg 至约 100mg/kg 体重/天。典型的成人剂量为约 50mg 至约 800mg/天。单位剂量制剂中的活性成分的量可以根据具体应用以及活性成分的效力在约 0.1mg 至约 500mg、优选约 0.5mg 至 100mg 之间变化。如需要，组合物还可含有其它可相容的治疗剂。对需要用式 I 化合物治疗的患者以约 1mg 至约 500mg/天的剂量给药，可以单次给药，也可以在 24 小时的期间内分多次给药。

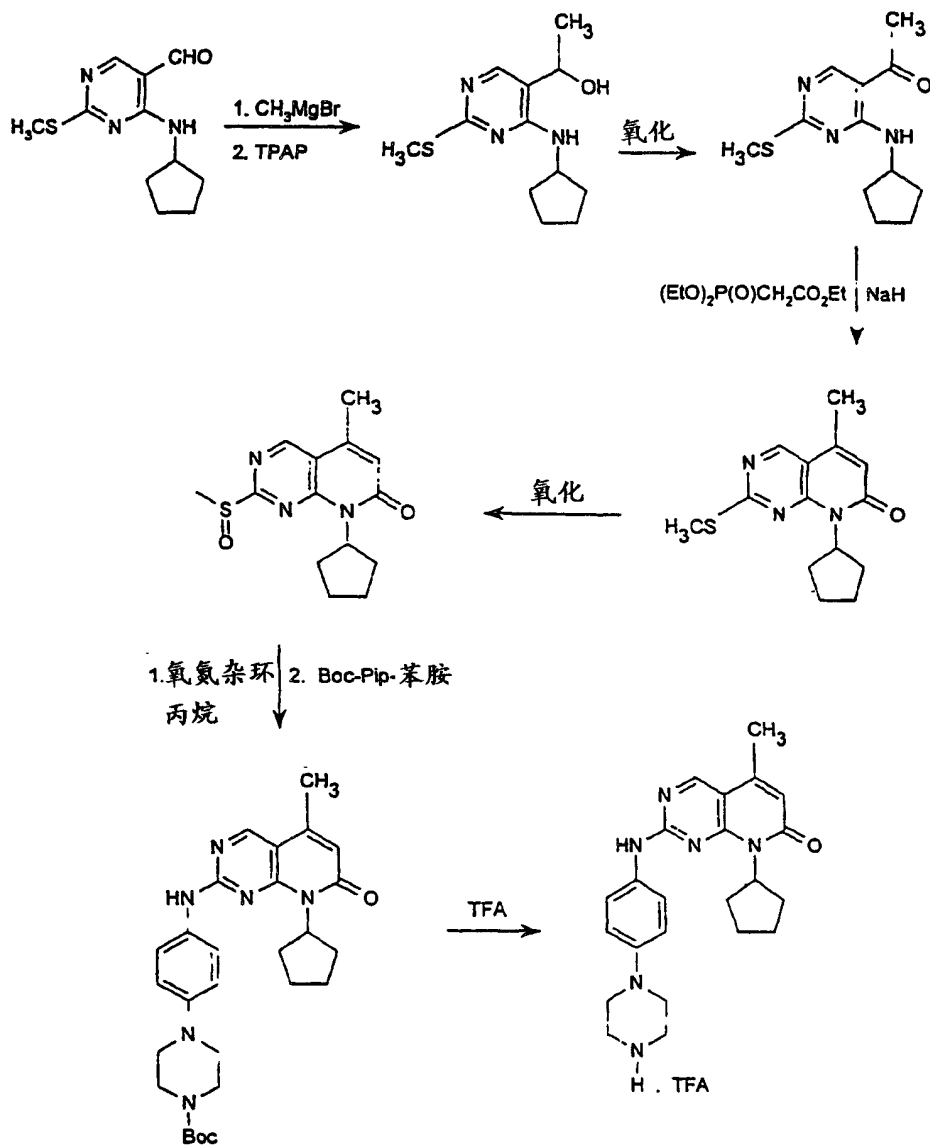
本发明的化合物可以与能够磷酸化其它蛋白质的蛋白如 cdk、PDGFr、FGFr、c-Src 和 EGFr-FL 结合并抑制其活性。Cdk 可与细胞周期蛋白形成复合物，这些复合物则会磷酸化能够使细胞进入细胞周期的关键蛋白 (Meijer L., *Progress in Cell Cycle Research*, 1995; 1: 351-363)。本发明的化合物可以抑制该磷酸化作用，因此可以用作治疗癌症和/或再狭窄以及其它增殖性疾病的抗增殖剂。

由于其对 cdk 和其它激酶的抑制活性，本发明的化合物还是研究这些激酶的体外和体内作用机制的有用的研究工具。

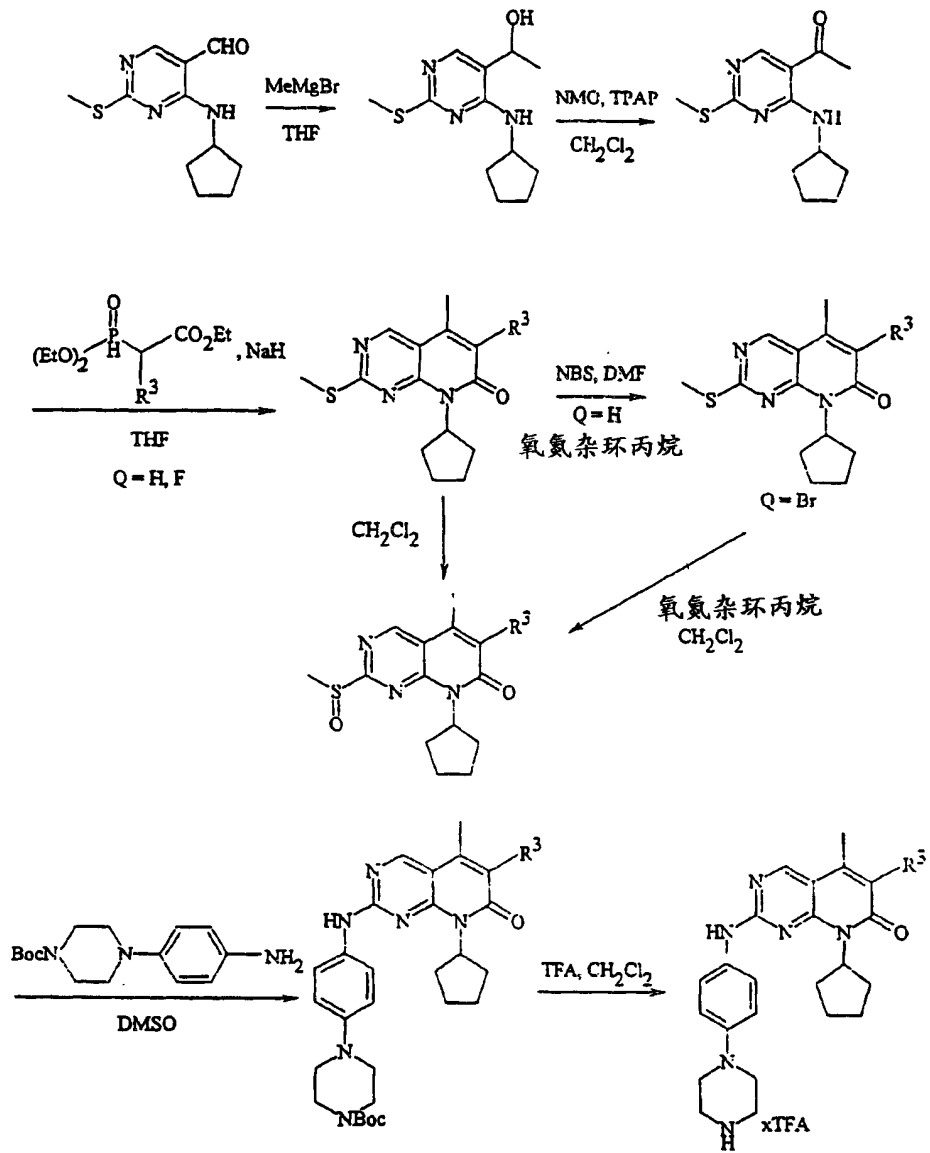
提供以下实施例是为了举例说明本发明的具体实施方案，并非想要以任何方式限定说明书或权利要求书的范围。

在反应图解 1 和 2 中举例说明了本发明化合物的制备。

## 反应图解 1



## 反应图解 2



本领域技术人员可以理解，可以对原料进行改变并且采用另外的步骤来生产本发明范围内的化合物，正如以下实施例中所描述的。

如反应图解 1 和 2 所示，将 4-取代的氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛与有机金属化合物例如格氏试剂反应得到相应的仲醇。随后将该醇氧化成酮。然后将酮与三烷基膦酰基乙酸酯在碱的存在下反应生成相应的 8-取代的-5-烷基-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶 7-酮。然后将吡啶并嘧啶用常用的卤化试剂例如 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)在 6 位卤化。将 2-甲硫基衍生物氧化成相应的甲基亚砷，然后将其用所需的苯胺处理得到本发明的 2-苯基氨基化合物。

