



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103012397 B

(45)授权公告日 2017.03.01

(21)申请号 201110424157.3 *A61K 31/5377*(2006.01)

(22)申请日 2011.09.26 *A61K 31/506*(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号 *A61K 31/538*(2006.01)

申请公布号 CN 103012397 A *A61K 31/4709*(2006.01)

(43)申请公布日 2013.04.03 *A61K 31/4545*(2006.01)

(73)专利权人 赛诺菲 *A61K 31/551*(2006.01)

地址 法国巴黎 *A61K 31/55*(2006.01)

(72)发明人 A·贝纳载特 O·杜克罗斯 *A61P 11/00*(2006.01)

N·吉罗 G·拉萨里 K·麦卡瑞 *A61P 9/10*(2006.01)

V·文 *A61P 17/06*(2006.01)

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事 *A61P 17/00*(2006.01)

务所(特殊普通合伙) 11484 *A61P 35/00*(2006.01)

代理人 张永新 *A61P 15/00*(2006.01)

(51)Int.Cl. *A61P 19/02*(2006.01)

*A61P 3/04*(2006.01)

*A61P 37/02*(2006.01)

*C07D 471/04*(2006.01)

*C07D 215/22*(2006.01)

*C07D 215/227*(2006.01)

*C07D 405/04*(2006.01)

*C07C 229/56*(2006.01)

*C07F 5/04*(2006.01)

*C07F 7/08*(2006.01)

*A61K 31/444*(2006.01)

*A61K 31/437*(2006.01)

*A61K 31/496*(2006.01)

(56)对比文件

WO 2010003475 A2,2010.01.14,

WO 2009074749 A2,2009.06.18,

WO 2006063167 A1,2006.06.15,

US 3880855 A,1975.04.29,

WO 2006072370 A1,2006.07.13,

CN 103958479 A,2014.07.30,

审查员 韩涛

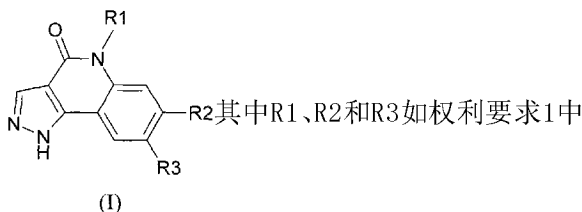
权利要求书19页 说明书99页

(54)发明名称

吡唑并喹啉酮衍生物、其制备方法及其治疗用途

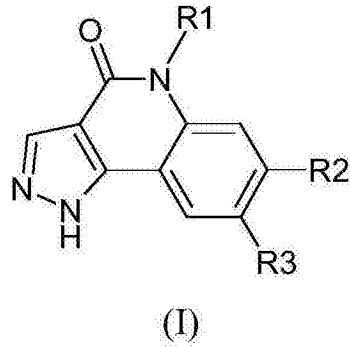
(57)摘要

本发明涉及对应于式(I)的化合物:



所定义,本发明还涉及所述化合物的制备方法及其治疗用途。

1. 碱形式或酸加成盐形式的对应于式 (I) 的化合物:



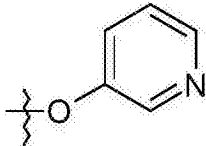
其中:

R1表示:

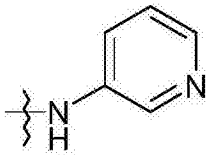
- - (C1-C4) 烷基
- - (C1-C4) 卤代烷基

R2表示:

- 基团:



- 基团:



- 基团: -A-X

R3表示:

- -H
- 卤素
- - (C1-C6) 烷基
- 氰基
- -CO<sub>2</sub>H
- -CONH<sub>2</sub>

A表示:

- 芳基或杂芳基

X不存在,或表示:

- 卤素
- 氰基
- 氧代基团
- - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH
- - (C1-C6) 卤代烷基

- - (C1-C6) 烷基
- - (C1-C6) 烷氧基
- - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基
- -CHOH-芳基
- 杂环基
- 杂芳基
- - (C1-C6) 烷基-杂环基
- - (C1-C6) 烷基-杂芳基
- - (C1-C6) 烷基-COORa
- - (C1-C6) 烷基-NRaRb
- - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRa-C(O)-Rb
- -NRaRb
- -NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Rb
- -NRa-芳基
- -NRa-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb
- -NRaC(O)-(C1-C6) 烷基
- -NRa-C(O)-(C1-C6) 烷基-芳基
- -NRa-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Rb
- -NRa-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基
- -NRa-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb
- -NRa-SO<sub>2</sub>-Rb
- -COORa
- -CONRaRb
- -C(O)-NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Rb
- -C(O)-NRa-芳基-C(O)-NRaRb
- -C(O)-NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb
- -C(O)-NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-杂芳基
- -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb
- -O-杂环基
- -CO-杂环基
- -CO-杂芳基
- -SO<sub>2</sub>NRaRb
- -SO<sub>2</sub>-杂环基

Ra和Rb独立表示：

- -H
- - (C1-C6) 烷基

n表示0、1、2或3；

其中

所述芳基为苯基且任选取代有一个或多个卤素原子或(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、

NRaRb、OH、C(O)-(C1-C6)烷基或氧代基团；

所述杂芳基为吡啶基、吡唑基、噁吩基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、四唑基、苯并噁嗪基、噁唑基、喹啉基、三唑基或噁二唑基且任选取代有一个或多个卤素原子或(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、NRaRb、OH、C(O)-(C1-C6)烷基或氧代基团；

