



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113646307 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 12

(21) 申请号 202080026915.3

(22) 申请日 2020.02.17

(30) 优先权数据

10-2019-0018704 2019.02.18 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.09.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2020/002213 2020.02.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/171499 KO 2020.08.27

(71) 申请人 韩国科学技术研究院

地址 韩国首尔

(72) 发明人 沈台辅 许祐荣 宋致满

桑迪普·森古普塔 朴赞善

崔丞惠 赵汉娜 慎忍宰

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 张福誉 张珊珊

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书10页 说明书50页

(54) 发明名称

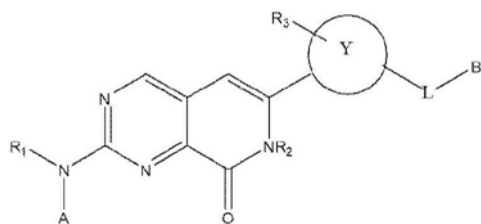
具有蛋白激酶抑制活性的新的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物和包含所述衍生物的用于预防、减轻或治疗癌症的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及：对癌细胞表现出优异抗增殖作用的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐、其水合物，或其立体异构体；其制备方法；包含前述作为活性成分的用于预防、减轻或治疗癌症转移和增殖性疾病的药物组合物；以及用于癌细胞的抗癌组合物，其中所述化合物表现出优异的癌细胞抑制活性和抗增殖作用，从而可用于抑制癌细胞，以及另外地，可用于预防癌症转移和增殖性疾病，以及可用于癌症治疗。

1. 化合物, 其选自由下式1表示的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐、其水合物, 及其立体异构体:

[式1]



其中:

B是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 环基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、 C_3 - C_{10} 杂环基或 $-C(O)-(C_1-C_{13})$ 烷基);

A是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 环基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、 C_3 - C_{10} 杂环基或 $-C(O)-(C_1-C_{13})$ 烷基), 或者A与 R_1 所连接的氮原子一起形成4至7元饱和、不饱和或芳香族环, 其可任选地包含N、O、S、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 和 SO_2 中的至少一种, 并且可任选地被 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代;

R_1 是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_3 - C_{10} 环基或 C_3 - C_{10} 杂环基, 或者 R_1 与A所连接的氮原子一起形成4至7元饱和、不饱和或芳香族环, 其可任选地包含N、O、S、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 和 SO_2 中的至少一种并且可任选地被 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代;

R_2 和 R_3 各自是氢、羟基、卤素基团、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基或 C_3 - C_{10} 杂环基;

Y是 C_6 - C_{10} 芳基, 或包含选自氮(N)、氧(O)和硫(S)原子的1至4个杂原子的5至9元杂芳基;

L选自 $-NR_4-$ 、 $-NR_4CH_2-$ 、 $-NR_4C(O)-$ 、 $-C(O)NR_4-$ 、 $-NR_4C(O)NR_4-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR_4S(O)_2-$ 和 $-S(O)_2NR_4-$;

R_4 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

所述 C_1 - C_6 烷基、所述 C_1 - C_{13} 烷基或所述 C_3 - C_{10} 环基包含选自以下的至少一种取代基: 氢、羟基、卤素基团、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基($-NR_5R_6$)、硝基($-N(O)_2$)、酰胺基($-(C=O)NR_5R_6$)、羧酸基($-C(O)OH$)、腈基($-CN$)、脒基($-NR_5(C=O)NR_6-$)、磺胺基($-NHS(O)_2-$)、硫醚基团($-S-$)、砜基($-S(O)_2-$)、磷酰基($-P(O)R_5R_6$)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基;

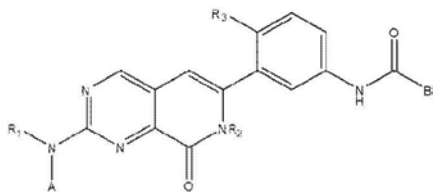
所述 C_6 - C_{10} 芳基、所述 C_3 - C_{10} 杂芳基或所述 C_3 - C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种取代基: 氢、羟基、卤素基团、羰基($-(C=O)R_5R_6$)、未被取代或者被卤素或 C_3 - C_{10} 杂环基取代的 C_1 - C_3 烷基、未被取代或者被卤素或 C_3 - C_{10} 杂环基取代的 C_1 - C_3 烷氧基、 C_6 - C_{10} 苯氧基、氨基($-NR_5R_6$)、硝基($-N(O)_2$)、酰胺基($-(C=O)NR_5R_6$)、羧酸基($-C(O)OH$)、腈基($-CN$)、脒基($-NR_5(C=O)NR_6-$)、磺胺基($-NHS(O)_2-$)、硫醚基团($-S-$)、砜基($-S(O)_2-$)、磷酰基($-P(O)R_5R_6$)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基;

R_5 和 R_6 包含选自以下的至少一种: 氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基; 并且

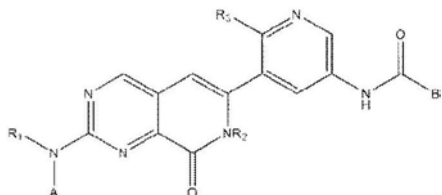
所述 C_3 - C_{10} 杂芳基和所述 C_3 - C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种杂原子: N、O和S。

2. 权利要求1所述的化合物,其中所述由式1表示的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物是由下式2至9表示的化合物中的任一种:

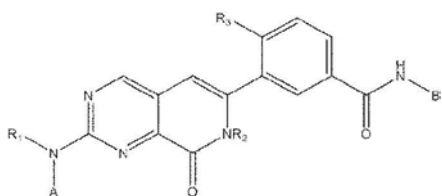
[式2]



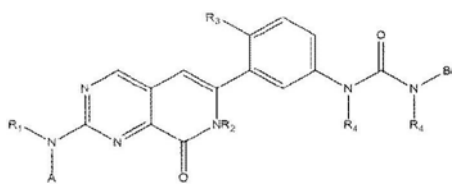
[式3]



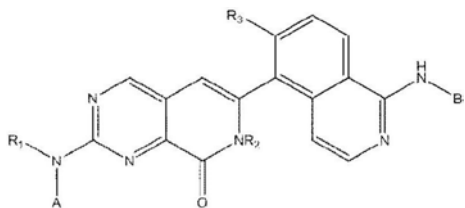
[式4]



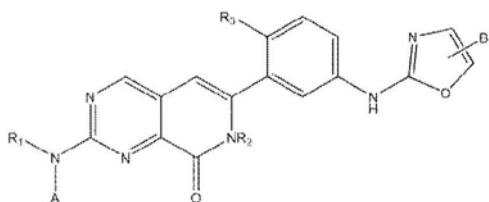
[式5]



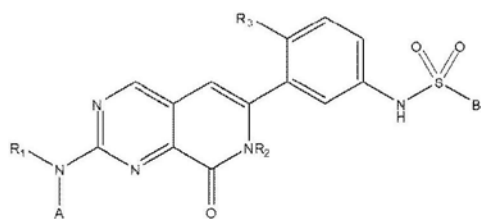
[式6]



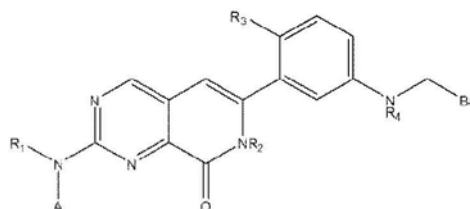
[式7]



[式8]



[式9]



其中：

B是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 环基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、 C_3 - C_{10} 杂环基或 $-C(O)-(C_1-C_{13})$ 烷基)；

A是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 环基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、 C_3 - C_{10} 杂环基或 $-C(O)-(C_1-C_{13})$ 烷基)，或者A与 R_1 所连接的氮原子一起形成4至7元饱和、不饱和或芳香族环，其可任选地包含N、O、S、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 和 SO_2 中的至少一种，并且可任选地被 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代；

R_1 是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_3 - C_{10} 环基或 C_3 - C_{10} 杂环基，或者 R_1 与A所连接的氮原子一起形成4至7元饱和、不饱和或芳香族环，其可任选地包含N、O、S、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 和 SO_2 中的至少一种并且可任选地被 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代；

R_2 和 R_3 各自是氢、羟基、卤素基团、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基或 C_3 - C_{10} 杂环基；

R_4 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

所述 C_1 - C_6 烷基、所述 C_1 - C_{13} 烷基或所述 C_3 - C_{10} 环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基($-NR_5R_6$)、硝基($-N(O)_2$)、酰胺基($-(C=O)NR_5R_6$)、羧酸基($-C(O)OH$)、腈基($-CN$)、脲基($-NR_5(C=O)NR_6-$)、磺胺基($-NHS(O)_2-$)、硫醚基团($-S-$)、砜基($-S(O)_2-$)、膦酰基($-P(O)R_5R_6$)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基；

所述 C_6 - C_{10} 芳基、所述 C_3 - C_{10} 杂芳基或所述 C_3 - C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、羰基($-(C=O)R_5R_6$)、未被取代或者被卤素或 C_3 - C_{10} 杂环基取代的 C_1 - C_3 烷基、未被取代或者被卤素或 C_3 - C_{10} 杂环基取代的 C_1 - C_3 烷氧基、 C_6 - C_{10} 苯氧基、氨基($-NR_5R_6$)、硝基($-N(O)_2$)、酰胺基($-(C=O)NR_5R_6$)、羧酸基($-C(O)OH$)、腈基($-CN$)、脲基($-NR_5(C=O)NR_6-$)、磺胺基($-NHS(O)_2-$)、硫醚基团($-S-$)、砜基($-S(O)_2-$)、膦酰基($-P(O)R_5R_6$)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基；

R_5 和 R_6 包含选自以下的至少一种：氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基；并且

所述 C_3 - C_{10} 杂芳基和所述 C_3 - C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种杂原子：N、O和S。

3. 权利要求2所述的化合物，其中：

B是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 环基或 C_3 - C_{10} 杂芳基；

A是氢、 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 环基或 C_3-C_{10} 杂芳基,或者A与 R_1 所连接的氮原子一起形成4至7元饱和或不饱和环,其包含N、O、S、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHS(O)_2$ 和 SO_2 中的至少一种并且可任选地被 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代;

R_1 是氢或 C_1-C_{13} 烷基,或者 R_1 与A所连接的氮原子一起形成4至7元饱和或不饱和环,其包含N、O、S、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHS(O)_2$ 和 SO_2 中的至少一种并且可任选地被 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代;

R_2 和 R_3 各自是氢、卤素基团、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烯基;

所述 C_1-C_6 烷基、所述 C_1-C_{13} 烷基或所述 C_3-C_{10} 环基包含选自以下的至少一种取代基:氢、羟基、卤素基团、 C_1-C_{13} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、酰胺基($-(C=O)NR_5R_6$)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基;

所述 C_1-C_6 烷基、所述 C_1-C_{13} 烷基或所述 C_3-C_{10} 环基包含选自以下的至少一种取代基:氢、羟基、卤素基团、 C_1-C_{13} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基($-NR_5R_6$)、硝基($-N(O)_2$)、酰胺基($-(C=O)NR_5R_6$)、羧酸基($-C(O)OH$)、腈基($-CN$)、脲基($-NR_5(C=O)NR_6-$)、磺胺基($-NHS(O)_2-$)、硫醚基团($-S-$)、砜基($-S(O)_2-$)、膦酰基($-P(O)R_5R_6$)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基;

所述 C_6-C_{10} 芳基、所述 C_3-C_{10} 杂芳基或所述 C_3-C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种取代基:氢、羟基、卤素基团、羰基($-(C=O)R_5R_6$)、未被取代或者被卤素或 C_3-C_{10} 杂环基取代的 C_1-C_3 烷基、未被取代或者被卤素或 C_3-C_{10} 杂环基取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_6-C_{10} 苯氧基、氨基($-NR_5R_6$)、硝基($-N(O)_2$)、酰胺基($-(C=O)NR_5R_6$)、羧酸基($-C(O)OH$)、腈基($-CN$)、脲基($-NR_5(C=O)NR_6-$)、磺胺基($-NHS(O)_2-$)、硫醚基团($-S-$)、砜基($-S(O)_2-$)、膦酰基($-P(O)R_5R_6$)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基;

R_5 和 R_6 包含选自以下的至少一种:氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基;并且

所述 C_3-C_{10} 杂芳基和所述 C_3-C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种杂原子:N、O和S。

4. 权利要求2所述的化合物,其中:

B是 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 环基或 C_3-C_{10} 杂芳基;

A是氢、 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 环基或 C_3-C_{10} 杂芳基,或者A与 R_1 所连接的氮原子一起形成4至7元饱和或不饱和环,其包含N、O、S、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHS(O)_2$ 和 SO_2 中的至少一种;

R_1 是氢、 C_1-C_{13} 烷基或 C_3-C_{10} 环基,或者 R_1 与A所连接的氮原子一起形成4至7元饱和或不饱和环,其包含N、O、S、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHS(O)_2$ 和 SO_2 中的至少一种;

R_2 是氢、卤素基团、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烯基;

R_3 是 C_1-C_6 烷基;

R_4 是氢或 C_1-C_6 烷基;

所述 C_1-C_6 烷基、所述 C_1-C_{13} 烷基或所述 C_3-C_{10} 环基包含选自以下的至少一种取代基:氢、羟基、卤素基团、 C_1-C_{13} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基($-NR_5R_6$)、硝基($-N(O)_2$)、酰胺基($-(C=O)NR_5R_6$)、羧酸基($-C(O)OH$)、腈基($-CN$)、脲基($-NR_5(C=O)NR_6-$)、磺胺基($-NHS(O)_2-$)、硫醚基团($-S-$)、砜基($-S(O)_2-$)、膦酰基($-P(O)R_5R_6$)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基;

所述 C_6-C_{10} 芳基、所述 C_3-C_{10} 杂芳基或所述 C_3-C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、羰基($-(C=O)R_5R_6$)、未被取代或者被卤素或 C_3-C_{10} 杂环基取代的 C_1-C_3 烷基、未被取代或者被卤素或 C_3-C_{10} 杂环基取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_6-C_{10} 苯氧基、氨基($-NR_5R_6$)、硝基($-N(O)_2$)、酰胺基($-(C=O)NR_5R_6$)、羧酸基($-C(O)OH$)、腈基($-CN$)、脒基($-NR_5(C=O)NR_6$)、磺胺基($-NHS(O)_2$)、硫醚基团($-S-$)、砷基($-S(O)_2$)、膦酰基($-P(O)R_5R_6$)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基；

R_5 和 R_6 包含选自以下的至少一种：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基；并且

所述 C_3-C_{10} 杂芳基和所述 C_3-C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种杂原子：N、O和S。

5. 权利要求2所述的化合物，其中：

B是 C_1-C_6 烷基、经取代或未经取代的苯基、经取代或未经取代的己烷、经取代或未经取代的呋喃、经取代或未经取代的噻吩、经取代或未经取代的吡啶、经取代或未经取代的苯并呋喃、经取代或未经取代的苯、经取代或未经取代的萘、经取代或未经取代的蒽，或者经取代或未经取代的菲；

A是氢、经取代或未经取代的哒嗪、经取代或未经取代的吡嗪；经取代或未经取代的咪唑、经取代或未经取代的吡唑、经取代或未经取代的呋喃、经取代或未经取代的噻啶、经取代或未经取代的吡咯、经取代或未经取代的吡啶、经取代或未经取代的环丙烷、经取代或未经取代的环丁烷、经取代或未经取代的乙烷、经取代或未经取代的丁烷，或者经取代或未经取代的戊烷，或者A与 R_1 所连接的氮原子一起形成经取代或未经取代的吗啉代基团；

R_1 是氢，或者 R_1 与A所连接的氮原子一起形成经取代或未经取代的吗啉代基团；

R_2 是氢或者经取代或未经取代的 C_1-C_3 烷基；

R_3 是氢或 C_1-C_3 烷基；并且

R_4 是氢或 C_1-C_6 烷基。

6. 权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是选自以下化合物No.1至55的任一种：

(化合物No.1)

N-(3-(2-(环丙基氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

(化合物No.2)

N-(3-(2-((2-羟乙基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

(化合物No.3)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(甲基氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

(化合物No.4)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶)-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

(化合物No.5)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

(化合物No.6)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((2-吗啉代乙基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.7)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-((2-(噻唑-2-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.8)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-((2-(噻吩-2-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.9)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((2-(4-硝基苯氧基)乙基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.10)

N-(3-(2-((4-甲氧基苄基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.11)

N-(3-(2-((2-((呋喃-2-基甲基)硫代)乙基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.12)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-吗啉代-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.13)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.14)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-(苯基氨基)-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.15)

N,N-二甲基-4-((7-甲基-6-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰胺基)苯基)-8-氧代-7,8-二氢嘧啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯甲酰胺;

