



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111247143 B

(45) 授权公告日 2022.07.05

(21) 申请号 201880048531.4

(73) 专利权人 昂科斯特拉公司

(22) 申请日 2018.05.31

地址 西班牙拉科鲁尼亚

(65) 同一申请的已公布的文献号

(72) 发明人 G·库兹 J·卡马乔戈麦斯

申请公布号 CN 111247143 A

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

(43) 申请公布日 2020.06.05

专利代理人 张全信

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

P201730759 2017.06.01 ES

C07D 471/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 17/06 (2006.01)

2020.01.20

A61K 31/517 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/ES2018/070396 2018.05.31

WO 9823617 A, 1998.06.04

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 杨轶

W02018/220252 ES 2018.12.06

权利要求书4页 说明书25页

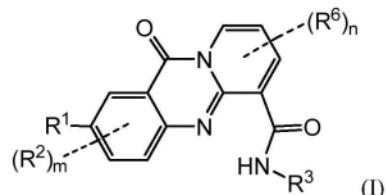
序列表1页

(54) 发明名称

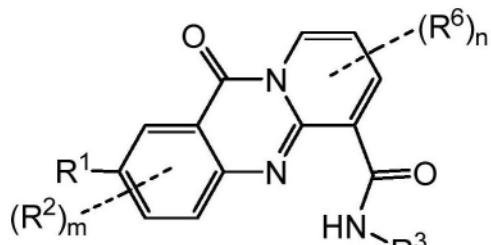
可用作蛋白激酶抑制剂的吡啶并喹唑啉衍生物

(57) 摘要

本发明涉及作为蛋白激酶的有效抑制剂的式(I)的新的11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺衍生物,涉及含有其的药物组合物和涉及所述化合物用于制备治疗可通过抑制蛋白激酶改善的疾病或病理学疾病的药物的用途。



## 1. 一种式(I)的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐，

其中：

-R<sup>1</sup>表示选自以下的基团：

a) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基, 其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代，

b) 苯基, 其任选地被选自卤素原子和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的基团取代，

c) C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>杂环, 其含有选自N、O和S的1个或2个杂原子并且其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代，

d) 氟或溴原子，

e) 氰基基团，

f) 直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基, 其任选地被1个、2个、或3个卤素原子取代，

g) 直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其任选地被1个、2个、或3个卤素原子取代，

h) -OH，

-R<sup>2</sup>和R<sup>6</sup>独立地表示选自以下的基团：

a) 卤素原子，

b) 直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，

c) 直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基，

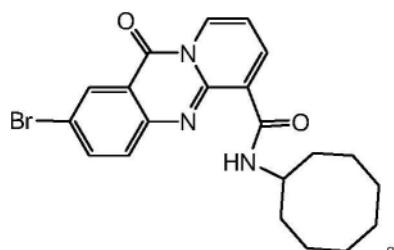
d) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基, 其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基的基团取代，

-m和n是独立地选自0和1的整数，

-R<sup>3</sup>表示5-至10-元饱和环, 其任选地含有选自N和O的1个或2个杂原子, 其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-OH和-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>的1个、2个或3个基团取代，

-R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>独立地表示选自氢原子、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>环烷基基团和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基的基团，

-条件是排除下式的化合物：



2. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>表示选自以下的基团:

-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基,其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代,

-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>杂环,其含有选自N和O的1个或2个杂原子和其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代,

-直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其中R<sup>1</sup>表示选自以下的基团:

-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>环烷基,其任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代,

-六元杂环,其含有选自N和O的1个或2个杂原子和其任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代,

-甲氧基基团。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中R<sup>1</sup>表示任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代的环丙基基团。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中m和n的值为0。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>表示表示5-至10-元饱和环,其任选地含有一个氧原子和其任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-OH的一个基团取代。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其中R<sup>3</sup>表示选自以下的基团:任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-OH的基团取代的环戊基和环己基基团。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>表示选自以下的基团:甲氧基基团,任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代的环丙基基团,和含有选自N和O的1个或2个杂原子和任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的基团取代的六元杂环,m和n的值为0,和R<sup>3</sup>表示选自以下的基团:任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-OH的一个基团取代的环戊基和环己基基团。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>表示选自以下的基团:含有选自N和O的1个或2个杂原子并任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的基团取代的六元杂环,m和n的值为0,和R<sup>3</sup>表示选自以下的基团:任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-OH的一个基团取代的环戊基和环己基基团。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>表示环丙基基团,其任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基的基团取代,m和n的值为零,和R<sup>3</sup>表示环己基基团,其任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和-OH的基团取代。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其是以下中一个:

N-环己基-2-环丙基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺;

N-环戊基-2-环丙基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺;

2-环丙基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺;

2-环丙基-11-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺;

2-环丙基-N-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺;

2-环丙基-N-((1R,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-

6-羧酰胺；

2-环丙基-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

2-环丙基-N-(2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

2-环丙基-N-((1R,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

2-环丙基-N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

2-环丙基-N-((1R,2S)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

2-环丙基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-((1R,4R)-4-氨基环己基)-2-环丙基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

2-环丙基-11-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

2-环丙基-N-(4,4-二氟环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-2-环丙基-8-甲基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-(4,4-二氟环己基)-2-氟-8-甲基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环戊基-2-羟基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-2-羟基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-2-甲氧基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-11-氧代-2-(三氟甲氧基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-2-甲基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-11-氧代-2-(三氟甲基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-2-氟-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

2-溴-N-环戊基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

2-溴-N-环己基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

2-溴-N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-11-氧代-2-苯基-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-2-(4-氟苯基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-11-氧代-2-(噻吩-2-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

2-氰基-N-环己基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环戊基-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环戊基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹

唑啉-6-羧酰胺；

N-环己基-2-吗啉代-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物在制备用于治疗疾病或病理学症状的药物中的用途，所述疾病或病理学症状可通过抑制选自ARK5、JAK3和TYK2的至少一种酶激酶而改善，其中所述所述疾病或病理学症状选自：牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性脱发、狼疮、溃疡性结肠炎、克罗恩病、血癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌、哮喘、慢性阻塞性肺病、移植排斥、血液疾病、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎。

13. 一种药物组合物，其包含权利要求1至11中任一项所述的化合物和药学上可接受的稀释剂或载体。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物，其进一步包含选自用于治疗以下疾病的药剂的治疗有效量的治疗剂：牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性脱发、狼疮、溃疡性结肠炎、克罗恩病、血癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌、哮喘、慢性阻塞性肺病、移植排斥、血液疾病、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎。

15. 一种组合产品，其包括根据权利要求1至11中任一项所述的化合物和选自用于治疗以下疾病的药剂的至少一种治疗剂：牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性脱发、狼疮、溃疡性结肠炎、克罗恩病、血癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌、哮喘、慢性阻塞性肺病、移植排斥、血液疾病、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎。

## 可用作蛋白激酶抑制剂的吡啶并喹唑啉衍生物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及新的11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺衍生物,其方便地取代为至少一种蛋白激酶——尤其是选自AMPK-相关激酶ARK5和Janus激酶JAK3和Janus激酶TYK2的激酶——的有效抑制剂。

[0002] 本发明的其他目的是提供制备这些化合物的方法;包含有效量的这些化合物的药物组合物;化合物在制备用于治疗病理症状或疾病的药物中的用途,所述病理学症状或疾病可通过抑制选自ARK5、JAK3和TYK2的至少一种激酶来改善,所述病理症状或疾病诸如自身免疫疾病,其包括牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性脱发、狼疮;炎症性肠病,其包括溃疡性结肠炎和克罗恩病;癌症,诸如血癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌和其他实体瘤;以及其他疾病,诸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、移植排斥、血液疾病、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎;等等。

### 背景技术

[0003] 蛋白激酶是在细胞生物学的几乎各个方面都起着关键调节作用的酶。这些酶参与调节细胞凋亡、细胞周期进程、细胞骨架重排、分化、发育、免疫应答、神经系统功能和转录的信号转导模块。因为在多种疾病——包括癌症、糖尿病性自身免疫障碍、心血管疾病、炎性疾病和神经疾病——中发生蛋白激酶失调,所以它们表示着有吸引力的药物靶标。(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] AMP-活化的蛋白激酶(AMPK)是一种已被发现是能量稳态的主要传感器和调节器的蛋白激酶。其活性可受到在代谢应激(缺氧,热休克和局部缺血)下,细胞内AMP:ATP比例的增加的调节。

[0005] 最近,已经鉴定出十二种AMPK相关激酶(ARK),并显示出与AMPK的催化结构域的高度序列同源性。这些ARK之一是ARK5(也称为NUAK1:新的(nua)激酶家族(Sun,X et al,The regulation and function of the NUAK family,Journal of Molecular Endocrinology (2013) 51,R15-R22)),其可能通过代谢改变在调节肿瘤增殖和存活中发挥作用。ARK5在恶性肿瘤(诸如乳腺癌、结肠直肠癌和肝细胞癌)中过表达;ARK5过表达的患者预后通常较差(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,以及其中的引用文献)。