所述杂环基团为吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基或氮杂环丁烷基且任选取代有一个或多个卤素原子或(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、NRaRb、OH、C(O)-(C1-C6)烷基或氧代基团。

2. 权利要求1的碱形式或酸加成盐形式的式(I)的化合物,其特征在于,R3表示H或卤素。

3. 权利要求1的碱形式或酸加成盐形式的式(I)的化合物,其特征在于,R3表示氯。

4. 权利要求1和2中任一项的碱形式或酸加成盐形式的式(I)的化合物,其特征在于,R1表示乙基或三氟乙基。

5. 权利要求1-3中任一项的碱形式或酸加成盐形式的式(I)的化合物,其特征在于,R2表示基团-A-X,其中A表示芳基或杂芳基且X不存在或表示杂环基、NRaRb、(C1-C6)烷基、卤素、氰基、NRa-SO<sub>2</sub>-Rb或CO-杂环基。

6. 权利要求1-3中任一项的碱形式或酸加成盐形式的式(I)的化合物,其特征在于,R2表示基团-A-X,其中A表示芳基或杂芳基且X不存在或表示杂环基、NRaRb、(C1-C6)烷基、氯、氟、氰基、NRa-SO<sub>2</sub>-Rb或CO-杂环基。

7. 权利要求1的碱形式或酸加成盐形式的式(I)的化合物,选自下列化合物:

-化合物1:7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物2:7-(2-氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物3:7-(2-氟苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物4:5-乙基-7-(吡啶-2-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物5:5-乙基-7-(4-氟苯基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物6:7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物7:5-乙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物8:7-(2-二甲基氨基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物9:N-(3-二甲基氨基丙基)-4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

-化合物10:5-乙基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物11:5-乙基-7-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物12:7-[2-(吗啉-4-基羰基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物13:N-(2-二甲基氨基乙基)-4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

-化合物14:7-(2-(吗啉-4-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物15:7-[4-(1-二甲基氨基乙基)苯基]-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物16:7-(2-(吗啉-4-基)甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物17:5-乙基-7-(2-(吗啉-4-基)甲基苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物18:5-乙基-7-[4-(哌嗪-1-羰基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物19:7-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物20:5-乙基-7-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物21:5-乙基-7-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物22:5-乙基-7-[4-(1-(吡咯烷-1-基)-乙基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物23:7-(4-二乙基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物24:7-(4-氨基-2-甲基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物25:7-(4-(吗啉-4-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物26:5-乙基-7-(4-(吗啉-4-基)苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物27:5-[5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺;

-化合物28:5-乙基-7-(2-氟-5-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物29:7-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物30:7-[4-(哌嗪-1-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物31:5-乙基-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物32:7-(4-二甲基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-

c] 喹啉-4-酮;

-化合物33:2-氯-4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

-化合物34:5-乙基-7-(1H-吡唑-5-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物35:N-乙基-3-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

-化合物36:5-[5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]-2-氟-苯甲酰胺;

-化合物37:N-(2-二甲基氨基乙基)-3-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

-化合物38:N-[4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苄基]乙酰胺;

-化合物39:3-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺;

-化合物40:7-(3-羟基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物41:7-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物42:7-(2-{5-[(丙-2-基氨基)甲基]呋喃-2-基}苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物43:N-[2-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苄基]甲磺酰胺;

-化合物44:7-(2-氨基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物45:5-乙基-7-(3-(吗啉-4-基)苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物46:N-[2-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苄基]乙酰胺;

-化合物47:5-乙基-7-(2-羟基苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物48:5-乙基-7-[4-(吗啉-4-磺酰基)苄基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物49:7-(2-羟基甲基-4-甲氧基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物50:5-乙基-7-(3-(吡唑-1-基)苄基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物51:5-乙基-7-(1H-吡唑-5-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物52:5-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)-噻吩-2-甲腈;

-化合物53:7-(3-氯-2-羟基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物54:5-乙基-7-(2-羟基-3-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物55:3-氨基-4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酸甲酯;

-化合物56:5-乙基-7-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物57:7-(2,5-二氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物58:7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物59:N-(3-二甲基氨基丙基)-3-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

-化合物60:5-乙基-7-(4-氟-2-羟基苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物61:5-乙基-7-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物62:7-(4-氨基甲基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物63:5-乙基-7-(2-氟-3-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物64:7-(2-二甲基氨基甲基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物65:4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酸;

-化合物66:7-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物67:5-乙基-7-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物68:7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物69:5-乙基-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物70:7-[2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物71:5-乙基-7-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物72:7-(2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物73:5-乙基-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物74:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物75:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并

[4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物76:7-(2-氯吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物77:7-(2-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物78:5-乙基-7-(2-氟吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物79:7-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物80:7-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物81:5-乙基-7-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物82:7-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物83:7-[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物84:7-[6-(3-二甲基氨基丙氧基)吡啶-3-基]-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物85:5-乙基-7-(喹啉-8-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物86:7-(6-氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物87:5-乙基-7-(喹啉-6-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物88:7-(6-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物89:7-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物90:5-乙基-7-(3-氟吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物91:7-(3-氯吡啶-4-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物92:5-乙基-7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物93:7-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物94:5-乙基-7-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物95:7-(6-氨基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物96:5-乙基-7-(吡啶-3-基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物97:7-(2-氯-6-异丙基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物98:7-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶



并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物99:7-(吡啶-3-基氧基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物100:5-乙基-7-(吡啶-3-基氧基)-2,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物101:7-(吡啶-3-基氨基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物102:5-(2,2-二氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物103:5-环丙基甲基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物104:5-丙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物105:5-(2,2-二氟环丙基甲基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物106:5-(2-氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物107:5-异丙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物108:5-环丙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物109:8-氟-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物110:7-(2-氯吡啶-3-基)-8-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物111:7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物112:7-[2-(二甲基氨基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物113:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-7-基] 苯甲酸异丙酯;

-化合物114:环丙烷羧酸 {2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-7-基] 苯基} 酰胺;

-化合物115:7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物116:7-(4-环戊基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物117:7-(4-环己基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物118:7-(2-丙基氨基甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物119:2-甲氧基-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-7-基] 苯基} 乙酰胺;

-化合物120:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并 [4,3-c] 喹啉-7-基] 苯基} 异丁酰胺;

-化合物121:N-{4-甲基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}丙酰胺;

-化合物122:N-异丙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酰胺;

-化合物123:7-[4-甲基-2-(哌啶-4-基氧基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物124:7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基甲基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物125:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酸乙酯;

-化合物126:7-(2-氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物127:7-(2-(哌嗪-1-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物128:7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物129:7-(5-氯-2-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物130:N-{5-甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺;

-化合物131:7-[2-(2-羟基-乙基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物132:7-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物133:7-[2-(吡咯烷-1-磺酰基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物134:N-异丙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯磺酰胺;

-化合物135:7-(2-氟-5-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物136:N,N-二乙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯磺酰胺;

-化合物137:7-(6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物138:7-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物139:7-(5-甲基-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物140:7-(4-甲基-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,

5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物141:7-[6-(吗啉-4-羰基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物142:7-(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物143:7-(4-乙基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物144:{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}乙酸甲酯;

-化合物145:7-(4-甲氧基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物146:7-(4-丙基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物147:N-{6-甲基-5-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}丙酰胺;

-化合物148:7-(2-(噁唑-5-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物149:7-(4-二甲基氨基-2-甲氧基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物150:7-[2-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物151:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}乙酰胺;

-化合物152:7-[5-(羟基苯基甲基)吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物153:6-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲腈;

-化合物154:7-(6-羟基甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物155:7-[3-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物156:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酸甲酯;

-化合物157:7-(5-羟基甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物158:7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物159:7-(2-[1,2,4]三唑-1-基甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物160:7-(4-苯基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物161:7-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物162:7-(4-异丙基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物163:7-(6-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物164:6-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸甲酯;

-化合物165:7-(5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物166:7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物167:7-(3-氨基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物168:7-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物169:7-(3-氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物170:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸甲酯;

-化合物171:7-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物172:7-[2-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物173:5-(2,2,2-三氟乙基)-7-(2-三氟甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物174:7-(2-环丙基氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物175:5-(2,2,2-三氟乙基)-7-(3-三氟甲基吡啶-2-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物176:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲腈;

-化合物177:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-甲腈;

-化合物178:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]烟酸甲酯;

-化合物179:7-(2-丙氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,

3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物180:7-(3-羟基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物181:7-[2-(4-氟苯基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物182:7-(2-甲基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物183:7-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物184:7-(2-异丙氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物185:7-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物186:7-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物187:7-(4-甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物188:7-(6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物189:7-(4-甲基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物190:5-(2,2,2-三氟乙基)-7-(6-三氟甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物191:7-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物192:7-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物193:7-(3,5-二氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物194:8-氯-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物195:8-溴-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物196:8-氯-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物197:8-溴-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物198:8-氯-5-乙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物199:8-氯-7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并

[4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物200:8-甲基-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物201:4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H,4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-8-甲腈;

-化合物202:4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H,4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-8-羧酸;

-化合物203:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 吡啶-2-羧酸;

-化合物204:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 苯甲酸;

-化合物205:4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-8-甲酰胺;

-化合物206:7-[2-(吗啉-4-基羰基) 吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物207:N-[2-(二甲基氨基) 乙基]-N-甲基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 苯甲酰胺;

-化合物208:N-(2-二甲基氨基乙基)-N-乙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 苯甲酰胺;

-化合物209:7-{2-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 羰基] 苯基}-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物210:7-{2-[(4-甲基哌嗪-1-基) 羰基] 苯基}-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物211:N-(3-氨基甲酰基苯基)-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 苯甲酰胺;

-化合物212:N-(3-二甲基氨基丙基)-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 苯甲酰胺;

-化合物213:N,N-二甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 吡啶-2-甲酰胺;

-化合物214:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基]-N-[2-(吡啶-4-基) 乙基] 苯甲酰胺;

-化合物215:N-[2-(二甲基氨基) 乙基]-N-甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 吡啶-2-甲酰胺;

-化合物216:7-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基羰基) 吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;

-化合物217:N-甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 吡啶-2-甲酰胺;

-化合物218:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基]-N-(吡啶-3-基甲基) 苯甲酰胺;

-化合物219:N-乙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲酰胺;

-化合物220:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲酰胺;

-化合物221:N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-乙基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲酰胺;

-化合物222:7-[2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物223:N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺;

-化合物224:3-二甲基氨基-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H,4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}丙酰胺;

-化合物225:4-(二甲基氨基)-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}丁酰胺;