(化合物No.16)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.17)

N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.18)

N-(3-(2-((3-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.19)

N-(3-(2-((4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.20)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.21)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.22)

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉代苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.23)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.24)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯甲酰胺;

(化合物No.25)

5-甲基-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)烟酰胺;

(化合物No.26)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)噻吩-3-甲酰胺;

(化合物No.27)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

(化合物No.28)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-萘甲酰胺;

(化合物No.29)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧基-6-甲酰胺;

(化合物No.30)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺;

(化合物No.31)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)乙酰胺;

(化合物No.32)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺;

(化合物No.33)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)丙酰胺;

(化合物No.34)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-吗啉代苯甲酰胺;

(化合物No.35)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.36)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.37)

3-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.38)

3-(4-羟基哌啶-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基哌啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.39)

4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.40)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.41)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(吗啉代甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.42)

4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.43)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)甲磺酰胺;

(化合物No.44)

N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-硝基苯磺酰胺;

(化合物No.45)

3-溴-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基嘧啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯磺酰胺;

(化合物No.46)

4-氟-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯磺酰胺;

(化合物No.47)

1-环己基-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲;

(化合物No.48)

1-(2,3-二氯苯基)-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲;

(化合物No.49)

1-(2-甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲;

(化合物No.50)

6-(5-(乙基氨基)-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]吡啶-8(7H)-酮;

(化合物No.51)

6-(5-((4-氟苄基)氨基)-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮;

(化合物No.52)

6-(5-((5-溴呋喃-2-基)甲基)氨基)-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮;

(化合物No.53)

N-(3-(2-(环丙基氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(化合物No.54)

N-(4-甲基-3-(2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;以及

(化合物No.55)

N-(3-(2-氨基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

7. 权利要求1所述的化合物,其中所述可药用盐是选自以下的无机酸或有机酸的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、苦杏仁酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羧基马来酸、苯甲酸、羧基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸和甲苯磺酸。

8. 用于预防、减轻或治疗癌症的药物组合物,其包含权利要求1至7中任一项所述的化合物作为活性成分。

9. 权利要求8所述的药物组合物,其中所述癌症由NRAS突变引起。
10. 权利要求8所述的药物组合物,其应用于具有NRAS突变的患者。
11. 权利要求8所述的药物组合物,其中所述癌症是选自以下的至少一种:黑素瘤、结直肠癌、甲状腺癌和血液癌症。
12. 权利要求8所述的药物组合物,其中所述癌症是急性髓性白血病(AML)。
13. 权利要求8所述的药物组合物,其施用于具有NRAS G12D的患者。

具有蛋白激酶抑制活性的新的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物和包含所述衍生物的用于预防、减轻或治疗癌症的药物组合物

技术领域

[0001] 本公开内容涉及选自以下的化合物：具有蛋白激酶抑制活性的新的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物、其可药用盐、其水合物、及其立体异构体，用于产生所述化合物的方法，以及包含所述化合物的用于预防、减轻或治疗癌症的药物组合物。

背景技术

[0002] 蛋白激酶是催化磷酸化反应的酶，所述磷酸化反应将 γ -磷酸基团从ATP转移至蛋白质上的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸的羟基。它们参与细胞代谢、基因表达、细胞生长、分化和细胞分裂，以及在细胞信号传导中发挥重要作用。

[0003] 蛋白激酶占真核基因组的约2%，并且人基因组中存在约518种蛋白激酶。蛋白激酶分类为使酪氨酸磷酸化的酪氨酸蛋白激酶以及使丝氨酸和苏氨酸磷酸化的丝氨酸/苏氨酸激酶。其中，超过约90种激酶是酪氨酸激酶，并且分为受体酪氨酸激酶(타이로신 키나아제, RTK)和非受体酪氨酸激酶(비수용체 타이로신 키나아제, NRTK)。受体酪氨酸激酶是具有能够在细胞表面上接收生长因子的结构域，以及具有使酪氨酸残基能够在细胞质中磷酸化的活性位点的膜蛋白质。非受体酪氨酸激酶是存在于细胞核和细胞质中的单一酪氨酸激酶结构域，并且即使它们不是受体，也会通过接收信号使酪氨酸残基磷酸化。

[0004] 蛋白激酶是分子开关，并且其在细胞中的活性与非活性状态之间的转换应该被平稳地调节。当它们被异常调节时，它们过度激活过度的胞内信号传导，导致不受控的细胞分裂和增殖。另外，基因突变、扩增和过表达对蛋白激酶的异常激活与多种肿瘤的发生和进展相关，并因此在癌细胞的生长和转移中发挥决定性作用。异常调节的蛋白激酶的一些典型实例包括EGFR、VEGFR、PDGFRB、c-KIT、ABL1、SRC、BRAF、FGFR、BTK、SYK、ALK、MET、CDK、MFK、mTOR、JAK、LCK、PLK、RSK、LYN、FMS、TIE2、RET、AKT、MAP、FAK、DDR、FLT3和FES。特别地，由于受体酪氨酸激酶主要参与细胞生长的外部信号传导途径和内部响应的信号传导途径，其抑制也可导致癌细胞生长抑制和死亡。

[0005] 由于这些特征，对激酶活性的抑制作为用于开发抗癌药物的主要靶标而吸引了关注，并且已经积极地进行了针对开发靶向多种激酶的低分子量有机化合物的研究。

[0006] 激酶抑制剂的一些实例包括：作为Bcr-Abl和PDGFR酪氨酸激酶抑制剂的 **Gleevec[®]** (伊马替尼(imatinib), Novartis)；作为Her-2抗体的 **Herceptin[®]** (曲妥珠单抗(trastuzumab), Genentech)；作为EGFR抑制剂的 **Iressa[®]** (吉非替尼(gefitinib), AstraZeneca)；作为Raf、VEGFR、KIT、RET、PDGFR-B和FLT-3的抑制剂的 **Nexavar[®]** (索拉非尼(sorafenib), Bayer)；作为BRAF抑制剂的 **Zelboraf[®]** (维莫非尼(vemurafenib),

Roche);作为EGFR抗体的 **Erbix[®]** (西妥昔单抗 (cetuximab), Imclone);作为EGFR抑制剂的 **Tarceva[®]** (埃罗替尼 (erlotinib), Genentech/Roche), 以及作为KDR抑制剂的 **Sutent[®]** (舒尼替尼 (sunitinib), Pfizer)。它们已被FDA批准作用于白血病、乳腺癌、非小细胞肺癌、肝癌、恶性黑素瘤、结直肠癌等的抗癌药物, 并且由于其优异的治疗效力被广泛用作一线标准治疗。另外, 多种化合物正在临床试验中。

[0007] 同时, 急性髓性白血病 (AML, Acute Myeloid Leukemia) 是致命的血液疾病之一, 其中血细胞异常分化并持续增殖。超过16%的急性髓性白血病 (AML) 患者具有点突变的RAS (小G蛋白) 蛋白, 并且NRAS突变占RAS激酶的大部分 (10%或更多)。为此, NRAS G蛋白被认为是用于治疗AML的有前景的药物靶标。当原癌基因RAS突变时, RAS被持续激活 (功能获得性 (gain-of-function)), 并且RAS下游的多种信号传导途径被激活以加速癌细胞的生长。

[0008] 在过去40年中, RAS点突变或RAS下游的关键信号传导分子已被提议作为靶标。然而, 由于突变体RAS信号传导途径的复杂性和补偿作用, 因此, 没有对其进行体内实验和临床试验。例如, 抑制MEK (RAS下游的关键分子) 的司美替尼 (selumetinib) (AZD6244) 在2期临床试验中在具有NRAS突变体基因的所有3名AML患者中均未显示出治疗作用。另外, 在试图寻找靶标时, 使用RNA干扰筛选来鉴定在遗传上与KRAS突变具有合成致命关系的蛋白质 (TBK1、STK33和GATA2)。然而, 这也未能达到临床治疗作用。特别地, 在STK33的情况下, 在临床前阶段通过基于细胞的药理学筛选证明, 无法建立使用KRAS突变和合成致命原理进行治疗策略。另外, 近年来, 基于细胞的药理学筛选被用于鉴定选择性抑制RAS突变体信号传导途径的化合物 (GNF7), 并确定了其在临床前白血病模型中的抑制作用。GNF7化合物的作用机制是同时抑制两种激酶GCK和ACK1, 它们特别有助于RAS突变体信号传导途径下游的细胞生长。该化合物实际上也在来自具有NRAS突变体的AML患者的细胞样品中表现出其效力。已知针对两种激酶GCK和ACK1的抑制剂对于治疗由NRAS突变引起的癌症疾病, 例如黑素瘤、结直肠癌、甲状腺癌和多种血液癌症是有效的。

[0009] [现有技术文献]

[0010] [专利文献]

[0011] (专利文献1) 国际专利公开No. WO 2015-011597

[0012] [非专利文献]

[0013] (非专利文献1) Choi HG, Ren P, Adrian F, et al. A type-II kinase inhibitor capable of inhibiting the T315I "gatekeeper" mutant of Bcr-Abl. *J. Med. Chem.*, 2010; 53 (15): 5439-5448.

[0014] (非专利文献2) Nonami, A.; Sattler, M.; Weisberg, E.; Liu, Q.; Zhang, J.; Patricelli, M. P.; Christie, A. L.; Saur, A. M.; Kohl, N. E.; Kung, A. L.; Yoon, H.; Sim, T.; Gray, N. S.; Griffin, J. D., Identification of novel therapeutic targets in acute leukemias with NRAS mutations using a pharmacologic approach. *Blood* 2015, 125 (20), 3133-43.

[0015] (非专利文献3) Luo T, Masson K, Jaffe JD, et al. STK33 kinase inhibitor BRD-8899 has no effect on KRAS dependent cancer cell viability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109 (8): 2860-2865.

[0016] (非专利文献4) Jain N, Curran E, Iyengar NM, et al. Phase II study of the oral MEK inhibitor Selumetinib in advanced acute myelogenous leukemia: a University of Chicago phase II consortium trial. Clin Cancer Res. 2014; 20 (2): 490-498.

[0017] (非专利文献5) Johnson, D.B.; Smalley, K.S.; Sosman, J.A., Molecular pathways: targeting NRAS in melanoma and acute myelogenous leukemia. Clin Cancer Res 2014, 20 (16), 4186-92.

[0018] (非专利文献6) H Cho, I Shin, E Ju, et al. First SAR Study for Overriding NRAS Mutant Driven Acute Myeloid Leukemia. J. Med. Chem. 2018, 61 (18), 8353-8373.

发明内容

[0019] 技术问题

[0020] 因此, 本公开内容的一个目的是提供具有蛋白激酶抑制活性的新的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物。

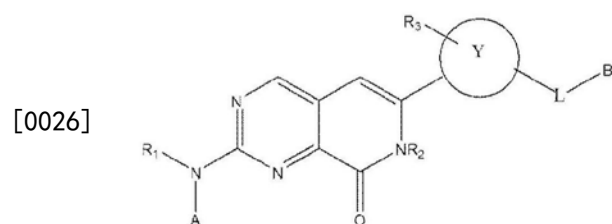
[0021] 本公开内容的另一个目的是提供可用于治疗、预防和减轻癌症疾病的药物组合物, 该药物组合物包含以下作为活性成分: 新的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐、其水合物、其溶剂合物或其立体异构体。

[0022] 本公开内容的又一个目的是提供用于由NRAS突变引起的癌症疾病的治疗剂, 该治疗剂包含以下作为活性成分: 新的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐、其水合物、其溶剂合物或其立体异构体。

[0023] 技术方案

[0024] 为了实现以上目的, 本公开内容提供了选自以下的化合物: 由下式1表示的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐、其水合物, 及其立体异构体:

[0025] [式1]



[0027] 其中:

[0028] B是氢、 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 环基、 C_3-C_{10} 杂芳基、 C_3-C_{10} 杂环基或-C(O)-(C₁-C₁₃烷基);

[0029] A是氢、 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 环基、 C_3-C_{10} 杂芳基、 C_3-C_{10} 杂环基或-C(O)-(C₁-C₁₃烷基), 或者A与R₁所连接的氮原子一起形成4至7元饱和、不饱和或芳香族环, 其可任选地包含N、O、S、NH、C=N、C=O、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHS(O)₂-和SO₂中的至少一种, 并且可任选地被 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团(할라이드기)和氰基中的至少一种取代;

[0030] R₁是氢、 C_1-C_{13} 烷基、 C_3-C_{10} 环基或 C_3-C_{10} 杂环基, 或者R₁与A所连接的氮原子一起形成4至7元饱和、不饱和或芳香族环, 其可任选地包含N、O、S、NH、C=N、C=O、-NHC(O)-、-NHC

(O)NH₂、-NHS(O)₂和SO₂中的至少一种并且可任选地被C₁-C₁₃烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代；

[0031] R₂和R₃各自是氢、羟基、卤素基团、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基或C₃-C₁₀杂环基；

[0032] Y是C₆-C₁₀芳基，或包含选自氮(N)、氧(O)和硫(S)原子的1至4个杂原子的5至9元杂芳基；

[0033] L选自-NR₄⁻、-NR₄CH₂⁻、-NR₄C(O)⁻、-C(O)NR₄⁻、-NR₄C(O)NR₄⁻、-S(O)₂⁻、-NR₄S(O)₂⁻和-S(O)₂NR₄⁻；

[0034] R₄是氢或C₁-C₆烷基；

[0035] C₁-C₆烷基、C₁-C₁₃烷基或C₃-C₁₀环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、C₁-C₁₃烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基(-NR₅R₆)、硝基(-N(O)₂)、酰胺基(-(C=O)NR₅R₆)、羧酸基(-C(O)OH)、腈基(-CN)、脒基(-NR₅(C=O)NR₆⁻)、磺胺基(-NHS(O)₂⁻)、硫醚基团(-S-)、砜基(-S(O)₂⁻)、膦酰基(-P(O)R₅R₆)、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基和C₃-C₁₀杂环基；

[0036] C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基或C₃-C₁₀杂环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、羰基(-(C=O)R₅R₆)、未被取代或者被卤素或C₃-C₁₀杂环基取代的C₁-C₃烷基、未被取代或者被卤素或C₃-C₁₀杂环基取代的C₁-C₃烷氧基、C₆-C₁₀苯氧基、氨基(-NR₅R₆)、硝基(-N(O)₂)、酰胺基(-(C=O)NR₅R₆)、羧酸基(-C(O)OH)、腈基(-CN)、脒基(-NR₅(C=O)NR₆⁻)、磺胺基(-NHS(O)₂⁻)、硫醚基团(-S-)、砜基(-S(O)₂⁻)、膦酰基(-P(O)R₅R₆)、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基和C₃-C₁₀杂环基；

[0037] R₅和R₆包含选自以下的至少一种：氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基和C₃-C₁₀杂环基；并且

[0038] C₃-C₁₀杂芳基和C₃-C₁₀杂环基包含选自以下的至少一种杂原子：N、O和S。

[0039] 有益效果

[0040] 根据本公开内容的化合物具有抑制蛋白激酶活性的优异的能力：所述蛋白激酶例如

[0041] ABL1、FGFR2、TAOK2/TAO1、EPHA5、EPHB2、EPHB3、RET、LYNB、EPHA2、FRK/PTK5、EPHA8、LCK、EPHB4、FYN、KHS/MAP4K5、DDR1、EPHA3、P38a/MAPK14、EPHA4、FMS、EPHB1、HCK、FGFR1、ABL2/ARG、EPHA6、c-Src、ACK1、FLT4/VEGFR3、ERBB4/HER4、DDR2、KDR/VEGFR2、LYN、ZAK/MLTK、YES/YES1、BLK、FGR、MLCK2/MYLK2、TAOK1、BMX/ETK、BTK、EPHA1、JAK1、P38b/MAPK11、TIE2/TEK、FLT1/VEGFR1、TXK、SRMS、RAF1、SIK1、MLK3/MAP3K11、PEAK1、TRKA、EPHA7、GLK/MAP4K3、MLK2/MAP3K10、TEC、CSK、TRKC、FES/FPS、SIK2、FGFR3、BRK、YSK4/MAP3K19、ARAF、PDGFRb、TNK1、GCK/MAP4K2、PDGFRa、TNIK、TAK1、ERBB2/HER2、LIMK1、HIPK4、FER、EGFR、JAK2、HPK1/MAP4K1、TRKB、RIPK3、LOK/STK10、LIMK2、MLK1/MAP3K9、BRAF、MEKK3、MEK5、STK32B/YANK2、FGFR4、MEKK2、SLK/STK2、FLT3、PKAcg、TAOK3/JIK、TYRO3/SKY、SIK3、IR、LRRK2、PYK2、NEK11、p70S6K/RPS6KB1或LATS2。因此，该化合物可用于治疗、预防或减轻由异常细胞生长引起的癌症疾病的目的。

