

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7110335号

(P7110335)

(45)発行日 令和4年8月1日(2022.8.1)

(24)登録日 令和4年7月22日(2022.7.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 1 7 A

A 6 1 K 31/519(2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 16 (全37頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-516962(P2020-516962)

(86)(22)出願日 平成30年5月31日(2018.5.31)

(65)公表番号 特表2020-521817(P2020-521817
A)

(43)公表日 令和2年7月27日(2020.7.27)

(86)国際出願番号 PCT/ES2018/070396

(87)国際公開番号 WO2018/220252

(87)国際公開日 平成30年12月6日(2018.12.6)

審査請求日 令和3年4月30日(2021.4.30)

(31)優先権主張番号 P201730759

(32)優先日 平成29年6月1日(2017.6.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
スペイン(ES)

(73)特許権者 519427756

オンコステラ、ソシエダッド、リミター
ダ

ONCOSTELLAE, S. L.

スペイン国ア、コルーニャ、サンティア
ゴ、デ、コンポステーラ、ルア、ロペ、
ゴメス、デ、マルソ、シン、ヌメロ、エ
デフィシオ、フェーガ、デ5、カンブス
、ヴィダ

(74)代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(74)代理人 100155631

弁理士 榎 保孝

(74)代理人 100137497

弁理士 大森 未知子

最終頁に続く

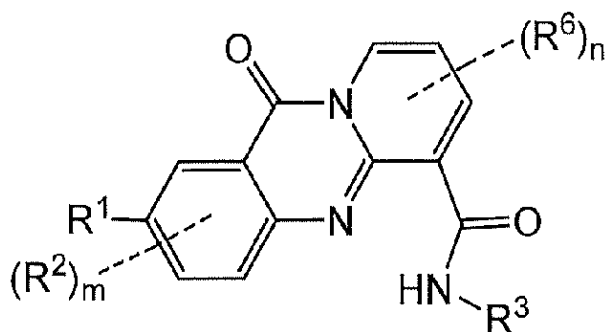
(54)【発明の名称】 プロテインキナーゼ阻害剤として有用なピリドキナゾリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



(I)

(上記式中、

- R¹ が以下の基:a) ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖のC₁ ~ C₆ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖のC₁ ~

C₄ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルキル、

b) ハロゲン原子及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₆ アルキルから選択される基によって置換されていてもよいフェニル、

c) N、O、及び S から選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含有し、且つ、ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₆ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい C₄ ~ C₆ 複素環、

d) フッ素原子又は臭素原子、

e) シアノ基、

f) 1 個、2 個、又は 3 個のハロゲン原子によって置換されていてもよい直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₃ アルコキシ、

g) 1 個、2 個、又は 3 個のハロゲン原子によって置換されていてもよい直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₆ アルキル、

h) -OH

から選択される基を表し、

- R² 及び R⁶ が以下の基：

a) ハロゲン原子、

b) 直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₆ アルキル、

c) 直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₆ ハロアルキル、

d) ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₃ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₂ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルキルから選択される基を独立して表し、

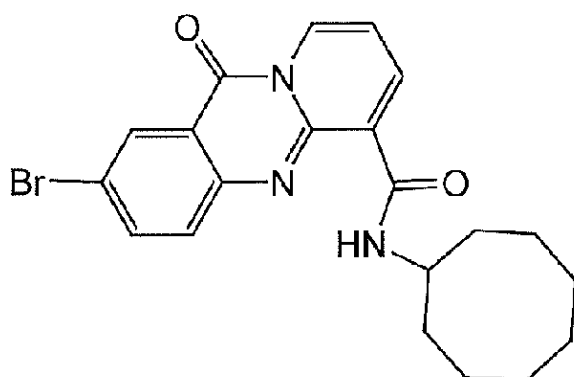
- m 及び n が 0 及び 1 から独立して選択される整数であり、

- R³ が N 及び O から選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含有していてもよく、ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₆ アルキル、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₆ アルコキシ、-OH、及び -NR⁴R⁵ から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基によって置換されていてもよい 5 員 ~ 10 員の飽和環を表し、

- R⁴ 及び R⁵ が水素原子、C₃ ~ C₄ シクロアルキル基、及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₃ アルキルから選択される基を独立して表し、

- ただし以下の式：

【化 2】



の化合物が除外される)

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

R¹ が以下の基：

- ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₆ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₄ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルキル、

- N及びOから選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有し、且つ、ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル、及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルコキシから選択される基によって置換されていてもよいC₅～C₆複素環、
- 直鎖又は分岐鎖のC₁～C₃アルコキシから選択される基を表す、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

R¹が以下の基：

- 直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル、及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルコキシから選択される基によって置換されていてもよいC₃～C₄シクロアルキル、
- N及びOから選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有し、且つ、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル、及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい6員の複素環、
- メトキシ基

から選択される基を表す、請求項2に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

R¹が直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルコキシから選択される基によって置換されていてもよいシクロプロピル基を表す、請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

m及びnの値が0である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

R³が1個の酸素原子を含有してもよく、且つ、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル及び-OHから選択される1つの基によって置換されていてもよい5員～10員の飽和環を表す、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

R³が直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル及び-OHから選択される基によって置換されていてもよいシクロペンチル基及びシクロヘキシル基から選択される基を表す、請求項6に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項8】

R¹がメトキシ基、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルコキシから選択される基によって置換されていてもよいシクロプロピル基、及びN及びOから選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有し、且つ、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキルから選択される基によって置換されていてもよい6員の複素環から選択される基を表し、m及びnの値が0であり、且つ、R³が直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル及び-OHから選択される1つの基によって置換されていてもよいシクロペンチル基及びシクロヘキシル基から選択される基を表す、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項9】

R¹がN及びOから選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有し、且つ、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキルから選択される基によって置換されていてもよい6員の複素環から選択される基を表し、m及びnの値が0であり、且つ、R³が直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル及び-OHから選択される1つの基によって置換されていてもよいシクロペンチル基及びシクロヘキシル基から選択される基を表す、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項10】

R¹が直鎖又は分岐鎖のC₁～C₃アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₂アルコキシから選択される基によって置換されていてもよいシクロプロピル基を表し、m及びnの値が0であり、且つ、R³が直鎖又は分岐鎖のC₁～C₃アルキル及び-OHから選択される基によって置換されていてもよいシクロヘキシル基を表す、請求項1に記載の化合物

10

20

30

40

50

又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

前記化合物が、以下の化合物：

- N - シクロヘキシル - 2 - シクロプロピル - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロペンチル - 2 - シクロプロピル - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - 11 - オキソ - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - N - (3 - メチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - N - ((1R, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - N - ((1R, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - N - (2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - N - ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - N - ((1S, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - N - ((1R, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - N - ((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - ((1R, 4R) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - シクロプロピル - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - 11 - オキソ - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シクロプロピル - N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 2 - シクロプロピル - 8 - メチル - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - フルオロ - 8 - メチル - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシ - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 2 - メトキシ - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 11 - オキソ - 2 - (トリフルオロメトキシ) - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 2 - メチル - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 11 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 2 - フルオロ - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2, 1 - b] キナ

ゴリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - ブロモ - N - シクロペンチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾ
 リン - 6 - カルボキサミド、
 2 - ブロモ - N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾ
 リン - 6 - カルボキサミド、
 2 - ブロモ - N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ -
 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 - フェニル - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナ
 ゴリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - シアノ - N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾ
 リン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロペンチル - 1 1 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 2 - (ピリジ
 ン - 4 - イル) - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロペンチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H
 - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロヘキシル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H
 - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、
 N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (4 - メチルピペラジン
 - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキ
 サミド、
 N - シクロヘキシル - 2 - モルホリノ - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キ
 ナゾリン - 6 - カルボキサミド

10

20

30

のうちの 1 つである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 3】

A R K 5、J A K 3、及び T Y K 2 からなる群より選択される少なくとも 1 つの酵素キ
 ナーゼの阻害により改善される疾患又は病態であって、乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リ
 ウマチ、多発性硬化症、円形脱毛症、狼瘡から選択される自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎及
 びクローン病から選択される炎症性腸疾患、血液癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌
 、肺癌、膵臓癌、及び乳癌から選択される癌、並びに喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D
)、移植拒絶、血液疾患、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びアレルギー性結膜炎から選択さ
 れる他の疾患から選択される前記疾患又は病態の治療に使用するための、請求項 1 2 に記
 載の医薬組成物。

40

【請求項 1 4】

薬学的に許容可能な希釈剤又は担体をさらに含んでなる、請求項 1 2 または 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、円形脱毛症、狼瘡から選択さ
 れる自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎及びクローン病から選択される炎症性腸疾患、血液癌、
 胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、及び乳癌から選択される癌、並びに

50

喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、移植拒絶、血液疾患、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びアレルギー性結膜炎から選択される他の疾患の治療に有用な薬剤から選択される治療有効量の治療薬をさらに含んでなる、請求項12～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、円形脱毛症、狼瘡から選択される自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎及びクローン病から選択される炎症性腸疾患、血液癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、及び乳癌から選択される癌、並びに喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、移植拒絶、血液疾患、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びア

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、少なくとも1種類のプロテインキナーゼ、特にAMPK関連キナーゼARK5及びヤヌスキナーゼJAK3、及びヤヌスキナーゼTYK2からなる群より選択されるキナーゼの強力な阻害剤としての好都合に置換されている新規11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド誘導体に関する。

【0002】

20

本発明の他の目的は、これらの化合物の調製方法を提供すること、これらの化合物の有効量を含んでなる医薬組成物を提供すること、ARK5、JAK3、及びTYK2から選択される少なくとも1つのキナーゼの阻害により改善される病態又は疾患、とりわけ、乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、円形脱毛症、狼瘡を含む自己免疫疾患；潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患；血液癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、及び他の固形腫瘍などの癌；及び喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、移植拒絶、血液疾患、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びアレルギー性結膜炎などの他の疾患の治療用の医薬の製造のためのこれらの化合物の使用を提供することである。

【背景技術】

30

【0003】

プロテインキナーゼは細胞生物学のほぼ全ての局面において重要な調節の役割を果たす酵素である。これらの酵素はアポトーシス、細胞周期の進行、細胞骨格の再編成、分化、発生、免疫応答、神経系機能、及び転写を調節するシグナル伝達モジュールに関与する。プロテインキナーゼは、それらの調節不全が癌、糖尿病、自己免疫疾患、心血管疾患、炎症性疾患、及び神経障害を含む様々な病気で発生するため魅力的な薬剤標的である（Roskoski,R.,Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes,Pharmacological Research 103 (2016)26-48）。

【0004】

40

AMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）はエネルギー恒常性の主要なセンサーかつ調節因子であることが分かっているプロテインキナーゼである。その活性は代謝ストレス（低酸素症、ヒートショック、及び虚血）下で細胞における細胞内AMP：ATP比率の上昇によって調節される。