[0006] 具体地,有研究表明ARK5是患有肝细胞癌(HCC)的患者总体生存的独立预后因素。ARK5在肿瘤中的高表达与肿瘤的大小、组织学分化以及肿瘤-结-转移(TNM)阶段密切相关。这些发现表明,ARK5可能被用作HCC的新生物标志物和潜在的治疗靶标。(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)。

[0007] ARK5被发现为过表达MYC的细胞生存力所特异性需要,MYC是可导致许多人类肿瘤的发生的癌蛋白(Liu et al, Deregulated MYC expression induces dependence upon AMPK-related kinase 5, *Nature* 2012, 483, 608)。MYC功能与MYC水平密切相关,因此ARK5抑制提供了消除表达失调的MYC的肿瘤细胞的治疗策略(Li et al, MYC-mediated synthetic lethality for treating tumors, *Current Cancer Drug Targets* 2015, 15, 99-115)。

[0008] 目前,已知Janus激酶(JAK)是细胞内非受体酪氨酸激酶家族,其是许多细胞因子、生长因子和干扰素的重要信号转导子。近年来,已经发现JAK在癌症细胞和用癌基因转染的细胞中的表达显著增强。还已经描述了JAK的表达与炎症和自身免疫疾病以及移植植物的免疫排斥密切相关。(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), 以及其中的引用文献)。

[0009] JAK是非受体酪氨酸激酶家族,其是相对大的分子。JAK有四个家族成员:JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。JAK1、JAK2和TYK2存在于各种组织和细胞中,而JAK3仅存在于骨髓和淋巴系统中。JAK通过相关受体产生的信号传递细胞外刺激。受体和/或JAK通过不同的磷酸化位点选择性激活信号转导,以及信号转导和转录激活(STAT)蛋白。(Jiang JJJ et al, *Advances in the Inhibitors of Janus Kinase*, *Med Chem*, 2014, 4:540-548, 以及其中的引用文献)。

[0010] JAK家族中JAK激酶的选择性抑制一直是研究人员的期望目标,目的是在最大化功效的同时最小化不希望的脱靶效应,并了解单个JAK同种型在疾病中的作用,并为每种适应症提供最有效的疗法。利用选择性小分子抑制剂能够确定每种激酶的作用,但是它们必须在激酶组以及JAK家族中具有选择性。这一挑战并非易事。JAK激酶之间的同源性高,并且其ATP结合位点的相似性也相当大。尽管这些巨大的障碍,但该领域的最新进展令人印象深刻。现在,每个JAK家族成员都有选择性抑制剂,同时期望不久的将来有一些抑制剂进入诊所(B.W.Dymock et al, *Selective JAK inhibitors*, *Future Med Chem* 2014, 6, 1439)。

[0011] 在JAK3的具体情况下,它是免疫应答中的关键细胞信号传导分子,其特异性分布在淋巴系统中;其中白介素2(IL2)可以在很短的时间周期内激活JAK3。经过一段时间的信号转导后,JAK3可以去磷酸化并失活,以便产生猝灭的信号促进下一轮刺激信号的传输。因此,抑制JAK3活性将防止由对其他组织的损害引起的副作用。(Jiang JJJ et al, *Advances in the Inhibitors of Janus Kinase*, *Med Chem*, 2014, 4:540-548, 以及其中的引用文献)。

[0012] 目前,已经开发了具有希望结果的几种JAK抑制剂小分子。其中之一,托法替尼(Tofacitinib),是有效的JAK3和JAK1抑制剂,并且对JAK2具有一定的活性。其已在多个国家/地区被批准用于治疗类风湿性关节炎(RA),并且处于治疗中度至重度牛皮癣患者的晚期临床阶段。(Ghoreschi, K et al, *Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases*, *Experimental Dermatology*, 2014, 23, 7-11) 以及(Chiricozzi A et al, *Tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe psoriasis*, *Expert Rev. Clin. Immunol. Early online*, 1-13 (2015))。

[0013] 在患有中度至重度疾病患者中,也正在研究托法替尼用于治疗克罗恩病——一种

小肠和结肠的炎症性疾病,其特征是复发和缓解的交替时期,但是在服用托法替尼或安慰剂4周后达到中度至重度疾病的患者的百分比没有显著差异。因此,需要额外的研究来确定托法替尼对克罗恩病的治疗是否有效。(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)。

[0014] 其他JAK抑制剂正处于用于治疗牛皮癣和RA等疾病的临床阶段。其中之一是ASP015K(培非替尼,peficitinib),一种选择性JAK3抑制剂,其正经历用于治疗中度-重度牛皮癣的治疗。(Armstrong AW, JAK Inhibitors: Treatment Efficacy and Safety Profile in Patients with Psoriasis, Journal of Immunology Research, Volume 2014, Article ID 283617, 7 pages)。另外,已知其他选择性JAK3抑制剂,诸如VX-509 (decernotinib)。在这些中,VX-509正处于治疗RA的临床阶段,以及R348正处于治疗红斑狼疮的临床阶段。(Ghoreschi, K et al, Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases, Experimental Dermatology, 2014, 23, 7-11) 以及(Chiricozzi A et al, Tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe psoriasis, Expert Rev. Clin. Immunol. Early online, 1-13 (2015))。

[0015] TD-1473是在人JAK激酶结构域上的另一种有效的JAK1、JAK2、JAK3和TYK2抑制剂,其被认为是一种新的的泛JAK抑制剂,旨在抑制口服给药时胃肠道(GI)中的JAK。该化合物在健康志愿者的初始临床试验中已经证明良好安全性和耐受性,因此已经计划在患者中进行1b期试验,以开发治疗溃疡性结肠炎和其他炎症性肠病的治疗。(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))。

[0016] 关于炎症性肠病(IBD),其被认为是慢性和致残性症状并包含两种主要形式的肠道炎症:溃疡性结肠炎和克罗恩病,有临床证据表明托法替尼对溃疡性结肠炎(UC)有疗效。(Vuitton, L et al, Janus Kinase Inhibition with Tofacitinib: Changing the Face of Inflammatory Bowel Disease Treatment, Current Drugs Targets, 2013, 14, 1385-1391)。

[0017] 在患有中度至重度疾病患者中,也正在研究托法替尼用于治疗克罗恩病——一种小肠和结肠的炎症性疾病,其特征是复发和缓解的交替时期,但是在服用托法替尼或安慰剂4周后达到中度至重度疾病的患者的百分比没有显著差异。因此,需要额外的研究来确定托法替尼对克罗恩病的治疗是否有效。(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)。

[0018] 因此,预期JAK3的抑制可以导致预防和治疗包括以下的疾病溃疡性结肠炎、克罗恩病、哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、湿疹、牛皮癣、过敏性结膜炎和眼葡萄膜炎;等等。(EP2380877以及其中的引用文献)。

[0019] 在另一方面,TYK2酶已经证明对于应答多种细胞因子(包括I型IFN、IL-6、IL-10、IL-12和IL-23)的信号传导转导的重要作用。TYK2介导的信号传导的适当表达对于维持正常的免疫应答可能是必不可少的,尽管在病理条件下它们促进自身免疫相关成分的产生,

这些成分与自身免疫性疾病的致病机制有关,诸如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症。在许多自身免疫条件下已观察到TYK2的异常表达。(Yan Liang et al, Therapeutic potential of tyrosine kinase 2 in autoimmunity, Expert Opin.Ther.TARGETS (2014) 18 (5) :571-580)。有数据支持,选择性TYK2抑制剂的想法可能是治疗牛皮癣和IBD而没有不希望的广泛免疫抑制的潜在新疗法(Dymock B W et al, Selective JAK inhibitors, Future Med.Chem. (2014) 6 (12) ,1439-1471)。

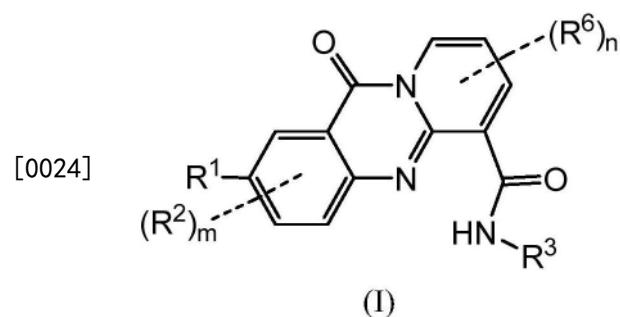
[0020] 尽管对选择性JAK抑制剂及其治疗潜力有很高的兴趣,但TYK2仍然是该家族中最少探索的成员。迄今为止,仅公开了几篇声称具有选择性TYK2抑制剂的公开内容,并且在临床试验中已知尚无TYK2选择性抑制剂。目前在临床试验中唯一声称TYK2抑制的分子是来自辉瑞公司的化合物:泛抑制剂PF-06263726(局部,牛皮癣)。(Menet C J, Toward selective TYK2 inhibitors as therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases, Pharm.Pat.Anal. (2014) 3 (4) ,449-466)。