[0042] 根据本公开内容的化合物、其可药用盐或其水合物以及包含前述作为活性成分的用于预防或治疗癌症的药物组合物针对癌细胞选择性地表现出高抑制活性和抗增殖作用，同时显示出低细胞毒性，并因此可有效地用于预防或治疗癌症。

[0043] 可通过用根据本公开内容的化合物进行治疗来治疗、预防和减轻的癌症疾病包括：胃癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌、脑癌、骨癌、黑素瘤、乳腺癌、硬化性腺病、子宫癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾癌、肉瘤、前列腺癌、尿道癌、膀胱癌、血液癌症(包括白血病、多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征)、淋巴瘤(霍奇金病(호치킨병)和非霍奇金淋巴瘤(비호치킨림프종))、银屑病或纤维腺瘤。

[0044] 特别地,根据本公开内容的化合物针对两种激酶GCK和ACK1具有优异的抑制活性,并因此对于治疗由NRAS突变引起的癌症疾病例如黑素瘤、结直肠癌、甲状腺癌、或急性髓性白血病(AML)是有效的。

[0045] 最佳实施方式

[0046] 由于在本说明书中使用的涉及组分、反应条件和混合物的量的所有的数目、值和/或表述都受到在获得这样的值时遇到的多种测量不确定性的影响,因此除非另有说明,否则均被理解为在所有情况下都被术语“约/大约”修饰。在本文中公开了数值范围的情况下,除非另有说明,否则这样的范围是连续的,包括该范围的最小值和最大值二者以及这样的最小值与最大值之间的每个值。更进一步地,在这样的范围是指整数的情况下,除非另有说明,否则包括这样的范围的最小值与最大值之间的每一个整数。

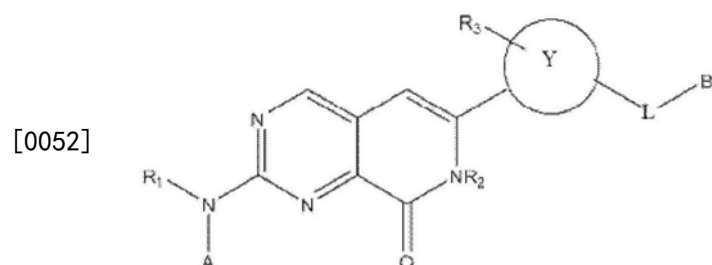
[0047] 在本说明书中,在为参数规定范围时,应理解该参数包括所述范围内的所有值,包括所述范围的所述端点。例如,5至10的范围将被理解为包括值5、6、7、8、9和10,以及任何子范围,例如6至10、7至10、6至9和7至9,并且还包括在所述范围的上下文中合理的整数之间的任何值和范围,例如5.5、6.5、7.5、5.5至8.5和6.5至9。例如,“10%至30%”的范围将被理解为包括值10%、11%、12%、13%等,以及多至并包括30%的所有整数,以及任何子范围,例如10%至15%、12%至18%、20%至30%等,并且还包括在所述范围的上下文中合理的整数之间的任何值,例如10.5%、15.5%、25.5%等。

[0048] 在下文中,将详细地描述本公开内容。

[0049] 本发明人进行了广泛的研究来解决上述问题,并且作为结果开发了针对癌细胞表现出优异抑制活性的抗癌化合物,特别是可作为选择性激酶活性抑制剂用于预防或治疗癌症的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物,其可药用盐、其水合物,及其立体异构体,或用于产生前述的方法,以及包含前述作为活性成分的用于预防或治疗癌症的药物组合物。

[0050] 本公开内容的一个方面提供了选自以下的化合物:由下式1表示的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐、其水合物,及其立体异构体:

[0051] [式1]



[0053] 其中:

[0054] B是氢、 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 环基、 C_3-C_{10} 杂芳基、 C_3-C_{10} 杂环基或-C(O)-(C₁-C₁₃烷基);

[0055] A是氢、 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 环基、 C_3-C_{10} 杂芳基、 C_3-C_{10} 杂环基或 $-C(O)-(C_1-C_{13})$ 烷基),或者A与 R_1 所连接的氮原子一起形成4至7元饱和、不饱和或芳香族环,其可任选地包含N、O、S、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 和 SO_2 中的至少一种,并且可任选地被 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代;

[0056] R_1 是氢、 C_1-C_{13} 烷基、 C_3-C_{10} 环基或 C_3-C_{10} 杂环基,或者 R_1 与A所连接的氮原子一起形成4至7元饱和、不饱和或芳香族环,其可任选地包含N、O、S、NH、 $C=N$ 、 $C=O$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 和 SO_2 中的至少一种并且可任选地被 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代;

[0057] R_2 和 R_3 各自是氢、羟基、卤素基团、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基或 C_3-C_{10} 杂环基;

[0058] Y是 C_6-C_{10} 芳基,或包含选自氮(N)、氧(O)和硫(S)原子的1至4个杂原子的5至9元杂芳基;

[0059] L选自 $-NR_4-$ 、 $-NR_4CH_2-$ 、 $-NR_4C(O)-$ 、 $-C(O)NR_4-$ 、 $-NR_4C(O)NR_4-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR_4S(O)_2-$ 和 $-S(O)_2NR_4-$;

[0060] R_4 是氢或 C_1-C_6 烷基;

[0061] C_1-C_6 烷基、 C_1-C_{13} 烷基或 C_3-C_{10} 环基包含选自以下的至少一种取代基:氢、羟基、卤素基团、 C_1-C_{13} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基($-NR_5R_6$)、硝基($-N(O)_2$)、酰胺基($-(C=O)NR_5R_6$)、羧酸基($-C(O)OH$)、腈基($-CN$)、脲基($-NR_5(C=O)NR_6-$)、磺胺基($-NHS(O)_2-$)、硫醚基团($-S-$)、砜基($-S(O)_2-$)、磷酰基($-P(O)R_5R_6$)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基;

[0062] C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基或 C_3-C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种取代基:氢、羟基、卤素基团、羰基($-(C=O)R_5R_6$)、未被取代或者被卤素或 C_3-C_{10} 杂环基取代的 C_1-C_3 烷基、未被取代或者被卤素或 C_3-C_{10} 杂环基取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_6-C_{10} 苯氧基、氨基($-NR_5R_6$)、硝基($-N(O)_2$)、酰胺基($-(C=O)NR_5R_6$)、羧酸基($-C(O)OH$)、腈基($-CN$)、脲基($-NR_5(C=O)NR_6-$)、磺胺基($-NHS(O)_2-$)、硫醚基团($-S-$)、砜基($-S(O)_2-$)、磷酰基($-P(O)R_5R_6$)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基;

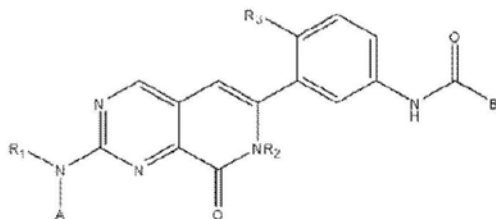
[0063] R_5 和 R_6 包含选自以下的至少一种:氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基;并且

[0064] C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种杂原子:N、O和S。

[0065] 在本公开内容的一个方面中,提供了选自以下的化合物:由式1表示的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐、其水合物、及其立体异构体,其中由式1表示的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物为由下式2至9表示的化合物中的任一种:

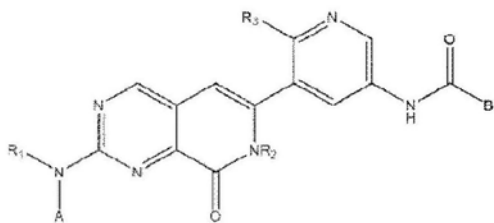
[0066] [式2]

[0067]



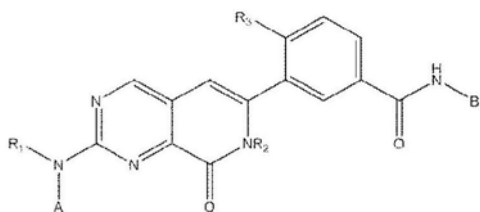
[0068] [式3]

[0069]



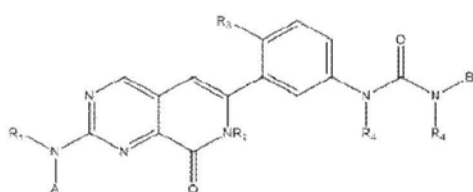
[0070] [式4]

[0071]



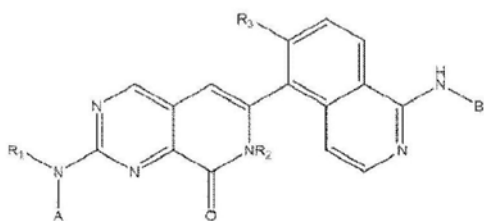
[0072] [式5]

[0073]



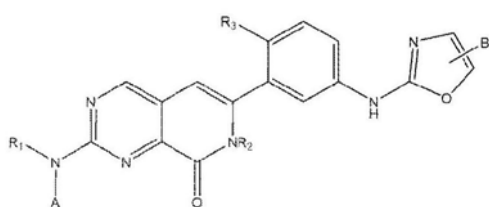
[0074] [式6]

[0075]



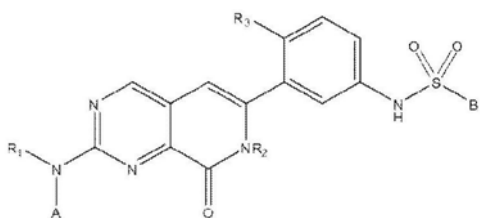
[0076] [式7]

[0077]



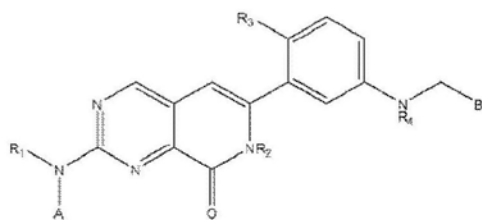
[0078] [式8]

[0079]



[0080] [式9]

[0081]



[0082] 其中：

[0083] B是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 环基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、 C_3 - C_{10} 杂环基或-C(O)-(C_1 - C_{13} 烷基)；

[0084] A是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 环基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、 C_3 - C_{10} 杂环基或-C(O)-(C_1 - C_{13} 烷基)，或者A与 R_1 所连接的氮原子一起形成4至7元饱和、不饱和或芳香族环，其可任选地包含N、O、S、NH、C=N、C=O、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHS(O)₂-和SO₂中的至少一种，并且可任选地被 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代；

[0085] R_1 是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_3 - C_{10} 环基或 C_3 - C_{10} 杂环基，或者 R_1 与A所连接的氮原子一起形成4至7元饱和、不饱和或芳香族环，其可任选地包含N、O、S、NH、C=N、C=O、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHS(O)₂-和SO₂中的至少一种并且可任选地被 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代；

[0086] R_2 和 R_3 各自是氢、羟基、卤素基团、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基或 C_3 - C_{10} 杂环基；

[0087] R_4 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

[0088] C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_{13} 烷基或 C_3 - C_{10} 环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基(-NR₅R₆)、硝基(-N(O)₂)、酰胺基(-(C=O)NR₅R₆)、羧酸基(-C(O)OH)、腈基(-CN)、脒基(-NR₅(C=O)NR₆-)、磺胺基(-NHS(O)₂-)、硫醚基团(-S-)、砜基(-S(O)₂-)、磷酰基(-P(O)R₅R₆)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基；

[0089] C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基或 C_3 - C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、羰基(-(C=O)R₅R₆)、未被取代或者被卤素或 C_3 - C_{10} 杂环基取代的 C_1 - C_3 烷基、未被取代或者被卤素或 C_3 - C_{10} 杂环基取代的 C_1 - C_3 烷氧基、 C_6 - C_{10} 苯氧基、氨基(-NR₅R₆)、硝基(-N(O)₂)、酰胺基(-(C=O)NR₅R₆)、羧酸基(-C(O)OH)、腈基(-CN)、脒基(-NR₅(C=O)NR₆-)、磺胺基(-NHS(O)₂-)、硫醚基团(-S-)、砜基(-S(O)₂-)、磷酰基(-P(O)R₅R₆)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基；

[0090] R_5 和 R_6 包含选自以下的至少一种：氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基；并且

[0091] C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种杂原子：N、O和S。

[0092] 在本公开内容的一个方面中，提供了选自以下的化合物：由式1表示的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐、其水合物、及其立体异构体，其中B是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 环基、或 C_3 - C_{10} 杂芳基；

[0093] A是氢、 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 环基或 C_3 - C_{10} 杂芳基，或者A与 R_1 所连接的氮原子一起形成4至7元饱和或不饱和环，其包含N、O、S、NH、C=N、C=O、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHS(O)₂和SO₂中的至少一种并且可任选地被 C_1 - C_{13} 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基、羟

基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代；

[0094] R_1 是氢或 C_1-C_{13} 烷基，或者 R_1 与 A 所连接的氮原子一起形成 4 至 7 元饱和或不饱和环，其包含 N、O、S、NH、C=N、C=O、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-NHS(O)₂- 和 SO₂ 中的至少一种并且可任选地被 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基、羟基、卤化物基团和氰基中的至少一种取代；

[0095] R_2 和 R_3 各自是氢、卤素基团、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烯基；

[0096] C_1-C_6 烷基、 C_1-C_{13} 烷基或 C_3-C_{10} 环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、 C_1-C_{13} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、酰胺基 (-C(=O)NR₅R₆)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基；

[0097] C_1-C_6 烷基、 C_1-C_{13} 烷基或 C_3-C_{10} 环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、 C_1-C_{13} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基 (-NR₅R₆)、硝基 (-N(O)₂)、酰胺基 (-C(=O)NR₅R₆)、羧酸基 (-C(O)OH)、腈基 (-CN)、脲基 (-NR₅(C=O)NR₆-)、磺胺基 (-NHS(O)₂-)、硫醚基团 (-S-)、砜基 (-S(O)₂-)、膦酰基 (-P(O)R₅R₆)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基；

[0098] C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基或 C_3-C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、羰基 (-C(=O)R₅R₆)、未被取代或者被卤素或 C_3-C_{10} 杂环基取代的 C_1-C_3 烷基、未被取代或者被卤素或 C_3-C_{10} 杂环基取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_6-C_{10} 苯氧基、氨基 (-NR₅R₆)、硝基 (-N(O)₂)、酰胺基 (-C(=O)NR₅R₆)、羧酸基 (-C(O)OH)、腈基 (-CN)、脲基 (-NR₅(C=O)NR₆-)、磺胺基 (-NHS(O)₂-)、硫醚基团 (-S-)、砜基 (-S(O)₂-)、膦酰基 (-P(O)R₅R₆)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基；

[0099] R_5 和 R_6 包含选自以下的至少一种：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基；并且

[0100] C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种杂原子：N、O 和 S。

[0101] 在本公开内容的一个方面中，提供了选自以下的化合物：由式 1 表示的吡啶并[3, 4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐、其水合物、及其立体异构体，其中 B 是 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 环基、或 C_3-C_{10} 杂芳基；

[0102] A 是氢、 C_1-C_{13} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 环基或 C_3-C_{10} 杂芳基，或者 A 与 R_1 所连接的氮原子一起形成包含 N、O、NH、C=N、C=O、或 SO₂ 中的至少一种的 4 至 7 元饱和或不饱和环；

[0103] R_1 是氢，或者 R_1 与 A 所连接的氮原子一起形成包含 N、O、NH、C=N、C=O、和 SO₂ 中的至少一种的 4 至 7 元饱和或不饱和环；

[0104] R_2 是氢、卤素基团、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烯基；

[0105] R_3 是 C_1-C_6 烷基；

[0106] R_4 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0107] C_1-C_6 烷基、 C_1-C_{13} 烷基或 C_3-C_{10} 环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、 C_1-C_{13} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、酰胺基 (-C(=O)NR₅R₆)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基；

[0108] C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基或 C_3-C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种取代基：氢、羟基、卤素基团、羰基 (-C(=O)R₅R₆)、未被取代或者被卤素或 C_3-C_{10} 杂环基取代的 C_1-C_3 烷基、未被取代或者被卤素或 C_3-C_{10} 杂环基取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_6-C_{10} 苯氧基、氨基 (-NR₅R₆)、酰胺基 (-C(=O)NR₅R₆)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 杂芳基和 C_3-C_{10} 杂环基；

[0109] R_5 和 R_6 包含选自以下的至少一种:氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基;并且