【0005】

近年、12種類のAMPK関連キナーゼ（ARK）が同定され、これらのキナーゼはAMPKの触媒ドメインに対して高い配列相同性を示している。これらのARKのうちの1つがARK5（NUAK1：新規（nua）キナーゼファミリー（Sun,X et al,The regulation and function of the NUA family,Journal of Molecular Endocrinology(2013)51,R15-R22）としても知られる）であり、代謝の変化を介した腫瘍の増殖と生存の

50

調節に役割を果たすことがある。ARK5は乳癌、結腸直腸癌、及び肝細胞癌などの悪性腫瘍において過剰発現し、ARK5を過剰発現する患者は予後不良であることが多い(Xu, T et al, ARK5 promotes doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma via epithelial-mesenchymal transition, Cancer Letters(2016), doi:10.1016/j.canlet.2016.04.026、及びその中の参考文献)。

【0006】

特に、ARK5は肝細胞癌(HCC)を有する患者の全生存期間についての独立した予後因子であることを示す研究がある。腫瘍でのARK5の高発現は腫瘍サイズ、組織学的分化、及び腫瘍-結節-転移(TNM)ステージと強力に相関する。これらの知見はHCCの新しいバイオマーカーかつ潜在的な治療標的としてARK5が用いられる可能性があることを示唆している(Cui, J et al, Overexpression of ARK5 is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma, Tumor Biol.2013, DOI 10.1007/s13277-013-0735-x)。

10

【0007】

ARK5は多数のヒト腫瘍の発生に寄与する癌タンパク質であるMYCを過剰発現する細胞の生存に特に必要であることが分かった(Liu et al, Deregulated MYC expression induces dependence upon AMPK-related kinase 5, Nature 2012, 483, 608)。MYCの機能はMYCのレベルと密接に関連しており、したがって制御されずにMYCを発現する腫瘍細胞を除去するための治療戦略がARK5の阻害により提供される(Li et al, MYC-mediated synthetic lethality for treating tumors, Current Cancer Drug Targets 2015, 15, 99-115)。

20

【0008】

ヤヌスキナーゼ(JAK)は多数のサイトカイン、増殖因子、及びインターフェロンの重要なシグナル伝達因子である細胞内非受容体型チロシンキナーゼファミリーであることが現在では知られている。近年、癌細胞及び癌遺伝子を形質移入された細胞ではJAKの発現が著しく上昇していることが分かった。JAKの発現は炎症、自己免疫疾患、及び移植の免疫拒絶と密接な関連を有することも記載されている(Aggarwal, B B et al, Signal Transducer and Activator of Transcription-3, Inflammation, and Cancer How Intimate Is the Relationship? Ann.N.Y.Acad.Sci.1171:59-76(2009)、及びその中の参考文献)。

30

【0009】

JAKは相対的に大きな分子である非受容体型チロシンキナーゼのファミリーである。JAKの4つのファミリーメンバー、すなわちJAK1、JAK2、JAK3、及びTYK2が存在する。JAK1、JAK2、及びTYK2は様々な組織及び細胞に存在し、一方でJAK3は骨髄リンパ系に存在するだけである。JAKは関連の受容体により生成されるシグナルを介して細胞外の刺激を伝達する。受容体及び/又はJAKは異なるリン酸化部位によりシグナル伝達及びシグナル伝達因子及び転写活性化因子(STAT)タンパク質を選択的に活性化する(Jiang JJJ et al, Advances in the Inhibitors of Janus Kinase, Med Chem, 2014, 4:540-548、及びその中の参考文献)。

【0010】

40

望まれない標的外効果を最小限にしつつ効力を最大化するため、及び個々のJAKアイソフォームの疾患における役割を理解し、各適応症に対して最も有効な治療を提供するためには、JAKファミリー内のJAKキナーゼの選択的阻害が研究者の望む目標であった。選択的な小分子阻害剤を使用することで各キナーゼの役割を表示することが可能になるが、それらの小分子阻害剤はそのキヌーム並びにJAKファミリー内で選択的なはずである。この試みは取るに足らないものではない。JAKキナーゼ間の相同性は高く、それらのキナーゼのATP結合部位の類似性はかなりのものである。これらの重大な障害にも関わらず、この分野の近年の進展は印象的である。今ではJAKファミリーメンバーの各々に対する選択的阻害剤があり、それらの阻害剤の中には近い将来に臨床の現場に投入されることが期待されているものもある(B.W.Dymock et al, Selective JAK inhibitors, Fu

50

ture Med Chem 2014,6,1439)。

【 0 0 1 1 】

特定の事例では、JAK3は免疫応答における重要な細胞シグナル伝達分子であり、具体的にはリンパ系に分布しており、リンパ系においてJAK3は非常に短い時間でインターロイキン-2(IL2)によって活性化される。シグナル伝達後にJAK3は脱リン酸化し、不活化することができ、それにより反応停止するシグナルが次のラウンドの刺激シグナルの伝達を容易にする。したがって、JAK3活性の阻害は他の組織に対する損傷により引き起こされる副作用を防ぐことになる(Jiang JJJ et al,Advances in the Inhibitors of Janus Kinase,Med Chem,2014,4:540-548、及びその中の参考文献)。

【 0 0 1 2 】

現在、有望な結果を有する幾つかの小分子JAK阻害剤が開発されている。それらの阻害剤のうちの1つであるトファシチニブはJAK3及びJAK1の強力な阻害剤であり、JAK2に対して幾らかの活性を有する。トファシチニブは関節リウマチ(RA)の治療について数か国で認可されており、中程度から重症の乾癬を有する患者の治療について進んだ臨床フェーズにある(Ghoreschi,K et al,Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases,Experimental Dermatology,2014,23,7-11、及びChiricozzi A et al,Tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe psoriasis,Expert Rev.Clin.Immunol.Early online,1-13(2015))。

【 0 0 1 3 】

トファシチニブは再発期と寛解期が交互に現れることを特徴とする小腸と大腸の炎症性疾患であるクローン病の中程度から重症のその疾患を有する患者における治療についても研究されているところであるが、中程度から重症の疾患を有する患者のうちでトファシチニブ又はプラセボの4週間の投与後に臨床応答を達成した患者の割合に有意な差はなかった。したがって、トファシチニブがクローン病の治療に有効であるかの決定にはさらに研究が必要である(Sandborn,W et al,A Phase 2 Study of Tofacitinib,an Oral Janus Kinase Inhibitor,in Patients with Crohn's Disease,Current,Clin Gastroenterol Hepatol.2014 Sep;12(9):1485-93)。

【 0 0 1 4 】

他のJAK阻害剤は、とりわけ乾癬及びRAの治療の臨床フェーズにある。それらの阻害剤のうちの1つが選択的JAK3阻害剤であるASP015K(ペフィシチニブ)であり、その薬剤は中程度から重症の乾癬の治療について研究が進んでいるところである(Armstrong AW,JAK Inhibitors:Treatment Efficacy and Safety Profile in Patients with Psoriasis,Journal of Immunology Research,Volume 2014,Article ID 283617,7頁)。また、VX-509(デセルノチニブ)などの他の選択的JAK3阻害剤が知られている。これらの阻害剤のうち、VX-509はRAの治療について臨床フェーズにあり、R348は紅斑性狼瘡の治療について臨床フェーズにある(Ghoreschi,K et al,Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases,Experimental Dermatology,2014,23,7-11、及びChiricozzi A et al,Tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe psoriasis,Expert Rev.Clin.Immunol.Early online,1-13(2015))。

【 0 0 1 5 】

TD-1473はヒトJAKキナーゼドメインにおける別の強力なJAK1、JAK2、JAK3、及びTYK2の阻害剤であり、経口投与により胃腸(GI)管においてJAKを阻害するように設計されている新しい汎JAK阻害剤と考えられている。この化合物は健康なボランティア参加者での初期治験において好ましい安全性忍容性プロファイルを示しており、そのため潰瘍性大腸炎及び他の炎症性腸疾患の治療法を開発するために患者での第Ib相治験が計画されている(Beattie D et al,TD-1473,a novel,potent,and orally administered,GI-targeted,pan-Janus kinase(JAK)inhibitor,Theravance Biopharma, South San Francisco,Poster presentations:Basic science(2016))。

【 0 0 1 6 】

慢性的で身体阻害性病態と考えられ、且つ、２種類の主な形態の腸炎症、すなわち潰瘍性大腸炎とクローン病を包含する炎症性腸疾患（ＩＢＤ）に関し、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）に対するトファシチニブの有効性についての臨床上の証拠がある（Vuitton,L et al,Janus Kinase Inhibition with Tofacitinib:Changing the Face of Inflammatory Bowel Disease Treatment,Current Drugs Targets,2013,14,1385-1391）。

【 0 0 1 7 】

トファシチニブは再発期と寛解期が交互に現れることを特徴とする小腸と大腸の炎症性疾患であるクローン病の中程度から重症のその疾患を有する患者における治療についても研究されているが、中程度から重症の疾患を有する患者のうちでトファシチニブ又はプラセボの４週間の投与後に臨床応答を達成した患者の割合に有意な差はなかった。したがって、トファシチニブがクローン病の治療に有効であるかの決定にはさらに研究が必要である（Sandborn,W et al,A Phase 2 Study of Tofacitinib,an Oral Janus Kinase Inhibitor,in Patients with Crohn ' s Disease,Current,Clin Gastroenterol Hepatol.2014 Sep;12(9):1485-93）。

【 0 0 1 8 】

したがって、ＪＡＫ３の阻害により、とりわけ潰瘍性大腸炎、クローン病、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、じん麻疹、湿疹、乾癬、アレルギー性結膜炎、及びぶどう膜炎を含む疾患の予防と治療が可能になると期待されている（欧州特許第2380877号明細書及びその中の参考文献）。

【 0 0 1 9 】

他方、ＴＹＫ２酵素はＩＦＮタイプⅠ、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、及びＩＬ－２３を含む多種多様なサイトカインに応答するシグナル伝達について重要な役割を果たすことが実証されている。ＴＹＫ２介在性シグナル伝達の適切な発現は正常な免疫応答の維持に必須である可能性があるが、病気の状態では免疫応答は自己免疫関連の構成要素の産生を促進し、それらの要素が関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症などの自己免疫疾患の発病に関係があるとされている。ＴＹＫ２の異常発現が多く自己免疫疾患において観察されている（Yan Liang et al,Therapeutic potential of tyrosine kinase 2 in autoimmunity,Expert Opin.Ther.Targets(2014)18(5):571-580）。選択的ＴＹＫ２阻害剤が望ましくない広範囲の免疫抑制を起こさずに乾癬及びＩＢＤの治療のための新しい治療法となり得る考えを裏付けるデータが存在する（Dymock B W et al,Selective JAK inhibitors,Future Med.Chem.(2014)6(12),1439-1471）。