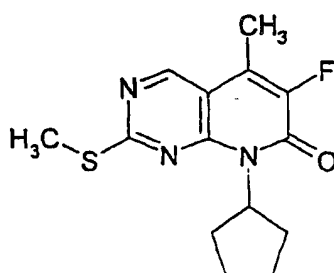
当进行各种反应来制备本发明的化合物时，可能需要将活泼的基团例如胺、醇和酸用在需要时易于除去的保护基衍生化。这些保护基可以避免不希望的副反应发生。保护基的使用在有机化学领域是很常见的，参见 Greeve 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York (第 2 版, 1991)。典型的羟基保护基包括成醚基团例如苄基以及酰基例如叔丁氧羰基(Boc)、甲酰基和乙酰基。氨基保护基包括苄基、酰基例如乙酰基和三烷基硅烷基。羧酸基团通常通过转化成易于水解的酯例如三氯乙基、叔丁基、苄基酯等进行保护。

某些本发明的化合物含有一个或多个手性中心，因此可以以单个的光学异构体及其混合物的形式存在。例如，化合物 246 (表 1) 可以以 RS 外消旋体或单个的 R 或 S 异构体的形式存在。所有单个的异构体及其混合物均包括在本发明的范围内。单个的异构体很容易通过手性合成方法来制备，或者通过本领域技术人员公知的常规拆分方法来制备。

通过以下详细的实施例进一步阐述本发明，不应将这些实施例看作是将本发明的范围或精神限定在这些实施例中所描述的具体方法。在合成本发明的化合物中所采用的原料和各种中间体可以从商业途径得到、从可以购买到的有机化合物制备或者用公知的合成方法制备。本申请中的所有文章和参考文献、包括专利，均引入本文作为参考。

### 实施例 1

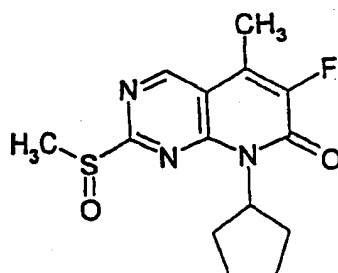
#### 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



将 NaH (771mg, 19.3mmol) 悬浮在干燥的 THF (20ml) 中, 将该混合物在冰浴中冷却至 0℃。于搅拌下滴加 2-氟-2-膦酰基乙酸三乙酯 (3.9ml, 19.3mmol), 将该溶液室温搅拌 30 分钟。通过套管加入 1-(4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-基)-乙酮的干燥 THF (40ml) 溶液, 然后将反应混合物于 24℃ 搅拌 12 小时。加入 H<sub>2</sub>O (0.5ml) 终止反应然后真空蒸除 THF。将残余物在乙酸乙酯和饱和氯化钠水溶液之间进行分配。将水层用新的乙酸乙酯萃取两次, 将合并的有机层用硫酸镁干燥。除去干燥剂并蒸除溶剂后, 将粗产物通过硅胶柱色谱纯化(用 20%-30% 乙酸乙酯的己烷溶液进行洗脱)得到无色固体状标题化合物 (0.61g, 23%)。

### 实施例 2

#### 8-环戊基-6-氟-2-甲基亚磺酰基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

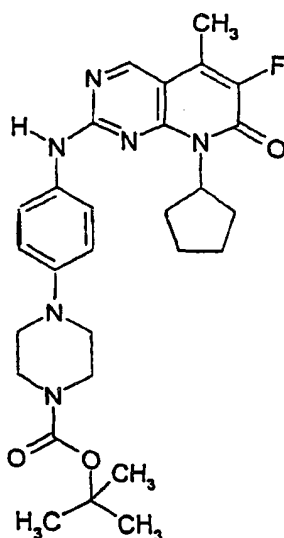


将实施例 1 得到的 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-甲硫基-8H-吡啶并

[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.61g, 2.08mmol)和3-苯基-1-对硝基苯基磺酰基氧氮杂环丙烷(0.65g, 2.5mmol)溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20ml)并于 $24^\circ\text{C}$ 搅拌12小时。然后蒸除溶剂,将粗产物通过硅胶色谱纯化(用80%-100%乙酸乙酯的己烷溶液进行洗脱)得到白色固体状的亚砷产物(0.55g, 86%)。

### 实施例3

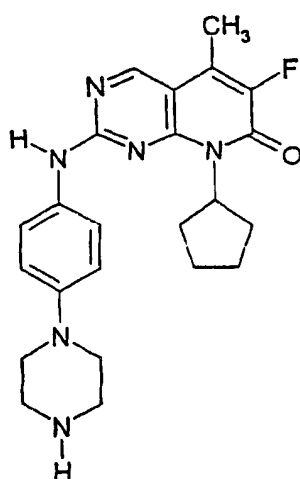
4-[4-(8-环戊基-6-氟-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯



将实施例2得到的8-环戊基-6-氟-2-甲基亚磺酰基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.3g, 0.97mmol)和4-(N-Boc-哌嗪-1-基)苯胺(0.548g, 1.94mmol)悬浮在1,4-二氧六环(5ml)中,然后于 $80^\circ\text{C}$ 加热12小时。加入无水DMSO(2.5ml)并将温度升至 $100^\circ\text{C}$ 。继续加热24小时,然后将反应混合物冷却至 $24^\circ\text{C}$ 并在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间进行分配。分出有机层并用 $\text{H}_2\text{O}$ 洗涤,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥,蒸除溶剂,然后将残余物通过硅胶色谱纯化得到黄色固体状的标题化合物(0.23g, 45%)。

### 实施例4

8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

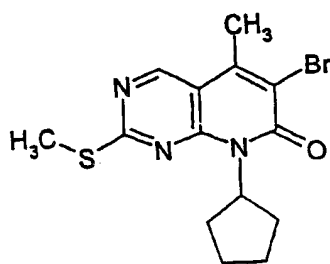


将实施例 3 得到的 4-[4-(8-环戊基-6-氟-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.23g, 0.44mmol) 溶于 1:1 的三氟乙酸 (TFA)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 混合物中, 然后室温搅拌 1 小时。蒸除溶剂, 然后加入无水乙醚, 得到橙色固体 (化合物 34), 通过过滤收集该固体 (0.21g, 74%)。Mp 254-255℃。

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>OF · 1.93 TFA: 计算值: C, 50.21; H, 4.54; N, 13.08。  
实测值: C, 49.83; H, 4.45; N, 12.99。

### 实施例 5

6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶 7-酮

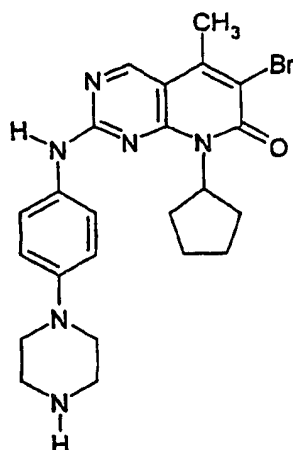


将 8-环戊基-5-甲基-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶 7-酮 (1g, 3.64mmol) 溶于干燥的 DMF (15ml) 中, 然后依次加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (0.97g, 5.45mmol) 和过氧化苯甲酰 (0.13g, 0.5mmol)。将形成的溶液于 24℃ 搅拌 12 小时。然后将混合物在乙酸乙酯和 H<sub>2</sub>O 之间进行分配。将有机层用 H<sub>2</sub>O 洗涤, 然后用饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥。

除去干燥剂并蒸除溶剂得到不经纯化即可直接使用的所需标题产物 (0.86g, 66%)。

### 实施例 6

6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7-酮

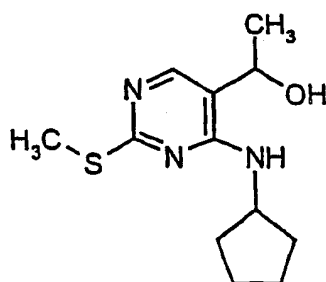


按照实施例 2 的描述将 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-甲硫基-8H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7-酮进行氧化。按照实施例 3 的描述将亚砷与 4-(N-Boc-哌嗪-1-基) 苯胺进行反应。按照以上关于 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-甲硫基-8H 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7-酮的描述通过水解除去 N-Boc 保护基得到 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7-酮 (化合物 35)。Mp > 200 °C (分解)。

$C_{23}H_{27}N_6OBr$  1.9 TFA: 计算值: C, 45.90; H, 4.15; N, 11.97。  
实测值: C, 45.53; H, 4.09; N, 11.76。

### 实施例 7

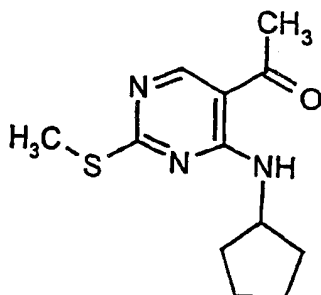
1-(4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-基)-乙-1-醇



将 4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-甲醛 (1.1g, 4.64mmol) 于氮气氛下溶于四氢呋喃 (30ml), 然后用冰浴冷却。向该澄清的溶液中缓慢加入甲基溴化镁 (4.4ml, 13.2mmol, 3M 的乙醚溶液)。将反应液在冰浴冷却下搅拌 1 小时。用少量的饱和氯化铵水溶液终止反应, 然后将反应液在水和乙酸乙酯之间进行分配。分层, 将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。过滤后, 真空蒸除溶剂得到油状的标题化合物 (1.09g, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42-1.59 (m, 5H), 1.60-1.76 (m, 4H), 2.04-2.06 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 6.28-6.30 (d, 1H), 7.57 (s, 1H)。