[0110] C_3 - C_{10} 杂芳基和 C_3 - C_{10} 杂环基包含选自以下的至少一种杂原子:N、O和S。

[0111] 在本公开内容的一个方面中,提供了选自以下的化合物:由式1表示的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐、其水合物、及其立体异构体,其中B是 C_1 - C_6 烷基、经取代或未经取代的苯基、经取代或未经取代的己烷、经取代或未经取代的呋喃、经取代或未经取代的噻吩、经取代或未经取代的吡啶、经取代或未经取代的苯并呋喃、经取代或未经取代的苯、经取代或未经取代的萘、经取代或未经取代的蒽,或者经取代或未经取代的菲;A是氢、经取代或未经取代的哒嗪、经取代或未经取代的吡嗪;经取代或未经取代的咪唑、经取代或未经取代的吡唑、经取代或未经取代的呋喃、经取代或未经取代的嘧啶、经取代或未经取代的吡咯、经取代或未经取代的吡啶、经取代或未经取代的环丙烷、经取代或未经取代的环丁烷、经取代或未经取代的乙烷、经取代或未经取代的丁烷,或者经取代或未经取代的戊烷,或者A与 R_1 所连接的氮原子一起形成经取代或未经取代的吗啉代基团; R_1 是氢,或者 R_1 与A所连接的氮原子一起形成经取代或未经取代的吗啉代基团; R_2 是氢或者经取代或未经取代的 C_1 - C_3 烷基; R_3 是氢或 C_1 - C_3 烷基;并且 R_4 是氢或 C_1 - C_6 烷基。

[0112] 在本公开内容的一个方面中,提供了选自以下的化合物:由式1表示的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐、其水合物、及其立体异构体,其中所述化合物选自以下化合物No.1至55:

[0113] (化合物No.1):

[0114] N-(3-(2-(环丙基氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0115] (化合物No.2):

[0116] N-(3-(2-((2-羟乙基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0117] (化合物No.3):

[0118] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(甲基氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0119] (化合物No.4):

[0120] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶)-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0121] (化合物No.5):

[0122] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0123] (化合物No.6):

[0124] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((2-吗啉代乙基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0125] (化合物No.7):

[0126] N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-((2-(噻唑-2-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0127] (化合物No.8):

[0128] N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-((2-(噻吩-2-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0129] (化合物No.9):

[0130] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((2-(4-硝基苯氧基)乙基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0131] (化合物No.10):

[0132] N-(3-(2-((4-甲氧基苄基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0133] (化合物No.11):

[0134] N-(3-(2-((2-((呋喃-2-基甲基)硫代)乙基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0135] (化合物No.12):

[0136] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-吗啉代-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0137] (化合物No.13):

[0138] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0139] (化合物No.14):

[0140] N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-(苯基氨基)-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0141] (化合物No.15):

[0142] N,N-二甲基-4-((7-甲基-6-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰胺基)苯基)-8-氧代-7,8-二氢嘧啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯甲酰胺;

[0143] (化合物No.16):

[0144] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0145] (化合物No.17):

[0146] N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0147] (化合物No.18):

[0148] N-(3-(2-((3-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0149] (化合物No.19):

[0150] N-(3-(2-((4-(4-羟基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0151] (化合物No.20):

[0152] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0153] (化合物No.21):

[0154] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0155] (化合物No.22):

[0156] N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉代苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0157] (化合物No.23):

[0158] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0159] (化合物No.24):

[0160] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯甲酰胺;

[0161] (化合物No.25):

[0162] 5-甲基-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)烟酰胺;

[0163] (化合物No.26):

[0164] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)噻吩-3-甲酰胺;

[0165] (化合物No.27):

[0166] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0167] (化合物No.28):

[0168] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-萘甲酰胺;

[0169] (化合物No.29):

[0170] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧基-6-甲酰胺;

[0171] (化合物No.30):

[0172] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺;

[0173] (化合物No.31):

[0174] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)乙酰胺;

[0175] (化合物No.32):

[0176] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺;

[0177] (化合物No.33):

[0178] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)丙酰胺;

- [0179] (化合物No.34):
- [0180] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-吗啉代苯甲酰胺;
- [0181] (化合物No.35):
- [0182] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0183] (化合物No.36):
- [0184] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- [0185] (化合物No.37):
- [0186] 3-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- [0187] (化合物No.38):
- [0188] 3-(4-羟基哌啶-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基哌啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- [0189] (化合物No.39):
- [0190] 4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- [0191] (化合物No.40):
- [0192] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- [0193] (化合物No.41):
- [0194] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(吗啉代甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- [0195] (化合物No.42):
- [0196] 4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- [0197] (化合物No.43):
- [0198] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)甲磺酰胺;
- [0199] (化合物No.44):
- [0200] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-硝基苯磺酰胺;
- [0201] (化合物No.45):
- [0202] 3-溴-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基嘧啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯磺酰胺;
- [0203] (化合物No.46):
- [0204] 4-氟-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡

啉并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯磺酰胺;

[0205] (化合物No.47):

[0206] 1-环己基-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲;

[0207] (化合物No.48):

[0208] 1-(2,3-二氯苯基)-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲;

[0209] (化合物No.49):

[0210] 1-(2-甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲;

[0211] (化合物No.50):

[0212] 6-(5-(乙基氨基)-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]吡啶-8(7H)-酮;

[0213] (化合物No.51):

[0214] 6-(5-((4-氟苄基)氨基)-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮;

[0215] (化合物No.52):

[0216] 6-(5-(((5-溴呋喃-2-基)甲基)氨基)-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮;

[0217] (化合物No.53):

[0218] N-(3-(2-(环丙基氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0219] (化合物No.54):

[0220] N-(4-甲基-3-(2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;以及

[0221] (化合物No.55):

[0222] N-(3-(2-氨基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

[0223] 在本公开内容的取代基的定义中,术语“烷基”是指脂肪族烃基。烷基可以是不包含烯基或炔基部分的饱和烷基,或者包含至少一个烯基或炔基部分的不饱和烷基。术语“烯基”是指包含至少一个碳-碳双键的基团,以及术语“炔基”是指包含至少一个碳-碳三键的基团。当单独或组合使用时,烷基可以是环状的、支链的或直链的。

[0224] 本文中使用的单独或与另一基团组合的术语“芳基”是指包含6个碳原子的碳环状芳香族单环基团,其可进一步与第二5或6元碳环基团稠合,所述5或6元碳环基团可以是芳香族的、饱和的或不饱和的。芳基的一些实例包括但不限于苯基、茚满基、1-萘基、2-萘基和四氢萘基。芳基可在芳香族环上合适的位置处与另一基团连接。

[0225] 术语“烷氧基”是指通过氧原子与另一基团连接的烷基(即-O-烷基)。烷氧基可以是未经未取代的或者被一个或更多个合适的取代基取代。烷氧基的一些实例包括但不限于(C₁-C₆)烷氧基,例如,-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-异丙基、-O-2-甲基-1-丙基、-O-2-甲

基-2-丙基、-0-2-甲基-1-丁基、-0-3-甲基-1-丁基、-0-2-甲基-3-丁基、-0-2,2-二甲基-1-丙基、-0-2-甲基-1-戊基、3-0-甲基-1-戊基、-0-4-甲基-1-戊基、-0-2-甲基-2-戊基、-0-3-甲基-2-戊基、-0-4-甲基-2-戊基、-0-2,2-二甲基-1-丁基、-0-3,3-二甲基-丁基、-0-2-乙基-1-丁基、-0-丁基、-0-异丁基、-0-t-丁基、-0-戊基、-0-异戊基、-0-新戊基和-0-己基。

[0226] 术语“苯氧基”是指通过氧原子与另一基团连接的苯基(即-0-芳基)。苯氧基可以是未经取代的或被一个或更多个卤素、烷基、芳基或杂芳基取代,但不限于此。

[0227] 术语“氨基”是指通过氮原子与另一基团连接的烷基(即-NH-或-N-烷基)。氨基可以是未经取代的或被一个或更多个合适的取代基取代。胺基的一些实例包括但不限于(C₁-C₆)氨基,例如-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-NH-异丙基、-NH-2-甲基-1-丙基、-NH-2-甲基-2-丙基、-NH-2-甲基-1-丁基、-NH-3-甲基-1-丁基、-NH-2-甲基-3-丁基、-NH-2,2-二甲基-1-丙基、-NH-2-甲基-1-戊基、3-NH-甲基-1-戊基、-NH-4-甲基-1-戊基、-NH-2-甲基-2-戊基、-NH-3-甲基-2-戊基、-NH-4-甲基-2-戊基、-NH-2,2-二甲基-1-丁基、-NH-3,3-二甲基-丁基、-NH-2-乙基-1-丁基、-NH-丁基、-NH-异丁基、-NH-t-丁基、-NH-戊基、-NH-异戊基、-NH-新戊基、-NH-己基、-N,N-二甲基、-N-甲基-N-乙基、-N-甲基-N-丙基、-N-甲基-异丙基、-N-甲基-N-丁基、-N-甲基-N-异丁基、-N-甲基-N-戊基、-N-甲基-N-异戊基、-N-甲基-N-己基、-N-甲基-N-异己基、-N,N-二乙基、-N-乙基-N-丙基、-N-乙基-N-异丙基、-N-乙基-N-丁基、-N-乙基-N-异丁基、-N-乙基-N-戊基、-N-乙基-N-异戊基、-N-乙基-N-己基、-N-乙基-N-异己基、-N,N-二丙基、-N-丙基-N-异丙基、-N-丙基-N-丁基、-N-丙基-N-异丁基、-N-丙基-N-戊基、-N-丙基-N-异戊基、-N-丙基-N-己基、-N-丙基-N-异己基、-N,N-二丁基、-N-丁基-N-异丁基、-N-丁基-N-戊基、-N-丁基-N-异戊基、-N-丁基-N-己基、-N-丁基-N-异己基、-N,N-二戊基、-N-戊基-N-己基、-N-戊基-N-异己基和-N,N-二己基。

[0228] 术语“卤素基团”是指氟、氯、溴或碘。

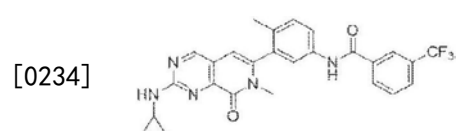
[0229] 除非另有说明,否则术语“杂环基”是指包含选自N、O和S的至少一个杂原子的杂芳香族化合物。优选地,杂环基可包括但不限于吡咯烷基、呋喃基、吗啉基、哌嗪基和哌啶基,更优选吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。

[0230] 除非另有说明,否则术语“杂芳基”是指包含选自N、O和S的至少一个杂原子的杂芳香族化合物。优选地,杂芳基可包括但不限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹诺酮基、异喹啉基、异噻唑基、噻唑基和吡咯基。

[0231] 作为根据本公开内容的化合物的优选化合物的一些具体实例如下:

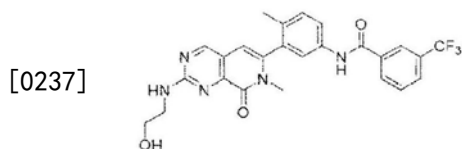
[0232] (化合物No.1):

[0233] N-(3-(2-(环丙基氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



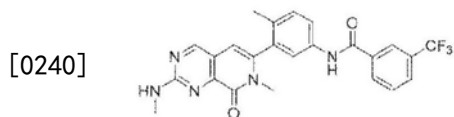
[0235] (化合物No.2):

[0236] N-(3-(2-((2-羟乙基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



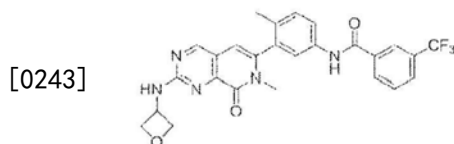
[0238] (化合物No.3) :

[0239] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(甲基氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



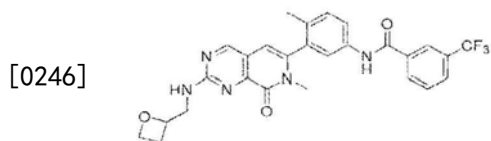
[0241] (化合物No.4) :

[0242] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶)-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;



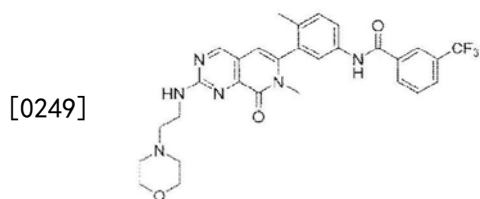
[0244] (化合物No.5) :

[0245] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



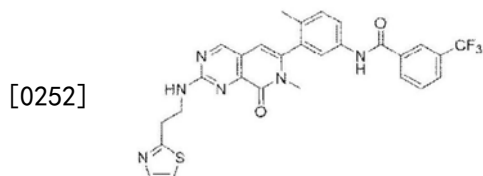
[0247] (化合物No.6) :

[0248] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((2-吗啉代乙基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0250] (化合物No.7) :

[0251] N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-((2-(噻唑-2-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

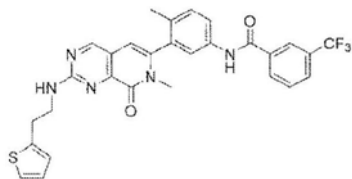


[0253] (化合物No.8) :

[0254] N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-((2-(噻吩-2-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并

[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

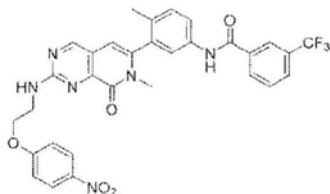
[0255]



[0256] (化合物No.9):

[0257] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((2-(4-硝基苯氧基)乙基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

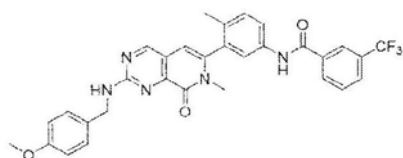
[0258]



[0259] (化合物No.10):

[0260] N-(3-(2-((4-甲氧基苄基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

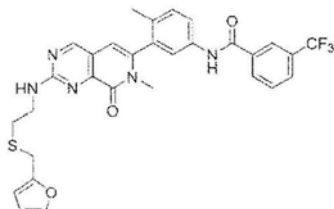
[0261]



[0262] (化合物No.11):

[0263] N-(3-(2-((2-((呋喃-2-基甲基)硫代)乙基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

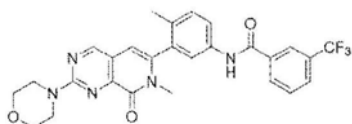
[0264]



[0265] (化合物No.12):

[0266] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-吗啉代-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

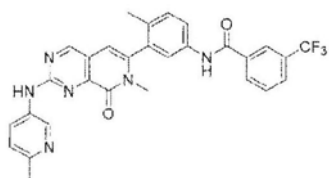
[0267]



[0268] (化合物No.13):

[0269] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

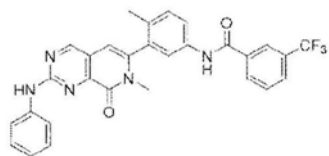
[0270]



[0271] (化合物No.14) :

[0272] N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-(苯基氨基)-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

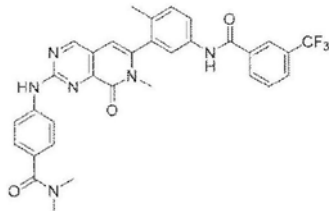
[0273]



[0274] (化合物No.15) :

[0275] N,N-二甲基-4-((7-甲基-6-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰胺基)苯基)-8-氧代-7,8-二氢嘧啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯甲酰胺

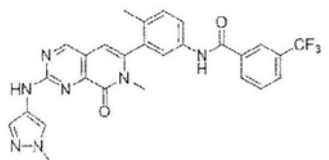
[0276]



[0277] (化合物No.16) :

[0278] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

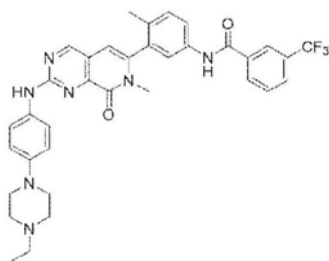
[0279]



[0280] (化合物No.17) :

[0281] N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

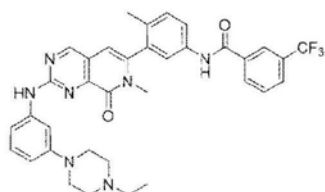
[0282]



[0283] (化合物No.18) :

[0284] N-(3-(2-((3-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

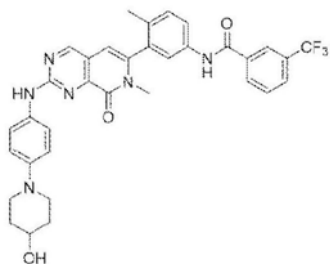
[0285]



[0286] (化合物No.19) :

[0287] N-(3-(2-((4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

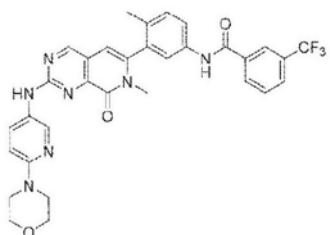
[0288]