[0021] 考虑到上述因素,迄今为止开发的大多数JAK抑制剂对其他激酶具有选择性,但是,如上所述,在JAK家族成员之间不能很好地区分。这种抑制的混杂常常导致关于毒性以及不可接受的副作用的忧虑;尽管尚未完全确定JAK抑制剂的长期毒性,但其毒性似乎是有限的。因此,产生没有针对其他JAK的脱靶活性的高选择性抑制剂可导致提高功效和安全性的增加。(Ghreschi K, et al, Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases, Experimental Dermatology, 2014, 23, 7-11)。特别地,在JAK2的情况下,由于其在一些生理必需过程中的作用,诸如红细胞生成和嗜中性白细胞功能,因此特别需要避免其抑制。(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)。

[0022] 本发明的作者开发了新的11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺衍生物,其作为蛋白激酶——尤其是选自ARK5、JAK3和TYK2的至少一种酶——的有效抑制剂。

## 发明内容

[0023] 在其一个方面(方面1),本发明涉及式(I)的新的11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺衍生物,以及其药学上可接受的盐:

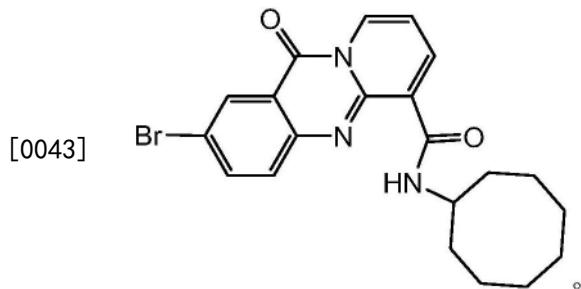


[0025] 其中:

[0026] -R<sup>1</sup>表示选自以下的基团:

[0027] a) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基,其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代,

- [0028] b) 苯基, 其任选地被选自卤素原子和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的基团取代,
- [0029] c) C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>杂环, 其含有选自N、O和S的1个或2个杂原子并且其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代,
- [0030] d) 氟或溴原子,
- [0031] e) 氰基基团,
- [0032] f) 直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基, 其任选地被1个、2个、或3个卤素原子取代,
- [0033] g) 直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 其任选地被1个、2个、或3个卤素原子取代,
- [0034] h) -OH,
- [0035] -R<sup>2</sup>和R<sup>6</sup>独立地表示选自以下的基团:
- [0036] a) 卤素原子,
- [0037] b) 直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,
- [0038] c) 直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基,
- [0039] d) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基, 其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基的基团取代,
- [0040] m和n是独立地选自0和1的整数,
- [0041] -R<sup>3</sup>表示5-至10-元饱和环, 其任选地含有选自N和O的1个或2个杂原子, 其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-OH和-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>的1个、2个或3个基团取代,
- [0042] -R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>独立地表示选自氢原子、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>环烷基基团和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的基团, 条件是排除下式的化合物:



- [0044] 在第二方面中, 本发明涉及制备方面1的化合物的方法。
- [0045] 在第三方面中, 本发明涉及包括方面1的化合物以及药学上接受的稀释剂或载体的药物组合物。
- [0046] 在第四方面中, 本发明涉及根据上面描述的第三方面的药物组合物, 其进一步包括选自用于治疗以下疾病的药剂的治疗有效量的治疗剂: 自身免疫疾病, 其包括牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性脱发、狼疮; 炎症性肠病, 其包括溃疡性结肠炎和克罗恩病; 癌症, 诸如血癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌和其他实体瘤; 和其他疾病, 诸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、移植排斥、血液疾病、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎; 等等。
- [0047] 在第五方面, 本发明涉及方面1的化合物在制备用于治疗疾病或病理学症状的药物中的用途, 所述疾病或病理学症状可通过抑制选自ARK5、JAK3和TYK2的至少一种酶而改善, 所述所述疾病或病理学症状诸如自身免疫疾病, 其包括牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性脱发、狼疮; 炎症性肠病, 其包括溃疡性结肠炎和克罗恩病;

癌症,诸如诸如血癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌和其他实体瘤;和其他疾病,诸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、移植排斥、血液疾病、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎;等等。

[0048] 在第六方面,本发明涉及通过向需要所述治疗的患者施用第一方面的化合物或上面描述的第二和第三方面的药物组合物来治疗可以通过抑制选自ARK5、JAK3和TYK2的至少一种酶来改善的疾病的方法;所述疾病选自自身免疫疾病,其包括牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性脱发、狼疮;炎症性肠病,其包括溃疡性结肠炎和克罗恩病;癌症,诸如血癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌和其他实体瘤;和其他疾病,诸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、移植排斥、血液疾病、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎;等等。

[0049] 在第七方面,本发明涉及上面描述的第一方面的化合物与已知用于治疗选自诸如以下疾病的一种或多种治疗剂的组合产品:自身免疫疾病,其包括牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性脱发、狼疮;炎症性肠病,其包括溃疡性结肠炎和克罗恩病;癌症,诸如血癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌和其他实体瘤;和其他疾病,诸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、移植排斥、血液疾病、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎;等等。

[0050] 在第八方面,本发明涉及方面1的化合物,其用于治疗可以通过抑制选自ARK5、JAK3和TYK2的至少一种酶来改善的疾病或病理学症状,所述疾病或病理学症状诸如自身免疫疾病,其包括牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性脱发、狼疮;炎症性肠病,其包括溃疡性结肠炎和克罗恩病;癌症,诸如血癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌和其他实体瘤;和其他疾病,诸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、移植排斥、血液疾病、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎;等等。

[0051] 如前所述,本发明的11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺衍生物被用于治疗或预防已知易于通过用选自ARK5、JAK3和TYK2的至少一种酶激酶的抑制剂进行治疗而改善的疾病,疾病诸如自身免疫疾病,其包括牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性脱发、狼疮;炎症性肠病,其包括溃疡性结肠炎和克罗恩病;癌症诸如血癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌和其他实体瘤;和其他疾病,诸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、移植排斥、血液疾病、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎;等等。在优选的实施方式中,由于式(I)的化合物在口服施用后低度至中度全身暴露以及因此较低的引起副作用的风险,它们尤其适合于局部/定点治疗选自以下的疾病:诸如,例如牛皮癣、特应性皮炎、局限性脱发;炎症性肠病,其包括溃疡性结肠炎和克罗恩病;哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎。

[0052] 因此,本发明的衍生物和其药学上可接受的盐,以及包括此类化合物和/或其盐的药物组合物可以用于治疗人体的病理学症状或疾病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的对象施用有效量的本发明的11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺衍生物或其药学上可接受的盐。

[0053] 如本文中所使用,术语C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>环烷基包括具有a至b个碳原子的环烃基团。此类环烷基团包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0054] 如本文所使用,术语C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>烷基包括具有a至b个碳原子的直链或支链烃自由基。优

选的自由基包括1至4个碳原子。直链或支链烷基基团的实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0055] 如本文所使用,术语直链或支链C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>烷氧基被用于指代如下自由基,其含有连接至氧原子的直链或支链C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>烷基自由基(C<sub>x</sub>H<sub>2x+1</sub>-O-).优选的烷氧基自由基包括,例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基。

[0056] 如本文所用,术语C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>杂环包括具有a至b个碳原子和形成环部分的选自N、O和S的至少一个杂原子的饱和或不饱和环。这种杂环包括,例如,吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吡嗪基、吗啉基。优选的自由基是任选取代的吡啶基、吡嗪基和吗啉基基团。所述杂环任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的1、2或3个取代基取代。杂环的取代基可以替换环中任意碳原子的氢原子或环中任意氮原子的氢原子。

[0057] 如本文所用,术语卤素原子包括氯、氟、溴和碘原子,优选氟、氯和溴原子。术语卤代当作为前缀使用时具有相同的含义。

[0058] 如本文所使用,术语5-至10-元饱和环包括含有碳原子和任选地1或2个选自N和O的杂原子的5至10个原子数的环系统。所述环系统可以是单环的或多环的,和多环环系统包括具有稠合环(即,共享两个环原子的环)、桥连环(即,共享多于两个环原子的环)和螺环系统(即,其中两个环仅共享一个环原子)的系统。所述环包括,比如,下面的单环环系统:环戊基、环己基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、和哌啶基,以及下面的多环桥连环系统:双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷基和金刚烷基。所述环任选地被选自以下的1、2或3个取代基所取代:直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-OH和胺。5至10元环的取代基可以替换环中任意碳原子的氢原子或环中任意氮原子的氢原子。

[0059] 在实施方式中,5-至10-元饱和多环环系统包括两个或更多个稠合或桥连环,其每个由3至7个原子构成,其中1个或2个原子可以是选自N和O的杂原子。

[0060] 如本文所使用,在本发明的通式结构中存在的原子、自由基、链或环中的一些是“任选取代的”。其意思是这些原子、自由基、链或环可以是未取代的,或在任意位置被一个或多个,例如,1、2、3或4个取代基所取代,由此,结合至未取代的原子、自由基、链或环的氢原子被化学上可接受的原子、自由基、链或环所替换。当两个或多个取代基存在时,每个取代基可以是相同的或不同的。

[0061] 如本文所使用,术语药学上可接受的盐用于表示与药学上可接受的酸或碱形成的盐。药学上可接受的酸包括无机酸,例如盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸、氢碘酸和硝酸;以及有机酸,例如柠檬酸、富马酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、抗坏血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。药学上可接受的碱包括碱金属(如钠或钾)氢氧化物、碱土金属(如钙或镁)氢氧化物和有机碱,例如烷基胺、芳基烷基胺和杂环胺。