-化合物226:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}乙酰胺;

-化合物227:N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}环丙烷甲酰胺;

-化合物228:2-甲氧基-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}-2-苯基乙酰胺;

-化合物229:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}-2-苯基丙酰胺;

-化合物230:2-(3-氯苯基)-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}乙酰胺;

-化合物231:2-(2,4-二氯苯基)-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}乙酰胺;

-化合物232:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺;

-化合物233:2-(二甲基氨基)-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}乙磺酰胺;

-化合物234:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}-1-苯基甲磺酰胺;

-化合物235:3-氯-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}苯磺酰胺;

-化合物236:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}甲磺酰胺;

-化合物237:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}-1-苯基甲磺酰胺;

-化合物238:3-氯-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]

喹啉-7-基]吡啶-3-基)苯磺酰胺;

-化合物239:N-(4-甲氧基-3-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基氨基磺酰基}苄基)乙酰胺;

-化合物240:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}-2-苯氧基苯磺酰胺;

-化合物241:N-甲基-N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺;

-化合物242:N-甲基-N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}环丙烷甲酰胺;

-化合物243:7-[2-(甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物244:7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物245:7-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-3'-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物246:7-[2-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物247:7-[2-(3,4-二羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物248:7-[2-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物249:7-[2-[乙基(甲基)氨基]吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物250:7-[2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物251:7-[2-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物252:7-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物253:7-[2-(3-氧代哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物254:7-[2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物255:7-[2-[(2-甲氧基乙基)甲基氨基]吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物256:7-[2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物257:7-[2-(二乙基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;



-化合物258:7-[2-(环丁基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物259:7-[2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物260:7-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物261:7-(2-环己基氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物262:7-[2-(异丙基甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物263:7-(2-环戊基氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物264:7-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物265:7-[6-(2,6-二甲基吗啉-4-基)吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物266:7-[2-(环己基(甲基)氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物267:7-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物268:7-[3-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物269:7-[2-(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物270:7-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物271:7-[2-(4-环丙基-[1,4]-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物272:7-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物273:7-[2-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物274:7-(2-羟基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物275:7-(1-氧基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物276:7-(1-氧基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮。

8. 权利要求1的碱形式或酸加成盐形式的式(I)的化合物,选自下列化合物:

-化合物1:7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物2:7-(2-氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物6:7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物19:7-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物67:5-乙基-7-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物68:7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物69:5-乙基-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物72:7-(2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物74:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物75:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物76:7-(2-氯吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物77:7-(2-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物79:7-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物83:7-[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物88:7-(6-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物111:7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物168:7-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物169:7-(3-氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物171:7-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物172:7-[2-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶

并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物176:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲腈;

-化合物186:7-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物196:8-氯-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物199:8-氯-7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物209:7-{2-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]苯基}-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物232:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺;

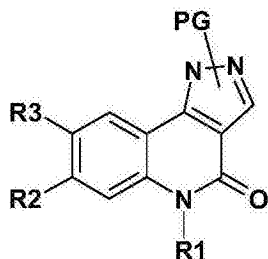
-化合物248:7-[2-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物251:7-[2-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

-化合物257:7-[2-(二乙基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

化合物273:7-[2-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮。

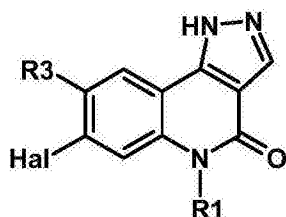
9. 碱形式或酸加成盐形式的式(VIII)的化合物:



(VIII)

其中R1、R2和R3如权利要求1中所定义,且PG表示保护基。

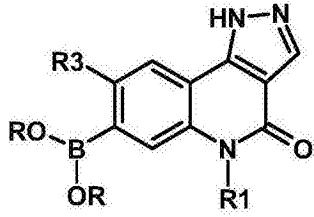
10. 碱形式或酸加成盐形式的式(XIV)的化合物:



(XIV)

其中R1和R3如权利要求1中所定义,且Hal表示卤素原子。

11. 碱形式或酸加成盐形式的式(XIX)的化合物:



其中R1和R3如权利要求1中所定义,且R表示氢原子,或两个基团R都是碳原子,所述碳原子结合在一起且任选取代有一个或多个(C1-C4)烷基。

## 吡唑并喹啉酮衍生物、其制备方法及其治疗用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及吡唑并喹啉酮衍生物、其制备方法及其治疗用途。

### 背景技术

[0002] 本发明化合物是II型甲硫氨酸氨基肽酶 (MetAP2) 的可逆和选择性抑制剂。

[0003] MetAP2是涉及多肽分解代谢的普遍存在的基于胞质溶胶的金属蛋白酶。

[0004] MetAP2催化位于由细胞重新合成的蛋白质的N-末端的甲硫氨酸残基的裂解 (Bradshaw R.A.等人, TIBS, 1998, 23, 263-267)。N-末端甲硫氨酸残基的裂解是许多蛋白质和多肽的成熟中的重要步骤。其使得细胞继续进行常规的翻译后修饰 (豆蔻酰化、棕榈酰化等), 然后降解这些相同的蛋白质。然而, MetAP2只有在第二残基尺寸较小且不带电的条件下才能裂解所述残基。

[0005] 当活性部位含有两个二价金属原子诸如Co (II) 或Mn (II) 时, MetAP2是活化的 (Li X., Chang Y.H., Biochem. Biophys. Res. Commun. 227, 1996, 152-159)。此外, 研究已经能够确定人类MetAP2非常可能使用锰作为生理性金属离子 (Wang J.等人, Biochemistry 2003, 42, 5035-5042)。