### 实施例 8

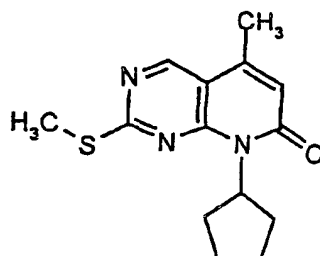
#### 1-(4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-基)-乙酮



将实施例 7 得到的 1-(4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-基)-乙-1-醇 (1.09g, 4.3mmol) 溶于 100ml 二氯甲烷。向溶液中通入氮气 2 分钟对其进行净化。依次向该反应液中加入粉末状的分子筛 (4 埃)、N-甲基吗啉氧化物 (1.07g, 8.6g) 和四丙基过钨酸铵 (0.227g, 0.645mmol)。将反应混合物于 24℃ 搅拌 2 小时, 然后定期补加少量的催化剂。然后将反应混合物通过硅胶柱 (1:1, 乙酸乙酯:己烷) 得到亮黄色固体状的标题化合物 (0.74g, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.51-1.78 (m, 6H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.47-4.53 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); MS (M+1) 252.2。

### 实施例 9

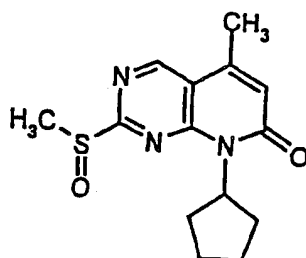
#### 8-环戊基-5-甲基-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



氮气氛下,向含有四氢呋喃(50ml)的冷却的烧瓶(5℃)中加入氢氧化钠(1.05g, 26.3mmol, 60%矿物油的悬浮液),然后加入 1.0g 膦酰基乙酸三乙酯。移走冷却浴,然后将混合物于 24℃下搅拌直至变成均相的溶液。滴加 1-(4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-基)-乙酮(3.0g, 11.9mmol)的四氢呋喃(25ml)溶液将该溶液稀释。将反应混合物加热回流 2 小时。将反应混合物冷却至 24℃,然后用 50ml 水和 50ml 乙酸乙酯稀释。分层,将有机层用硫酸镁干燥然后真空浓缩至干。加入己烷,将固体剧烈搅拌 5 分钟,然后过滤得到淡橙色固体状的标题化合物(3.01g, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.63-2.36 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 5.84-5.93 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 8.66 (s, 1H)。

### 实施例 10

#### 8-环戊基-2-甲基亚磺酰基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

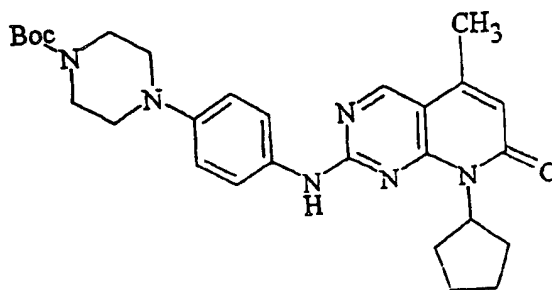


将实施例 9 得到的 8-环戊基-5-甲基-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶 7-酮(1.0g, 3.63mmol)溶于二氯甲烷(15ml),然后加入(±)-反-2-(苯基磺酰基)-3-苯基氧氮杂环丙烷。将反应混合物于 24℃搅拌 12

小时，然后将溶液通过硅胶柱(2%MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液)得到白色固体状的标题亚砷(0.67g, 64%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.53-2.19 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 5.75-5.84 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)。

### 实施例 11

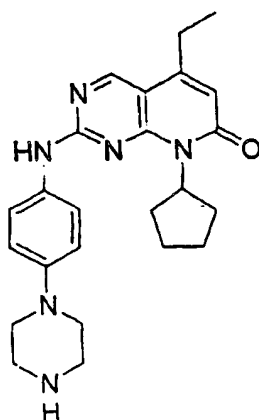
4-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯



将实施例 10 得到的 8-环戊基-2-甲基亚磺酰基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.7g, 2.4mmol)和 4-(4'-N-Boc-哌嗪基)-苯胺溶于二甲亚砷(8ml)并加热至 90℃ 过夜。将反应混合物冷却至室温并在水和乙酸乙酯之间进行分配。将有机层用碳酸氢钠、盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥。除去干燥剂然后真空浓缩得到黄色固体状的标题产物，将其用水和乙腈重结晶(0.55g, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 1.56-1.87 (m, 6H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 5.77-5.81 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.42-7.44 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); MS (M+1) 505.1。在 1:1 三氟乙酸/二氯甲烷的混合物中搅拌除去 Boc 保护基得到(化合物 1)。Mp>215℃ (分解)。

### 实施例 12

8-环戊基-5-乙基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-]嘧啶-7-酮(化合物 193)



1-(4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-基)-丙-1-醇。在氮气氛下将 4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-甲醛 (4.07g, 17.1mmol) 溶于 THF (60ml) 然后用冰浴冷却。向该澄清的溶液中缓慢加入 EtMgBr (13.4ml, 40.3mmol, Aldrich, 3M 的乙醚溶液)。将反应液在冰浴冷却下搅拌 15 分钟。用少量饱和氯化铵水溶液终止反应, 然后将反应液在水和 EtOAc 之间进行分配。分层, 将有机层用硫酸镁干燥然后过滤, 真空蒸除溶剂得到不经进一步纯化即可直接使用的油状的 1-(4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-基)-丙-1-醇 (4.55g, 99%)。

1-(4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-基)-丙-1-酮。将 1-(4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-基)-丙-1-醇 (4.55g, 17.1mmol) 溶于甲苯 (80ml), 然后向其中加入氧化锰(IV) (3.72g, 42.8mmol, Aldrich <5 微米, 活化的, ~85%)。将反应液回流 16 小时。将该反应液冷却至室温并用硅藻土垫进行过滤。然后将滤液真空浓缩得到亮黄色油状的产品 (3.79g, 84%)。

8-环戊基-5-乙基-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮。在氮气氛下, 向含有 THF (50ml) 的冷却的烧瓶中加入 NaH (1.23g, 30.7mmol, 60%矿物油的悬浮液), 向其中加入膦酰基乙酸三乙酯 (6.09ml, 30.7mmol)。移走冷却浴, 将反应混合物室温搅拌直至完全溶解。向预先形成的阴离子中缓慢加入 1-(4-环戊基氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-基)-丙-1-酮 (3.0g, 11.9mmol) 的 THF (70ml) 溶液。然后将反应混合物回流 60 小时。将反应液冷却至室温并用水和 EtOAc 稀释。分

层, 将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后真空浓缩得到蜡状固体。将固体残余物用己烷研磨, 过滤后得到白色固体 (2.67g, 66%)。

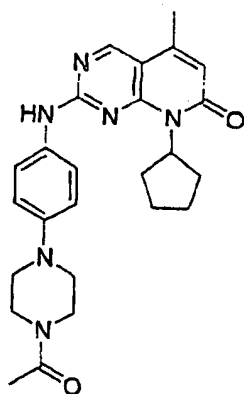
8-环戊基-5-乙基-2-甲基亚磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮。将 8-环戊基-5-乙基-2-甲基亚磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮 (2.57g, 8.88mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50ml), 然后加入 2-苯-磺酰基-3-苯基-氧氮杂环丙烷。将反应混合物室温搅拌 16 小时。然后将溶液真空蒸发得到橙色油状物。加入 EtOAc 得到白色沉淀。将该沉淀过滤并用己烷洗涤得到白色固体 (2.12g, 78%)。

4-[4-(8-环戊基-5-乙基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯。将亚砷、8-环戊基-5-乙基-2-甲基亚磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮 (0.2g, 0.654mmol) 和 4-(4'-N-Boc-哌嗪基)-苯胺溶于 DMSO (5ml), 然后于 70℃ 加热 16 小时。将反应混合物冷却至室温并在水和 EtOAc 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤然后用硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩后得到橙色固体, 将其通过柱色谱纯化得到黄色固体状产物 (0.160g, 47%)。

8-环戊基-5-乙基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮 (235)。将 4-[4-(8-环戊基-5-乙基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯溶于二氯甲烷 (2ml), 然后加入三氟乙酸 (0.5ml)。将混合物室温搅拌 15 小时。蒸除溶剂, 然后将固体悬浮于乙醚中, 过滤得到绒毛状的灰色固体 (128mg, 75%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.17 (m, 3H), 1.52-1.83 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 5.78 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.76 (s, 1H);  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O} + 1.21$  TFA 的 CHN。

### 实施例 13

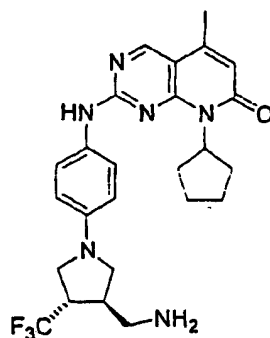
2-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮 (化合物 198)



将 1-[4-(4-氨基-苯基)-吡嗪-1-基]-乙烷 (0.075g, 0.343mmol) 和 8-环戊基-5-甲基-2-甲基亚磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮 (0.100g, 0.343mmol) 溶于 DMSO (5ml), 然后于 70℃ 加热 16 小时。在此刻补加 20mg 的苯胺并继续加热 4 小时。将反应液冷却至室温并在水和 EtOAc 之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩得到橙色固体, 将其通过柱色谱纯化得到黄色固体 (0.049g, 32%)。Mp 261-263℃。