[0062] 根据本发明的其他优选的盐是季铵化合物,其中阴离子(X<sup>-n</sup>)的当量与N原子的正电荷相关。X<sup>-n</sup>可以是各种无机酸的阴离子,诸如例如氯根、溴根、碘根、硫酸根、硝酸根、磷酸根;或有机酸的阴离子,诸如例如乙酸根、马来酸根、富马酸根、柠檬酸根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、苹果酸根、扁桃酸根、三氟乙酸根、甲磺酸根和对甲苯磺酸根。X<sup>-n</sup>优选是选自氯根、溴根、碘根、硫酸根、硝酸根、乙酸根、马来酸根、草酸根、琥珀酸根或三氟乙酸根的阴离子。更优选地,X<sup>-</sup>是氯根、溴根、三氟乙酸根或甲磺酸根。

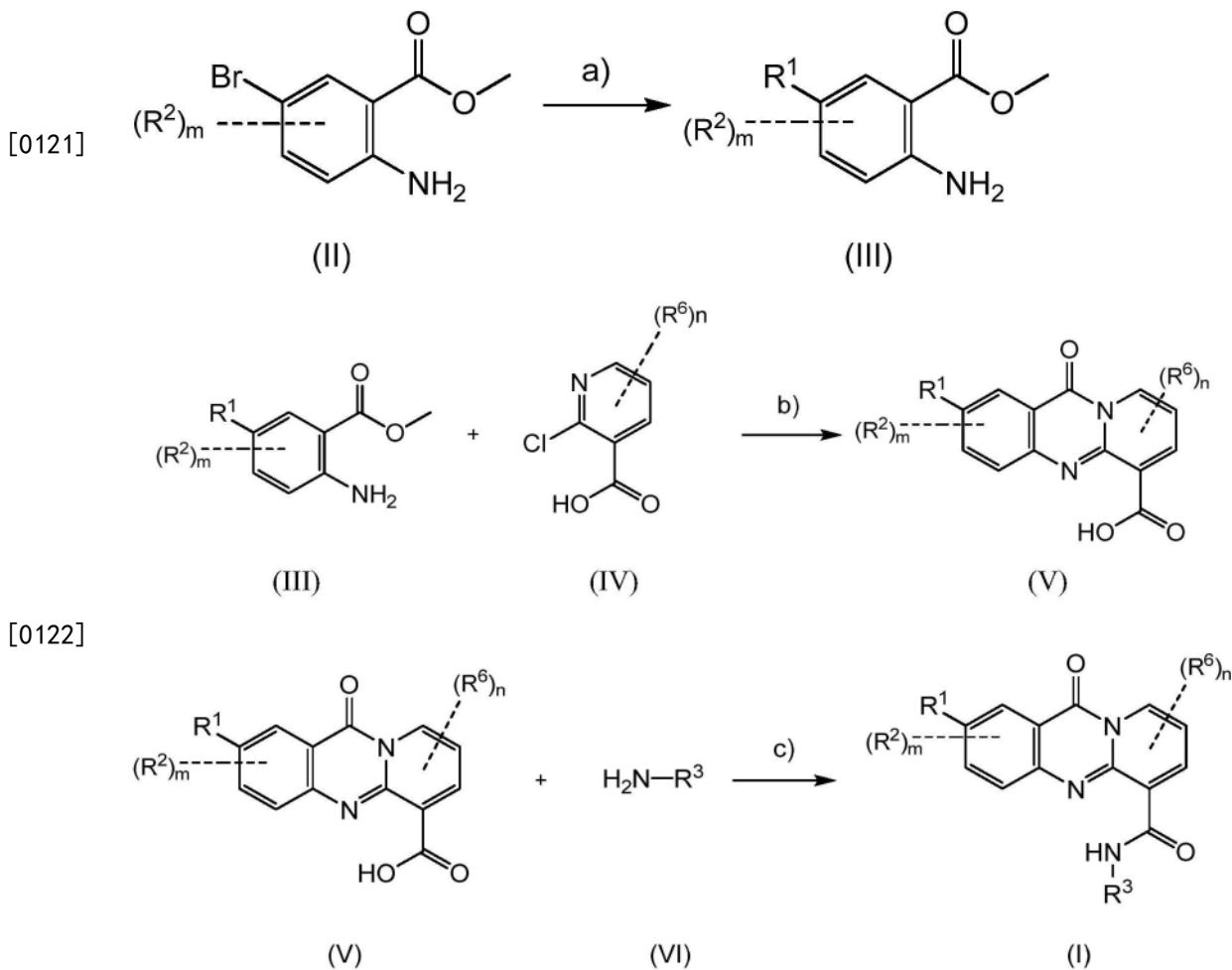
- [0063] 根据本发明的一个实施方式,在式(I)的化合物中,R<sup>1</sup>表示选自以下的基团:
- [0064] -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基,其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代,
- [0065] -C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>杂环,其含有选自N和O的1个或2个杂原子,并且其任选地被选自卤素原子、直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代,
- [0066] -直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基。
- [0067] 在优选实施方式中,R<sup>1</sup>表示选自以下的基团:
- [0068] -C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>环烷基,其任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代,
- [0069] -六元杂环,其含有选自N和O的1个或2个杂原子并且其任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代,
- [0070] -甲氧基基团。
- [0071] 在更优选的实施方式中,R<sup>1</sup>表示环丙基基团,其任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代。
- [0072] 根据本发明的另一实施方式,在式(I)的化合物中,m和n的值为0。
- [0073] 在实施方式中,R<sup>3</sup>表示5-至10-元饱和单环环系统,其含有碳原子和任选地选自N和O的1个或2个杂原子。
- [0074] 根据本发明的另一实施方式,在式(I)的化合物中,R<sup>3</sup>表示5-至6-元饱和环,其任选地含有一个氧原子和其任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-OH的基团取代。
- [0075] 在更优选的实施方式中,R<sup>3</sup>表示选自以下的基团:任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-OH中的一个基团取代的环戊基和环己基基团。
- [0076] 根据本发明的另一实施方式,在式(I)的化合物中,R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>表示氢原子。
- [0077] 根据本发明的一个实施方式,在式(I)的化合物中,R<sup>1</sup>表示选自以下的基团:甲氧基基团,任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的基团取代的环丙基基团,和含有选自N和O的1个或2个杂原子并任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的基团取代的六元杂环,m和n的值为0,和R<sup>3</sup>表示选自以下的基团:任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-OH的一个基团取代的环戊基和环己基基团。
- [0078] 根据本发明的一个实施方式,在式(I)的化合物中,R<sup>1</sup>表示选自以下的基团:含有选自N和O的1个或2个杂原子并任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的基团取代的六元杂环,m和n的值为0,和R<sup>3</sup>表示选自以下的基团:任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-OH的一个基团取代的环戊基和环己基基团。
- [0079] 根据本发明的一个实施方式,在式(I)的化合物中,R<sup>1</sup>表示环丙基基团,其任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基的基团取代,n和m的值为零,和R<sup>3</sup>表示环己基基团,其任选地被选自直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基和-OH的基团取代。
- [0080] 本发明的具体个别化合物包括:
- [0081] N-环己基-2-环丙基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺;
- [0082] N-环戊基-2-环丙基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺;
- [0083] 2-环丙基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺;

- [0084] 2-环丙基-11-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0085] 2-环丙基-N-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0086] 2-环丙基-N-((1R,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0087] 2-环丙基-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0088] 2-环丙基-N-(2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0089] 2-环丙基-N-((1R,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0090] 2-环丙基-N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0091] 2-环丙基-N-((1R,2S)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0092] 2-环丙基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0093] N-((1R,4R)-4-氨基环己基)-2-环丙基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0094] 2-环丙基-11-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0095] 2-环丙基-N-(4,4-二氟环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0096] N-环己基-2-环丙基-8-甲基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0097] N-(4,4-二氟环己基)-2-氟-8-甲基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0098] N-环戊基-2-羟基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0099] N-环己基-2-羟基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0100] N-环己基-2-甲氧基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0101] N-环己基-11-氧代-2-(三氟甲氧基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0102] N-环己基-2-甲基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0103] N-环己基-11-氧代-2-(三氟甲基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0104] N-环己基-2-氟-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0105] 2-溴-N-环戊基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0106] 2-溴-N-环己基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0107] 2-溴-N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0108] N-环己基-11-氧代-2-苯基-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0109] N-环己基-2-(4-氟苯基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0110] N-环己基-11-氧代-2-(噻吩-2-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；
- [0111] 2-氰基-N-环己基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；

- [0112] N-环戊基-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；  
 [0113] N-环己基-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；  
 [0114] N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；  
 [0115] N-环戊基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；  
 [0116] N-环己基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；  
 [0117] N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺；  
 [0118] N-环己基-2-吗啉代-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺。

[0119] 本发明的化合物可以通过使用下面描述的过程制备。为了便于描述过程，已经使用了具体实例，但是它们不以任何方式限制本发明的范围。在方案1中概括式(I)的化合物的合成。