【 0 0 2 0 】

選択的ＪＡＫ阻害剤及びそれらの阻害剤の治療能力について高いレベルの関心があるにもかかわらず、ＴＹＫ２はこのファミリーの中で依然として最も探索されていないメンバーである。選択的ＴＹＫ２阻害剤を請求する開示は今日までほとんど公開されておらず、治験されていることが知られているＴＹＫ２選択的阻害剤は存在しない。現在治験されているＴＹＫ２阻害を主張する唯一の分子はファイザーの化合物：汎阻害剤ＰＦ－０６２６３７２６（局所、乾癬）である（Menet C J,Toward selective TYK2 inhibitors as therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases,Pharm.Pat.Anal.(2014)3(4),449-466）。

【 0 0 2 1 】

上で述べたことを考慮に入れると、これまでに開発されたＪＡＫ阻害剤の大半が他のキナーゼに対しても選択的であるが、上で言及したようにとりわけＪＡＫファミリーメンバーをよく識別して作用するわけではない。阻害についてのそのような無差別な作用は毒性与許容できない副作用についての懸念を引き起こすことが多い。それらのＪＡＫ阻害剤の毒性は長期にわたる毒性が完全に判明していないにも関わらず限定的なものであるように見える。したがって、他のＪＡＫに対して標的外活性を有しない非常に選択的な阻害剤の生成により効力と安全性が上昇し得る（Ghreschi K,et al,Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases,Experimental Dermatology,2014,23,7-11）。特にＪＡＫ２の場合では赤血球生成及び好中球機能などの幾つかの生理学的

10

20

30

40

50

に必須の過程におけるその役割のために J A K 2 の阻害を回避することが特に望ましい (Goedken ER et al, Tricyclic Covalent Inhibitors Selectively Target Jak3 through an Active Site Thiol, THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL.290, NO.8, pp.4573-4589, February 20, 2015)。

【 0 0 2 2 】

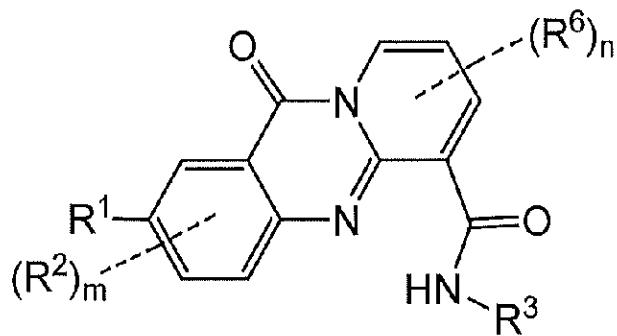
本発明の著者らはプロテインキナーゼ、具体的には A R K 5、J A K 3、及び T Y K 2 から選択される少なくとも 1 つの酵素の強力で選択的な阻害剤として新規 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド誘導体を開発した。

【発明の概要】

【 0 0 2 3 】

本発明の態様のうちの 1 つ (態様 1) では、本発明は式 (I) :

【化 1 】



(I)

(上記式中、

- R ¹ が以下の基 :

a) ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ C ₆ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ C ₄ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい C ₃ ~ C ₆ シクロアルキル、

b) ハロゲン原子及び直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ C ₆ アルキルから選択される基によって置換されていてもよいフェニル、

c) N、O、及び S から選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含有し、且つ、ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ C ₆ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ C ₄ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい C ₄ ~ C ₆ 複素環、

d) フッ素原子又は臭素原子、

e) シアノ基、

f) 1 個、2 個、又は 3 個のハロゲン原子によって置換されていてもよい直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ C ₃ アルコキシ、

g) 1 個、2 個、又は 3 個のハロゲン原子によって置換されていてもよい直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ C ₆ アルキル、

h) - O H

から選択される基を表し、

- R ² 及び R ⁶ が以下のもの、すなわち

a) ハロゲン原子、

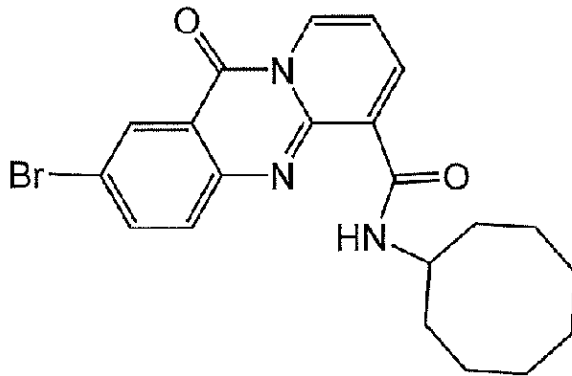
b) 直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ C ₆ アルキル、

c) 直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ C ₆ ハロアルキル、

d) ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ C ₃ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖の C ₁ ~ C ₂ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい C ₃ ~ C ₆ シクロアルキルから選択される基を独立して表し、

m及びnが0及び1から独立して選択される整数であり、
 - R³がN及びOから選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有していてもよく、ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルコキシ、-OH、及び-NR⁴R⁵から選択される1個、2個、又は3個の基によって置換されていてもよい5員～10員の飽和環を表し、
 - R⁴及びR⁵が水素原子、C₃～C₄シクロアルキル基、及び直鎖又は分岐鎖C₁～C₄アルキルから選択される基を独立して表し、
 ただし以下の式の化合物：

【化2】



が除外される)

の新規11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド誘導体及び薬学的に許容可能なそれらの塩に関する。

【0024】

第2の態様では、本発明は態様1の化合物の調製方法に関する。

【0025】

第3の態様では、本発明は態様1の化合物及び薬学的に許容可能な希釈剤又は担体を含んでなる医薬組成物に関する。

【0026】

第4の態様では、本発明は、とりわけ、乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、円形脱毛症、狼瘡を含む自己免疫疾患；潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患；血液癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、及び他の固形腫瘍などの癌、並びに喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、移植拒絶、血液疾患、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びアレルギー性結膜炎などの他の疾患の治療に有用な薬剤から選択される治療有効量の治療薬をさらに含んでなる、上記第3の態様に記載の医薬組成物に関する。

【0027】

第5の態様では、本発明は、ARK5、JAK3、及びTYK2から選択される少なくとも1つの酵素の阻害により改善され得る疾患又は病態、例えば、とりわけ、乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、円形脱毛症、狼瘡を含む自己免疫疾患；潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患；血液癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、及び他の固形腫瘍などの癌；並びに喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、移植拒絶、血液疾患、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びアレルギー性結膜炎などの他の疾患の治療用の医薬の製造における態様1の化合物の使用に関する。

【0028】

第6の態様では、本発明はARK5、JAK3、及びTYK2から選択される少なくとも1つの酵素の阻害により改善される疾患を治療するための方法であって、とりわけ、乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、円形脱毛症、狼瘡を含む自己免疫

疾患；潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患；血液癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、及び他の固形腫瘍などの癌；並びに喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、移植拒絶、血液疾患、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びアレルギー性結膜炎などの他の疾患から選択される前記疾患の治療のための方法であり、前記治療を必要とする対象に上記の第1の態様の化合物又は第2若しくは第3の態様の医薬組成物を投与することによる前記方法に関する。

【0029】

第7の態様では、本発明は、とりわけ、乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、円形脱毛症、狼瘡を含む自己免疫疾患；潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患；血液癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、及び他の固形腫瘍などの癌；並びに喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、移植拒絶、血液疾患、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びアレルギー性結膜炎などの他の疾患等から選択される疾患の治療に有用であることが知られているさらに1種類以上の治療薬と上記の第1の態様の化合物との組合せ製品に関する。

10

【0030】

第8の態様では、本発明は、ARK5、JAK3、及びTYK2から選択される少なくとも1つの酵素の阻害により改善される疾患又は病態、例えば、とりわけ、乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、円形脱毛症、狼瘡を含む自己免疫疾患；潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患；血液癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、及び他の固形腫瘍などの癌；並びに喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、移植拒絶、血液疾患、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びアレルギー性結膜炎などの他の疾患の治療に使用するための態様1の化合物に関する。

20

【0031】

これまでに説明されたように、本発明の11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド誘導体は、ARK5、JAK3、及びTYK2から選択される少なくとも1つの酵素キナーゼの阻害剤を使用する治療により改善されやすいことが知られている疾患、例えば、とりわけ、乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、円形脱毛症、狼瘡を含む自己免疫疾患；潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患；血液癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、及び他の固形腫瘍などの癌；並びに喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、移植拒絶、血液疾患、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びアレルギー性結膜炎などの他の疾患の治療又は予防に有用である。好ましい実施形態では、式(I)の化合物は、それらの化合物の経口投与後の低程度から中程度の全身曝露及びその結果としての比較的に低い副作用発症リスクのため、例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びアレルギー性結膜炎などの疾患の局所的/局所的治療に特に適している。

30

【0032】

したがって、本発明の誘導体及び薬学的に許容可能なそれらの塩、並びにそのような化合物及び/又はそれらの塩を含んでなる医薬組成物は人体の病態又は疾患の治療方法に使用されることがあり、その方法は前記治療を必要とする対象へ本発明の11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド誘導体又は薬学的に許容可能なその塩の有効量を投与することを含んでなる。

40

【0033】

本明細書において使用される場合、C_a~C_bシクロアルキルという用語はa~b個の炭素原子を有する炭化水素環基を包含する。そのようなシクロアルキル基には例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。

【0034】

本明細書において使用される場合、C_a~C_bアルキルという用語はa~b個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素ラジカルを含む。好ましいラジカルは1~4個の炭素原子を含む。直鎖又は分岐鎖のアルキル基の例はメチル、エチル、n-プロピル、イソ

50

プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、及びヘキシルである。

【0035】

本明細書において使用される場合、直鎖又は分岐鎖の $C_a \sim C_b$ アルコキシという用語は酸素原子に結合した直鎖又は分岐鎖の $C_a \sim C_b$ アルキルラジカル($C_x H_{2x+1} \cdot O \cdot$)を含むラジカルを示すために使用される。好ましいアルコキシラジカルには、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシが含まれる。

【0036】

本明細書において使用される場合、 $C_a \sim C_b$ 複素環という用語は、*a*～*b*個の炭素原子を有し、且つ、環の一部を形成するN、O、及びSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する飽和環又は不飽和環を包含する。そのような複素環には、例えばピリジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、フリル、チエニル、ピペラジニル、モルホリニルが含まれる。好ましいラジカルは所望により置換されていてもよいピリジニル基、ピペラジニル基、及びモルホリニル基である。前記複素環は所望によりハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されていてもよい。前記複素環の置換基は環のいずれかの炭素原子上の水素原子、又は環のいずれかの窒素原子上の水素原子を置き換えていてもよい。