[0289] (化合物No.20) :

[0290] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

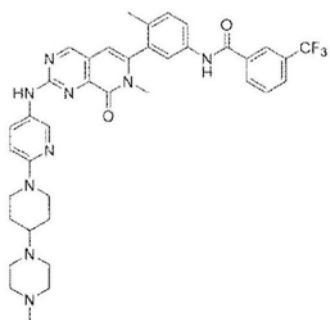
[0291]



[0292] (化合物No.21) :

[0293] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

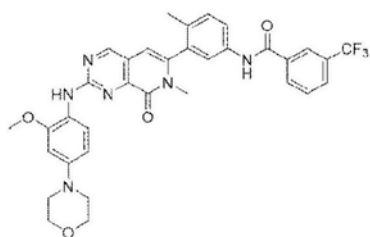
[0294]



[0295] (化合物No.22) :

[0296] N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉代苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

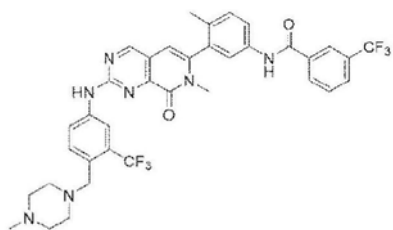
[0297]



[0298] (化合物No.23):

[0299] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

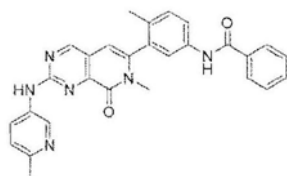
[0300]



[0301] (化合物No.24):

[0302] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯甲酰胺

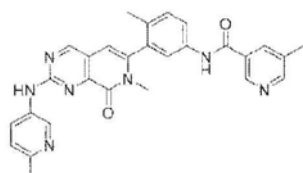
[0303]



[0304] (化合物No.25):

[0305] 5-甲基-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)烟酰胺

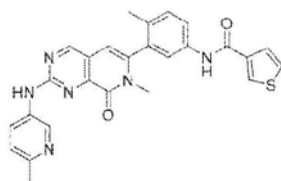
[0306]



[0307] (化合物No.26):

[0308] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)噻吩-3-甲酰胺

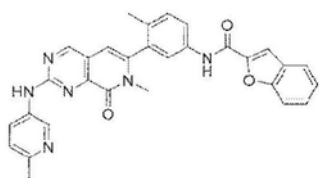
[0309]



[0310] (化合物No.27):

[0311] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯并呋喃-2-甲酰胺

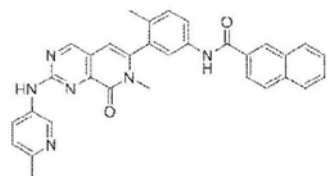
[0312]



[0313] (化合物No.28) :

[0314] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-萘甲酰胺

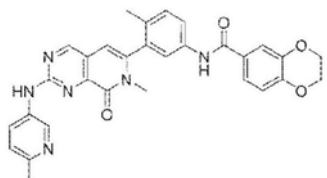
[0315]



[0316] (化合物No.29) :

[0317] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧基-6-甲酰胺

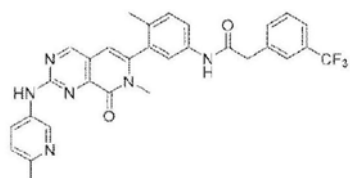
[0318]



[0319] (化合物No.30) :

[0320] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺

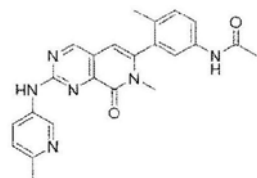
[0321]



[0322] (化合物No.31) :

[0323] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)乙酰胺

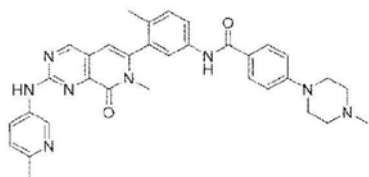
[0324]



[0325] (化合物No.32) :

[0326] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺

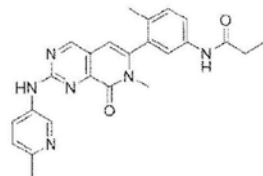
[0327]



[0328] (化合物No.33):

[0329] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)丙酰胺

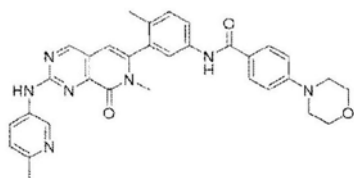
[0330]



[0331] (化合物No.34):

[0332] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-吗啉代苯甲酰胺

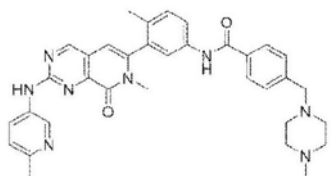
[0333]



[0334] (化合物No.35):

[0335] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺

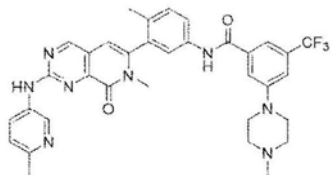
[0336]



[0337] (化合物No.36):

[0338] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

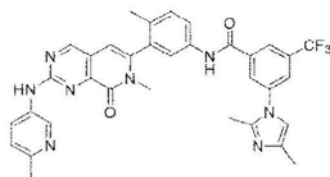
[0339]



[0340] (化合物No.37):

[0341] 3-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

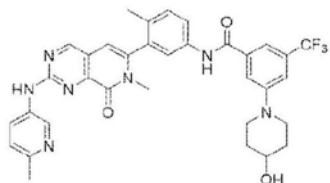
[0342]



[0343] (化合物No.38) :

[0344] 3-(4-羟基哌啶-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

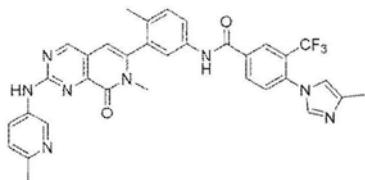
[0345]



[0346] (化合物No.39) :

[0347] 4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

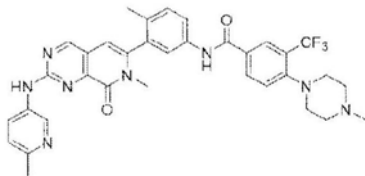
[0348]



[0349] (化合物No.40) :

[0350] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

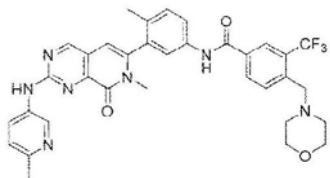
[0351]



[0352] (化合物No.41) :

[0353] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(吗啉代甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

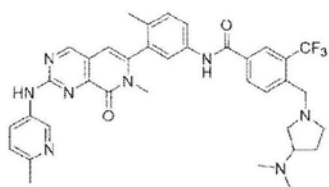
[0354]



[0355] (化合物No.42) :

[0356] 4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

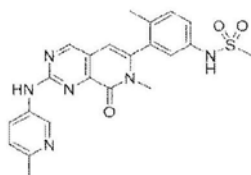
[0357]



[0358] (化合物No.43):

[0359] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)甲磺酰胺

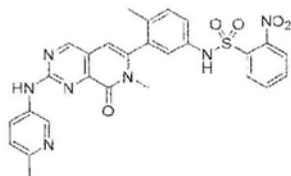
[0360]



[0361] (化合物No.44):

[0362] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-硝基苯磺酰胺

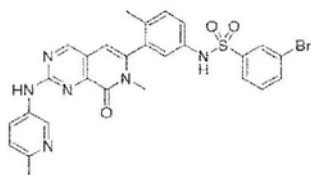
[0363]



[0364] (化合物No.45):

[0365] 3-溴-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯磺酰胺

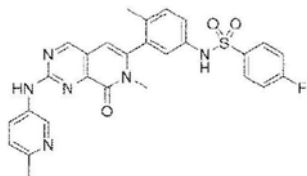
[0366]



[0367] (化合物No.46):

[0368] 4-氟-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯磺酰胺

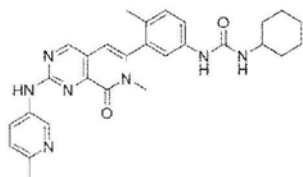
[0369]



[0370] (化合物No.47):

[0371] 1-环己基-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲

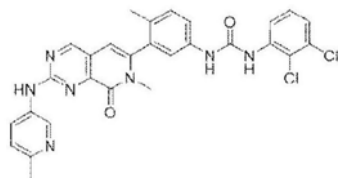
[0372]



[0373] (化合物No.48) :

[0374] 1-(2,3-二氯苯基)-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲

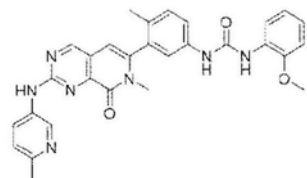
[0375]



[0376] (化合物No.49) :

[0377] 1-(2-甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲

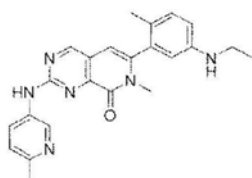
[0378]



[0379] (化合物No.50) :

[0380] 6-(5-(乙基氨基)-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]吡啶-8(7H)-酮

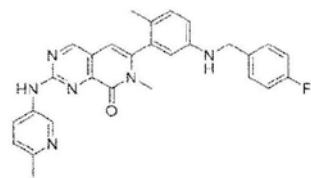
[0381]



[0382] (化合物No.51) :

[0383] 6-(5-((4-氟苄基)氨基)-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮

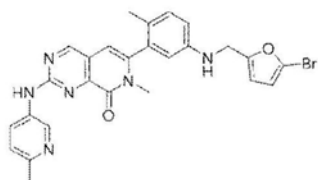
[0384]



[0385] (化合物No.52) :

[0386] 6-(5-(((5-溴呋喃-2-基)甲基)氨基)-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮

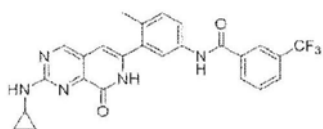
[0387]



[0388] (化合物No.53):

[0389] N-(3-(2-(环丙基氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

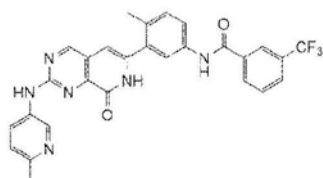
[0390]



[0391] (化合物No.54):

[0392] N-(4-甲基-3-(2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

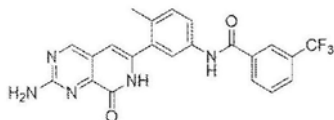
[0393]



[0394] (化合物No.55):

[0395] N-(3-(2-氨基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0396]



[0397] 根据本公开内容的式1化合物可以以来源于无机酸或有机酸的可药用盐的形式使用。优选的盐可用选自以下的一种或更多种形成:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、苦杏仁酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸和甲苯磺酸。

[0398] 根据本公开内容的式1化合物或其可药用盐可包括水合物和溶剂合物。水合物可指由式1化合物与水分子的组合形成的水合物。

[0399] 本公开内容的另一个方面提供了用于预防、减轻或治疗癌症的药物组合物,其包含选自以下的化合物作为活性成分:根据本公开内容的式1化合物、其可药用盐、其水合物及其立体异构体。

[0400] 根据本公开内容的药物组合物具有抑制蛋白激酶活性的优异能力。蛋白激酶的一些具体实例包括ABL1、FGFR2、TAOK2/TAO1、EPHA5、EPHB2、EPHB3、RET、LYNB、EPHA2、FRK/PTK5、EPHA8、LCK、EPHB4、FYN、KHS/MAP4K5、DDR1、EPHA3、P38a/MAPK14、EPHA4、FMS、EPHB1、HCK、FGFR1、ABL2/ARG、EPHA6、c-*Src*、ACK1、FLT4/VEGFR3、ERBB4/HER4、DDR2、KDR/VEGFR2、LYN、ZAK/MLTK、YES/YES1、BLK、FGR、MLCK2/MYLK2、TAOK1、BMX/ETK、BTK、EPHA1、JAK1、P38b/

MAPK11、TIE2/TEK、FLT1/VEGFR1、TXK、SRMS、RAF1、SIK1、MLK3/MAP3K11、PEAK1、TRKA、EPHA7、GLK/MAP4K3、MLK2/MAP3K10、TEC、CSK、TRKC、FES/FPS、SIK2、FGFR3、BRK、YSK4/MAP3K19、ARAF、PDGFRb、TNK1、GCK/MAP4K2、PDGFRa、TNIK、TAK1、ERBB2/HER2、LIMK1、HIPK4、FER、EGFR、JAK2、HPK1/MAP4K1、TRKB、RIPK3、LOK/STK10、LIMK2、MLK1/MAP3K9、BRAF、MEKK3、MEK5、STK32B/YANK2、FGFR4、MEKK2、SLK/STK2、FLT3、PKAcg、TAOK3/JIK、TYRO3/SKY、SIK3、IR、LRRK2、PYK2、NEK11、p70S6K/RPS6KB1和LATS2。

[0401] 因此，本公开内容的药物组合物可用于治疗、预防和减轻由异常细胞生长引起的癌症疾病的目的。可通过用根据本公开内容的药物组合物进行治疗来治疗、预防和减轻的癌症疾病包括：胃癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌、脑癌、骨癌、黑素瘤、乳腺癌、硬化性腺病、子宫癌、宫颈癌、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾癌、肉瘤、前列腺癌、尿道癌、膀胱癌、血液癌症(包括白血病、多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征)、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤)、银屑病或纤维腺瘤。

[0402] 特别地，本公开内容的药物组合物针对两种激酶GCK和ACK1具有抑制活性，并因此对于治疗由NRAS突变引起的癌症疾病，例如黑素瘤、结直肠癌、甲状腺癌、或多种血液癌症是有效的。另外，由式1表示的化合物针对NRAS突变体细胞系(OCI-AML3)的增殖表现出抑制活性，而针对Ba/F3(亲本)细胞系不显示出抑制活性，并因此作为治疗剂特别有效地用于治疗急性髓性白血病(AML)。

[0403] 优选地，癌症可以是由蛋白激酶引起的癌症。更优选地，蛋白激酶可以是选自GCK和ACK1的至少一种。

[0404] 本公开内容的另一个方面提供了用于预防、减轻或治疗癌症的药物组合物，该药物组合物包含选自上述化合物的任一种化合物作为活性成分。

[0405] 在本公开内容的另一个方面中，提供了用于预防、减轻或治疗癌症的药物组合物，其中所述癌症由NRAS突变引起。

[0406] 在本公开内容的另一个方面中，提供了用于预防、减轻或治疗癌症的药物组合物，其中该药物组合物应用于具有NRAS突变的患者。

[0407] 在本公开内容的另一个方面中，提供了用于预防、减轻或治疗癌症的药物组合物，其中所述癌症是选自黑素瘤、结直肠癌、甲状腺癌和血液癌症的至少一种的癌症。

[0408] 在本公开内容的另一个方面中，提供了用于预防、减轻或治疗癌症的药物组合物，其中所述癌症是急性髓性白血病(AML)。

[0409] 在本公开内容的另一个方面中，提供了用于预防、减轻或治疗癌症的药物组合物，其中所述药物组合物施用于具有NRAS G12D的患者。

[0410] 该药物组合物可应用于实验动物，例如小鼠、兔、大鼠、豚鼠或仓鼠，或灵长类，包括人，但不限于此。优选地，该药物组合物可应用于灵长类，包括人，更优选人。

[0411] 在本公开内容中，术语“治疗”及其变化形式可以以以下含义来使用：包括减轻或改善症状；缩小疾病范围；延迟或减轻疾病进展；改善、减轻或稳定疾病状况；部分或完全地恢复；延长存活；和其他有益的治疗结局。

[0412] 另外，本说明书中使用的癌症治疗是指对所有癌细胞类型的治疗，并且术语“癌症”还包括内皮细胞的血管生成及内皮细胞有丝分裂(实体瘤、肿瘤转移和良性肿瘤)。癌症的一些实例包括但不限于乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食管

癌、喉癌、胶质母细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡腺癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝和胆管癌、肾癌、髓系疾病、淋巴疾病、霍奇金病、毛细胞癌、口腔癌、咽(喉)癌、唇癌、舌癌、小肠癌、结直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑癌、中枢神经系统癌症、白血病、血管瘤、沙眼或化脓性肉芽肿。