- [0120] 方案1



[0123] 在上面的方案中，式(I)的化合物是根据本发明的化合物，其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>6</sup>如上文所限定。

- [0124] 试剂和条件：

[0125] 步骤a)  $R^1\text{-B(OH)}_2$ 、Pd-Cat.；或胺，

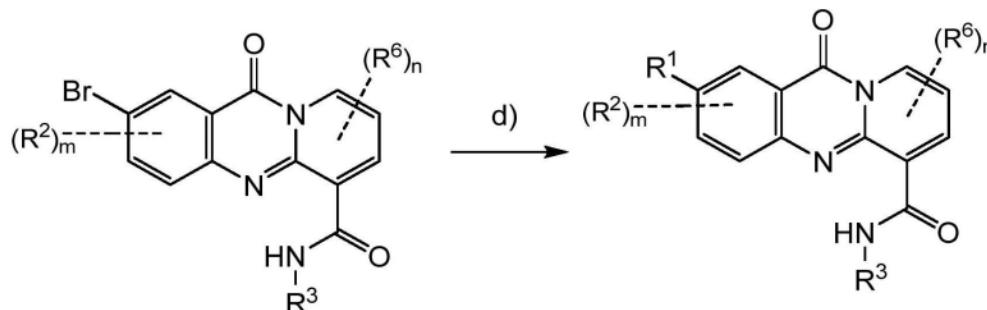
[0126] 步骤b) HCl, 异丙醇24h, 100°C，

[0127] 步骤c) EDC, HOBT, EDIA, DMF, 室温。

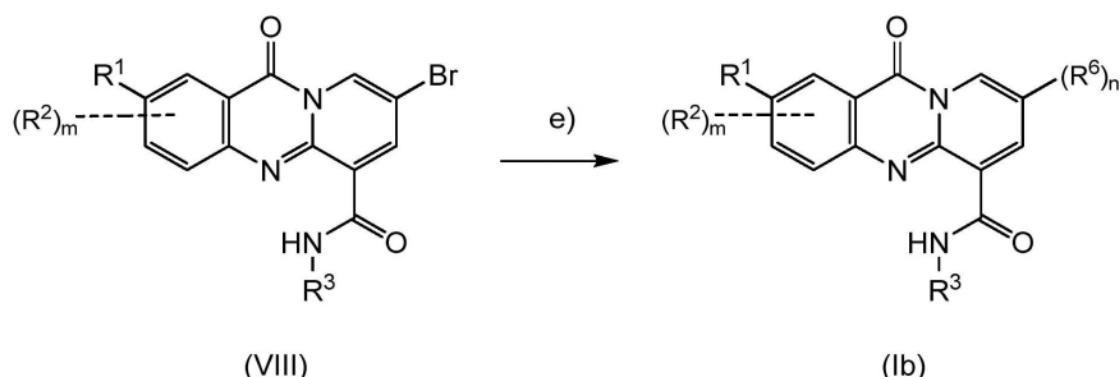
[0128] 通式(V)的衍生物根据方案1由市售的任选取代的2-氨基苯甲酸,或任选取代的2-氨基苯甲酸乙酯或甲酯,或相应的任选取代的氨基-杂芳基羧酸酯(III)和任选取代的2-氯烟酸或任选取代的氯杂芳酸(IV)制备。在一些情况中,试剂(III)是不可获得的,其可通过例如从式(II)的相应羧酸或羧酸酯衍生物取代溴原子(bromide atom)获得。起始试剂(III)和(IV)在酸性条件下,在异丙醇、二噁烷或二甲苯中,在80°至110°C的温度下,通过环化反应进行反应,以提供式(V)的酸。这些酸与胺(VI)在极性非质子溶剂(诸如DCM、THF、乙腈或DMF)中,在偶联剂(诸如HATU、EDC、HOBT或T3P)存在的情况下,以及在0°C至80°C的温度下反应提供式(I)的化合物,其是本发明的目标。

[0129] 例如,通过溴化衍生物(VII)和(VIII)与胺的亲核取代,或根据方案2在Suzuki条件下通过这些衍生物与比如芳基或杂芳基硼酸的偶联反应实现获得在某些位置取代的式(I)的化合物的另一方式。这样的式(Ia)和(Ib)的化合物是本发明的特定情况。

[0130] 方案2



[0131]



(VIII)

(Ib)

[0132] 试剂和条件:

[0133] 步骤d)  $R^1\text{-B(OH)}_2$ , Pd-Cat.；或胺，

[0134] 步骤e)  $R^6\text{-B(OH)}_2$ , Pd-Cat.。

[0135] 在上面的方案中,式(I)的化合物是根据本发明的化合物,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>6</sup>如上文所限定。

[0136] 药理活性

[0137] 蛋白激酶的功能试验

[0138] 在384孔板中使用30μl的最终体积进行蛋白Janus激酶的功能试验。反应通过在

ATP和非APT对照存在下,以1.5μM的浓度组合激酶和肽底物(在表中指示,其中前缀5-FAM指示肽的氨基端基团连接至5-羧基荧光素和CONH<sub>2</sub>指示羧酸端基团被酰胺化)开始。基于荧光底物和磷酸化产物的电泳迁移率,在“Caliper EzReader LabChip 3000”(Caliper, Hopkinton, MA)读取器中读取反应。

[0139] 通过对照反应(对于100%抑制)和仅使用DMSO的反应(对于0%抑制)之间的比较计算抑制百分比。反应条件如下:

酶	底物	缓冲液	ATP 浓度	培育 (min)	
[0140]	JAK1 (产品号: 08-144, Carna Biosciences)	5-FAM-KKSRGDYMTMQI G-CONH <sub>2</sub> (5-FAM-SEQ ID NO: 1-CONH <sub>2</sub> )	100mM Hepes pH=7.2, 0.015% Brij-35, 4mM DTT, 2%DMSO, 10mM MgCl <sub>2</sub> .	100μM	150
	JAK2 (产品号: 08-045, Carna Biosciences)	5-FAM-EEPLYWSFPAKKK -CONH <sub>2</sub> (5-FAM-SEQ ID NO: 2-CONH <sub>2</sub> )	100mM Hepes pH=7.5, 4% DMSO, 0.003% Brij, 0.004% Tween 20, 10mM MgCl <sub>2</sub> .	300μM	30
	JAK3 (产品号: 08-046, Carna Biosciences)	5-FAM-EEPLYWSFPAKKK -CONH <sub>2</sub> (5-FAM-SEQ ID NO: 2-CONH <sub>2</sub> )	20m Hepes pH7.4, 0.01% BSA X-100, 0.005% Tween 20, 2% DMSO, 10mM MgCl <sub>2</sub> .	8μM	30
	TYK2 (产品号: 08-147, Carna Biosciences)	5-FAM-KKSRGDYMTMQI G-CONH <sub>2</sub> (5-FAM-SEQ ID NO: 1-CONH <sub>2</sub> )	100mM Hepes pH=7.2, 0.015% Brij-35, 4mM DTT, 2%DMSO, 10mM MgCl <sub>2</sub> .	20μM	45

[0141] ARK5活性抑制测试

[0142] 使用来自Reaction Biology (CAT#:ARK5/NUAK1) 的试剂盒进行活性测试。测试使用酶人ARK5/NUAK1,底物是肽KKKVSRSGLYRSPSPMPENLRPR (SEQ ID NO:1) 20μM和ATP 10μM。其他试剂如下:基础反应缓冲剂:20mM Hepes (pH 7.5), 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02mg/ml BSA, 0.1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 2mM DTT, 1%DMSO。

[0143] 按照制造商的说明进行反应。简而言之,在反应缓冲剂中制备激酶/底物对。将化合物递送到反应中,然后在20分钟后添加ATP (Sigma, St.Louis MO) 和<sup>33</sup>P ATP (Perkin Elmer, Waltham MA) 的混合物至10μM的最终浓度。反应在室温下进行120分钟,然后将反应点到P81离子交换滤纸 (Whatman Inc., Piscataway, NJ) 上。通过在0.75%的磷酸中充分洗涤过滤器来去除未结合的磷酸盐。减去源自含有非活性酶的对照反应的背景后,激酶活性数据表示为与载体(二甲基亚砜)反应相比,测试样品中剩余激酶活性的百分比。使用Prism (GraphPad Software) 获得IC<sub>50</sub>值和曲线拟合。

[0144] 结果

[0145] 表1显示了本发明的各种化合物如何根据其酶活性 (IC<sub>50</sub>) 值在三级分类中评分

[0146] 表1

[0147]

Ex.	化合物	ARK5	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
1	N-环己基-2-环丙基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	A	C	C	A	A
2	N-环戊基-2-环丙基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	A	C	C	A	A
3	2-环丙基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	C
4	2-环丙基-11-氧代-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	A
5	2-环丙基-N-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	A	A
6	2-环丙基-N-((1R,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	A	A
7	2-环丙基-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	A	B
8	2-环丙基-N-(2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	A
9	2-环丙基-N-((1R,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	C
10	2-环丙基-N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	A	A
11	2-环丙基-N-((1R,2S)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	A	B
12	2-环丙基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	B
14	2-环丙基-11-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	A
15	2-环丙基-N-(4,4-二氟环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	A	B
18	N-环戊基-2-羟基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	A
20	N-环己基-2-甲氨基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	A	-	-	A	A
24	N-环己基-2-氟-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	B
25	2-溴-N-环戊基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	A	A
26	2-溴-N-环己基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]	-	C	C	B	B