10

【0037】

本明細書において使用される場合、ハロゲン原子という用語は塩素原子、フッ素原子、臭素原子、及びヨウ素原子を含み、好ましくはフッ素原子、塩素原子、及び臭素原子を含む。ハロという用語は接頭辞として使用されるときには同じ意味を有している。

20

【0038】

本明細書において使用される場合、5員～10員の飽和環という用語は、炭素原子を含有し、且つ、N及びOから選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有していてもよい5員～10員の環系を包含する。前記環系は、単環式又は多環式であってよく、多環式環系には融合環(すなわち、2個の環原子を共有している環)系、架橋環(すなわち、2個より多くの環原子を共有している環)系、及びスピロ環(すなわち、2つの環が1個だけの環原子を共有している環)系が含まれる。例として、前記環には以下の単環式環系：シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、及びピペリジニル、並びに以下の多環式架橋環系：ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビスシクロ[2.2.2]オクタニル、7-アザ-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、及びアダマンチルが挙げられる。前記環は所望により直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OH$ 、及びアミンから選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されていてもよい。前記5員～10員の環の置換基は環のいずれかの炭素原子上の水素原子、又は環のいずれかの窒素原子上の水素原子が置き換えられていてもよい。

30

【0039】

一実施形態では前記5員～10員の飽和多環式環系はそれぞれ3～7個の原子から成る2つ以上の融合環又は架橋環を含んでなり、その中の1個又は2個の原子がN及びOから選択されるヘテロ原子とすることができる。

40

【0040】

本明細書において使用される場合、本発明の前記一般式で表される構造体中に存在する原子、ラジカル、鎖、又は環のうちの幾つかは「所望により置換」される。これはこれらの原子、ラジカル、鎖、又は環がどの位置でも1個以上、例えば1個、2個、3個、又は4個の置換基により置換されていなくても置換されていてもよいことを意味し、それにより置換されていない原子、ラジカル、鎖、又は環に結合している水素原子が化学的に許容される原子、ラジカル、鎖、又は環によって置き換えられる。2個以上の置換基が存在するとき、それぞれの置換基は同じでも異なってもよい。

【0041】

50

本明細書において使用される場合、薬学的に許容可能な塩という用語は薬学的に許容可能な酸又は塩基との塩を示すために使用される。薬学的に許容可能な酸には無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、ニリン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、及び硝酸も有機酸、例えばクエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、又は *p*-トルエンスルホン酸も含まれる。許容可能な塩基にはアルカリ金属（例えば、ナトリウム又はカリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム又はマグネシウム）水酸化物、並びに有機塩基、例えばアルキルアミン、アリールアルキルアミン、及び複素環アミンが含まれる。

【0042】

本発明に従う他の好ましい塩はN原子の正電荷と等量の陰イオン (X^-) が結合している第四級アンモニウム化合物である。 X^- は様々な鉱酸の陰イオン、例えば塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン等、又は有機酸の陰イオン、例えば酢酸イオン、マレイン酸イオン、フマル酸イオン、クエン酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、酒石酸イオン、リンゴ酸イオン、マンデル酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、メタンスルホン酸イオン、及び *p*-トルエンスルホン酸イオン等であってよい。 X^- は好ましくは、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、酢酸イオン、マレイン酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、又はトリフルオロ酢酸イオンから選択される陰イオンである。より好ましくは、 X^- は塩素イオン、臭素イオン、トリフルオロ酢酸イオン、又はメタンスルホン酸イオンである。

【0043】

- 本発明の1つの実施形態によると式 (I) の化合物では R^1 は以下の基：

- ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
 - N 及び O から選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有し、且つ、ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい $C_5 \sim C_6$ 複素環、
 - 直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_3$ アルコキシ
- から選択される基を表す。

【0044】

好ましい実施形態では、 R^1 は以下の基：

- 直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル、
 - N 及び O から選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有し、且つ、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよい6員の複素環、
 - メトキシ基
- から選択される基を表す。

【0045】

より好ましい実施形態では、 R^1 は直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル及び直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される基によって置換されていてもよいシクロプロピル基を表す。

【0046】

本発明の別の実施形態によると式 (I) の化合物では m 及び n の値が0である。

【0047】

一実施形態では R^3 は、炭素原子を含有し、且つ、N 及び O から選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有していてもよい5員～10員の飽和単環式環系を表す。

【0048】

本発明の別の実施形態によると式 (I) の化合物では、 R^3 は1個の酸素原子を含有してもよく、且つ、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-OH$ から選択される基によ

10

20

30

40

50

って置換されていてもよい5員～6員の飽和環を表す。

【0049】

より好ましい実施形態ではR³は直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル及び-OHから選択される1つの基によって置換されていてもよいシクロペンチル基及びシクロヘキシル基から選択される基を表す。

【0050】

本発明の別の実施形態によると式(I)の化合物ではR⁴及びR⁵は水素原子を表す。

【0051】

本発明の1つの実施形態によると式(I)の化合物では、R¹はメトキシ基、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₄アルコキシから選択される基によって置換されていてもよいシクロプロピル基、及びN及びOから選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有し、且つ、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキルから選択される基によって置換されていてもよい6員の複素環から選択される基を表し、m及びnの値は0であり、且つ、R³は直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル及び-OHから選択される1つの基によって置換されていてもよいシクロペンチル基及びシクロヘキシル基から選択される基を表す。

10

【0052】

本発明の1つの実施形態によると式(I)の化合物では、R¹はN及びOから選択される1個又は2個のヘテロ原子を含有し、且つ、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキルから選択される基によって置換されていてもよい6員の複素環から選択される基を表し、m及びnの値は0であり、且つ、R³は直鎖又は分岐鎖のC₁～C₆アルキル及び-OHから選択される1つの基によって置換されていてもよいシクロペンチル基及びシクロヘキシル基から選択される基を表す。

20

【0053】

本発明の1つの実施形態によると式(I)の化合物では、R¹は直鎖又は分岐鎖のC₁～C₃アルキル及び直鎖又は分岐鎖のC₁～C₂アルコキシから選択される基によって置換されていてもよいシクロプロピル基を表し、n及びmの値は0であり、且つ、R³は直鎖又は分岐鎖のC₁～C₃アルキル及び-OHから選択される基によって置換されていてもよいシクロヘキシル基を表す。

【0054】

30

本発明の特定の個々の化合物：

N-シクロヘキシル-2-シクロプロピル-11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド、

N-シクロペンチル-2-シクロプロピル-11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド、

2-シクロプロピル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド、

2-シクロプロピル-11-オキソ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド、

2-シクロプロピル-N-(3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド、

40

2-シクロプロピル-N-((1R,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド、

2-シクロプロピル-N-((1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド、

2-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド、

2-シクロプロピル-N-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2,1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド、

2-シクロプロピル-N-((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-

50

オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
2 - シクロプロピル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 -	
オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
2 - シクロプロピル - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 -	
オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - ((1 R , 4 R) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - シクロプロピル - 1 1 - オキソ	
ソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
2 - シクロプロピル - 1 1 - オキソ - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 1 H -	
ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
2 - シクロプロピル - N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 1 1	10
H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロヘキシル - 2 - シクロプロピル - 8 - メチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド	
[2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - フルオロ - 8 - メチル - 1 1 - オキソ	
- 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キ	
ナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシ - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キ	
ナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロヘキシル - 2 - メトキシ - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナ	20
ゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 - (トリフルオロメトキシ) - 1 1 H - ピリド [
2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロヘキシル - 2 - メチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾ	
リン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 1 H - ピリド [2	
, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロヘキシル - 2 - フルオロ - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナ	
ゾリン - 6 - カルボキサミド、	
2 - ブロモ - N - シクロペンチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾ	30
リン - 6 - カルボキサミド、	
2 - ブロモ - N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾ	
リン - 6 - カルボキサミド、	
2 - ブロモ - N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ -	
1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 - フェニル - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナ	
ゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロヘキシル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [
2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 1 H - ピリド [40
2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
2 - シアノ - N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾ	
リン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロペンチル - 1 1 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 1 H - ピリド [2	
, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 1 H - ピリド [2	
, 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 2 - (ピリジ	
ン - 4 - イル) - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド、	
N - シクロペンチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H	50

- ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド、
 N-シクロヘキシル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-11-オキソ-11H-
 -ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド、
 N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-メチルピペラジン
 -1-イル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサ
 ミド、
 N-シクロヘキシル-2-モルホリノ-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キ
 ナゾリン-6-カルボキサミド
 が含まれる。

【0055】

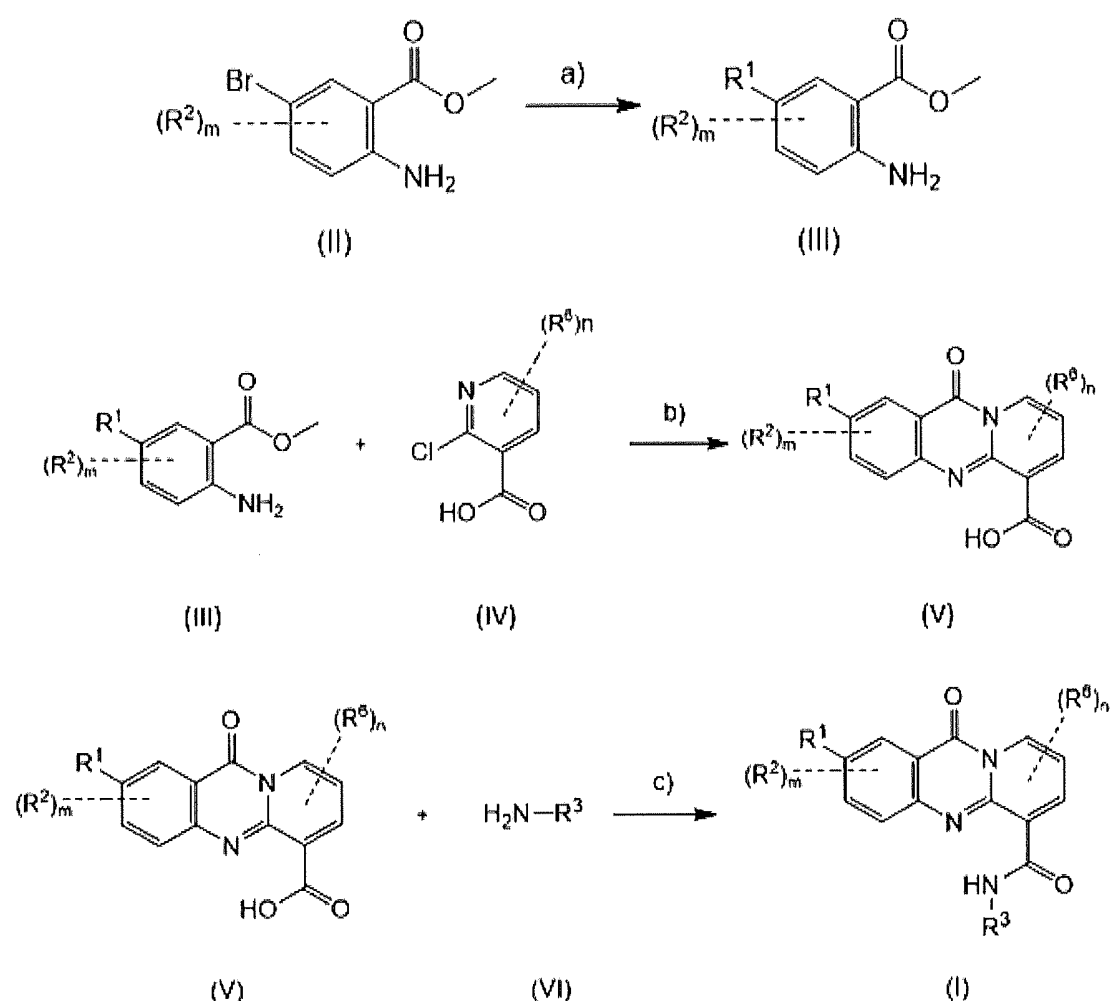
10

本発明の化合物は以下に説明する手法を用いることにより調製可能である。それらの手
 法の説明を容易にするために具体例が用いられているが、それらの例は本発明の範囲を多
 少なりとも限定しない。式(I)の化合物の合成をスキーム1において概説する。