#### 实施例 14

2-[4-((3R,4S)-氨基甲基-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮 (化合物 216)



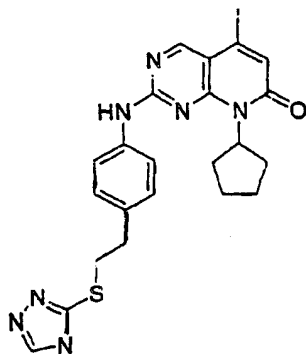
将 [(3R,4S)-1-(4-氨基-苯基)-三氟甲基-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯。将 ((3S,4S)-4-三氟甲基-吡咯烷-3-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.0g, 3.72mmol)、对氟硝基苯 (0.36ml, 3.38mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.65ml, 3.72mmol) 溶于乙腈 (10ml) 然后回流 24 小时。除

去溶剂，将混合物用己烷研磨，过滤得到粗品黄色固体(1.4g)。将该产物溶于 THF 并于氢气氛下用阮内镍处理直至不再能观察到压力的改变。滤除催化剂，蒸除溶剂后得到苯胺产物，将其不经纯化直接使用。

{(3R, 4S)-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-三氟甲基-吡咯烷-3-基甲基}-氨基甲酸叔丁酯(222)。将[(3R, 4S)-1-(4-氨基-苯基)-三氟甲基-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯和 8-环戊基-5-甲基-2-甲基亚磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮按照以上实施例 11 中的描述进行偶联和脱保护。 $C_{25}H_{29}N_6O_1F_3 + 1.6TFA$  的 CHN, mp>130℃(分解)。

### 实施例 15

8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 222)



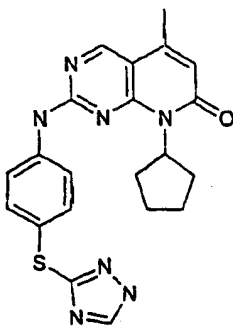
4-[2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-苯基胺。于 0℃下，向用己烷冲洗过的 60%氢氧化钠(0.83g)的二甲基甲酰胺(5ml)悬浮液中分批加入 3-硫基-1,2,4-三唑(2.0g)的二甲基甲酰胺(10ml)溶液。45 分钟后加入 4-硝基苯乙基溴(4.1g)，然后将反应混合物室温搅拌 18 小时。加入 1M 盐酸(70ml)并将水相用乙醚萃取 3 次(3 ×100ml)，将合并的有机萃取液浓缩至干。收集形成的固体，用乙醚洗涤 2 次(2 ×10ml)然后干燥得到硝基苯中间体(3.17g)。MS: MH+, 251; MH-, 248.9。将该中间体(1.0g)的溶液用阮内镍(0.5g)和氢气在 THF(100ml)中还原。将样品浓缩至干得到标题化合物(0.88g)，MS: MH+, 221; MH-, 219。

8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮。将 8-环戊基-5-甲基-2-甲基亚磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮 (0.02g)、4-[2-(4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-苯基胺 (0.0166g) 和三氟乙酸 (0.06ml) 的乙腈 (2ml) 溶液于 80℃ 加热 18 小时。将反应混合物冷却然后真空蒸除溶剂。加入 1M 氢氧化钠 (4ml) 并将水相用乙醚萃取 3 次 (3 × 4ml); 在第一次萃取后加入氯化钠 (20mg)。将水层酸化至 pH=1 然后用乙酸乙酯/二氯甲烷 (9:1) 的混合物萃取 3 次 (3 × 4ml)。将合并的乙酸乙酯/二氯甲烷萃取液浓缩至干并用 60% 至 100% 乙酸乙酯的己烷溶液的梯度进行柱色谱纯化。将适当的馏分浓缩得到化合物 222 (0.014g)。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.58 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.2 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.9 (2H, m), 3.4 (2H, m), 5.7 (1H, s), 5.8 (1H, m), 7.18 (2H, d, J=9), 7.6 (2H, d, J=9), 8.78 (1H, s)。

### 实施例 16

8-环戊基-5-甲基-2-[4-(1H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮 (化合物 223)



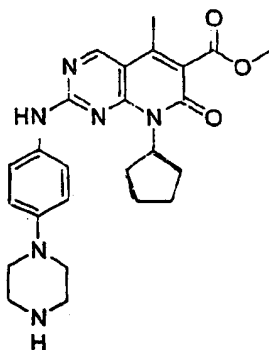
4-(1H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-苯基胺。于 0℃ 下, 向用己烷冲洗过的 60% 氢氧化钠 (1.16g) 的二甲基甲酰胺 (10ml) 悬浮液中滴加 3-巯基-1,2,4-三唑 (4.0g) 的二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液。20 分钟后, 加入 1-氟-4-硝基苯 (5g) 的二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液, 将反应混合物室温搅拌 2 小时, 然后于 60℃ 搅拌 18 小时。加入 1M 盐酸 (100ml), 收集固体并干燥。通过结晶从母液回收第二批固体 (2.1g)。向合并的固体中

加入二氯甲烷(300ml)和 1M 氢氧化钠(200ml)。将二氯甲烷再次用 1M 氢氧化钠(100ml)萃取。将合并的水相用二氯甲烷萃取两次(2 × 300ml), 然后酸化至 pH=1。收集形成的固体然后干燥得到硝基苯衍生物(1.96g)。将该产物用阮内镍和氢气在四氢呋喃(100ml)中进行还原。除去催化剂, 将样品浓缩至干得到所需的产物(1.7g), MS: MH<sup>+</sup>, 192.9; MH<sup>-</sup>, 190.0。

8-环戊基-5-甲基-2-[4-(1H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮。按照实施例 15 的方法从 4-(1H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-苯基胺和 8-环戊基-5-甲基-2-甲基亚磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮制备该化合物, 得到化合物 223。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.58 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.2 (2H, m), 2.38 (3H, s), 5.82 (1H, m), 6.20 (1H, s), 7.4 (2H, d, J=9), 7.73 (2H, d, J=9), 8.85 (1H, bs), 8.82 (1H, s)。

### 实施例 17

8-环戊基-5-甲基-7-氧代-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(化合物 224)



将 4-[4-(6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.515mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (23mg, 0.05mmol)、1,2-二(二苯基膦基)-丙烷(64mg, 0.155mmol)和三乙胺(0.18ml, 1.29mmol)在甲醇中混合, 然后在 CO 气体中加压至 500PSI。将反应混合物加热至 100℃并搅拌 14 小时, 然后冷却至 24℃。蒸除溶剂, 然后进行硅胶(SiO<sub>2</sub>)色谱

(45%–50%EtOAc 的己烷溶液)得到黄色油状物。将该油状物溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml) 并于室温下用 2M HCl 在乙醚(10ml)中处理。形成白色沉淀。室温搅拌 3 小时后, 蒸除溶剂。将残余物再次悬浮于无水乙醚中, 过滤得到黄色固体状的标题化合物(34mg), mp 195–205 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.52 (br s, 2H), 1.71 (br s, 2H), 1.82 (br s, 2H), 2.14 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.18 (s, 4H), 3.27 (s, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.8 (s, 1H), 6.96 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 8.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)。

### 实施例 18

基本上按照实施例 1 至 17 所描述的方法并且按照反应图解 1 和 2 所示制备如下化合物:

(a) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 1), mp>215 $^{\circ}\text{C}$  (分解);

(b) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 2), mp>235 $^{\circ}\text{C}$  (分解);

(c) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 3);

(d) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 4);

(e) 8-环己基-5-甲基-2-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 5);

(f) 8-环己基-5-甲基-2-[4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 6);

(g) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 7), mp 235–237 $^{\circ}\text{C}$ ;

(h) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-[4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 8);

- (i) 8-环己基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 9);
- (j) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-吡啶基苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 10);
- (k) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-(4-吡啶基苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 11);
- (l) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3-氨基吡咯烷基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 12), mp>195℃(分解);
- (m) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-[4-(3-氨基吡咯烷基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 13), mp>227-229℃;
- (n) N-(1-{4-[(8-环戊基-5-甲基-7-氧代(8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基))氨基]苯基}吡咯烷-3-基)-3,3-二甲基丁酰胺(化合物 14);
- (o) N-(1-{4-[(5-甲基-8-(1-甲基乙基)-7-氧代(8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基))氨基]苯基}吡咯烷-3-基)-3,3-二甲基丁酰胺(化合物 15);
- (p) 8-环戊基-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 16), mp 234-237℃;
- (q) 8-环己基-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 17);
- (r) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 18);
- (s) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 19);
- (t) 8-环己基-6-氟-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 21);
- (u) 8-(1-甲基乙基)-6-氟-5-甲基-2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 20);
- (v) 8-环戊基-5-甲基-2-(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 22);

(w) 8-(1-甲基乙基)-5-甲基-2-(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 23);

(x) 8-环己基-5-甲基-2-(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 24);

(y) 2-({3-氯-4-[4-(3-吗啉-4-基丙基)哌啶基]苯基}氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 25);

(z) 2-({3-氯-4-[4-(3-吗啉-4-基丙基)哌啶基]苯基}氨基)-8-(1-甲基乙基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 26);