[0413] 取决于本公开内容的药物组合物的方面和使用方法,作为活性成分的由式1表示的化合物、其可药用盐或其水合物的含量可适当地由本领域技术人员来选择和调整。

[0414] 例如,基于组合物的总重量,药物组合物可包含按重量计量为0.1至10wt%,更优选0.5至5wt%的由式1表示的化合物、其可药用盐或其水合物。

[0415] 由式1表示的化合物、其可药用盐或其水合物可单独地包含在药物组合物中,或者也可与可药用的载体、赋形剂、稀释剂或辅助成分一起包含在药物组合物中。

[0416] 可药用的载体、赋形剂或稀释剂的一些实例包括但不限于选自以下的至少一种:乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、淀粉、阿拉伯胶、褐藻胶、明胶、磷酸钙、硅酸钙、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、水、羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁、矿物油、糊精、碳酸钙、丙二醇、液体石蜡和生理盐水。另外,也可使用任何常规的载体、赋形剂或稀释剂。另外,该药物组合物还可包含常规的填充剂、增容剂、黏合剂、崩解剂、抗聚集剂、润滑剂、润湿剂、pH调节剂、营养素、维生素、电解质、褐藻酸及其盐、果胶酸及其盐、保护性胶体、甘油、香料、乳化剂或防腐剂。

[0417] 根据本公开内容的式1化合物或其可药用盐可与其他抗癌药物共施用来治疗癌症或肿瘤,从而增强抗癌药物的治疗作用。

[0418] 具体地,除了活性成分之外,药物组合物还可包含已知可有效用于治疗或预防癌症的一种或更多种的其他抗癌药物或其他治疗剂,并且可用于组合治疗,其中它们同时或在不同时间应用。例如,可应用于组合治疗的其他抗癌药物或其他治疗剂可包括但不限于选自以下的一种或更多种化合物: **Gleevec[®]** (伊马替尼)、**Sutent[®]** (舒尼替尼)、**Herceptin[®]** (曲妥珠单抗)、**Velcade[®]** (硼替佐米 (Bortezomib))、地塞米松 (dexamethasone)、**Nexavar[®]** (索拉非尼)、芳香化酶抑制剂和激酶抑制剂。

[0419] 药物组合物的施用方式可以是经口或胃肠外的。例如,药物组合物可通过多种途径来施用,所述途径包括经口、经皮、皮下、静脉内或肌内途径。另外,组合物的制剂可取决于其使用方法而变化,并且可使用本公开内容所属领域公知的方法来配制组合物,以便在施用于哺乳动物之后提供快速、持续或延迟释放的活性成分。一般而言,用于经口施用的固体制剂包括片剂、锭剂、软胶囊剂或硬胶囊剂、丸剂、散剂和颗粒剂,并且这些制剂可通过混合一种或更多种赋形剂来制备,所述赋形剂例如淀粉、碳酸钙、蔗糖、乳糖或明胶。除了简单的赋形剂之外,还可使用润滑剂,例如硬脂酸镁和滑石。用于经口施用的液体制剂包括混悬剂、内部使用液体剂、乳剂和糖浆剂,其除作为常用的简单稀释剂的水和液体石蜡之外,还可包含多种赋形剂,例如润湿剂、甜味剂、香料、防腐剂等。用于胃肠外施用的剂型包括乳膏剂、洗剂、软膏剂、膏药剂、液体剂、溶液剂、气雾剂、流体提取物、酏剂、输注剂、小袋剂、贴剂或注射剂。当用于胃肠外施用的剂型是用于注射的剂型时,其可以优选地是等张水溶液剂或混悬剂的形式。

[0420] 药物组合物还可包含灭菌剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、辅料例如盐和/或用于调节渗透压的缓冲剂,以及其他治疗上可用的物质,并且可根据常规的混合、制粒或包衣方法来配制。另外,可使用本领域已知的适当方法来配制药物组合物。

[0421] 另外,药物组合物的剂量可考虑以下来确定:施用方式、患者的年龄和性别、患者的疾病严重程度和状况、活性成分的体内吸收速率、失活速率、以及待组合使用的药物,并且可一次或数次施用。药物组合物的活性成分可优选地以0.001至100mg/kg体重/天,优选0.01至35mg/kg体重/天的剂量通过经口或胃肠外途径每天一次或数次施用于哺乳动物,包括人。

[0422] 本公开内容的另一个实施方案提供了用于治疗癌症的方法,该方法包括施用治疗有效量的由式1表示的化合物、其可药用盐或其水合物的步骤。

[0423] 优选地,所述治疗方法还可包括在施用步骤之前鉴定需要预防或治疗癌症的患者的步骤。

[0424] 在本公开内容中,术语“治疗有效量”是指针对哺乳动物的有效预防或治疗癌症的活性成分的量。治疗有效量可取决于多种因素进行调整,所述因素包括疾病的种类、疾病的严重程度、组合物中所包含的活性成分和其他成分的种类和含量、制剂的类型、患者的年龄、体重、一般健康状态、性别和饮食、施用时间、施用途、组合物的血液清除、治疗持续时间以及同时使用的药物。优选地,如上所述,活性成分可以以0.001至100mg/kg体重/天,优选0.01至35mg/kg体重/天的剂量通过经口或胃肠外途径每天一次或数次施用。

[0425] 另外,本公开内容涉及用于产生由式1表示的吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物、其可药用盐或其水合物的方法。

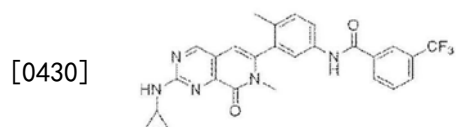
具体实施方式

[0426] 在下文中,将参考实施例和实验例详细地描述本公开内容。然而,以下实施例和实验例仅用于举例说明本公开内容,并且本公开内容的范围不受以下实施例的限制。

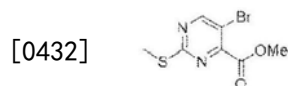
[0427] [实施例]用于产生式1吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮衍生物化合物的方法

[0428] 实施例1:

[0429] N-(3-(2-(环丙基氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0431] 步骤1:5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-羧酸甲酯

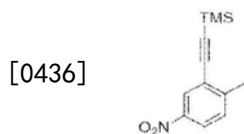


[0433] 将乙酰氯(1.1当量,10.5mL)在0℃下溶解在甲醇(200mL)中。在0℃下搅拌10分钟之后,在15分钟内缓慢添加5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-羧酸(25g,1当量)。将反应溶液回流4小时并冷却。在反应完成之后,将反应溶液在减压下浓缩。将浓缩物用二氯甲烷稀释,并随后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物从乙酸乙酯和己烷中再结晶,并随后过滤,获得颜色为黄色的标题化合物(20g,76%产

率)。

[0434] $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 8.68 (1H, s) , 3.98 (3H, s) , 2.54 (3H, s) . LCMS (ESI) : 263 (M+H) $^+$.

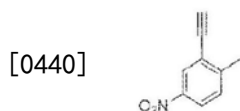
[0435] 步骤2:三甲基 ((2-甲基-5-硝基苯基) 乙炔基) 硅烷



[0437] 在圆底烧瓶中,将2-溴-1-甲基-4-硝基苯 (15g, 1当量)、二异丙基乙胺 (24mL, 2当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4g, 0.05当量)、碘化亚铜 (1.3g, 0.1当量) 和三甲基甲硅烷基乙炔 (12mL, 1.2当量) 溶解在二甲基甲酰胺 (50mL) 中。在80℃下搅拌4小时之后,将反应溶液通过硅藻土进行过滤。将滤液用乙酸乙酯稀释,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物通过色谱 (2% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化,获得颜色为棕色的标题化合物 (10.5g, 65% 产率)。

[0438] $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, CD_6CO) : δ (ppm) : 8.18 (1H, s) , 8.14 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.58 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 2.54 (3H, s) , 0.28 (9H, s) .

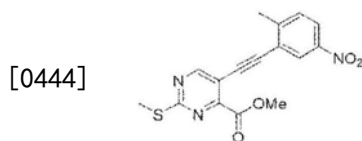
[0439] 步骤3:2-乙炔基-1-甲基-4-硝基苯



[0441] 将碳酸钙 (15g, 2.5当量) 和甲醇 (100mL) 置于圆底烧瓶中,并向其中逐滴缓慢添加三甲基 ((2-甲基-5-硝基苯基) 乙炔基) 硅烷 (10.0g, 1当量)。在反应完成之后,将反应溶液通过硅藻土进行过滤。将滤液用乙酸乙酯稀释,并随后用饱和氯化铵水溶液洗涤,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物通过色谱 (2% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化,获得颜色为黑色的标题化合物 (5.5g, 80% 产率)。

[0442] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_6CO) : δ (ppm) : 8.23 (1H, s) , 8.15 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.57 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.13 (1H, s) , 2.55 (3H, s) ,

[0443] 步骤4:5-((2-甲基-5-硝基苯基) 乙炔基)-2-(甲硫基) 嘧啶-4-羧酸甲酯



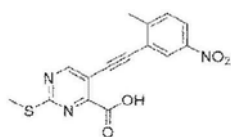
[0445] 将5-溴-2-(甲硫基) 嘧啶-4-羧酸甲酯 (5g, 1当量)、2-乙炔基-1-甲基-4-硝基苯 (4.5g, 1.2当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (670mg, 0.05当量) 和碘化亚铜 (362mg, 0.1当量) 置于圆底烧瓶中。向其中添加三乙胺作为溶剂,并随后将反应溶液在80℃下搅拌25小时。在反应完成之后,将反应溶液通过硅藻土进行过滤。将滤液用二氯甲烷稀释,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物通过色谱 (5% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化,获得颜色为白色的标题化合物 (5g, 77% 产率)。

[0446] $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, CD_6CO) : δ (ppm) : 9.06 (1H, s) , 8.35 (1H, s) , 8.19 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.64 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.02 (3H, s) , 2.69 (3H, s) , 2.63 (3H, s) . LCMS (ESI) : 344 (M+

H)⁺.

[0447] 步骤5: 5-((2-甲基-5-硝基苯基)乙炔基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-羧酸

[0448]

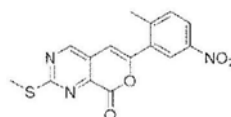


[0449] 将5-((2-甲基-5-硝基苯基)乙炔基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-羧酸甲酯(5g, 1当量)置于圆底烧瓶中并通过添加四氢呋喃(50mL)将其缓慢溶解。在0℃下,向其中逐滴缓慢添加2N饱和氢氧化钠水溶液(40mL)。将反应溶液搅拌24小时,并随后在减压下去除四氢呋喃。使用氯化氢将残余物调节至pH为3至4,并将形成的固体过滤并用水(2×50mL)洗涤。将经洗涤的固体干燥,获得颜色为黄色的标题化合物(3.4g, 97%产率)。

[0450] ¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 9.08 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, d, J=8.5Hz), 3.50 (1H, brs), 2.59 (3H, s), 2.57 (3H, s). LCMS (ESI): 330 (M+H)⁺.

[0451] 步骤6: 6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-(甲硫基)-8H-吡喃并[3,4-d]嘧啶-8-酮

[0452]

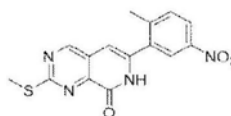


[0453] 将5-((2-甲基-5-硝基苯基)乙炔基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-羧酸(3.4g, 1当量)置于圆底烧瓶中,并通过添加甲苯(25mL)将其溶解。向其中添加对甲苯磺酸一水合物(500mg, 0.8当量),并随后在110℃下将其搅拌7小时。在反应完成之后,将反应溶液用10%甲醇/二氯甲烷稀释,并随后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物通过色谱(50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,获得颜色为黄色的标题化合物(2.4g, 71%产率)。

[0454] ¹H-NMR: (400MHz, CD₃CO): δ (ppm): 9.20 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.5Hz), 7.71 (1H, d, J=8.5Hz), 7.18 (1H, s), 2.70 (3H, s), 2.68 (3H, s). LCMS (ESI): 330 (M+H)⁺.

[0455] 步骤7: 6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮

[0456]



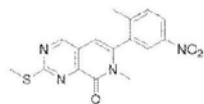
[0457] 将6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-(甲硫基)-8H-吡喃并[3,4-d]嘧啶-8-酮(2.4g, 1当量)、乙酸(25mL)和乙酸铵(5.6g, 10当量)置于圆底烧瓶中并在90℃下将其搅拌12小时。在减压下去除乙酸之后,将残余物用20%异丙醇/氯仿稀释。将稀释物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩,获得颜色为棕色的标题化合物(2.2g, 产率92%)。

[0458] ¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm): 12.34 (1H, brs), 9.22 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=8.5Hz), 7.63 (1H, d, J=8.5Hz), 6.67 (1H, s), 2.63 (3H, s), 2.44 (3H, s). LCMS (ESI): 329 (M+H)⁺.

[0459] 步骤8: 7-甲基-6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-

酮

[0460]

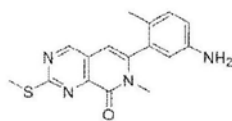


[0461] 将6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(3.3g,1当量)、甲基碘(2mL,3当量)、碳酸钾(5.5g,4当量)和乙腈(50mL)置于圆底烧瓶中并在80℃下将其搅拌2小时。在反应完成之后,将反应溶液通过硅藻土进行过滤并用20%异丙醇/氯仿洗涤。将所得物质在减压下浓缩并通过色谱(2%甲醇/二氯甲烷)进行纯化,获得颜色为黄色的标题化合物(2.7g,75%产率)。LCMS (ESI):343 (M+H)⁺。

[0462] 步骤9:

[0463] 6-(5-氨基-2-甲基苯基)-7-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮

[0464]

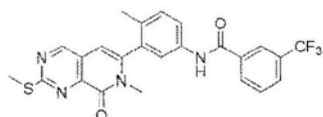


[0465] 将7-甲基-6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(300mg,1当量)、铁(500mg,10当量)、四氢呋喃:甲醇(2:1,15mL)和氯化铵水溶液(5mL)置于圆底烧瓶中并在80℃下将其搅拌1小时。在反应完成之后,将反应溶液通过硅藻土进行过滤并用20%异丙醇/氯仿洗涤。将所得物质用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物从乙醚中再结晶,过滤并干燥,获得颜色为黄色的标题化合物(191mg,70%产率)。LCMS (ESI):313 (M+H)⁺。

[0466] 步骤10:

[0467] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0468]



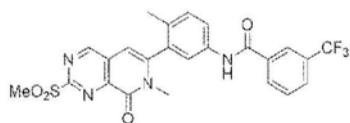
[0469] 将

[0470] 6-(5-氨基-2-甲基苯基)-7-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(100mg,1当量)、二异丙基乙胺(0.2mL,3当量)和四氢呋喃:二氯甲烷(4:1,15mL)置于圆底烧瓶中。在0℃下,向其中添加3-三氟甲基苯甲酰氯(0.06mL,1.5当量),随后在室温下将其搅拌2小时。在反应完成之后,将反应溶液用二氯甲烷稀释,并随后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物从乙醚中再结晶,过滤并干燥,获得颜色为黄色的标题化合物(130mg,85%产率)。LCMS (ESI):485 (M+H)⁺。

[0471] 步骤11:

[0472] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(甲磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0473]



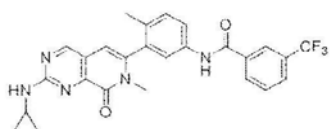
[0474] 将

[0475] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(100mg,1当量)和二氯甲烷(10mL)置于圆底烧瓶中。在0℃下,向其中添加3-氯过苯甲酸(70mg,2.5当量),随后在室温下将其搅拌1小时。在反应完成之后,将反应溶液用20%异丙醇/氯仿稀释,并随后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物从乙醚中再结晶,过滤并干燥,获得颜色为黄色的标题化合物(80mg,75%产率)。LCMS (ESI):517 (M+H)⁺。

[0476] 步骤12:

[0477] N-(3-(2-(环丙基氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0478]



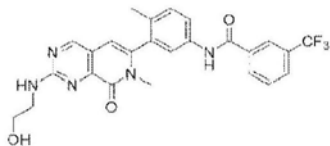
[0479] 将

[0480] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(甲磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(50mg,1当量)、环丙胺(2当量)和二甲基甲酰胺(2mL)置于圆底烧瓶中,并在80℃下将其搅拌2小时。在反应完成之后,将反应溶液在减压下浓缩,并通过色谱进行纯化,获得颜色为黄色的标题化合物。LCMS (ESI):494 (M+H)⁺。

[0481] 实施例2:

[0482] N-(3-(2-((2-羟乙基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0483]

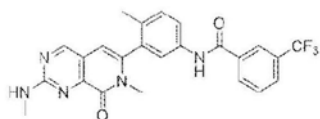


[0484] 实验方法与实施例1中的实验方法相同,不同之处在于在步骤12中使用2-氨基乙醇代替环丙胺。LCMS (ESI):498 (M+H)⁺。

[0485] 实施例3:

[0486] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(甲基氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0487]

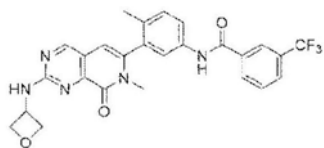


[0488] 实验方法与实施例1中的实验方法相同,不同之处在于在步骤12中使用甲胺代替环丙胺。LCMS (ESI):468 (M+H)⁺。

[0489] 实施例4:

[0490] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶)-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0491]

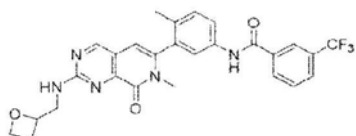


[0492] 实验方法与实施例1中的实验方法相同,不同之处在于在步骤12中使用氧杂环丁烷-3-胺代替环丙胺。LCMS (ESI) :5100 (M+H)⁺.