[0006] MetAP2的另一个功能是与蛋白质翻译因子eIF2 (真核起始因子2) 结合, 从而防止其磷酸化 (Datta等人, 1988; Li和Chang, 1996)。已经证明, eIF2的磷酸化会导致对真核细胞中的整个蛋白质合成的抑制。通过结合至eIF2, MetAP2保护磷酸化位点 (Datta, 2000; Kimball, 1999; Pestova等人, 2001)。然而, MetAP2活性的抑制剂不会影响MetAP2阻断eIF2磷酸化的能力 (Griffith, 1997), 这表明上述两个功能是相互独立的。

[0007] 存在MetAP2同工型: MetAP1。这两个同工型的区别在于MetAP2的C-末端区域内存在约60个残基的额外的螺旋状区域。真核生物具有这两种形式。这两种形式的变异会致死真核细胞。该结果强调了确定趋于MetAP2的选择性抑制剂的重要性。另一方面, 当仅一种同工型变异时, 观察到生长下降 (Li X.和Chang Y.H., Proc. Natl. Acad. Sci. 1995, 92, 12357-12361)。这些结果证明, 甲硫氨酸氨基肽酶 (MAP) 的功能主要是用于细胞生长且该活性不能被与MetAPs无关的路径替换。

[0008] 同样存在两种类型的MetAP2抑制剂: 可逆抑制剂和不可逆抑制剂。某些已知的不可逆抑制剂是烟曲霉素、TNP-470和卵假散囊菌素。在分子水平, TNP-470如同烟曲霉素和卵假散囊菌素一样与MetAP2共价且不可逆结合 (Griffith E.C.等人, Chem. Biol. 1997, 4, 461-471)。

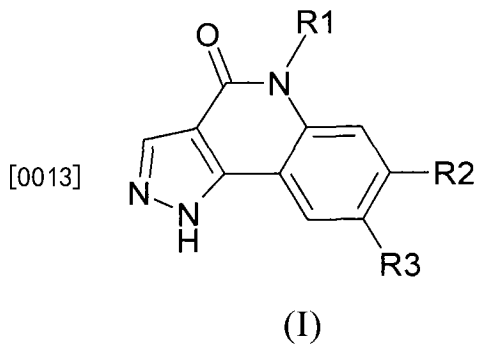
[0009] MetAP2已经被确定为衍生自烟曲霉素的抗血管生成剂家族的靶标, 其描述为强力不可逆的MetAP2抑制剂。MetAP2的抑制与内皮细胞增殖和新生血管形成的抑制之间的因果关系已经被清楚地确定 (Griffith E.C.等人, Chem. Biol. 1998, 95, 15183-15188)。

[0010] 在细胞水平, MetAP2的靶标蛋白质目前仍然几乎是未知的。它们中的一个甘油醛-3-磷酸脱氢酶。用TNP-470处理内皮细胞期间, 已经观察到该酶合成的缺陷。最近的研究支持这种假设: TNP-470的抗MetAP2活性是其抗血管生成活性的来源。

[0011] 已经发现,不可逆MetAP2抑制剂在肺和肝纤维化治疗中起重要作用。纤维化是随着组织损害的疤痕组织的异常形成,且导致受影响器官的慢性和进行性损伤,其可以导致受影响器官的严重功能紊乱。纤维化可能存在多种原因,但导致这种痛苦的主要原因仍然不得而知,且该损害也难以检测。发展活化的成纤维细胞和肌纤维母细胞的聚集,其构成了众多纤维化焦点的启动。当这种损害形成后,它们是不可逆的和不能被消除的。由此,致力于减缓产生这种痛苦和改进这种症状的治疗。在这方面,不可逆MetAP2抑制剂已经显示了体内模型中对肺和肝纤维化的减弱。然而,已经证明,这些不可逆抑制剂具有相当大的毒性(Kruger E.A.,Exp.Opinion Invest.Drugs,2000;Satchi-Fainaro R.等人,Nature Medicine,2004)。

### 发明内容

[0012] 本发明的一个目标是对应于式(I)的化合物:



[0014] 其中:

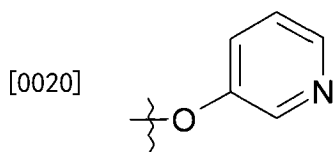
[0015] R1表示:

[0016] ●-(C1-C4) 烷基

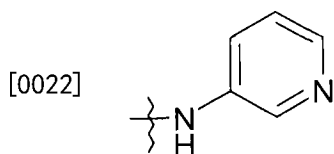
[0017] ●-(C1-C4) 卤代烷基

[0018] R2表示:

[0019] ●基团:



[0021] ●基团:



[0023] ●基团:-A-X

[0024] R3表示:

[0025] ●-H

[0026] ●卤素

[0027] ●-(C1-C6) 烷基

[0028] ●氰基

- [0029] ●-CO<sub>2</sub>H
- [0030] ●-CONH<sub>2</sub>
- [0031] A表示:
- [0032] ●芳基或杂芳基
- [0033] X不存在,或表示:
- [0034] ●卤素
- [0035] ●氰基
- [0036] ●氧代基团
- [0037] ●-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH
- [0038] ●-(C1-C6) 卤代烷基
- [0039] ●-(C1-C6) 烷基
- [0040] ●-(C1-C6) 烷氧基
- [0041] ●-CHOH-芳基
- [0042] ●杂环基
- [0043] ●杂芳基
- [0044] ●-(C1-C6) 烷基-杂环基
- [0045] ●-(C1-C6) 烷基-杂芳基
- [0046] ●-(C1-C6) 烷基-COORa
- [0047] ●-(C1-C6) 烷基-NRaRb
- [0048] ●-杂芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb
- [0049] ●-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRa-C(O)-Rb
- [0050] ●-NRaRb
- [0051] ●-NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Rb
- [0052] ●-NRa-杂环基
- [0053] ●-NRa-芳基
- [0054] ●-NRa-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb
- [0055] ●-NRaC(O)-(C1-C6) 烷基
- [0056] ●-NRa-C(O)-(C1-C6) 烷基-芳基
- [0057] ●-NRa-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Rb
- [0058] ●-NRa-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基
- [0059] ●-NRa-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb
- [0060] ●-NRa-SO<sub>2</sub>-Rb
- [0061] ●-NRa-SO<sub>2</sub>-芳基-O-芳基
- [0062] ●-NRa-SO<sub>2</sub>-芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRb-C(O)-Rb
- [0063] ●-COORa
- [0064] ●-CONRaRb
- [0065] ●-C(O)-NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Rb
- [0066] ●-C(O)-NRa-芳基-C(O)-NRaRb
- [0067] ●-C(O)-NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb

[0068] ●-C(O)-NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-杂芳基

[0069] ●-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb

[0070] ●-O-杂环基

[0071] ●-CO-杂环基

[0072] ●-CO-杂芳基

[0073] ●-SO<sub>2</sub>NRaRb

[0074] ●-SO<sub>2</sub>-杂环基

[0075] Ra和Rb独立表示:

[0076] ●-H

[0077] ●-(C1-C6)烷基

[0078] n表示0、1、2或3。

[0079] 式(I)的化合物可以包含一个或多个不对称碳原子。它们由此可以以对映异构体或非对映异构体的形式存在。这些对映异构体和非对映异构体以及它们的混合物,包括外消旋混合物,成为本发明的一部分。

[0080] 式(I)的化合物还可以以互变异构体的形式存在。这些互变异构形式成为本发明的一部分。

[0081] 式(I)的化合物还可以以碱形式或与酸或碱特别是药用酸或碱成盐的形式存在。所述加成盐成为本发明的一部分。

[0082] 这些盐可以通过药用酸有利地制备,但是用于例如纯化或分离式(I)的化合物的其它酸的盐也成为本发明的一部分。

[0083] 式(I)的化合物还可以以水合物的形式存在,即与一个或多个水分子缔合或结合的形式。所述水合物也成为本发明的一部分。

[0084] 在本发明的上下文中,除非另有说明,使用下列定义:

[0085] -卤素原子:氟、氯、溴或碘;

[0086] -烷基:线性、支链或环状饱和脂族基团。所述烷基可取代有一个或多个烷氧基。可以提及的实例包括:甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等基团;

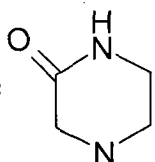
[0087] -烷氧基:-O-烷基,其中所述烷基如前面所定义;可以提及的实例是甲氧基;

[0088] -卤代烷基:取代有1-5个如前所定义的卤素原子的如上所定义的烷基。可以提及的实例是三氟甲基、三氟乙基等基团;

[0089] -氰基:基团CN;

[0090] -氧代基团:包含=O形式的双键氧原子的基团;该基团可取代有芳基、杂芳基或杂环基,

[0091] 见下列实例:



[0092] -芳基:包含5-10个碳原子的环状芳基,该基团可能与杂环基诸如吗啉基(化合物56)稠合。可以提及的芳基实例是苯基;该芳基可取代有一个或多个卤素原子或(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、NRaRb、OH、C(O)-(C1-C6)烷基或氧代基团;



[0093] -杂芳基:包含5-10个碳原子和1-5个杂原子诸如氮、氧或硫的环状芳基。该杂芳基可以包含N-氧化物基团。可以提及的杂芳基实例包括:吡啶基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、吡啶-3-基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、咪唑基、呋喃基、吡唑基、四唑基、苯并噁嗪基、噁唑基、喹啉基、三唑基和噁二唑基;该杂芳基可取代有一个或多个卤素原子或(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、NRaRb、OH、C(O)-(C1-C6)烷基或氧代基团;

[0094] -杂环基:包含4-9个形成环的原子的任选桥环烷基,其中1或2个原子是杂原子诸如氧、氮或硫。可以特别提及的有:吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基和氮杂环丁烷基;该杂环基可取代有一个或多个卤素原子或(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、NRaRb、OH、C(O)-(C1-C6)烷基或氧代基团;

[0095] 在本发明目标的化合物之中,可以提及第一组式(I)的化合物,其中R3表示H或卤素原子,更具体的是氯,其它取代基的定义保持不变。

[0096] 本发明目标的另一组化合物由式(I)的化合物形成,其中R1表示(C1-C4)烷基,更具体的是乙基或(C1-C4)卤代烷基,更具体的是三氟乙基,其它取代基的定义保持不变。