(aa) 2-({3-氯-4-[4-(3-吗啉-4-基丙基)哌啶基]苯基}氨基)-8-环己基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 27);

(bb) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]苯基}氨基)-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 28);

(cc) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]苯基}氨基)-8-(1-甲基乙基)-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 29);

(dd) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]苯基}氨基)-8-环己基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 30), mp>80 °C(分解);

(ee) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]苯基}氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 31);

(ff) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]苯基}氨基)-8-(1-甲基乙基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 32);

(gg) 2-({3-氯-4-[4-(3-哌嗪基丙基)哌啶基]苯基}氨基)-8-环己基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 33);

(gg2) 8-环戊基-2-[4-(哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 34), mp 254-255 °C;

(gg3) 8-环戊基-2-[4-(哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-溴-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 35), mp>200 °C;

(hh) 8-环戊基-2-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 36), mp>220℃;

(ii) 8-环戊基-2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 37);

(jj) 6-溴-8-环戊基-2-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 38), mp>230℃;

(kk) 8-环戊基-6-氟-2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 39);

(ll) 6-溴-8-环戊基-2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 40);

(mm) 8-环戊基-2-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 41);

(nn) 2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 42);

(oo) 2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 43);

(pp) 6-溴-2-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 44);

(qq) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 45), mp 227-229℃;

(rr) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 46);

(ss) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 47);

(tt) 8-环戊基-2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 48);

(uu) 8-环戊基-6-氟-2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 49);

(vv) 6-溴-8-环戊基-2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 50);

(ww) 2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 51);

(xx) 2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 52);

(yy) 6-溴-2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 53);

(zz) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 54), mp 198-199 °C;

(aaa) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 55);

(bbb) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 56);

(ccc) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 57), mp > 80 °C (分解);

(ddd) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-{4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 58), mp > 230 °C;

(eee) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 59);

(fff) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 60);

(ggg) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-{4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 61);

(hhh) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 62);

(iii) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-[4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 63);

(jjj) 2-(4-[4-[3-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-丙基]-哌啶-1-基]-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 64);

(kkk) 2-(4-[4-[3-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-丙基]-哌啶-1-基]-苯基氨基)-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 65);

(lll) 2-(4-[4-[3-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-丙基]-哌啶-1-基]-苯基氨基)-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 66);

(mmm) 8-环戊基-2-[3-氟-4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 67);

(nnn) 8-环戊基-6-氟-2-[3-氟-4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 68);

(ooo) 6-溴-8-环戊基-2-[3-氟-4-[4-(3-哌嗪-1-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 69);

(ppp) 8-环戊基-2-[3-氟-4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 70);

(qqq) 8-环戊基-6-氟-2-[3-氟-4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 71);

(rrr) 6-溴-8-环戊基-2-[3-氟-4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 72);

(sss) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 73), mp>215℃(分解);

(ttt) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 74);

(uuu) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 75);

(vvv) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 76);

(www) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 77);

(xxx) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 78);

(yyy) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-[3-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 79), mp>160℃(分解);

(zzz) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-[4-[3-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 80);

(aaaa) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-[4-[3-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 81);

(bbbb) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 82), mp>215℃(分解);

(cccc) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 83), mp 221℃;

(dddd) 2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 84);

(eeee) 2-[4-(3-氨基甲基-4-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 85);

(ffff) 2-[4-(3-氨基甲基-4-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]

基]-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 86);

(gggg) 2-[4-(3-氨基甲基-4-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 87);

(hhhh) 2-[4-(3-三氟乙基氨基甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 88);

(iiii) 2-[4-(3-三氟乙基氨基甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 89);

(jjjj) 2-[4-(3-三氟乙基氨基甲基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 90);

(kkkk) 8-环戊基-2-[4-(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 91), mp>150℃(分解);

(llll) 8-环戊基-2-[4-(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 92);

(mmmm) 6-溴-8-环戊基-2-[4-(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 93), mp>200℃(分解);

(nnnn) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3,3,4-三甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 94);

(oooo) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-[4-(3,3,4-三甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 95);

(pppp) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3,3,4-三甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 96);

(qqqq) 2-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 97);

(rrrr) 2-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基 6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 98), mp 267-269℃;

(ssss) 2-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 99);

(tttt) 8-环戊基-2-{4-[4-(2-羟基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-苯基氨基}-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 100), mp 156-159℃;

(uuuu) 8-环戊基-6-氟-2-{4-[4-(2-羟基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-苯基氨基}-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 101);

(vvvv) 6-溴-8-环戊基-2-{4-[4-(2-羟基-乙基)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-苯基氨基}-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 102);

(wwww) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 103), mp 172℃(分解);

(xxxx) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 104), mp 192℃(分解);

(yyyy) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 105);

(zzzz) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 106), mp 211-213℃;

(aaaa) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 107);

(bbbb) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 108);

(cccc) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-甲基-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 109),

mp>185℃ (分解);

(dddd) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-[4-(4-甲基-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 110);

(eeee) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-甲基-全氢-1,4-二氮杂萘-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 111);

(ffff) {4-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-基}-乙酸(化合物 112);

(gggg) {4-[4-(8-环戊基-6-氟-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-基}-乙酸(化合物 113);

(hhhh) {4-[4-(6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-基}-乙酸(化合物 114);

(iiii) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(1H-四唑-5-基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 115);

(jjjj) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-{4-[3-(1H-四唑-5-基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 116);

(kkkk) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(1H-四唑-5-基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 117);

(llll) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 118);

(mmmm) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 119);

(nnnn) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 120);

(oooo) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢

-1H-1, 2, 4-三唑-3-亚磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 121);

(ppppp) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4, 5-二氢-1H-1, 2, 4-三唑-3-亚磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 122);

(qqqqq) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4, 5-二氢-1H-1, 2, 4-三唑-3-亚磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 123);

(rrrrr) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4, 5-二氢-1H-1, 2, 4-三唑-3-磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 124);

(sssss) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4, 5-二氢-1H-1, 2, 4-三唑-3-磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 125);

(ttttt) 6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[3-(5-氧代-4, 5-二氢-1H-1, 2, 4-三唑-3-磺酰基)-丙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 126);

(uuuuu) N-(2-{1-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-乙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 127);

(vvvvv) N-(2-{1-[4-(8-环戊基-6-氟-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-乙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 128);

(wwwww) N-(2-{1-[4-(6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-乙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 129);

(xxxxx) N-(3-{1-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-丙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 130);

(yyyyy) N-(3-{1-[4-(8-环戊基-6-氟-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-丙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 131);

(zzzzz) N-(3-{1-[4-(6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-丙基)-N-羟基-乙酰胺(化合物 132);

(aaaaa) 2-(苯并呋喃-5-基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 133);

(bbbbb) 8-环戊基-2-(1H-吡啶-5-基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 134);

(ccccc) 2-(苯并[b]噻吩-5-基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 135);

(ddddd) 8-环戊基-2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 136);

(eeeeee) 2-(9H-吡啶-3-基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 137);

(ffffff) 8-环戊基-2-(1H-吡啶-5-基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 138);

(gggggg) 2-(2-乙酰基-苯并呋喃-5-基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 139);

(hhhhh) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 140), mp 227-229℃;

(iiiiii) 8-环戊基-2-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 141);

(jjjjjj) 2-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 142), mp 234-237℃;

(kkkkkk) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌啶-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 143);

(111111) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 144);

(mmmmmm) N-{1-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-基}-乙酰胺(化合物 145);

(nnnnnn) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 146), mp 237-240℃;

(oooooo) 8-环戊基-6-氟-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 147), mp 254-255℃;

(pppppp) 6-碘-8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 148);

(qqqqqq) 2-[3-氯-4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基]-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 149), mp>215℃(分解);

(rrrrrr) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(4-(2,2,2-三氟乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 150), mp 198-199℃;

(ssssss) 8-环戊基-2-(4-氟-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 151), mp 217-220℃;

(tttttt) 8-环戊基-5-甲基-2-苯基氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 152), mp 180-183℃;

(uuuuuu) 8-环戊基-2-(3,4-二氯苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 153), mp 225-230℃;

(vvvvvv) 8-异丙基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 154), mp>235℃(分解);

(wwwww) 8-异丙基-5-甲基-2-[4-(4-丙酰基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 155);

(xxxxxx) 8-环己基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 156);

(yyyyyy) 2-{4-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)-哌啶-1-基]-苯基氨基

基}-8-环己基-6-氟-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 157), mp 206-209℃;

(zzzzzz) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(2H-1,2,4-三唑-3-基硫基甲基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 158);

(aaaaaaa) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(2H-1,2,4-三唑-3-亚磺酰基甲基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 159);

(bbbbbbb) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(2H-1,2,4-三唑-3-磺酰基甲基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 160);

(ccccccc) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基甲基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 161);

(ddddddd) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(2H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 162);

(eeeeeee) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(2H-1,2,4-三唑-3-亚磺酰基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 163);

(fffffff) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(2H-1,2,4-三唑-3-磺酰基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 164);

(ggggggg) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 165);

(hhhhhhh) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3H-1,2,3-三唑-4-基硫基甲基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 166);

(iiiiiii) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[2-(3H-1,2,3-三唑-4-基硫基)-乙基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 167);

(jjjjjjj) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 168);

(kkkkkkk) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物

169);