[0493] 实施例5:

[0494] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0495]

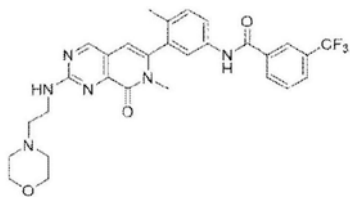


[0496] 实验方法与实施例1中的实验方法相同,不同之处在于在步骤12中使用氧杂环丁烷-3-基甲胺代替环丙胺。LCMS (ESI) :524 (M+H)⁺.

[0497] 实施例6:

[0498] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((2-吗啉代乙基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0499]

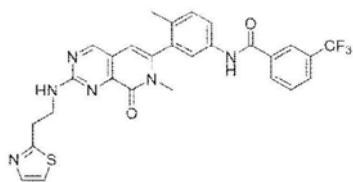


[0500] 实验方法与实施例1中的实验方法相同,不同之处在于在步骤12中使用2-吗啉代乙烷-1-胺代替环丙胺。LCMS (ESI) 567 (M+H)⁺.

[0501] 实施例7:

[0502] N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-((2-(噻唑-2-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0503]

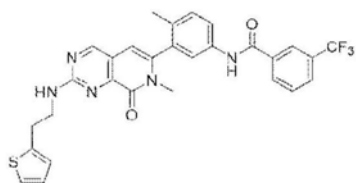


[0504] 实验方法与实施例1中的实验方法相同,不同之处在于在步骤12中使用2-(噻唑-2-基)乙烷-1-胺代替环丙胺。LCMS (ESI) :565 (M+H)⁺.

[0505] 实施例8:

[0506] N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-((2-(噻吩-2-基)乙基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0507]

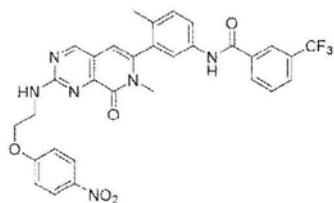


[0508] 实验方法与实施例1中的实验方法相同,不同之处在于在步骤12中使用2-(噻吩-2-基)乙烷-1-胺代替环丙胺。LCMS (ESI) :564 (M+H)⁺.

[0509] 实施例9:

[0510] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((2-(4-硝基苯氧基)乙基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0511]

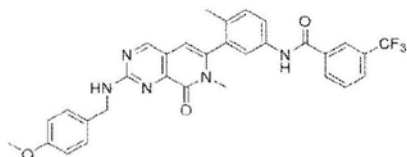


[0512] 实验方法与实施例1中的实验方法相同,不同之处在于在步骤12中使用2-(4-硝基苯氧基)乙烷-1-胺代替环丙胺。LCMS (ESI) :619 (M+H)⁺.

[0513] 实施例10:

[0514] N-(3-(2-((4-甲氧基苄基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0515]

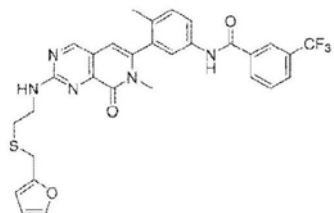


[0516] 实验方法与实施例1中的实验方法相同,不同之处在于在步骤12中使用(4-甲氧基苄基)甲胺代替环丙胺。LCMS (ESI) :574 (M+H)⁺.

[0517] 实施例11:

[0518] N-(3-(2-((2-(2-噻吩基)甲基)硫代)乙基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0519]

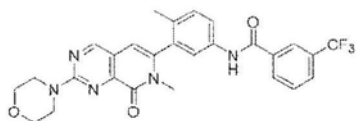


[0520] 实验方法与实施例1中的实验方法相同,不同之处在于在步骤12中使用2-(2-噻吩基)硫代)乙烷-1-胺代替环丙胺。LCMS (ESI) :594 (M+H)⁺.

[0521] 实施例12:

[0522] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-吗啉代-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0523]

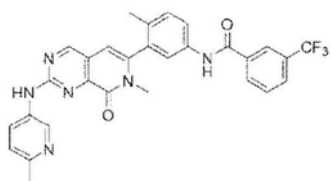


[0524] 实验方法与实施例1中的实验方法相同,不同之处在于在步骤12中使用吗啉代替环丙胺。LCMS (ESI) :524 (M+H)⁺

[0525] 实施例13:

[0526] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0527]



[0528] 将步骤11的

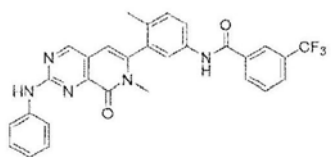
[0529] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-(甲磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 (50mg, 1当量)、N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺 (2当量)、碳酸铯 (3当量) 和二甲基甲酰胺 (2mL) 置于圆底烧瓶中,并在80℃下将其搅拌2小时。在反应完成之后,将反应溶液在减压下浓缩,并通过色谱进行纯化,获得颜色为黄色的标题化合物。

[0530] LCMS (ESI) :545 (M+H)⁺.

[0531] 实施例14:

[0532] N-(4-甲基-3-(7-甲基-8-氧代-2-(苯基氨基)-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0533]

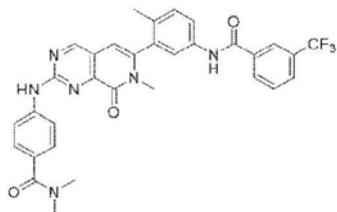


[0534] 实验方法与实施例13中的实验方法相同,不同之处在于使用N-苯基甲酰胺代替N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺。LCMS (ESI) :530 (M+H)⁺.

[0535] 实施例15:

[0536] N,N-二甲基-4-((7-甲基-6-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰胺基)苯基)-8-氧代-7,8-二氢嘧啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯甲酰胺

[0537]



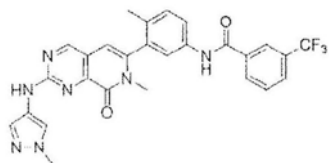
[0538] 实验方法与实施例13中的实验方法相同,不同之处在于使用4-甲酰胺-N,N-二甲基苯甲酰胺代替N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺。LCMS (ESI) :601 (M+H)⁺.

[0539] 实施例16:

[0540] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶

并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0541]

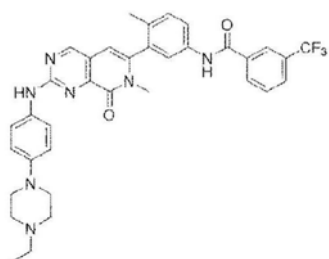


[0542] 实验方法与实施例13中的实验方法相同,不同之处在于使用N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酰胺代替N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺。LCMS (ESI): 534 (M+H)⁺.

[0543] 实施例17:

[0544] N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0545]

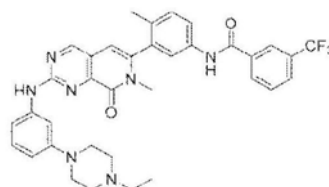


[0546] 实验方法与实施例13中的实验方法相同,不同之处在于使用N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)甲酰胺代替N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺。LCMS (ESI): 642 (M+H)⁺.

[0547] 实施例18:

[0548] N-(3-(2-((3-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0549]

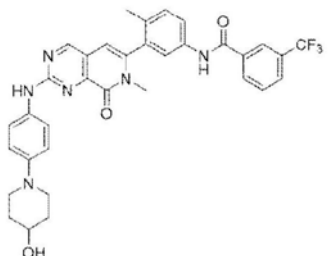


[0550] 实验方法与实施例13中的实验方法相同,不同之处在于使用N-(3-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)甲酰胺代替N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺。LCMS (ESI): 642 (M+H)⁺.

[0551] 实施例19:

[0552] N-(3-(2-((4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

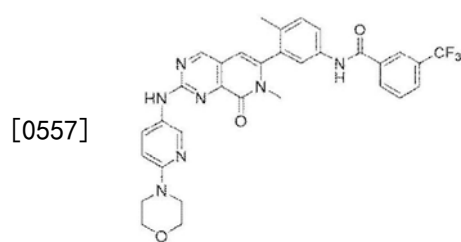
[0553]



[0554] 实验方法与实施例13中的实验方法相同,不同之处在于使用N-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)甲酰胺代替N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺。LCMS (ESI): 630 (M+H)⁺.

[0555] 实施例20:

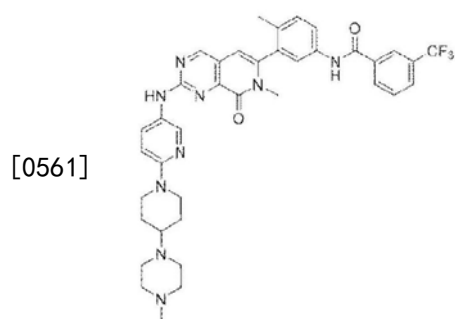
[0556] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0558] 实验方法与实施例13中的实验方法相同,不同之处在于使用N-(6-吗啉代吡啶-3-基)甲酰胺代替N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺。LCMS (ESI): 616 (M+H)⁺.

[0559] 实施例21:

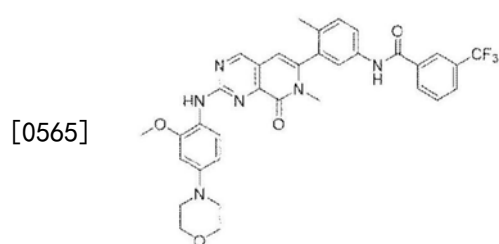
[0560] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0562] 实验方法与实施例13中的实验方法相同,不同之处在于使用N-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)甲酰胺代替N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺。LCMS (ESI): 712 (M+H)⁺.

[0563] 实施例22:

[0564] N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉代苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

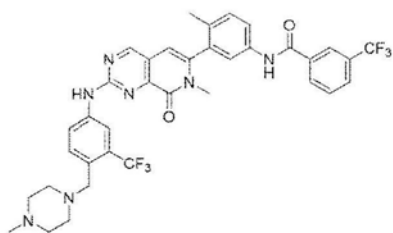


[0566] 实验方法与实施例13中的实验方法相同,不同之处在于使用N-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基)甲酰胺代替N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺。LCMS (ESI): 645 (M+H)⁺.

[0567] 实施例23:

[0568] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0569]

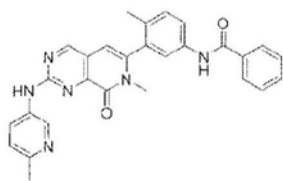


[0570] 实验方法与实施例13中的实验方法相同,不同之处在于使用N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)甲酰胺代替N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺。LCMS (ESI): 710 (M+H)⁺.

[0571] 实施例24:

[0572] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯甲酰胺

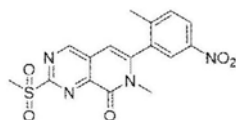
[0573]



[0574] 步骤1:

[0575] 7-甲基-6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-(甲磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮

[0576]

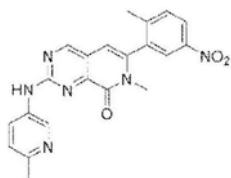


[0577] 将步骤8的7-甲基-6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-(甲磺基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(1.0g, 1当量)溶解在二氯甲烷(10mL)中。在0℃下,向其中添加3-氯过苯甲酸(1.6g, 3当量),随后在室温下将其搅拌24小时。在反应完成之后,将反应溶液用10%甲醇/二氯甲烷稀释,并随后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物通过色谱(0至10%甲醇/二氯甲烷)进行纯化,获得颜色为黄色的标题化合物(550mg, 50%产率)。LCMS (ESI): 375 (M+H)⁺.

[0578] 步骤2:

[0579] 7-甲基-6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮

[0580]



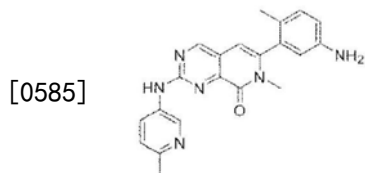
[0581] 将

[0582] 7-甲基-6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-(甲磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(400mg, 1当量)、N-(6-甲基吡啶-3-基)甲酰胺(225mg, 1.5当量)、碳酸铯(1.81g, 5当量)和二甲基亚砜(3mL)置于圆底烧瓶中,并在90℃下将其搅拌2小时。在反应完成之后,将反应溶液通过硅藻土进行过滤。将滤液用乙酸乙酯稀释,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干

干燥并浓缩。将浓缩物通过色谱(0至10%甲醇/二氯甲烷)进行纯化,获得颜色为黄色的标题化合物(120mg,28%产率)。LCMS (ESI):403 (M+H)⁺。

[0583] 步骤3:

[0584] 6-(5-氨基-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮

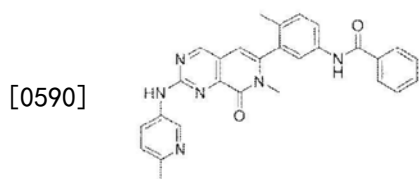


[0586] 将

[0587] 7-甲基-6-(2-甲基-5-硝基苯基)-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(120mg,1当量)、铁(168mg,10当量)、氯化铵(318mg,10当量)和四氢呋喃:甲醇:水(2:1:1,3mL)置于圆底烧瓶中并在80℃下将其搅拌1小时。在反应完成之后,将反应溶液通过硅藻土进行过滤。将滤液用20%甲醇/二氯甲烷洗涤,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物通过色谱(0至10%甲醇/二氯甲烷)进行纯化,获得颜色为黄色的标题化合物(95mg,85%产率)。LCMS (ESI):473 (M+H)⁺。

[0588] 步骤4:

[0589] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯甲酰胺

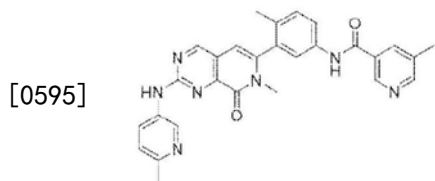


[0591] 将

[0592] 6-(5-氨基-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(50mg,1当量)、二异丙基乙胺(0.07mL,3当量)和四氢呋喃:二氯甲烷(4:1,3mL)置于圆底烧瓶中。在0℃下,向其中添加苯甲酰氯(0.03mL,1.5当量),随后在室温下将其搅拌2小时。在反应完成之后,将反应溶液用二氯甲烷稀释,并随后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物通过色谱(0至10%甲醇/二氯甲烷)进行纯化。LCMS (ESI):477 (M+H)⁺。

[0593] 实施例25:

[0594] 5-甲基-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)烟酰胺

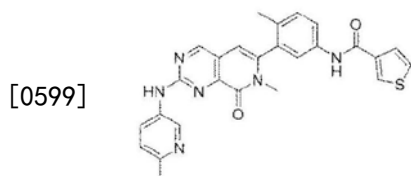


[0596] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用5-甲基烟酰胺代替实

施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI) :492 (M+H)⁺.

[0597] 实施例26:

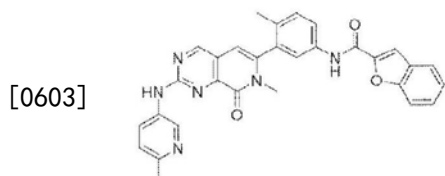
[0598] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)噻吩-3-甲酰胺



[0600] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用噻吩-3-碳酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI) :483 (M+H)⁺.

[0601] 实施例27:

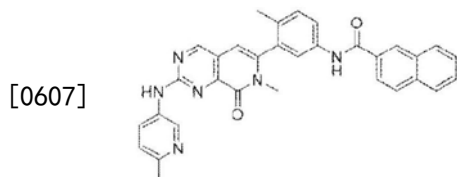
[0602] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯并呋喃-2-甲酰胺



[0604] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用苯并呋喃-2-碳酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI) :517 (M+H)⁺.

[0605] 实施例28:

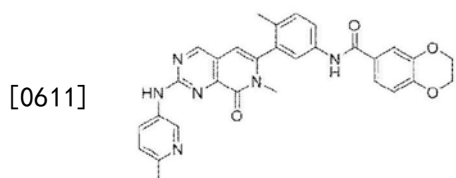
[0606] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-萘甲酰胺



[0608] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用2-萘甲酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI) :527 (M+H)⁺.