【0056】

【化3】

スキーム1



20

30

40

【0057】

上のスキームでは式(I)の化合物はR¹、R²、R³、及びR⁶が上で規定した通りの
 の本発明の化合物である。

【0058】

試薬と条件

50

工程 a) $R^1 - B(OH)_2$ 、Pd 触媒、又はアミン

工程 b) HCl 、イソプロパノール 24 時間、100

工程 c) EDC 、 $HOBt$ 、 $EDIA$ 、DMF、室温

【0059】

一般式 (V) の誘導体は、スキーム 1 に従って所望により置換されていてもよい市販の 2 - アミノ安息香酸、又は所望により置換されていてもよい 2 - アミノ安息香酸エチル若しくはメチル、又は所望により置換されていてもよい対応するアミノヘテロアリールカルボン酸 (III) 及び所望により置換されていてもよい 2 - クロロニコチン酸、又は所望により置換されていてもよいクロロヘテロアリール酸 (IV) から調製される。試薬 (III) が利用可能ではない幾つかの事例では、例えば、対応する式 (II) のカルボン酸又はカルボキシレート誘導体から臭素原子を置換することによりその試薬を得ることができる。出発試薬 (III) 及び (IV) を 80 ~ 110 の間の温度でイソプロパノール、ジオキサン、又はキシレン中の酸性条件下の環化反応により反応させて式 (V) の酸を得る。HATU、 EDC 、 $HOBt$ 、又は T3P などのカップリング試薬が存在する状態でこれらの酸を DCM、THF、アセトニトリル、又は DMF などの極性非プロトン性溶媒中でアミン (VI) と 0 ~ 80 の範囲の温度で反応させることにより本発明の対象である式 (I) の化合物が得られる。

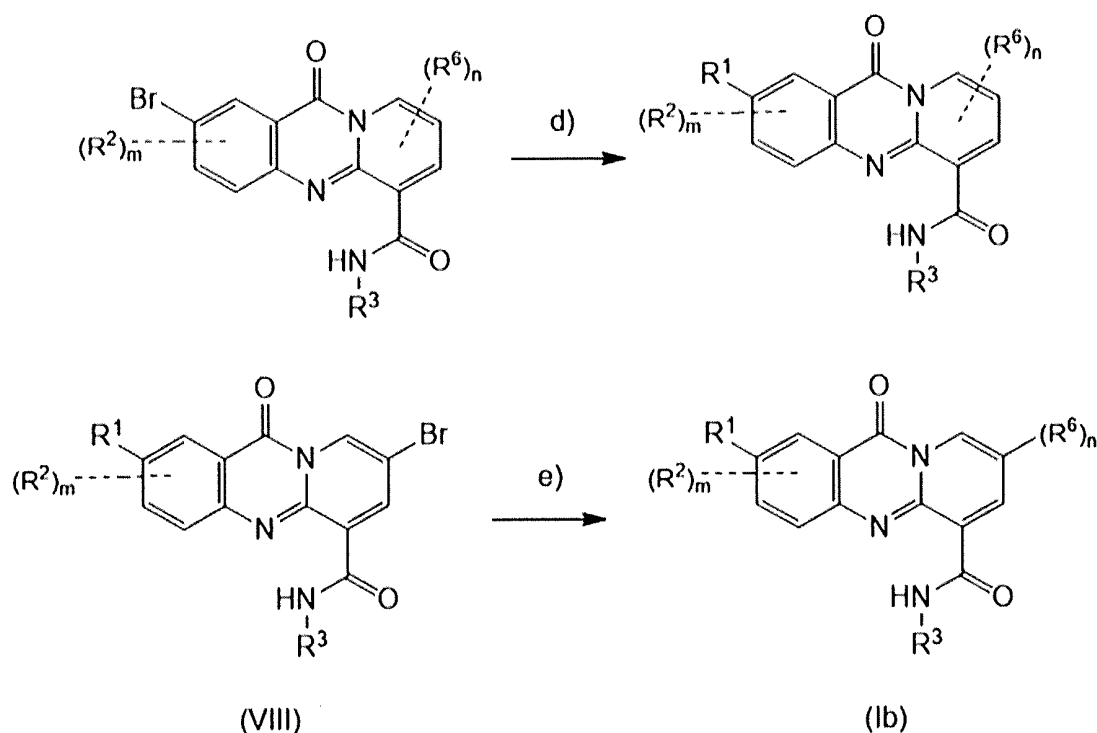
【0060】

別の方法として、例えばスキーム 2 に従い臭素付加誘導体 (VII) 及び (VII') のアミンによる求核置換により、又はスズキ条件下での例えばアリールボロン酸又はヘテロアリールボロン酸とのこれらの誘導体のカップリング反応によりある特定の位置が置換されている式 (I) の化合物が得られる。式 (Ia) 及び式 (Ib) のそのような化合物が本発明の特定の事例である。

【0061】

【化 4】

スキーム 2



10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

試薬と条件

工程 d) $R^1 - B(OH)_2$ 、Pd 触媒又はアミン

工程 e) $R^6 - B(OH)_2$ 、Pd 触媒

【 0 0 6 3 】

上のスキームでは式 (I) の化合物は R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^6 が上で規定した通りの本発明の化合物である。

【 0 0 6 4 】

薬理活性

プロテインキナーゼの機能アッセイ

10

30 μ l の最終体積を用いて 384 ウェルプレート中でプロテインヤヌスキナーゼの機能アッセイを実施した。1.5 μ M の ATP 存在下及び ATP 非存在の対照においてキナーゼ酵素とペプチド基質とを組み合わせることで反応が始まる (表中、5 - FAM という接頭辞はペプチドのアミノ末端基が 5 - カルボキシフルオレセインに結合していることを示し、CONH₂ はカルボン酸末端基がアミド化されていることを示す) 。蛍光基質とリン酸化産物の電気泳動移動度に基づいて反応を「Caliper EzReader Lab Chip 3000」リーダー (Caliper 社、ホプキントン、マサチューセッツ州) で読み取った。

【 0 0 6 5 】

阻害割合は、対照反応、100 % 阻害、及び DMSO のみの 0 % 阻害との比較により算出した。反応条件は以下の通りであった。

20

【 0 0 6 6 】

30

40

50

【表 1】

酵素	基質	緩衝液	ATP濃度	保温時間 (分)
JAK1 (製品番号:08-144、Carna Biosciences社)	5-FAM-KKSRG DYMTMQIG-CON H ₂ (5-FAM-配列 番号1-CONH ₂)	100mM Hepes(pH 7.2)、0.015%Brij -35、4mM DTT、 2%DMSO、10mM MgCl ₂	100 μM	150
JAK2 (製品番号:08-045、Carna Biosciences社)	5-FAM-EEPLY WSFPAKKK-CO NH ₂ (5-FAM-配 列番号2-CONH ₂)	100mM Hepes(pH 7.5)、4%DMSO、 0.003%Brij、0.00 4%Tween20、10m M MgCl ₂	300 μM	30
JAK3 (製品番号:08-046、Carna Biosciences社)	5-FAM-EEPLY WSFPAKKK-CO NH ₂ (5-FAM-配 列番号2-CONH ₂)	20mM Hepes(pH7. 4)、0.01%BSA X -100、0.005%Tw een20、2%DMSO、 10mM MgCl ₂	8 μM	30
TYK2 (製品番号:08-147、Carna Biosciences社)	5-FAM-KKSRG DYMTMQIG-CON H ₂ (5-FAM-配列 番号1-CONH ₂)	100mM Hepes(pH 7.2)、0.015%Brij -35、4mM DTT、 2%DMSO、10mM MgCl ₂	20 μM	45

【0067】

ARK5 活性阻害試験

Reaction Biology社のキット(カタログ番号:ARK5/NUAK1)を使用して活性試験を実施した。この試験はヒトARK5/NUAK1酵素を使用し、基質は20 μMのペプチドKKKVSRSGLYRSPSMPENLNRPR(配列番号1)、及び10 μMのATPである。他の試薬は次の通りである。塩基性反応緩衝液:20 mMのHepes(pH7.5)、10 mMのMgCl₂、1 mMのEGTA、0.02%Brij35、0.02 mg/mlのBSA、0.1 mMのNa₃VO₄、2 mMのDTT、1%DMSO。

【0068】

製造業者の指示書に従って反応を行った。簡単に説明すると、反応緩衝液中にキナーゼ/基質ペアを調製した。その反応の中に化合物を加え、続いて20分後にATP(Sigma社、セントルイス、ミズーリ州)と³³P-ATP(Perkin Elmer社、ウォルサム、マサチューセッツ州)の混合物を10 μMの終濃度まで添加した。室温で120分間にわたって反応を行い、続いてそれらの反応物をP81イオン交換フィルターペーパー(Whatman社、ピスカタウェイ、ニュージャージー州)上にスポットした。未結合のリン酸はフィルターを0.75%のリン酸中で徹底的に洗浄することで除去した。不活性型酵素を含む対照反応に由来するバックグラウンドを差し引いた後、ベヒクル(ジメチルスルホキシド)反応と比較した試験試料中の残留キナーゼ活性の割合としてキナ