(1111111) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2H-1, 2, 4-三唑-3-亚磺酰基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 170);

(mmmmmm) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2H-1, 2, 4-三唑-3-磺酰基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 171), mp 235-237°C;

(nnnnnn) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2H-四唑-5-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 172);

(ooooooo) 1-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-甲酸(1H-四唑-5-基)-酰胺(化合物 173);

(ppppppp) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3H-1, 2, 3-三唑-4-基硫基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 173);

(qqqqqqq) 3-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-N-(1H-四唑-5-基)-丙酰胺(化合物 174);

(rrrrrrr) 2-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯氧基]-N-(1H-四唑-5-基)-乙酰胺(化合物 175);

(sssssss) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(5-氧代-4, 5-二氢-1, 2, 4-噁二唑-3-基甲氧基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 176), mp>195°C(分解);

(ttttttt) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[2-(2H-1, 2, 4-三唑-3-亚磺酰基)-乙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 177);

(uuuuuuu) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[2-(2H-1, 2, 4-三唑-3-磺酰基)-乙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮

(化合物 178);

(vvvvvvvv) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[2-(3H-1, 2, 3-三唑-4-基硫基)-乙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 179);

(wwwwwww) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[2-(2H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)-乙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 180), mp 234-237°C;

(xxxxxxx) 8-环戊基-5-甲基-2-(4-{4-[2-(5-氧代-4, 5-二氢-1, 2, 4-噁二唑-3-基)-乙基]-哌啶-1-基}-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 181);

(yyyyyyy) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2-氧代-2, 3-二氢-1, 2, 3, 5-氧杂噻二唑-4-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 182);

(zzzzzzz) 8-环戊基-2-{4-[4-(2, 2-二氧代-2, 3-二氢-1, 2, 3, 5-氧杂噻二唑-4-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-5-甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 183);

(aaaaaaaa) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(1-氧代-2, 5-二氢-1H-1, 2, 3, 5-噻三唑-4-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 184);

(bbbbbbbb) 8-环戊基-2-{4-[4-(1, 1-二氧代-2, 5-二氢-1H-1, 2, 3, 5-噻三唑-4-基)-哌啶-1-基]-苯基氨基}-5-甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 185);

(ccccccc) N-{1-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7, 8-二氢-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌啶-4-羰基}-甲磺酰胺(化合物 186);

(ddddddd) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[3-(2H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 187);

(eeeeeee) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[3-(2H-1, 2, 4-三唑-3-亚磺

酰基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 188);

(ffffff) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[3-(2H-1,2,4-三唑-3-磺酰基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 189);

(gggggg) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[3-(3H-1,2,3-三唑-4-基硫基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 190);

(hhhhhhh) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-吡咯烷-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 191);

(iiiiiii) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-羟基丙基)哌啶-1-基]-苯基氨基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 192), mp 180-184°C;

(jjjjjj) 8-环戊基-5-丙基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 193);

(kkkkkk) 8-环戊基-5-乙基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 194);

(llllll) 8-(1-甲基乙基)-5-乙基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 195), mp>235°C(分解);

(mmmmmm) 8-(1-甲基乙基)-5-乙基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 196), mp>235°C(分解);

(nnnnnn) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 197), mp 225-226°C;

(oooooo) 8-环戊基-5-乙基-2-[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 198);

(pppppp) 8-环戊基-5-甲基-6-氟-2-[4-(4-乙酰基哌啶-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 199), mp 267-269

℃;

(qqqqqqqq) 8-环丙基-5-甲基-2-[4-(4-乙酰氨基哌啶-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 200), mp 221℃(分解);

(qqqqqqqr) 8-环丙基-5-甲基-6-氟-2-[4-(4-乙酰氨基哌啶-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 201), mp>250℃;

(rrrrrrrrr) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(高吡嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 202), mp 172℃(分解);

(sssssssss) 8-环戊基-5-甲基-6-氟-2-[4-(高吡嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(化合物 203), mp 192℃(泡沫);

(ttttttttt) 8-环戊基-5-甲基-6-氟-2-[4-(3,3-二甲基-4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 204), mp 200-204℃;

(uuuuuuuuu) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3,3-二甲基-4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 205), mp 192-196℃;

(vvvvvvvvv) 8-环戊基-5-甲基-6-氟-2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 206);

(wwwwwwwww) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(N-甲基乙酰氨基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 207), mp 185-187℃;

(xxxxxxxxx) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基氨基]苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 208), mp 122-126℃;

(yyyyyyyyy) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(3-氧代哌嗪-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 209), mp>235℃(分解);

(zzzzzzzzz) 8-环戊基-5-甲基-2-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 210), mp 156-157℃;

(aaaaaaaaa) 8-环戊基-5-甲基-2-(9H-吡啶-3-基氨基)-8H-吡啶

并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 211);

(bbbbbbbbb) 8-环戊基-5-甲基-2-(1H-吡唑-5-基)氨基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 212);

(ccccccccc) 8-环戊基-5-甲基-2-(2-乙酰基苯并咪唑-5-基)氨基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 213);

(ddddddddd) 8-环戊基-5-甲基-2-[(4-哌啶-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 214);

(eeeeeeeeeee) 8-环戊基-5-甲基-2-(2, 3-二甲基吡唑-5-基)氨基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 215);

(fffffffffff) 8-环戊基-5-异丙基-2-[4-(3, 5-甲基-4R-氨基甲基吡咯烷-1-基)苯基氨基]-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 216);

(gggggggggg) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]}苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 217), mp 171-173℃;

(hhhhhhhhh) 8-环戊基-5-甲基-2-{4-[4-(3-吗啉丙基)哌啶-1-基]苯基氨基}-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐(化合物 218), mp 178-181℃;

(iiiiiiiiiii) 8-环戊基-5-甲基-2-(苯并咪唑-5-基)氨基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 219);

(jjjjjjjjjj) 8-环戊基-5-甲基-2-(吡唑-5-基)氨基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 220); 和

(kkkkkkkkkk) 8-环戊基-5-甲基-2-(硫茛-5-基)氨基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 221);

8-环戊基-6-碘-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 225), mp 185-198℃(分解);

8-环戊基-2-{4-[1-(3, 5-二甲基-哌嗪-1-基)-甲酰基]-苯基氨基}-5-甲基-8H-吡啶并[2, 3-d]嘧啶-7-酮(化合物 226), mp 181℃(泡沫);

8-环戊基-2-[4-(3, 5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-三氟甲

基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 227), mp 200℃ (泡沫);

6-溴-8-环戊基-2-[4-(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 228), mp>200℃ (分解);

8-环戊基-2-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-6-碘-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 229), mp 225-226℃ (分解);

6-氯-8-环戊基-2-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 230), mp>250℃;

8-环戊基-5-甲基-2-[4-(1H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-苯基氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 231);

4-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-哌嗪-1-甲醛(化合物 232), mp 244-247℃;

8-环戊基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-5-三氟甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 233), mp>275℃ (分解);

8-(1-乙基-丙基)-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 234), mp>180℃ (分解);

[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苄基]-膦酸(化合物 235), mp>250℃;

6-氯-8-环戊基-5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 236), mp 188℃ (分解);

2-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-8-(1-乙基-丙基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 237), mp>185℃ (分解);

8-环戊基-2-[4-(2-羟基-乙基氨基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 238), mp 197-200℃;

3-[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基]-N,N-二乙基-丙酰胺(化合物 239), mp 138-140℃;

8-环戊基-6-氟-2-[4-(2-羟基-乙基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 240), mp 241-244℃;

8-环戊基-2-[4-(2-羟基-乙基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 241), mp 191-194℃;

4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苯甲酸(化合物 242);

8-环戊基-2-[4-(3,3-二甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 243), mp>150℃(分解);

[4-(8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苄基]-膦酸二乙酯(化合物 244), mp>250℃(泡沫);

8-环戊基-6-氟-2-[4-(2-甲氧基-乙基氨基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 245), mp 147-149℃;

(S)-2-氨基-3-[4-(8-环戊基-6-氟-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-苄基]-丙酸(化合物 246), mp 238℃(分解);

8-环戊基-2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基氨基]-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 247), mp 156-157℃;

8-环戊基-2-(4-异丙基氨基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 248), mp 216-220℃;

8-环戊基-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 249), mp 252-254℃;

8-环戊基-6-氟-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 250), mp 241-248℃;

8-环戊基-6-氟-2-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基氨基)-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 251), mp 240℃(分解)。

## 实施例 19

### 生物学试验

在常规用于测定对细胞周期蛋白依赖型激酶和其它丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的抑制作用的标准试验中对许多本发明的化合物进行了评估。试验按照如下描述进行:

测定 IC<sub>50</sub> 的 Cdk1 和 Cdk2 酶试验及动力学评估按照如下描述进行。使用 96 孔过滤板 (Millipore MADVN6550)。总体积为 0.1mL, 含有 20mM TRIS (pH 7.4), 50mM NaCl, 1mM 二硫苏糖醇, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 12mM 含有 0.25μCi [<sup>32</sup>P]ATP 的 ATP, 20ng 酶 (cdk2/细胞周期蛋白 E、cdk2/A 或 cdc2/细胞周期蛋白 B), 1μg 成视网膜细胞瘤蛋白和适宜的本发明化合物的稀释液。将除 ATP 外的所有成分加入到各孔中, 然后将平板置于平板混合器上 2 分钟。加入 [<sup>32</sup>P]ATP 引发反应, 然后将平板在 25℃ 保温 15 分钟。通过加入 0.1mL 20% TCA 终止反应。将平板保持在 4℃ 至少 1 小时以使底物沉淀。然后将各孔用 0.2mL 10% TCA 洗涤 5 次并用 β 平板计数器 (Wallac Inc., Gaithersburg. MD) 测定 <sup>32</sup>P 的掺入量。