[0609] 实施例29:

[0610] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧基-6-甲酰胺

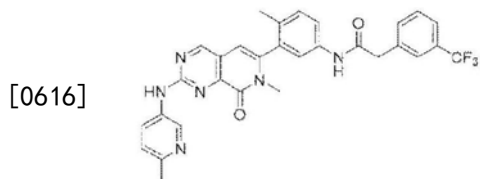


[0612] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧基-6-碳酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。

[0613] LCMS (ESI) :535 (M+H)⁺.

[0614] 实施例30:

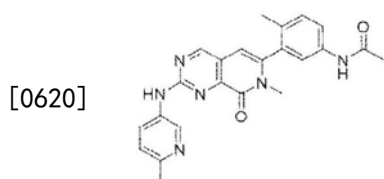
[0615] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺



[0617] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 559 (M+H)⁺.

[0618] 实施例31:

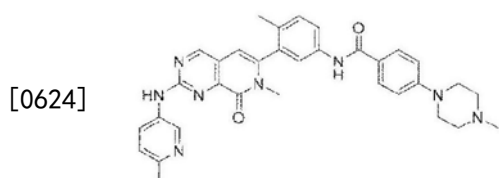
[0619] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)乙酰胺



[0621] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用乙酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 415 (M+H)⁺.

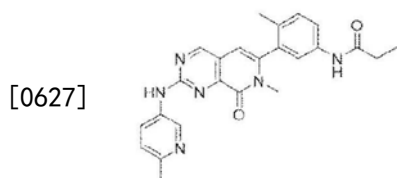
[0622] 实施例32:

[0623] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺



[0625] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 575 (M+H)⁺.

[0626] 实施例33: N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)丙酰胺

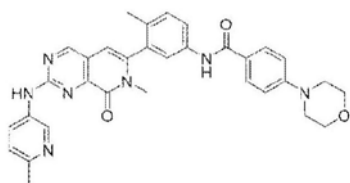


[0628] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用丙酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 429 (M+H)⁺.

[0629] 实施例34:

[0630] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-吗啉代苯甲酰胺

[0631]

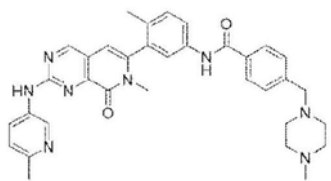


[0632] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用4-吗啉代苯甲酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI) :562 (M+H)⁺.

[0633] 实施例35:

[0634] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺

[0635]

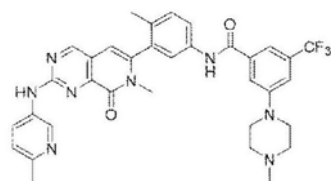


[0636] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI) :589 (M+H)⁺.

[0637] 实施例36:

[0638] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0639]

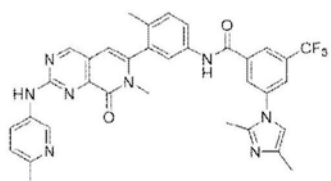


[0640] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用3-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI) :643 (M+H)⁺.

[0641] 实施例37:

[0642] 3-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0643]

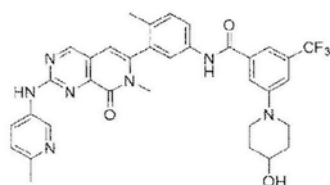


[0644] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用3-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI) :639 (M+H)⁺.

[0645] 实施例38:

[0646] 3-(4-羟基哌啶-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基哌啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0647]

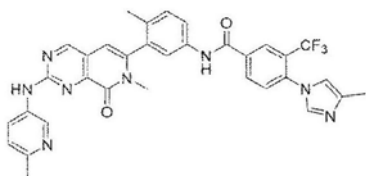


[0648] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用3-(4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 644 (M+H)⁺.

[0649] 实施例39:

[0650] 4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0651]

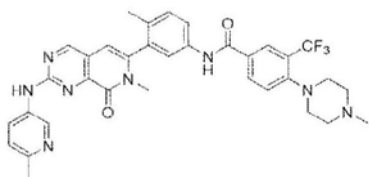


[0652] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 625 (M+H)⁺.

[0653] 实施例40:

[0654] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0655]

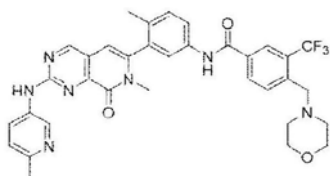


[0656] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 643 (M+H)⁺.

[0657] 实施例41:

[0658] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-4-(吗啉代甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0659]

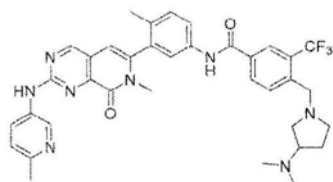


[0660] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用4-(吗啉代甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 644 (M+H)⁺.

[0661] 实施例42:

[0662] 4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0663]

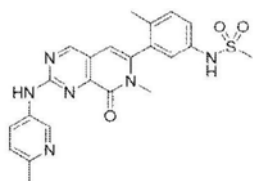


[0664] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 671 (M+H)⁺.

[0665] 实施例43:

[0666] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)甲磺酰胺

[0667]

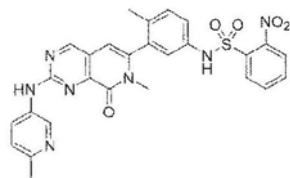


[0668] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用甲磺酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯,并且使用吡啶代替实施例24步骤4中的二异丙基乙胺。LCMS (ESI): 451 (M+H)⁺.

[0669] 实施例44:

[0670] N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-硝基苯磺酰胺

[0671]

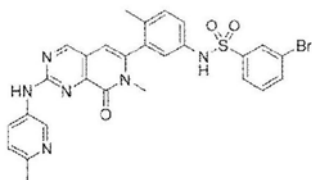


[0672] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用2-硝基苯磺酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯,并且使用吡啶代替实施例24步骤4中二异丙基乙胺。LCMS (ESI): 558 (M+H)⁺.

[0673] 实施例45:

[0674] 3-溴-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)苯磺酰胺

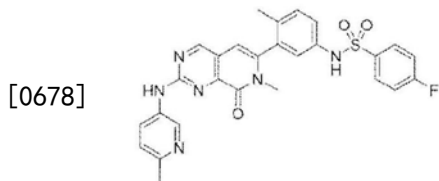
[0675]



[0676] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用3-溴苯磺酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯,并且使用吡啶代替实施例24步骤4中的二异丙基乙胺。LCMS (ESI): 591 (M+H)⁺.

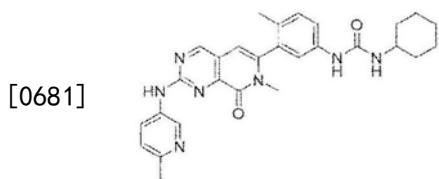
[0677] 实施例46: 4-氟-N-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,

8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基) 苯基) 苯磺酰胺



[0679] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用4-氟苯磺酰氯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯,并且使用吡啶代替二异丙基乙胺。LCMS (ESI): 531 (M+H)⁺.

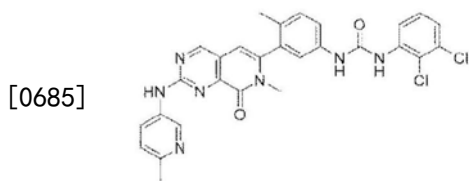
[0680] 实施例47:1-环己基-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲



[0682] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用异氰酸基环己烷代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 498 (M+H)⁺.

[0683] 实施例48:

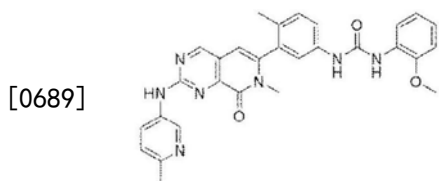
[0684] 1-(2,3-二氯苯基)-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲



[0686] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用1,2-二氯-3-异氰酸苯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 560 (M+H)⁺.

[0687] 实施例49:

[0688] 1-(2-甲氧基苯基)-3-(4-甲基-3-(7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基)脲

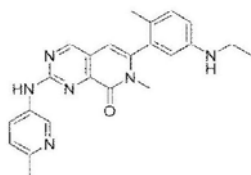


[0690] 实验方法与实施例24中的实验方法相同,不同之处在于使用1-异氰酸基-2-甲氧基苯代替实施例24步骤4中的苯甲酰氯。LCMS (ESI): 522 (M+H)⁺.

[0691] 实施例50:

[0692] 6-(5-(乙基氨基)-2-甲基苯基)-7-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]吡啶-8(7H)-酮

[0693]

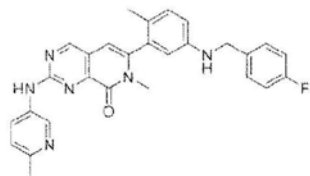


[0694] 在圆底烧瓶中,将实施例24步骤3中产生的6-(5-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-methylphenyl)-7-methyl-2-((6-methylpyridin-3-yl)amino)pyridine-3-carboxamide (50mg, 1当量)、乙酸(1滴)和乙醛(3当量)溶解在3mL二氯甲烷中。将反应溶液在室温下搅拌10分钟,并随后在0℃下向其中添加三乙酰氧基硼氢化钠(85mg, 3当量),随后在室温下将其搅拌6小时。在反应完成之后,将反应溶液用二氯甲烷稀释,并随后用饱和氯化铵水溶液洗涤,并随后用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物通过色谱进行纯化,获得标题化合物。LCMS (ESI): 401 (M+H)⁺.

[0695] 实施例51:

[0696] 6-(5-((4-fluorophenyl)amino)-2-methylphenyl)-7-methyl-2-((6-methylpyridin-3-yl)amino)pyridine-3-carboxamide

[0697]

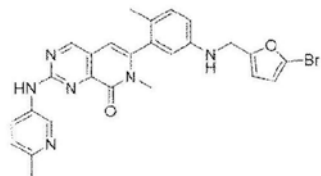


[0698] 实验方法与实施例50中的实验方法相同,不同之处在于使用4-氟苯醛代替乙醛。LCMS (ESI): 481 (M+H)⁺.

[0699] 实施例52:

[0700] 6-(5-(((5-bromopyridin-2-yl)methyl)amino)-2-methylphenyl)-7-methyl-2-((6-methylpyridin-3-yl)amino)pyridine-3-carboxamide

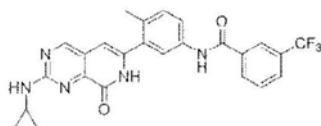
[0701]



[0702] 实验方法与实施例50中的实验方法相同,不同之处在于使用5-溴吡啶-2-甲醛代替乙醛。LCMS (ESI): 531 (M+H)⁺.

[0703] 实施例53: N-(3-(2-(cyclopropylamino)-8-oxo-7,8-dihydropyridine-6-yl)-4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide

[0704]

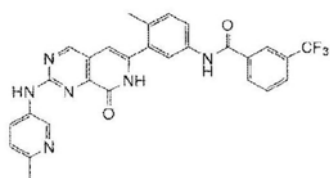


[0705] 化合物和实验方法与实施例1中的那些相同,不同之处在于未进行实施例1步骤7中的甲基化。LCMS (ESI): 480 (M+H)⁺.

[0706] 实施例54:

[0707] N-(4-methyl-3-(2-((6-methylpyridin-3-yl)amino)-8-oxo-7,8-dihydropyridine-6-yl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide

[0708]

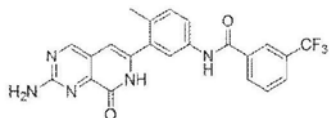


[0709] 化合物和实验方法与实施例1中的那些相同,不同之处在于未进行实施例1步骤7中的甲基化。LCMS (ESI) :531 (M+H)⁺.

[0710] 实施例55:

[0711] N-(3-(2-氨基-8-氧代-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0712]



[0713] 化合物和实验方法与实施例53中的那些相同,不同之处在于使用氨四氢呋喃溶液代替环丙胺。LCMS (ESI) :440 (M+H)⁺.

[0714] [实验例]

[0715] 实验例1. 激酶抑制活性的测量

[0716] 为了测量本公开内容的化合物的蛋白激酶抑制活性(%抑制),在下表1中所示的完整激酶组中进行生物化学测定。

[0717] 作为受试化合物,使用化合物No.55。测量当用1 μ M单一浓度的受试化合物处理时,每种激酶的百分比抑制,并计算激酶的残余酶活性值(%)。计算的残余酶活性值(%)为30%或更低(即激酶被抑制70%或更多)的激酶如下:

[0718] <激酶被抑制70%或更多>

[0719] ABL1、ABL2、ACK1、ARAF、BLK、BMX、BRK、c-Src、CSK、DDR1、DDR2、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、FGFR1、FGFR2、FGFR4、FLT1、FLT4、FMS、FRK、FYN、GCK、HCK、JAK1、JAK2、KDR、KHS、LCK、LYN、LYNB、p38a、p38b、PDGFRa、PDGFRb、PEAK1、RAF1、RET、RIPK3、SRMS、TAOK2、TIE2、TXK、TYK2、YES、YSK4、ZAK。

[0720] 实验例2. 针对GCK和ACK1激酶的抑制活性

[0721] 测量本公开内容的化合物针对两种激酶GCK和ACK1的抑制活性,并计算其IC₅₀值。计算的IC₅₀值示于下表1中。

[0722] [表1]

[0723]

受试化合物	激酶抑制活性, IC ₅₀	
	ACK1	GCK
化合物No. 13	A	B
化合物No. 53	A	B
化合物No. 55	B	C
[IC ₅₀ 的分类] A: 低于0.1 μ M, B: 0.1至1.0 μ M, C: 1.0 μ M至10.0 μ M, D: 超过10 μ M		

[0724] 实验例3.增殖抑制活性

[0725] 测量本公开内容的化合物针对mt-NRAS (G12D) Ba/F3和OCI-AML3 (mt-NRAS) 细胞系的增殖的抑制活性并计算其GI₅₀值。计算的GI₅₀值示于下表2中。

[0726] [表2]

[0727]

受试化合物	增殖抑制活性 (GI ₅₀ , μM)	
	OCI-AML3 (N-Ras Q61L)	Ba/F3(N-Ras G12D)
化合物No. 1	B	B
化合物No. 2	B	B
化合物No. 6	B	B
化合物No. 10	D	D
化合物No. 11	C	D
化合物No. 12	D	D
化合物No. 13	A	A
化合物No. 15	B	B
化合物No. 17	A	B
化合物No. 19	B	B
化合物No. 22	D	D
化合物No. 53	A	A
化合物No. 54	A	B
化合物No. 55	A	A
[GI ₅₀ 的分类] A: 低于0.5 μM, B: 0.5至3.0 μM, C: 3.0 μM至5.0 μM, D: 超过5.0 μM		

[0728] 参考表2中结果,可以看出本公开内容的化合物针对具有NRAS突变体基因的人急性髓性白血病细胞系 (OCI-AML3) 的增殖具有抑制活性,并且其作用显著。因此,可以看出本公开内容的化合物作为治疗剂特别有效地用于急性髓性白血病 (AML)。

[0729] [制剂实施例]

[0730] 同时,根据本公开内容的由式1表示的新化合物可取决于其预期用途以多种形式配制。下面例示了包含根据本公开内容的由式1表示的化合物作为活性成分的数种制剂方法,但本公开内容的范围不限于此。

[0731] 制剂实施例1:片剂(直接压缩)

[0732] 将5.0mg活性成分筛分,并随后与14.1mg乳糖、0.8mg交聚维酮USNF和0.1mg硬脂酸镁混合,并将混合物压缩成片剂。

[0733] 制剂实施例2:片剂(湿法制粒)

[0734] 将5.0mg活性成分筛分,并随后与16.0mg乳糖和4.0mg淀粉混合。将0.3mg聚山梨醇酯80溶解在纯水中,并随后向混合物添加合适量的溶液,随后将其雾化获得细碎颗粒。在干燥之后,将细碎颗粒筛分,并随后与2.7mg胶体二氧化硅和2.0mg硬脂酸镁混合。将细碎颗粒

压缩成片剂。

[0735] 制剂实施例3:散剂和胶囊剂

[0736] 将5.0mg活性成分筛分,并随后与14.8mg乳糖、10.0mg聚乙烯吡咯烷酮和0.2mg硬脂酸镁混合。使用合适的装置用混合物填充No.5硬明胶胶囊。

[0737] 制剂实施例4:制剂注射剂

[0738] 制备包含100mg活性成分、180mg甘露糖醇、26mg $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和2974mg蒸馏水的注射用制剂。

[0739] 尽管以上描述了本公开内容的一些实施方案,但是本公开内容所属领域的技术人员将理解,在不脱离本公开内容技术精神或基本特征的情况下,本公开内容可以以其他具体形式来体现。因此,应当理解,上述实施方案在所有方面中均是举例说明性的,而不是限制性的。