[0097] 本发明目标的另一组化合物由式(I)的化合物形成,其中R2表示基团:-A-X,其中A表示芳基或杂芳基且X不存在或表示杂环基、NRaRb、(C1-C6)烷基、卤素(更具体的是氯或氟)、氰基、NRa-SO<sub>2</sub>-Rb或CO-杂环基;其它取代基的定义保持不变。

[0098] 如本发明的实施方案,本发明上述各组化合物的组合也成为本发明的一部分。

[0099] 本发明目标的另一组化合物由除下列化合物以外的式(I)的化合物形成:

[0100] -化合物2:7-(2-氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0101] -化合物12:7-[2-(吗啉-4-基羰基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0102] -化合物14:7-(2-(吗啉-4-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0103] -化合物16:7-(2-(吗啉-4-基)甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0104] -化合物19:7-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0105] -化合物23:7-(4-二乙基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0106] -化合物30:7-[4-(哌嗪-1-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0107] -化合物32:7-(4-二甲基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0108] -化合物42:7-(2-[5-[(丙-2-基氨基)甲基]呋喃-2-基]苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0109] -化合物66:7-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0110] -化合物68:7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二

氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0111] -化合物70:7-[2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0112] -化合物83:7-[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,6-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0113] -化合物95:7-(6-氨基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0114] -化合物113:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酸异丙酯;

[0115] -化合物114:环丙烷羧酸{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}酰胺;

[0116] -化合物115:7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0117] -化合物116:7-(4-环戊基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0118] -化合物117:7-(4-环己基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0119] -化合物118:7-(2-丙基氨基甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0120] -化合物119:2-甲氧基-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}乙酰胺;

[0121] -化合物120:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}异丁酰胺;

[0122] -化合物121:N-{4-甲基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}丙酰胺;

[0123] -化合物123:7-[4-甲基-2-(哌啶-4-基氧基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0124] -化合物124:7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基甲基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0125] -化合物125:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酸乙酯;

[0126] -化合物126:7-(2-氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0127] -化合物127:7-(2-(哌嗪-1-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0128] -化合物172:7-[2-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0129] -化合物174:7-(2-环丙基氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

- [0130] -化合物178:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]烟酸甲酯;
- [0131] -化合物181:7-[2-(4-氟苯基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0132] -化合物196:8-氯-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0133] -化合物204:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酸;
- [0134] -化合物209:7-{2-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]苯基}-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0135] -化合物210:7-{2-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0136] -化合物212:N-(3-二甲基氨基丙基)-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酰胺;
- [0137] -化合物214:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]-N-[2-(吡啶-4-基)乙基]苯甲酰胺;
- [0138] -化合物218:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺;
- [0139] -化合物219:N-乙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲酰胺;
- [0140] -化合物223:N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺;
- [0141] -化合物224:3-二甲基氨基-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H,4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}丙酰胺;
- [0142] -化合物225:4-(二甲基氨基)-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}丁酰胺;
- [0143] -化合物230:2-(3-氯苯基)-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}乙酰胺;
- [0144] -化合物231:2-(2,4-二氯苯基)-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}乙酰胺;
- [0145] -化合物232:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺;
- [0146] -化合物233:2-(二甲基氨基)-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}乙磺酰胺;
- [0147] -化合物234:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}-1-苯基甲磺酰胺;
- [0148] -化合物235:3-氯-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}苯磺酰胺;
- [0149] -化合物236:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]

喹啉-7-基]吡啶-3-基}甲磺酰胺;

[0150] -化合物237:N-[4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基]-1-苯基甲磺酰胺;

[0151] -化合物238:3-氯-N-[4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基]苯磺酰胺;

[0152] -化合物240:N-[4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基]-2-苯氧基苯磺酰胺;

[0153] 在本发明目标的式(I)的化合物中,可以特别提及碱形式或酸加成盐形式以及水合物形式的下列化合物:

[0154] -化合物1:7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0155] -化合物2:7-(2-氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0156] -化合物3:7-(2-氟苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0157] -化合物4:5-乙基-7-(吡啶-2-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0158] -化合物5:5-乙基-7-(4-氟苯基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0159] -化合物6:7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0160] -化合物7:5-乙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0161] -化合物8:7-(2-二甲基氨基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0162] -化合物9:N-(3-二甲基氨基丙基)-4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

[0163] -化合物10:5-乙基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0164] -化合物11:5-乙基-7-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0165] -化合物12:7-[2-(吗啉-4-基羰基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0166] -化合物13:N-(2-二甲基氨基乙基)-4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

[0167] -化合物14:7-(2-(吗啉-4-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0168] -化合物15:7-[4-(1-二甲基氨基乙基)苯基]-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0169] -化合物16:7-(2-(吗啉-4-基)甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0170] -化合物17:5-乙基-7-(2-(吗啉-4-基)甲基苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]

喹啉-4-酮;

[0171] -化合物18:5-乙基-7-[4-(哌嗪-1-羰基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0172] -化合物19:7-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-乙吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0173] -化合物20:5-乙基-7-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0174] -化合物21:5-乙基-7-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0175] -化合物22:5-乙基-7-[4-(1-(吡咯烷-1-基)-乙基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0176] -化合物23:7-(4-二乙基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0177] -化合物24:7-(4-氨基-2-甲基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0178] -化合物25:7-(4-(吗啉-4-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-2-酮;

[0179] -化合物26:5-乙基-7-(4-(吗啉-4-基)苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0180] -化合物27:5-[5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺;