测定 IC<sub>50</sub> 的 Cdk4 酶试验及动力学评估按照如下描述进行。使用 96 孔过滤板 (Millipore MADVN6550)。总体积为 0.1mL, 含有最终浓度为 20mM 的 TRIS (三[羟基甲基]氨基甲烷) (pH 7.4), 50mM NaCl, 1mM 二硫苏糖醇, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 25μM 含有 0.25μCi [<sup>32</sup>P]ATP 的 ATP, 20ng cdk4, 1μg 成视网膜细胞瘤蛋白和适宜的本发明化合物的稀释液。将除 ATP 外的所有成分加入到各孔中, 然后将平板置于平板混合器上 2 分钟。加入 [<sup>32</sup>P]ATP 引发反应, 然后将平板在 25℃ 保温 15 分钟。通过加入 0.1mL 20% 三氯乙酸 (TCA) 终止反应。将平板保持在 4℃ 至少 1 小时以使底物沉淀。然后将各孔用 0.2mL 10% TCA 洗涤 5 次并用 β 平板计数器 (Wallac Inc., Gaithersburg. MD) 测定 <sup>32</sup>P 的掺入量。

对于 PDGF 受体 (PDGFr) 和 FGF 受体 (FGFr) 酪氨酸激酶试验, 小鼠 PDGF-β 和人 FGF-1 (flg) 受体酪氨酸激酶的全长 cDNA 来自 J. Escobedo 并按照文献 (Escobedo 等, *J. Biol. Chem.*, 1988; 262: 1482-1487) 中的描述制备。设计 PCR 引物以扩增编码细胞内酪氨酸激酶结构域的 DNA 片段。将片段插入杆状病毒载体中, 用 AcMNPV DNA 共同转染, 然后分离重组的病毒。将 SF9 昆虫细胞用病毒感染以过度表达蛋白质, 然后将细胞溶解产物用于试验。

PDGFr 和 FGFr 酶试验在 96 孔板中进行 (100μL/保温/孔), 优化条

件以测定来自 $[\gamma^{32}\text{P}]\text{ATP}$ 的 $^{32}\text{P}$ 掺入到谷氨酸-酪氨酸共聚物底物中的量。概括地讲,向各孔中加入82.5 $\mu\text{L}$ 含有25mM HEPES (pH 7.0)、150mM NaCl、0.1% Triton X-100、0.2mM PMSF、0.2mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 、10mM  $\text{MnCl}_2$ 和750 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 聚(4:1)谷氨酸-酪氨酸的保温缓冲液,然后加入2.5 $\mu\text{L}$ 抑制剂和5 $\mu\text{L}$ 酶溶胞产物(7.5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  FGFR 或 6.0 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  PDGFR)以引发反应。于25 $^\circ\text{C}$ 保温10分钟后,向各孔中加入10mL  $[\gamma^{32}\text{P}]\text{ATP}$  (0.4 $\mu\text{Ci}$  + 50 $\mu\text{M}$  ATP),然后将样品于25 $^\circ\text{C}$ 继续保温10分钟。通过加入100 $\mu\text{L}$ 含有20mM 焦磷酸钠的30%三氯乙酸(TCA)终止反应并将物质沉淀在玻璃纤维垫(Wallac)上。将滤纸用含有100mM 焦磷酸钠的15% TCA洗涤3次,然后在Wallac 1250 Betaplate 计数器中计数残留在滤纸上的放射性。将样品单独与缓冲液一起(不含酶)保温后残留在滤纸上的放射性定义为非特异性活性。将总活性减去非特异性活性定义为特异性酶活性(酶加缓冲液)。根据抑制曲线确定抑制特异性活性达50%的化合物浓度( $\text{IC}_{50}$ )。

c-*Src* 蛋白激酶试验按照如下描述进行。用抗 c-*Src* N-末端氨基酸(氨基酸 2-17)的抗肽单克隆抗体从杆状病毒感染的昆虫细胞溶解产物中纯化 c-*Src* 激酶。向含有150mM NaCl, 50mM Tris (pH 7.5), 1mM DTT, 1% NP-40, 2mM EGTA, 1mM 钒酸钠, 1mM PMSF, 亮抑蛋白酶肽、胃蛋白酶抑制剂和抑肽酶各1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的昆虫细胞溶解缓冲液的悬浮液中加入与0.65 $\mu\text{m}$ 胶乳珠共价连接的抗体。将含有 c-*Src* 蛋白的昆虫细胞溶解产物与这些小珠一起于4 $^\circ\text{C}$ 旋转保温3至4小时。在溶解产物保温结束时,将小珠用溶解缓冲液冲洗3次,重新悬浮在含有10%甘油的溶解缓冲液中然后冷冻。将这些胶乳珠解冻,用试验缓冲液(40mM Tris (pH 7.5), 5mM  $\text{MgCl}_2$ )冲洗3次,然后悬浮在相同的缓冲液中。向具有0.65 $\mu\text{m}$ 偏二卤乙烯(polyvinylidene)膜底层的 Millipore 96 孔板中加入反应成分: 10 $\mu\text{L}$  c-*Src* 珠、10 $\mu\text{L}$  2.5mg/mL 聚 GluTyr 底物、5 $\mu\text{M}$  含有0.2 $\mu\text{Ci}$   $[\gamma^{32}\text{P}]\text{ATP}$  的 ATP、5 $\mu\text{L}$  含有抑制剂或作为溶剂对照的 DMSO 以及使最终体积达到125 $\mu\text{L}$ 的缓冲液。通过加入 ATP 在室温下开始反应,10分钟后,加入125 $\mu\text{L}$  30% TCA、0.1M 焦磷酸钠在冰上

5分钟终止反应。然后将平板过滤并将各孔用2 × 250mL 15% TCA、0.1M 焦磷酸盐洗涤。然后将滤纸打孔，在液体闪烁计数器上计数，并测定与已知抑制剂如 erbstatin 相比的抑制活性数据。该方法还记载于 Thompson 等, *J. Med. Chem.*, 1994; 37: 598-609 中。

在表 1 中列出了许多代表性的本发明化合物在上述试验中的结果。在人肝脏微粒体 (HLM) 中评估了代表性的化合物的代谢稳定性，并在表 1 中给出了在加入到 HLM 匀浆 (homogluate) 中后一半的母体化合物消失所需要的时间 ( $T_{1/2}$ ，用分钟表示)。

表 1  
(3 页中第 1 页)

| 化合物号 | MP<br>°C   | CYCKIB<br>IC50<br>μM | CYCK2A<br>IC50<br>μM | CYCK2E<br>IC50<br>μM | CYCK4<br>IC50<br>μM | FGF<br>IC50<br>μM | CSRC<br>IC50<br>μM | T <sub>1/2</sub><br>HLM<br>分钟 |
|------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|-------------------|--------------------|-------------------------------|
|      |            |                      |                      |                      |                     |                   |                    |                               |
| 1    | >215 (dec) | >5                   | >5                   | >5                   | 0.007               | 1.077             | NA                 | 83                            |
| 2    | >235 (dec) | >5                   | >5                   | >5                   | 0.265               | NA                | NA                 | NA                            |
| 7    | 235-237    | >1.5                 | >1.7                 | >5                   | NA                  | NA                | NA                 | 6                             |
| 12   | >195 (dec) | >5                   | >1.7                 | >5                   | 0.064               | NA                | NA                 | 43                            |
| 16   | 234-237    | >5                   | >5                   | >5                   | 0.028               | NA                | NA                 | 67                            |
| 45   | 227-229    | 1.12                 | 5.38                 | >5                   | NA                  | 36.7              | NA                 | NA                            |
| 57   | >80 (dec)  | >5                   | >5                   | >5                   | 0.151               | NA                | 6.08               | NA                            |
| 58   | >230       | >5                   | >5                   | >5                   | 0.154               | 35.7              | NA                 | 80                            |
| 73   | >215 (dec) | >1.7                 | >1.7                 | >5                   | 0.061               | >5                | NA                 | 8                             |
| 79   | >160 (dec) | >5                   | >5                   | >5                   | 0.975               | NA                | 34                 | NA                            |
| 82   | >215 (dec) | >1.7                 | >1.7                 | >5                   | 0.061               | >5                | NA                 | NA                            |
| 100  | 156-159    | >5                   | >5                   | >5                   | 0.018               | 5.44              | 1.2468             | NA                            |
| 106  | 211-213    | >5                   | >5                   | >5                   | 0.040               | 1.96              | NA                 | NA                            |
| 109  | >185 (dec) | >5                   | 13                   | >5                   | 0.03                | 1.15              | NA                 | 61                            |
| 147  | 254-255    | >5                   | >5                   | >5                   | 0.005               | NA                | NA                 | 73                            |
| 148  | >200       | 2.615                | 0.439                | 0.95                 | 0.295               | NA                | NA                 | NA                            |
| 150  | 198-199    | >5                   | >5                   | >5                   | 2.45                | NA                | >50                | 11                            |
| 151  | 217-220    | >1.7                 | 6.98                 | 39                   | 2.15                | NA                | >50                | 4                             |
| 152  | 180-183    | >1.7                 | 4.91                 | >5                   | >5                  | NA                | >50                | 24                            |
| 153  | 225-230    | >1.7                 | >5                   | >5                   | 21.5                | NA                | >50                | 11                            |
| 157  | 206-209    | >40                  | >40                  | NA                   | 0.114               | >50               | >50                | NA                            |
| 192  | 180-184    | >5                   | >5                   | >5                   | NA                  | NA                | NA                 | NA                            |