ーゼ活性データを表した。IC₅₀値と曲線適合はPrism(GraphPad Software社)を使用して得た。

【0069】

結果

表1は酵素活性(IC₅₀)値に応じた3段階の分類で本発明の様々な化合物がどのようなスコアを出すか示している。

【0070】

【表2】

表1

実施例	化合物	ARK5	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
1	N-シクロヘキシル-2-シクロプロピル-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	A	C	C	A	A
2	N-シクロペンチル-2-シクロプロピル-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	A	C	C	A	A
3	2-シクロプロピル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	C
4	2-シクロプロピル-11-オキソ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	A
5	2-シクロプロピル-N-(3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	A	A
6	2-シクロプロピル-N-((1R, 4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	A	A
7	2-シクロプロピル-N-((1R, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	A	B
8	2-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	A
9	2-シクロプロピル-N-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	C

10

20

30

40

50

10	2-シクロプロピル-N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	A	A
11	2-シクロプロピル-N-((1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	A	B
12	2-シクロプロピル-N-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	B
14	2-シクロプロピル-11-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	A
15	2-シクロプロピル-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	A	B
18	N-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	A
20	N-シクロヘキシル-2-メトキシ-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	A	-	-	A	A
24	N-シクロヘキシル-2-フルオロ-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	B
25	2-ブロモ-N-シクロペンチル-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	A	A
26	2-ブロモ-N-シクロヘキシル-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	B
27	2-ブロモ-N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	B

10

20

30

40

50

28	N-シクロヘキシル-11-オキソ-2-フェニル-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	B
29	N-シクロヘキシル-2-(4-フルオロフェニル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	A	C	C	B	C
31	N-シクロヘキシル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	A	C	C	A	A
32	N-シクロペンチル-11-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	A
33	N-シクロヘキシル-11-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	A	C	C	A	A
34	N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-11-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	B	B
35	N-シクロペンチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	C	C	A	B
36	N-シクロヘキシル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	A	C	C	A	A
37	N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	-	-	-	B	A
38	N-シクロヘキシル-2-モルホリノ-11-オキソ-11H-ピリド[2, 1-b]キナゾリン-6-カルボキサミド	A	C	C	A	A

10

20

30

40

【0071】

範囲

IC₅₀が100nM未満のときにスコアAが化合物に与えられる。IC₅₀が100nM～1μM未満の範囲のときにスコアBが化合物に与えられる。IC₅₀が1μMを超えるとときにスコアCが化合物に与えられる。

【0072】

表1に記載されている結果から分かるように、本発明の化合物はARK5、JAK3、及びTYK2から選択される少なくとも1つのキナーゼの強力な阻害剤であり、JAK1酵素及びJAK2酵素に対する好適な選択性を示す。

50

【 0 0 7 3 】

本発明の誘導体は A R K 5、J A K 3、及び T Y K 2 から選択される少なくとも 1 つのプロテインキナーゼの阻害剤を使用する治療により改善されやすいことが知られている疾患の治療又は予防に有用である。そのような疾患は、とりわけ、乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、円形脱毛症、狼瘡を含む自己免疫疾患；潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患；血液癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、及び他の固形腫瘍などの癌；並びに喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、移植拒絶、血液疾患、ぶどう膜炎、ドライアイ、及びアレルギー性結膜炎などの他の疾患である。

【 0 0 7 4 】

したがって、本発明の誘導体及び薬学的に許容可能なそれらの塩、並びにそのような化合物及び / 又はそれらの塩を含んでなる医薬組成物は人体の疾患の治療方法に使用されることがあり、その方法はそのような治療を必要とする対象へ本発明の 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド誘導体又は薬学的に許容可能なそれらの塩の有効量を投与することを含んでなる。

【 0 0 7 5 】

本発明はまた、活性成分としての少なくとも一種の式 (I) の 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド誘導体又は薬学的に許容可能なその塩を他の治療薬、担体又は希釈剤などの薬学的に許容可能な賦形剤と共に含んでなる医薬組成物を提供する。この活性成分はその製剤の性質に応じて、及び適用前にさらに希釈する必要があるかどうかに応じてその組成物の 0 . 0 0 1 ~ 9 9 重量 %、好ましくは 0 . 0 1 ~ 9 0 重量 % を含んでもよい。

【 0 0 7 6 】

好ましくは、式 (I) の化合物、薬学的に許容可能なそれらの塩、及びそれらの組成物は経口投与、局所投与、経鼻投与、直腸投与、経皮投与、又は注射投与に適切な形態で構成される。

【 0 0 7 7 】

本発明の組成物を形成するために前記活性化合物又はそのような化合物の塩と混合される薬学的に許容可能な賦形剤は、それ自体公知であり、使用する実際の賦形剤はとりわけ意図する前記組成物の投与方法に依存する。

【 0 0 7 8 】

式 (I) の化合物、それらの薬学的に許容可能な塩及び本発明の組成物は、好ましくは注射投与及び経口投与に適合される。この場合、経口投与向けの本組成物は錠剤、徐放錠剤、舌下錠剤、カプセル剤、吸入エアロゾル剤、吸入水剤、乾燥吸入粉剤、又は配合剤、エリキシル剤、シロップ剤、若しくは懸濁剤などの液体製剤の形態をとってもよく、それらの剤形の全てが本発明の化合物を含有し、そのような製剤は当技術分野においてよく知られている方法によってなされてもよい。

【 0 0 7 9 】

前記希釈剤は前記組成物の調製に使用される場合があり、液体希釈剤と固体希釈剤が含まれ、それらの希釈剤は所望により着色剤又は着香剤と共に前記活性成分に適合する。錠剤又はカプセル剤は好都合に 2 ~ 5 0 0 m g の間の活性成分、又は等価の量のその塩を含んでもよい。

【 0 0 8 0 】

経口使用に適した液体組成物は溶液又は懸濁液の形態であってもよい。その溶液はシロップ剤を形成するために例えばショ糖と共に前記活性化合物の可溶性の塩又は他の誘導体の水溶液であってもよい。その懸濁液は水と共に本発明の不溶性活性化合物又は薬学的に許容可能なその塩を懸濁化剤又は着香剤と一緒に含んでもよい。

【 0 0 8 1 】

非経口注射用の組成物は可溶性の塩から調製されてもよく、それらの組成物を凍結乾燥してもしなくてもよく、発熱性物質を含まない水性媒体又は他の適切な非経口注射液の中

10

20

30

40

50

に溶解してもよい。

【0082】

有効用量は通常では一日当たり2～2000mgの活性成分の範囲である。一日投与量は1回以上の処置で投与されてもよく、好ましくは一日に1～4回の処置で投与されてもよい。

【0083】

本発明は以下の実施例によってさらに例示される。以下の実施例は例示であり、本発明の範囲を多少なりとも限定しない。本発明の化合物の合成が中間体の調製を含む以下の実施例によって例示されるが、それらの実施例は本発明の範囲を多少なりとも限定しない。

【0084】

略語

本出願では以下の定義と対応する略語が使用される。

HCl：塩酸

HATU：N-[(ジメチルアミノ)-1H-1,2,3-トリアゾロ-[4,5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムN-オキシドヘキサフルオロホスファート

EDC：N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド

HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

T3P：2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド

EDIA：ジイソプロピルエチルアミン

DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン

THF：テトラヒドロフラン

DCM：ジクロロメタン

DMF：ジメチルホルムアミド

CDCl₃：重水素化クロロホルム

DMSO：ジメチルスルホキシド

Pd触媒：パラジウム触媒

Pd(AcO)₂：酢酸パラジウム(II)

R¹-B(OH)₂：R¹のボロン酸誘導体

MeOH：メタノール

AcOH：酢酸

【実施例】

【0085】

概要

商業的供給源から試薬、溶媒、及び出発製品を得た。「濃縮」という用語はBuch i Rotavaporを使用する真空蒸発のことを意味する。指定される場合には、指定された溶媒系を使用してシリカゲル(40～63μm)の「フラッシュ」クロマトグラフィーにより反応産物を精製した。分光学的データはVarian Mercury 400分光計で測定した。融点はBuch i 535装置で測定した。Gilson321ピストンポンプ、Gilson864真空脱気装置、Gilson189注入モジュール、1/1000Gilsonスプリッタ、Gilson307ポンプ、Gilson170検出器、及びThermoquest Fennigan aQa検出器を備えたGilson装置によりHPLC-MSを実施した。

【0086】

中間体1：2-アミノ-5-シクロプロピル安息香酸メチル

2-アミノ-5-ブromo安息香酸メチル(800mg、4.18mmol)、シクロプロピルボロン酸(776mg、10.87mmol)、K₃PO₄(2.44g、14.0mmol)、Pd(AcO)₂(64mg、0.33mmol)、及びP(Cy)₃(176mg、0.79mmol)の混合物を窒素雰囲気下でトルエン(15mL)と水(

10

20

30

40

50

0.8 mL) の混液中に懸濁し、100 で2時間にわたって加熱した。その反応混合物をセライトに通して濾過し、有機相を分離、乾燥し、溶媒を減圧下で除去して0.65 g (収率81%) の産物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.60 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 1.81 (m, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4.656 min, m/z: 192.0 (MH^+).

【0087】

中間体2: 4 - アミノ - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸メチル

2 - アミノ - 5 - ブロモ安息香酸メチル (1000 mg、4.35 mmol)、フェニル硼酸 (1060 mg、8.70 mmol)、 K_3PO_4 (2330 mg、10.8 mmol)、 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (80 mg、0.35 mmol)、及び $\text{P}(\text{Cy})_3$ (220 mg、0.80 mmol) の混合物を窒素雰囲気下でトルエン (20 mL) と水 (1.0 mL) の混液中に懸濁し、100 で2時間にわたって加熱した。その反応混合物をセライトに通して濾過し、有機相を分離、乾燥し、溶媒を減圧下で除去して931 mg (収率95%) の産物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.13 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt: 5.051 min, m/z: 228.1 (MH^+).

【0088】

中間体3: 4 - アミノ - 4' - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸メチル

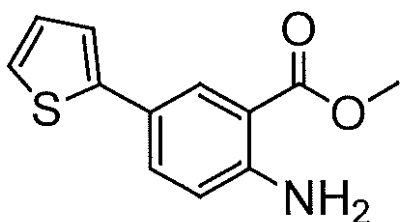
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt: 5.156 min, m/z: 246.0 (MH^+).

【0089】

中間体4: 2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) 安息香酸メチル

【化5】



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.11 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

HPLC-MS: 4.752 min, m/z: 252.9 (MH^+).

【0090】

中間体5: 2 - シクロプロピル - 11 - オキソ - 11H - ピリド[2, 1-b]キナゾリン - 6 - カルボン酸

エタノール (8 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - シクロプロピル安息香酸メチル (631 mg、3.3 mmol)、2 - クロロニコチン酸 (521 mg、3.3 mmol)、及び塩酸 (0.54 mL、17.8 mmol) の混合物を80 で48時間にわたって撹拌した。冷却後、その懸濁液を濾過し、冷エタノールとn - ペンタンで洗浄し、乾燥した。0.5 g の産物を得た (収率54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.02 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (dd, 2H), 7.25 (t, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 2.36 min, m/z: 281.1 (MH⁺).