		喹唑啉-6-羧酰胺					
[0148]	27	2-溴-N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	B
	28	N-环己基-11-氧代-2-苯基-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	B
	29	N-环己基-2-(4-氟苯基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	A	C	C	B	C
	31	N-环己基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	A	C	C	A	A
	32	N-环戊基-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	A
	33	N-环己基-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	A	C	C	A	A
	34	N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	B	B
	35	N-环戊基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	C	C	A	B
	36	N-环己基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	A	C	C	A	A
	37	N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	-	-	-	B	A
	38	N-环己基-2-吗啉代-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺	A	C	C	A	A

[0149] 范围:

[0150] 当化合物的IC<sub>50</sub>低于100nM时,化合物被分配评分A。

[0151] 当化合物的IC<sub>50</sub>范围在100nM和小于1μM之间时,化合物被分配评分B。

[0152] 当化合物的IC<sub>50</sub>大于1μM时,化合物被分配评分C。

[0153] 从表1中描述的结果可以看出,本发明的化合物是选自ARK5、JAK3和TYK2的至少一种激酶的有效抑制剂,显示出对酶JAK1和JAK2的良好选择性。

[0154] 本发明的衍生物可用于治疗或预防已知易于通过用选自ARK5、JAK3和TYK2的至少一种蛋白激酶的抑制剂治疗而改善的疾病。这类疾病为自身免疫疾病,其包括牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症、局限性脱发、狼疮;炎症性肠病,其包括溃疡性结肠炎和克罗恩病;癌症,诸如血癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌和其他实体瘤;和其他疾病,诸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、移植排斥、血液疾病、眼葡萄膜炎、干眼症和过敏性结膜炎;等等。

[0155] 因此,本发明的衍生物及其药学上可接受的盐,以及包含此类化合物和/或其盐的药物组合物,可以用于治疗人体病症的方法中,该方法包括对需要这种治疗的对象施用有效量的本发明的11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺衍生物或其药学上可接受的盐。

[0156] 本发明还提供了药物组合物,其包含至少一种式(I)的11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分,与其他治疗剂以及药学

上可接受的赋形剂诸如载体或稀释剂结合。活性成分可占组合物的0.001重量%至99重量%，优选0.01重量%至90重量%，这取决于制剂的性质以及在应用前是否需要进一步稀释。

[0157] 优选地，将式(I)化合物，其药学上可接受的盐及其组合物制成适合于口服、局部、经鼻、经直肠、经皮或可注射施用的形式。

[0158] 与活性化合物或此类化合物的盐混合以形成本发明的组合物的药学上可接受的赋形剂本身是众所周知的，并且所使用的实际赋形剂尤其取决于施用所述组合物的预期方法。

[0159] 本发明的式(I)化合物，其药学上的盐和组合物优选适于注射和口服(per os)给药。在这种情况下，口服施用的组合物可以采取片剂、缓释片剂、舌下片剂、胶囊剂、吸入气溶胶、吸入溶液、干粉吸入剂或液体制剂的形式，诸如混合物、酏剂、糖浆或悬浮液，均包含本发明的化合物；这样的制剂可以通过本领域众所周知的方法制备。

[0160] 可用于制备组合物的稀释剂包括与活性成分相容的那些液体和固体稀释剂，如果需要的话还可与着色剂或调味剂一起使用。片剂或胶囊剂可方便地包含2至500mg的活性成分或等量的其盐。

[0161] 适用于口服使用的液体组合物可以是溶液或悬浮液的形式。溶液可以是活性化合物的可溶性盐或其他衍生物与例如蔗糖结合形成糖浆的水溶液。悬浮液可包含与水结合的本发明的不溶性活性化合物或其药学上可接受的盐，以及悬浮剂或调味剂。

[0162] 用于肠胃外注射的组合物可以由可溶盐制备，该可溶盐可以被冷冻干燥或可以不被冷冻干燥并且可以被溶解在无热原的水性介质或其他合适的肠胃外注射流体中。

[0163] 有效剂量的范围通常为每天2-2000mg的活性成分。每日剂量可以每天在一次或多次治疗中，优选1至4次治疗中施用。

[0164] 通过以下实施例进一步说明本发明。以下通过说明的方式给出，并且不以任何方式限制本发明的范围。通过以下实施例说明本发明化合物的合成，所述实施例包括中间体的制备，其不以任何方式限制本发明的范围。

[0165] 缩写

[0166] 在本申请中使用以下缩写，以及相应的定义：

[0167] HCl:盐酸；

[0168] HATU:六氟磷酸N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵盐N-氧化物；

[0169] EDC:N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺；

[0170] HOBT:1-羟基苯并三唑；

[0171] T3P:2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦烷2,4,6-三氧化物；

[0172] EDIA:二异丙基乙胺；

[0173] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺；

[0174] THF:四氢呋喃；

[0175] DCM:二氯甲烷；

[0176] DMF:二甲基甲酰胺；

[0177] CDCl<sub>3</sub>:氘代氯仿；

- [0178] DMSO:二甲基亚砜;
- [0179] Pd-Cat:钯催化剂;
- [0180]  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ :乙酸钯(II);
- [0181]  $\text{R}^1\text{-B(OH)}_2$ : $\text{R}^1$ 的硼酸衍生物;
- [0182] MeOH:甲醇;
- [0183] AcOH:乙酸。

## 实施例

[0184] 概要. 试剂、溶剂和起始产品均购自商业渠道。术语“浓度”是指使用Büchi旋转蒸发仪的真空蒸发。当指示时,反应产物通过“闪蒸”色谱法在硅胶(40-63μm)上用指示的溶剂系统纯化。光谱数据在Varian Mercury 400光谱仪中测量。在Büchi 535仪器中测量熔点。HPLC-MS在配备有Gilson 321活塞泵、Gilson 864真空脱气机、Gilson 189注射模块、1/1000 Gilson分流器、Gilson 307泵、Gilson 170检测器和Thermoquest Fennigan aQa检测器的Gilson仪器上进行。

- [0185] 中间体1:2-氨基-5-环丙基苯甲酸甲酯

[0186] 在氮气气氛下,将2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(800mg,4.18mmol)、环丙基硼酸(776mg,10.87mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (2.44g,14.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (64mg,0.33mmol)和P(Cy)3(176mg,0.79mmol)的混合物悬浮在甲苯(15mL)和水(0.8mL)中并在100°C下加热2小时。通过C盐过滤反应混合物,并分离有机相,干燥,以及在减压下除去溶剂,得到0.65g(产率81%)。

[0187]  $^1\text{H}$ -RMN(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =7.60(m,1H), 7.05(dd,1H), 6.65(d,1H), 1.81(m,3H), 0.86(m,2H), 0.59(m,2H)。

[0188] HPLC-MS:Rt:4.656min, m/z:192.0 ( $\text{MH}^+$ )。

- [0189] 中间体2:4-氨基-[1,1'-二苯基]-3-羧酸甲酯

[0190] 在氮气气氛下,将2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(1000mg,4.35mmol)、苯基硼酸(1060mg,8.70mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (2330mg,10.88mmol)、 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (80mg,0.35mmol)和P(Cy)3(220mg,0.80mmol)的混合物悬浮在甲苯(20mL)和水(1.0mL)中并在100°C下加热2小时。通过C盐过滤反应混合物,并分离有机相,干燥,以及在减压下除去溶剂,得到931mg(产率95%)。

[0191]  $^1\text{H}$ -RMN(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =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)。

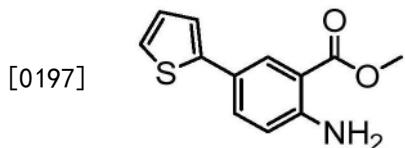
[0192] HPLC-MS:Rt:5.051min, m/z:228.1 ( $\text{MH}^+$ )。

- [0193] 中间体3:4-氨基-4'-氟-[1,1'-二苯基]-3-羧酸甲酯

[0194]  $^1\text{H}$ -RMN(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =8.06(d,1H), 7.48(m,3H), 7.09(m,2H), 6.74(d,1H), 5.79(s,2H), 3.90(s,3H)。

[0195] HPLC-MS:Rt:5.156min, m/z:246.0 ( $\text{MH}^+$ )

- [0196] 中间体4:2-氨基-5-(噻吩-2-基)苯甲酸甲酯



[0198]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 8.11$  (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)。

[0199] HPLC-MS: Rt: 4.752 min, m/z: 252.9 ( $\text{MH}^+$ )。

[0200] 中间体5:2-环丙基-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸

[0201] 在80℃下, 搅拌乙醇(8mL)中2-氨基-5-环丙基苯甲酸甲酯(631mg, 3.3mmol)、2-氯烟酸(521mg, 3.3mmol)和盐酸(0.54mL, 17.8mmol)的混合物48小时。冷却后, 过滤悬浮液, 并用冷乙醇和正戊烷洗涤并干燥。获得0.5g的产物(54%产率)。