NA = 未得到数据。

表 1  
(3 页中第 2 页)

| 化合物号 | MP<br>℃       | CYCK1B     |            | CYCK2A     |            | CYCK2E     |            | CYCK4      |            | FGF        |            | CSRC       |            | T <sub>1/2</sub><br>HLM<br>分钟 |
|------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------------------------|
|      |               | IC50<br>μM | IC50<br>μM | IC50<br>μM | IC50<br>μM | IC50<br>μM | IC50<br>μM | IC50<br>μM | IC50<br>μM | IC50<br>μM | IC50<br>μM | IC50<br>μM | IC50<br>μM |                               |
| 193  |               | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.655      |            |            |            |            |            |                               |
| 196  | >235 (dec)    | 1.64       | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | 2.8        |            |            |            |            |            |                               |
| 197  | 225-226       | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.26       |            |            |            |            |            |                               |
| 198  | 261-263       | >5         | 13.5       | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.103      | 43.6       |            |            |            |            |                               |
| 199  | 267-269       | >5         | 44.8       | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.141      | 16.5       |            |            |            |            |                               |
| 200  | 221 (dec)     | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.285      | 19.3       |            |            |            |            |                               |
| 201  | >250          | >5         | 6.94       | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.175      |            |            |            |            |            |                               |
| 202  | 172 (dec)     | >5         | 9.305      | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.052      |            |            |            |            |            |                               |
| 203  | 192           | 24.5       | 17.565     | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.085      |            |            |            |            |            |                               |
| 204  | 200-204       | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.31       |            |            |            |            |            |                               |
| 205  | 192-196       | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.37       |            |            |            |            |            |                               |
| 206  |               | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.042      |            |            |            |            |            |                               |
| 207  | 185-187       | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.480      |            |            |            |            |            |                               |
| 208  | 122-126       | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.450      |            |            |            |            |            |                               |
| 216  | >130 (dec)    | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         |            | >5         | 10.2       |            |            |            |                               |
| 217  | 171-173       | 8.12       | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.035      |            |            |            |            |            |                               |
| 218  | 178-181       | >5         | 2.9        | >5         | >5         | >5         | >5         | 0.46       | 18.75      |            |            |            |            |                               |
| 222  |               | >5         | 0.4425     | >5         | >5         | >5         | >5         | 1.35       |            |            |            |            |            |                               |
| 225  | 185-198 (dec) | 1.865      | 0.4425     | 0.365      | 0.365      | 0.005      | 0.005      | 0.005      |            |            |            |            |            |                               |
| 226  | 181           | >5         | 2.85       | 3.65       | 3.65       | 0.17       | 0.17       | 0.17       |            |            |            |            |            |                               |
| 227  | 200           | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         | >5         |            |            |            |            |            |                               |
| 228  | >200 (dec)    | >5         | 1.33       | 2.05       | 2.05       | 0.02       | 0.02       | 0.02       |            |            |            |            |            |                               |

NA = 未得到数据。

表 1  
(3 页中的第 3 页)

| 化合物号 | MP<br>°C      | CYCK1B     |      | CYCK2A     |       | CYCK2E     |    | CYCK4      |        | FGF        |    | CSRC       |    | T <sub>1/2</sub><br>HLM<br>分钟 |
|------|---------------|------------|------|------------|-------|------------|----|------------|--------|------------|----|------------|----|-------------------------------|
|      |               | IC50<br>μM | μM   | IC50<br>μM | μM    | IC50<br>μM | μM | IC50<br>μM | μM     | IC50<br>μM | μM | IC50<br>μM | μM |                               |
| 229  | 225-226 (dec) |            | 1.74 | 0.5465     | 0.725 |            |    |            | 0.015  |            |    |            |    |                               |
| 232  | 244-247       | >5         | >5   | 6.31       | >5    | >5         |    |            | 0.1605 |            |    |            |    |                               |
| 236  | 188 (dec)     |            | 5.39 | 1.625      | 1.5   |            |    |            | 0.0155 |            |    |            |    |                               |
| 238  | 197-200       | >5         | >5   | >5         | >5    | >5         |    |            | 0.225  |            |    |            |    |                               |
| 241  | 191-194       | >5         | >5   | >5         | 3.4   |            |    |            | 0.423  |            |    |            |    |                               |
| 245  | 147-149       | >5         | >5   | >5         | >5    | >5         |    |            | 0.375  |            |    |            |    |                               |
| 246  | 238 (dec)     | >5         | >5   | 19.4       | >5    | >5         |    |            | 1.05   |            |    |            |    |                               |
| 250  | 246-248       | >5         | >5   | >5         | >5    | >5         |    |            | >5     |            |    |            |    |                               |
| 251  | >240 (dec)    | >5         | >5   | 6.52       | 4.7   |            |    |            | 0.27   |            |    |            |    |                               |

NA = 未得到数据。

在表 2 中列出了优选的 5-甲基吡啶并嘧啶-7-酮化合物例如 8-环戊基-5-甲基-2-[(4-哌嗪基苯基)-氨基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(化合物 1)的各种性质,包括 IC<sub>50</sub>、稳定性和清除收率。

表 2

| 化合物 | 5-Me | IC <sub>50</sub> (μM) |                       |                       |       |       |       | 在 HLM<br>中的 T <sub>1/2</sub><br>(分钟) | 清除率<br>(mL/分钟<br>/kg) |
|-----|------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------|-------|-------|--------------------------------------|-----------------------|
|     |      | Cdk1/细<br>胞周期<br>蛋白 B | Cdk2/细<br>胞周期<br>蛋白 A | Cdk2/细<br>胞周期<br>蛋白 E | Cdk4  | FGFr  | c-Src |                                      |                       |
| 1   | 有    | >5                    | >5                    | >5                    | 0.007 | 1.077 |       | 83                                   | 25.5 (n=2)            |
| 57  | 有    | >5                    | >5                    | >5                    | 0.151 |       | 6.08  |                                      |                       |
| 73  | 有    | >1.7                  | >1.7                  | >5                    | 0.061 | >5    |       | 80                                   |                       |
| 79  | 有    | >5                    | >5                    | >5                    | 0.975 | NA    | 34    | 8                                    |                       |
| 152 | 有    | >1.7                  | 4.91                  | >5                    | 2.15  | NA    | >50   | 4                                    |                       |

从表 2 所列的结果可以看出,化合物 1 和其它本发明的化合物可以特异性的抑制 Cdk4,对 Cdk1 和 Cdk2 的作用相对较小。此外,与现有技术的化合物相比,化合物 1 相对更为稳定,以较慢的速率清除。这些结果表明,5 位的甲基使吡啶并嘧啶具有了独特的性质,是优选的实施方案。

### 制剂实施例

如上所述,通常可以用常用的赋形剂、稀释剂和载体将本发明的化合物配制成适于向哺乳动物给药的组合物。以下实施例举例说明了在本发明的实施方案中所提供的典型的组合物,

## 实施例 20

### 片剂制剂

| 成分          | 量      |
|-------------|--------|
| 化合物 12      | 50 mg  |
| 乳糖          | 80 mg  |
| 玉米淀粉(用于混合的) | 10 mg  |
| 玉米淀粉(用于成糊的) | 8 mg   |
| 硬脂酸镁(1%)    | 2 mg   |
|             | 150 mg |

将化合物 12 与乳糖和玉米淀粉(用于混合的)混合形成均匀的粉末。将玉米淀粉(用于成糊的)悬浮在 6ml 水中然后在搅拌下加热形成糊。将形成的糊加入到混合的粉末中,然后将混合物制粒。将湿的颗粒通过 8 号硬筛然后于 50℃ 干燥。将混合物用 1%硬脂酸镁润滑然后压制成片剂。将片剂以每天 1 至 4 次的量向患者给药以预防和治疗动脉粥样硬化。

## 实施例 21

### 胃肠外制剂

向 700ml 丙二醇和 200ml 注射用水的溶液中加入 20.0g 化合物 38。将混合物搅拌并用盐酸将 pH 调至 5.5。用注射用水将体积调至 1000ml。将溶液灭菌,填充到 5.0ml 的安瓿中,每瓶含 2.0ml (40mg 化合物 38),然后在氮气气氛下密封。将该溶液向患有癌症和需要治疗的患者注射给药。

现已完整、清楚、简明、准确地描述了本发明及其制备和使用的方式和方法,从而使本领域的任何技术人员均可以制备和应用本发明。应当理解,以上描述了本发明优选的实施方案,可以对其进行改变而不背离权利要求书中所定义的本发明的精神或范围。为了特别指出和明确声明本发明的主题,用如下权利要求书结束本说明书。