【 0 0 9 1 】

以下の中間体 6 ~ 17 は 2 - アミノ安息香酸メチルと 2 - クロロニコチン酸の対応する市販の誘導体を使用して合成した。

中間体 6 : 2 - フルオロ - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 9.04 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.30 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt: 1.35 min, m/z: 259.0 (MH⁺).

【 0 0 9 2 】

中間体 7 : 2 - ブロモ - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 16.29 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.30 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt: 1.74 min, m/z: 321.0 (MH⁺).

【 0 0 9 3 】

中間体 8 : 2 - ヒドロキシ - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 9.01 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 4.43 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt: 5.27 min, m/z: 254.1 (MH⁺).

【 0 0 9 4 】

中間体 9 : 2 - メトキシ - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 9.03 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.94 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt: 1.731 min, m/z: 271.0 (MH⁺).

【 0 0 9 5 】

中間体 10 : 11 - オキソ - 2 - (トリフルオロメトキシ) - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 9.05 (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.33 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt: 2.854 min, m/z: 325.0 (MH⁺).

【 0 0 9 6 】

中間体 11 : 2 - メチル - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 9.03 (dd, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 2.50 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt: 1.27 min, m/z: 259.0 (MH⁺).

【 0 0 9 7 】

中間体 12 : 11 - オキソ - 2 - フェニル - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 9.07 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.29 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt: 3.068 min, m/z: 317.0 (MH⁺).

【 0 0 9 8 】

中間体 13 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 9.09 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (t, 1H).

10

20

30

40

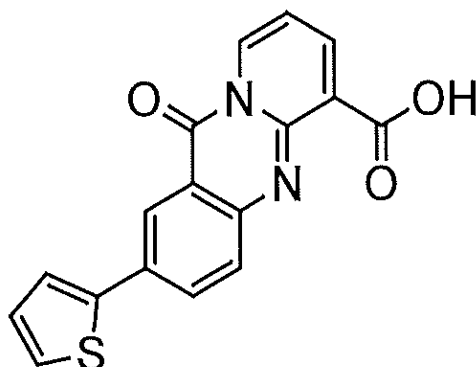
50

HPLC-MS: Rt: 3.157 min, m/z: 335.0 (MH⁺).

【 0 0 9 9 】

中間体 1 4 : 1 1 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

【 化 6 】



10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 13.78 (s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.22 (dd, 1H).

20

HPLC-MS: Rt: 3.083 min, m/z: 323.0 (MH⁺).

【 0 1 0 0 】

中間体 1 5 : 2 - シクロプロピル - 8 - メチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 8.85 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.08 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 2.917 min, m/z: 295.0 (MH⁺).

【 0 1 0 1 】

中間体 1 6 : 1 1 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 9.12 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.37 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt: 2.845 min, m/z: 309.0 (MH⁺).

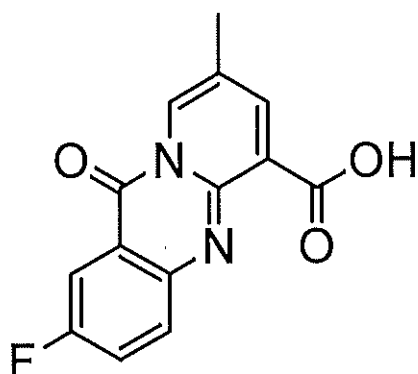
【 0 1 0 2 】

中間体 1 7 : 2 - フルオロ - 8 - メチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸

40

50

【化 7】



10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.88 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 2.43 (s, 3H)

HPLC-MS: Rt: 2.431 min, m/z : 272.8 (MH^+).

【 0 1 0 3 】

実施例 1: N - シクロヘキシル - 2 - シクロプロピル - 1,1 - オキソ - 1,1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

20

DMF (1 mL) 中の 2 - シクロプロピル - 1,1 - オキソ - 1,1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボン酸 (220 mg、0.78 mmol)、EDC (166 mg、0.86 mmol)、及び HOBt (117 mg、0.86 mmol) の混合物を室温で 10 分間撹拌した。その後、シクロヘキサニルアミン (0.108 mL、0.94 mmol) を添加し、その混合物を室温で 18 時間にわたって撹拌した。その産物を冷水中で沈殿させ、濾過し、乾燥し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 8 : 2) により精製した (収率 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.11 (d, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.75 (d, 2H), 1.49 (d, 6H), 1.08 (d, 2H), 0.82 (d, 2H).

30

HPLC-MS: Rt: 5.55 min, m/z : 362.1 (MH^+).

【 0 1 0 4 】

実施例 2: N - シクロペンチル - 2 - シクロプロピル - 1,1 - オキソ - 1,1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.05 (d, 1H), 8.94 (dd, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.75 (m, 8H), 1.07 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5.25 min, m/z : 348.1 (MH^+).

【 0 1 0 5 】

実施例 3: 2 - シクロプロピル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1,1 - オキソ - 1,1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.05 (d, 1H), 8.97 (dq, 1H), 8.53 (dq, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.16 (td, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.07 (dt, 2H), 0.81 (dt, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3.29 min, m/z : 377.1 (MH^+).

【 0 1 0 6 】

実施例 4: 2 - シクロプロピル - 1,1 - オキソ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1,1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.12 (d, 1H), 8.97 (dd, 1H), 8.55 (dd, 1H)

50

), 7.99 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.90 (dt, 2H), 3.54 (ddd, 2H), 2.18 (tt, 1H), 1.97 (dd, 2H), 1.67 (dtd, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.81 (dt, 2H).
HPLC-MS: Rt: 3.73 min, m/z: 364.1 (MH⁺).

【 0 1 0 7 】

実施例 5 : 2 - シクロプロピル - N - (3 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.25 (d, 1H), 8.97 (dd, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.16 (dt, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 0.99 (d, 3H), 0.81 (m, 2H).
HPLC-MS: Rt: 4.991 min, m/z: 378.0 (MH⁺).

10

【 0 1 0 8 】

実施例 6 : 2 - シクロプロピル - N - ((1 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.10 (d, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.57 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.60 (6H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).
HPLC-MS: Rt: 4.627 min, m/z: 392.1 (MH⁺).

【 0 1 0 9 】

実施例 7 : 2 - シクロプロピル - N - ((1 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.01 (d, 1H), 8.95 (dq, 1H), 8.54 (dq, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.15 (td, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.89 (dd, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.07 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).
HPLC-MS: Rt: 3.42 min, m/z: 378.1 (MH⁺).

20

【 0 1 1 0 】

実施例 8 : 2 - シクロプロピル - N - (2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.47 (d, 1H), 8.97 (dd, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 5.02 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.68 (m, 5H), 1.38 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.07 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).
HPLC-MS: Rt: 4.874 min, m/z: 378.0 (MH⁺).

30

【 0 1 1 1 】

実施例 9 : 2 - シクロプロピル - N - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.11 (d, 1H), 8.97 (dd, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.17 (dt, 1H), 4.92 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.315 (m, 5H), 1.07 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).
HPLC-MS: Rt: 4.891 min, m/z: 378.0 (MH⁺).

40

【 0 1 1 2 】

実施例 10 : 2 - シクロプロピル - N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.47 (d, 1H), 8.97 (dd, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 5.02 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.68 (m, 5H), 1.38 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.07 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).
HPLC-MS: Rt: 4.819 min, m/z: 378.0 (MH⁺).

50

【 0 1 1 3 】

実施例 1 1 : 2 - シクロプロピル - N - ((1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.47 (d, 1H), 8.97 (dd, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 5.02 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.68 (m, 5H), 1.38 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.07 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4.818 min, m/z: 378.0 (MH⁺).

【 0 1 1 4 】

実施例 1 2 : 2 - シクロプロピル - N - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.11 (d, 1H), 8.97 (dd, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.17 (dt, 1H), 4.92 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.315 (m, 5H), 1.07 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4.855 min, m/z: 378.0 (MH⁺).

【 0 1 1 5 】

実施例 1 3 : N - ((1 R , 4 R) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - シクロプロピル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.02 (d, 1H), 8.97 (dd, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.13 (m, 5H), 1.53 (m, 4H), 1.07 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3.01 min, m/z: 377.2 (MH⁺).

【 0 1 1 6 】

実施例 1 4 : 2 - シクロプロピル - 1 1 - オキソ - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.27 (d, 1H), 8.96 (dd, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.66 (dt, 2H), 7.16 (t, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.74 (dd, 1H), 2.31 (ddd, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.99 (ddd, 1H), 1.08 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4.633 min, m/z: 350.0 (MH⁺).

【 0 1 1 7 】

実施例 1 5 : 2 - シクロプロピル - N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): = 11.48 (d, 1H), 9.04 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 4.25 (m, 1H), 2.12 (m, 7H), 1.87 (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5.621 min, m/z: 398.1 (MH⁺).

【 0 1 1 8 】

実施例 1 6 : N - シクロヘキシル - 2 - シクロプロピル - 8 - メチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): = 11.37 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (m, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.51 (m, 5H), 1.09 (m, 2H), 0.84 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 6.363 min, m/z: 375.47 (MH⁺).

【 0 1 1 9 】

実施例 1 7 : N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - フルオロ - 8 - メチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

10

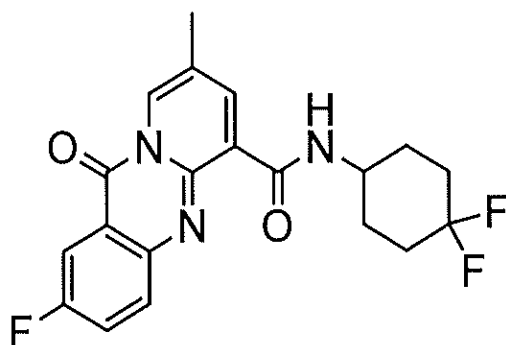
20

30

40

50

【化 8】



10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.19 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.86 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5.373 min, m/z: 389.9 (MH^+).

【 0 1 2 0 】

実施例 1 8 : N - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

20

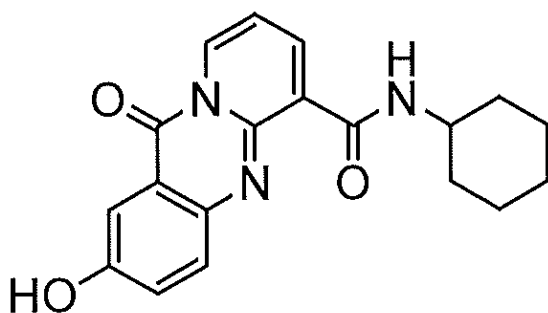
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.07 (d, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.90 (dd, 1H), 8.47 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.11 (t, 1H), 4.32 (dt, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.67 (m, 4H).