[0202]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 9.02$  (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)。

[0203] HPLC-MS: Rt: 2.36 min, m/z: 281.1 ( $\text{MH}^+$ )。

[0204] 使用2-氨基苯甲酸甲酯和2-氯烟酸的对应的商业衍生物, 合成下面的中间体6-17。

[0205] 中间体6:2-氟-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸

[0206]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 9.04$  (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.30 (t, 1H)。

[0207] HPLC-MS: Rt: 1.35 min, m/z: 259.0 ( $\text{MH}^+$ )。

[0208] 中间体7:2-溴-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸

[0209]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 16.29$  (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)。

[0210] HPLC-MS: Rt: 1.74 min, m/z: 321.0 ( $\text{MH}^+$ )。

[0211] 中间体8:2-羟基-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸

[0212]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 9.01$  (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)。

[0213] HPLC-MS: Rt: 5.27 min, m/z: 254.1 ( $\text{MH}^+$ )。

[0214] 中间体9:2-甲氧基-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸

[0215]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 9.03$  (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)。

[0216] HPLC-MS: Rt: 1.731 min, m/z: 271.0 ( $\text{MH}^+$ )。

[0217] 中间体10:11-氧化-2-(三氟甲氧基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸

[0218]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 9.05$  (dd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.33 (t, 1H)。

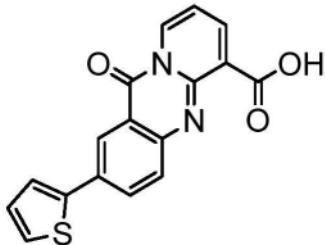
[0219] HPLC-MS: Rt: 2.854 min, m/z: 325.0 ( $\text{MH}^+$ )。

[0220] 中间体11:2-甲基-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸

[0221]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 9.03$  (dd, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 2.50 (s, 3H)。

- [0222] HPLC-MS:Rt:1.27min, m/z:259.0 (MH<sup>+</sup>) 。
- [0223] 中间体12:11-氧代-2-苯基-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸
- [0224] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=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) 。
- [0225] HPLC-MS:Rt:3.068min, m/z:317.0 (MH<sup>+</sup>) 。
- [0226] 中间体13:2- (4-氟苯基) -11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸
- [0227] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=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) 。
- [0228] HPLC-MS:Rt:3.157min, m/z:335.0 (MH<sup>+</sup>) 。
- [0229] 中间体14:11-氧代-2- (噻吩-2-基) -11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸

[0230]



[0231] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=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) 。

[0232] HPLC-MS:Rt:3.083min, m/z:323.0 (MH<sup>+</sup>) 。

[0233] 中间体15:2-环丙基-8-甲基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸

[0234] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=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) 。

[0235] HPLC-MS:Rt:2.917min, m/z:295.0 (MH<sup>+</sup>) 。

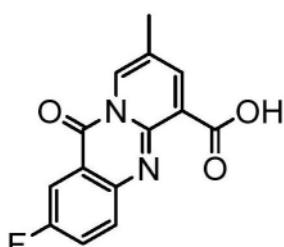
[0236] 中间体16:11-氧代-2- (三氟甲基) -11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸

[0237] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=9.12 (dd, 1H) , 8.72 (dd, 1H) , 8.26 (dd, 1H) , 8.11 (d, 1H) , 7.91 (d, 1H) , 7.37 (t, 1H) 。

[0238] HPLC-MS:Rt:2.845min, m/z:309.0 (MH<sup>+</sup>) 。

[0239] 中间体17:2-氟-8-甲基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酸

[0240]



[0241] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ=8.88 (s, 1H) , 8.54 (d, 1H) , 8.03 (m, 2H) , 7.91 (m, 1H) , 2.43 (s, 3H) 。

[0242] HPLC-MS:Rt:2.431min, m/z:272.8 (MH<sup>+</sup>) 。

[0243] 实施例

[0244] 实施例1:N-环己基-2-环丙基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0245] 在室温下, 搅拌DMF (1mL) 中2-环丙基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧

酸(220mg,0.78mmol)、EDC(166mg,0.86mmol)和HOBr(117mg,0.86mmol)的混合物10分钟。然后加入环己胺(0.108mL,0.94mmol),并在室温下搅拌混合物18小时。产物在冷水中沉淀,过滤,干燥并通过闪蒸柱色谱法纯化(己烷:AcOEt 8:2)。(76%产率)。

[0246]  $^1\text{H}$ -RMN(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ =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)。

[0247] HPLC-MS:Rt:5.55min,m/z:362.1(MH $^+$ )。

[0248] 实施例2:N-环戊基-2-环丙基-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0249]  $^1\text{H}$ -RMN(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ =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)。

[0250] HPLC-MS:Rt:5.25min,m/z:348.1(MH $^+$ )。

[0251] 实施例3:2-环丙基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0252]  $^1\text{H}$ -RMN(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ =11.05(d,1H),8.97(d<sub>q</sub>,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)。

[0253] HPLC-MS:Rt:3.29min,m/z:377.1(MH $^+$ )。

[0254] 实施例4:2-环丙基-11-氧化-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0255]  $^1\text{H}$ -RMN(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ =11.12(d,1H),8.97(dd,1H),8.55(dd,1H),7.99(d,1H),7.69(m,2H),7.16(t,1H),4.12(m,1H),3.90(dt,2H),3.54(dd,2H),2.18(tt,1H),1.97(dd,2H),1.67(dtd,2H),1.08(m,2H),0.81(dt,2H)。

[0256] HPLC-MS:Rt:3.73min,m/z:364.1(MH $^+$ )。

[0257] 实施例5:2-环丙基-N-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0258]  $^1\text{H}$ -RMN(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ =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)。

[0259] HPLC-MS:Rt:4.991min,m/z:378.0(MH $^+$ )。

[0260] 实施例6:2-环丙基-N-((1R,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0261]  $^1\text{H}$ -RMN(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ =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)。

[0262] HPLC-MS:Rt:4.627min,m/z:392.1(MH $^+$ )。

[0263] 实施例7:2-环丙基-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)-11-氧化-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0264]  $^1\text{H}$ -RMN(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ =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) 。

[0265] HPLC-MS:Rt:3.42min, m/z:378.1 (MH<sup>+</sup>) 。

[0266] 实施例8:2-环丙基-N-(2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0267] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 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) 。

[0268] HPLC-MS:Rt:4.874min, m/z:378.0 (MH<sup>+</sup>) 。

[0269] 实施例9:2-环丙基-N-((1R,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0270] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 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) 。

[0271] HPLC-MS:Rt:4.891min, m/z:378.0 (MH<sup>+</sup>) 。

[0272] 实施例10:2-环丙基-N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0273] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 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) 。

[0274] HPLC-MS:Rt:4.819min, m/z:378.0 (MH<sup>+</sup>) 。

[0275] 实施例11:2-环丙基-N-((1R,2S)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0276] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 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) 。

[0277] HPLC-MS:Rt:4.818min, m/z:378.0 (MH<sup>+</sup>) 。

[0278] 实施例12:2-环丙基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0279] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 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) 。

[0280] HPLC-MS:Rt:4.855min, m/z:378.0 (MH<sup>+</sup>) 。

[0281] 实施例13:N-((1R,4R)-4-氨基环己基)-2-环丙基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0282] <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 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) 。

[0283] HPLC-MS:Rt:3.01min, m/z:377.2 (MH<sup>+</sup>) 。

[0284] 实施例14:2-环丙基-11-氧代-N-(四氢呋喃-3-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0285]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 11.27$  (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)。

[0286] HPLC-MS:Rt:4.633min, m/z:350.0 ( $\text{MH}^+$ )。

[0287] 实施例15:2-环丙基-N-(4,4-二氟环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0288]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 11.48$  (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)。

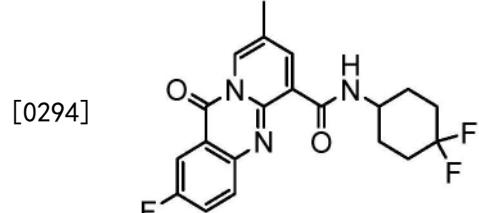
[0289] HPLC-MS:Rt:5.621min, m/z:398.1 ( $\text{MH}^+$ )

[0290] 实施例16:N-环己基-2-环丙基-8-甲基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0291]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 11.37$  (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)。

[0292] HPLC-MS:Rt:6.363min, m/z:375.47 ( $\text{MH}^+$ )。

[0293] 实施例17:N-(4,4-二氟环己基)-2-氟-8-甲基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺



[0295]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 11.33$  (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)。

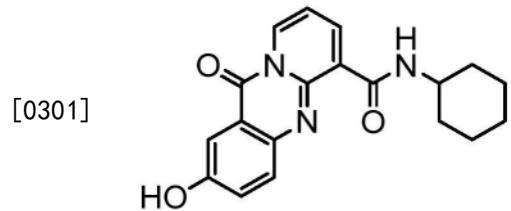
[0296] HPLC-MS:Rt:5.373min, m/z:389.9 ( $\text{MH}^+$ )。

[0297] 实施例18:N-环戊基-2-羟基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0298]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 11.07$  (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)。