HPLC-MS: Rt: 4.223 min, m/z: 324.0 (MH^+).

【 0 1 2 1 】

実施例 1 9 : N - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシ - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

【化 9】



30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11.10 (d, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 3.93 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 4.518 min, m/z: 337.9 (MH^+).

【 0 1 2 2 】

実施例 2 0 : N - シクロヘキシル - 2 - メトキシ - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11.28 (d, 1H), 9.04 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.54 (m, 6H).

50

HPLC-MS: Rt: 5.376 min, m/z: 352.1 (MH⁺).

【 0 1 2 3 】

実施例 2 1 : N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 - (トリフルオロメトキシ) - 1 1
H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): = 11.09 (d, 1H), 9.04 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H),
8.27 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.81 (m,
2H), 1.65 (m, 1H), 1.48 (m, 5H).

HPLC-MS: Rt: 5.998 min, m/z: 406.1 (MH⁺).

【 0 1 2 4 】

実施例 2 2 : N - シクロヘキシル - 2 - メチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1
- b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.10 (d, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.56 (dd, 1H
, 8.01 (d, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1
.91 (s, 2H), 1.75 (d, 2H), 1.49 (d, 6H).

【 0 1 2 5 】

実施例 2 3 : N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 1 H
- ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): = 11.06 (d, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.92 (dd, 1H),
8.75 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.07 (m,
2H), 1.81 (m, 2H), 1.57 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt 5.917 min, m/z: 389.8 (MH⁺).

【 0 1 2 6 】

実施例 2 4 : N - シクロヘキシル - 2 - フルオロ - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 ,
1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 10.93 (d, 1H), 8.95 (dd, 1H), 8.59 (dd, 1H
, 7.98 (dd, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.74
(m, 2H), 1.48 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 5.03 min, m/z: 340.1 (MH⁺).

【 0 1 2 7 】

実施例 2 5 : 2 - ブロモ - N - シクロペンチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1
- b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 10.88 (d, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.61 (dd, 1H
, 8.38 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.32 (dd, 1H), 2.00
(m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 4H).

HPLC-MS: Rt: 5.626 min, m/z: 385.9 (MH⁺).

【 0 1 2 8 】

実施例 2 6 : 2 - ブロモ - N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1
- b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.08 (d, 1H), 9.03 (dd, 1H), 8.85 (dd, 1H
, 8.58 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.06 (m,
2H), 1.81 (m, 2H), 1.53 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 5.877 min, m/z: 399.9 (MH⁺).

【 0 1 2 9 】

実施例 2 7 : 2 - ブロモ - N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1
1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): = 11.35 (m, 1H), 9.04 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 8
.57 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.10 (m,
1H), 2.02 (s, 1H), 1.83 (m, 6H), 1.56 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4.757 min, m/z: 417.0 (MH⁺).

【 0 1 3 0 】

10

20

30

40

50

実施例 28 : N - シクロヘキシル - 11 - オキソ - 2 - フェニル - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11.31 (d, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (dd, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.47 (m, 6H).
HPLC-MS: Rt: 6.304 min, m/z: 398.1 (MH^+).

【 0 1 3 1 】

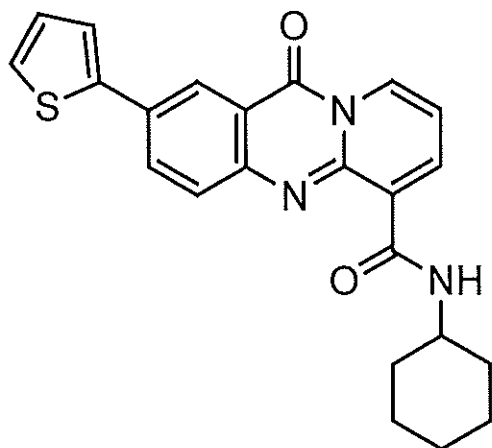
実施例 29 : N - シクロヘキシル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11.29 (d, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.51 (m, 5H).
HPLC-MS: Rt: 6.208 min, m/z: 416.1 (MH^+).

【 0 1 3 2 】

実施例 30 : N - シクロヘキシル - 11 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イル) - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

【 化 1 0 】



HPLC-MS: Rt: 5.803 min, m/z: 404.1 (MH^+).

【 0 1 3 3 】

実施例 31 : 2 - シアノ - N - シクロヘキシル - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

NMP (0 . 8 mL) 中の 2 - ブロモ - N - シクロヘキシル - 11 - オキソ - 11H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド (70 mg、0 . 175 mmol) 及びシアン化銅 (24 mg、0 . 263 mmol) の混合物を窒素雰囲気下、150 で 48 時間にわたって撹拌した。その産物を飽和 NaHCO_3 水溶液中で沈殿させ、濾過し、そして生じた固形物を AcOEt (10 mL) 中に溶解し、飽和 $\text{NH}_4\text{OH} / \text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液で洗浄し (3 回)、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。その産物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : AcOEt = 4 : 1) により精製して 18 mg の純粋な産物を黄色の固形物として得た (収率 30 %)。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.94 (d, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.53 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 5.080 min, m/z: 347.1 (MH^+).

【 0 1 3 4 】

実施例 3 2 : N - シクロペンチル - 1 1 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

1 , 4 - ジオキサン (1 m L) 中の 2 - ブロモ - N - シクロペンチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) 、 ピリジン - 4 - イルボロン酸 (2 2 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 、 P d (P P h ₃) ₄ (3 m g 、 0 . 0 0 2 6 m m o l) 、 及び 2 N の C s ₂ C O ₃ (0 . 1 3 m L 、 0 . 2 6 m m o l) の混合物を窒素雰囲気下、6 0 ° で 2 0 時間にわたって撹拌した。生じた懸濁液をシリカゲルに通して濾過し、1 N の N a O H 、 飽和 N a H C O ₃ 水溶液、及び塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その産物を冷 E t O H とペンタンで洗浄後に単離した。収率 4 5 % 。

¹H-NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : = 11.01 (d , 1 H) , 9.01 (d d , 1 H) , 8.69 (d , 2 H) , 8.62 (m , 2 H) , 8.39 (d d , 1 H) , 7.85 (d d , 2 H) , 7.80 (d , 1 H) , 7.23 (t , 1 H) , 4.34 (d , 1 H) , 2.01 (m , 2 H) , 1.72 (m , 6 H) .

HPLC-MS: Rt: 4.714 min, m/z: 385.0 (MH⁺).

【 0 1 3 5 】

実施例 3 3 : N - シクロヘキシル - 1 1 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : = 11.04 (d , 1 H) , 9.03 (d d , 1 H) , 8.67 (m , 4 H) , 8.41 (d d , 1 H) , 7.87 (m , 3 H) , 7.24 (t , 1 H) , 3.97 (m , 1 H) , 1.93 (m , 2 H) , 1.77 (m , 2 H) , 1.51 (m , 6 H) .

HPLC-MS: Rt: 5.025 min, m/z: 399.1 (MH⁺).

【 0 1 3 6 】

実施例 3 4 : N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 1 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : = 11.48 (d , 1 H) , 9.05 (d d , 1 H) , 8.69 (m , 4 H) , 8.44 (d d , 1 H) , 7.92 (m , 3 H) , 7.25 (t , 1 H) , 5.08 (d , 1 H) , 3.99 (m , 1 H) , 3.91 (m , 1 H) , 1.72 (m , 6 H) , 1.36 (m , 2 H) .

HPLC-MS: Rt: 4.083 min, m/z: 415.1 (MH⁺).

【 0 1 3 7 】

実施例 3 5 : N - シクロペンチル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

1 , 4 - ジオキサン (1 . 5 m L) 中の 2 - ブロモ - N - シクロペンチル - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド (5 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) 、 1 - メチルピペラジン (0 . 0 1 4 m L 、 0 . 1 3 m m o l) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (6 m g 、 0 . 0 0 7 m m o l) 、 キサントホス (8 m g 、 0 . 0 1 3 m m o l) 、 及び C s ₂ C O ₃ (5 1 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の混合物を窒素雰囲気下、9 0 ° で 2 0 時間にわたって撹拌した。生じた懸濁液を A c O E t と 飽和 N a H C O ₃ 水溶液の間で分配し、抽出し、M g S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した後に濾過し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H = 9 0 : 1 0) により精製した。収率 4 9 % 。

¹H-NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : = 11.06 (d , 1 H) , 8.91 (d d , 1 H) , 8.45 (d d , 1 H) , 7.78 (d d , 1 H) , 7.58 (d , 1 H) , 7.48 (d , 1 H) , 7.10 (t , 1 H) , 4.31 (m , 1 H) , 3.27 (m , 4 H) , 2.52 (m , 4 H) , 2.25 (s , 3 H) , 1.98 (m , 2 H) , 1.78 (m , 2 H) , 1.67 (m , 4 H) .

HPLC-MS: Rt: 4.631 min, m/z: 406.0 (MH⁺).

【 0 1 3 8 】

実施例 3 6 : N - シクロヘキシル - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : = 11.09 (d , 1 H) , 8.92 (d d , 1 H) , 8.47 (d d , 1 H) , 7.79 (d d , 1 H) , 7.63 (d , 1 H) , 7.49 (d , 1 H) , 7.11 (t , 1 H) , 3.95 (m , 1 H) , 3.28 (

10

20

30

40

50

m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (m, 6H).
HPLC-MS: Rt: 4.975 min, m/z: 420.2 (MH⁺).

【 0 1 3 9 】

実施例 37 : N - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.46 (d, 1H), 8.94 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 5.01 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (m, 6H), 1.38 (m, 2H).

10

HPLC-MS: Rt: 3.992 min, m/z: 436.2 (MH⁺).

【 0 1 4 0 】

実施例 38 : N - シクロヘキシル - 2 - モルホリノ - 1 1 - オキソ - 1 1 H - ピリド [2 , 1 - b] キナゾリン - 6 - カルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 11.09 (d, 1H), 8.93 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.47 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 5.134 min, m/z: 407.1 (MH⁺).

【配列表】

[0007110335000001.app](#)

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/14
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
			A 6 1 P	1/04

(74)代理人 100207907

弁理士 赤羽 桃子

(72)発明者 ゲイド、クルツ

スペイン国バルセロナ、アスブルガズ、リョブレガト、エスカレラ、5、リュイス、ドメネク、イ、ムンタネー、6

(72)発明者 フアン、カマチョ、ゴメス

スペイン国ナバラ、パンプローナ、エスタフェタ、61、5 - エ

審査官 二星 陽帥

(56)参考文献 国際公開第2015/143293(WO, A1)

特表2001-507341(JP, A)

特表2007-512255(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 P 1 / 0 4 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)