[0299] HPLC-MS:Rt:4.223min, m/z:324.0 ( $\text{MH}^+$ )。

[0300] 实施例19:N-环己基-2-羟基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺



- [0302]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 11.10$  (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)。
- [0303] HPLC-MS:Rt:4.518min, m/z:337.9 ( $\text{MH}^+$ )。
- [0304] 实施例20:N-环己基-2-甲氧基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺
- [0305]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 11.28$  (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)。
- [0306] HPLC-MS:Rt:5.376min, m/z:352.1 ( $\text{MH}^+$ )。
- [0307] 实施例21:N-环己基-11-氧代-2-(三氟甲氧基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺
- [0308]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 11.09$  (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)。
- [0309] HPLC-MS:Rt:5.998min, m/z:406.1 ( $\text{MH}^+$ )。
- [0310] 实施例22:N-环己基-2-甲基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺
- [0311]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 11.10$  (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)。
- [0312] 实施例23:N-环己基-11-氧代-2-(三氟甲基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺
- [0313]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 11.06$  (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)。
- [0314] HPLC-MS:Rt 5.917min, m/z:389.8 ( $\text{MH}^+$ )。
- [0315] 实施例24:N-环己基-2-氟-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺
- [0316]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 10.93$  (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)。
- [0317] HPLC-MS:Rt:5.03min, m/z:340.1 ( $\text{MH}^+$ )。
- [0318] 实施例25:2-溴-N-环戊基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺
- [0319]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 10.88$  (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)。
- [0320] HPLC-MS:Rt:5.626min, m/z:385.9 ( $\text{MH}^+$ )。
- [0321] 实施例26:2-溴-N-环己基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺
- [0322]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 11.08$  (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)。
- [0323] HPLC-MS:Rt:5.877min, m/z:399.9 ( $\text{MH}^+$ )。

[0324] 实施例27:2-溴-N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0325]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 11.35$  (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)。

[0326] HPLC-MS:Rt:4.757min, m/z:417.0 ( $\text{MH}^+$ )。

[0327] 实施例28:N-环己基-11-氧代-2-苯基-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0328]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 11.31$  (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)。

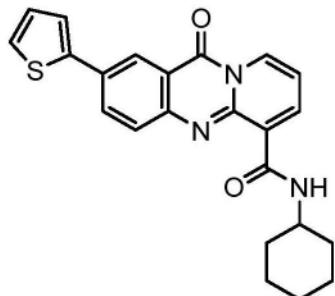
[0329] HPLC-MS:Rt:6.304min, m/z:398.1 ( $\text{MH}^+$ )。

[0330] 实施例29:N-环己基-2-(4-氟苯基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0331]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 11.29$  (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)。

[0332] HPLC-MS:Rt:6.208min, m/z:416.1 ( $\text{MH}^+$ )。

[0333] 实施例30:N-环己基-11-氧代-2-(噻吩-2-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺



[0334]

[0335] HPLC-MS:Rt:5.803min, m/z:404.1 ( $\text{MH}^+$ )。

[0336] 实施例31:2-氨基-N-环己基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0337] 在氮气气氛, 150℃下, 搅拌NMP (0.8mL) 中2-溴-N-环己基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺 (70mg, 0.175mmol) 和氰化铜 (24mg, 0.263mmol) 的混合物48小时。在饱和 $\text{NaHCO}_3$ 中沉淀产物, 过滤, 并将所得固体溶于 $\text{AcOEt}$  (10mL), 用饱和 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液 (3X) 洗涤。在 $\text{MgSO}_4$ 上干燥, 过滤, 并在减压下除去溶剂。产物通过闪蒸柱色谱法 (己烷:  $\text{AcOEt}$  4:1) 纯化, 得到为黄色固体的18mg的纯产物 (30%产率)。

[0338]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 10.94$  (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)。

[0339] HPLC-MS:Rt:5.080min, m/z:347.1 ( $\text{MH}^+$ )。

[0340] 实施例32:N-环戊基-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0341] 在氮气气氛,60℃下,搅拌1,4-二噁烷(1mL)中2-溴-N-环戊基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺(50mg,0.13mmol)、吡啶-4-基硼酸(22mg,0.18mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(3mg,0.0026mmol)和2N Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.13mL,0.26mmol)的混合物20小时。通过硅胶过滤得到的悬浮液,利用1N NaOH,饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液和盐水洗涤,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并浓缩。在利用冷EtOH和戊烷洗涤后,分离产物。45%产率。

[0342] <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=11.01(d,1H),9.01(dd,1H),8.69(d,2H),8.62(m,2H),8.39(dd,1H),7.85(dd,2H),7.80(d,1H),7.23(t,1H),4.34(d,1H),2.01(m,2H),1.72(m,6H)。

[0343] HPLC-MS:Rt:4.714min,m/z:385.0(MH<sup>+</sup>)。

[0344] 实施例33:N-环己基-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0345] <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=11.04(d,1H),9.03(dd,1H),8.67(m,4H),8.41(dd,1H),7.87(m,3H),7.24(t,1H),3.97(m,1H),1.93(m,2H),1.77(m,2H),1.51(m,6H)。

[0346] HPLC-MS:Rt:5.025min,m/z:399.1(MH<sup>+</sup>)。

[0347] 实施例34:N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-11-氧代-2-(吡啶-4-基)-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0348] <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=11.48(d,1H),9.05(dd,1H),8.69(m,4H),8.44(dd,1H),7.92(m,3H),7.25(t,1H),5.08(d,1H),3.99(m,1H),3.91(m,1H),1.72(m,6H),1.36(m,2H)。

[0349] HPLC-MS:Rt:4.083min,m/z:415.1(MH<sup>+</sup>)。

[0350] 实施例35:N-环戊基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0351] 在氮气气氛,90℃下,搅拌1,4-二噁烷(1mL)中2-溴-N-环戊基-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺(50mg,0.13mmol)、1-甲基哌嗪(0.014mL,0.13mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(6mg,0.007mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(xantphos)(8mg,0.013mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(51mg,0.16mmol)的混合物20小时。在AcOEt和饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液之间分配得到的悬浮液,萃取,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并浓缩,随后通过闪蒸柱色谱法过滤和纯化(DCM:MeOH 90:10)。49%产率。

[0352] <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=11.06(d,1H),8.91(dd,1H),8.45(dd,1H),7.78(dd,1H),7.58(d,1H),7.48(d,1H),7.10(t,1H),4.31(m,1H),3.27(m,4H),2.52(m,4H),2.25(s,3H),1.98(m,2H),1.78(m,2H),1.67(m,4H)。

[0353] HPLC-MS:Rt:4.631min,m/z:406.0(MH<sup>+</sup>)。

[0354] 实施例36:N-环己基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0355] <sup>1</sup>H-RMN(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ=11.09(d,1H),8.92(dd,1H),8.47(dd,1H),7.79(dd,1H),7.63(d,1H),7.49(d,1H),7.11(t,1H),3.95(m,1H),3.28(m,4H),2.51(m,4H),2.25(s,3H),1.91(m,2H),1.75(m,2H),1.50(m,6H)。

[0356] HPLC-MS:Rt:4.975min,m/z:420.2(MH<sup>+</sup>)。

[0357] 实施例37:N-((1S,2R)-2-羟基环己基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-11-氧代-11H-吡

啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0358]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 11.46$  (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)。

[0359] HPLC-MS:Rt:3.992min, m/z:436.2 ( $\text{MH}^+$ )。

[0360] 实施例38:N-环己基-2-吗啉代-11-氧代-11H-吡啶并[2,1-b]喹唑啉-6-羧酰胺

[0361]  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 11.09$  (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)。

[0362] HPLC-MS:Rt:5.134min, m/z:407.1 ( $\text{MH}^+$ )。

- [0001] 序列表  
[0002] <110> 昂科斯特拉公司  
[0003] <120> 可用作蛋白激酶抑制剂的吡啶并喹唑啉衍生物  
[0004] <130> P14756PC00  
[0005] <150> ES P201730759  
[0006] <151> 2017-06-01  
[0007] <160> 3  
[0008] <170> PatentIn version 3.5  
[0009] <210> 1  
[0010] <211> 13  
[0011] <212> PRT  
[0012] <213> 人工序列  
[0013] <220>  
[0014] <223> 肽  
[0015] <400> 1  
[0016] Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly  
[0017] 1 5 10  
[0018] <210> 2  
[0019] <211> 13  
[0020] <212> PRT  
[0021] <213> 人工序列  
[0022] <220>  
[0023] <223> 肽  
[0024] <400> 2  
[0025] Glu Glu Pro Leu Tyr Trp Ser Phe Pro Ala Lys Lys Lys  
[0026] 1 5 10  
[0027] <210> 3  
[0028] <211> 23  
[0029] <212> PRT  
[0030] <213> 人工序列  
[0031] <220>  
[0032] <223> 肽  
[0033] <400> 3  
[0034] Lys Lys Lys Val Ser Arg Ser Gly Leu Tyr Arg Ser Pro Ser Met Pro  
[0035] 1 5 10 15  
[0036] Glu Asn Leu Asn Arg Pro Arg  
[0037] 20