[0181] -化合物28:5-乙基-7-(2-氟-5-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0182] -化合物29:7-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0183] -化合物30:7-[4-(哌嗪-1-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0184] -化合物31:5-乙基-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0185] -化合物32:7-(4-二甲基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0186] -化合物33:2-氯-4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

[0187] -化合物34:5-乙基-7-(1H-吡啶-5-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0188] -化合物35:N-乙基-3-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

[0189] -化合物36:5-[5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺;

[0190] -化合物37:N-(2-二甲基氨基乙基)-3-(5-乙基-3-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,

3-c] 喹啉-7-基) 苯甲酰胺;

[0191] -化合物38:N-[4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基) 苄基] 乙酰胺;

[0192] -化合物39:3-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)-N-(2-甲氧基乙基) 苯甲酰胺;

[0193] -化合物40:7-(3-羟基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0194] -化合物41:7-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0195] -化合物42:7-(2-{5-[(丙-2-基氨基) 甲基] 呋喃-2-基} 苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0196] -化合物43:N-[2-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基) 苄基] 甲磺酰胺;

[0197] -化合物44:7-(2-氨基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0198] -化合物45:5-乙基-7-(3-(吗啉-4-基) 苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0199] -化合物46:N-[2-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基) 苄基] 乙酰胺;

[0200] -化合物47:5-乙基-7-(2-羟基苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0201] -化合物48:5-乙基-7-[4-(吗啉-4-磺酰基) 苄基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0202] -化合物49:7-(2-羟基甲基-4-甲氧基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0203] -化合物50:5-乙基-7-(3-(吡唑-1-基) 苄基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0204] -化合物51:5-乙基-7-(1H-咪唑-5-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0205] -化合物52:5-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)-噻吩-2-甲腈;

[0206] -化合物53:7-(3-氯-2-羟基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0207] -化合物54:5-乙基-7-(2-羟基-3-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0208] -化合物55:3-氨基-4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基] 苯甲酸甲酯;

[0209] -化合物56:5-乙基-7-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0210] -化合物57:7-(2,5-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0211] -化合物58:7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-

4-酮;

[0212] -化合物59:N-(3-二甲基氨基丙基)-3-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

[0213] -化合物60:5-乙基-7-(4-氟-2-羟基苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0214] -化合物61:5-乙基-7-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0215] -化合物62:7-(4-氨基甲基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0216] -化合物63:5-乙基-7-(2-氟-3-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0217] -化合物64:7-(2-二甲基氨基甲基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0218] -化合物65:4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酸;

[0219] -化合物66:7-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0220] -化合物67:5-乙基-7-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0221] -化合物68:7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0222] -化合物69:5-乙基-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0223] -化合物70:7-[2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0224] -化合物71:5-乙基-7-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0225] -化合物72:7-(2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0226] -化合物73:5-乙基-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0227] -化合物74:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0228] -化合物75:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0229] -化合物76:7-(2-氯吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0230] -化合物77:7-(2-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0231] -化合物78:5-乙基-7-(2-氟吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-

酮;

[0232] -化合物79:7-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0233] -化合物80:7-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0234] -化合物81:5-乙基-7-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0235] -化合物82:7-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0236] -化合物83:7-[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0237] -化合物84:7-[6-(3-二甲基氨基丙氧基)吡啶-3-基]-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0238] -化合物85:5-乙基-7-(喹啉-8-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0239] -化合物86:7-(6-氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0240] -化合物87:5-乙基-7-(喹啉-6-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0241] -化合物88:7-(6-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0242] -化合物89:7-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0243] -化合物90:5-乙基-7-(3-氟吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0244] -化合物91:7-(3-氯吡啶-4-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0245] -化合物92:5-乙基-7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0246] -化合物93:7-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0247] -化合物94:5-乙基-7-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0248] -化合物95:7-(6-氨基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0249] -化合物96:5-乙基-7-(吡啶-3-基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0250] -化合物97:7-(2-氯-6-异丙基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0251] -化合物98:7-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0252] -化合物99:7-(吡啶-3-基氧基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,



3-c] 喹啉-4-酮;

[0253] -化合物100:5-乙基-7-(吡啶-3-基氧基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0254] -化合物101:7-(吡啶-3-基氨基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0255] -化合物102:5-(2,2-二氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0256] -化合物103:5-环丙基甲基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0257] -化合物104:5-丙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0258] -化合物105:5-(2,2-二氟环丙基甲基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0259] -化合物106:5-(2-氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0260] -化合物107:5-异丙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0261] -化合物108:5-环丙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0262] -化合物109:8-氟-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0263] -化合物110:7-(2-氯吡啶-3-基)-8-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0264] -化合物111:7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0265] -化合物112:7-[2-(二甲基氨基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0266] -化合物113:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酸异丙酯;

[0267] -化合物114:环丙烷羧酸{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}酰胺;

[0268] -化合物115:7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0269] -化合物116:7-(4-环戊基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0270] -化合物117:7-(4-环己基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0271] -化合物118:7-(2-丙基氨基甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0272] -化合物119:2-甲氧基-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}乙酰胺;

[0273] -化合物120:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]

喹啉-7-基] 苯基} 异丁酰胺;

[0274] -化合物121:N-[4-甲基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基] 苯基} 丙酰胺;

[0275] -化合物122:N-异丙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基] 苯甲酰胺;

[0276] -化合物123:7-[4-甲基-2-(哌啶-4-基氧基) 苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0277] -化合物124:7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基甲基) 苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0278] -化合物125:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基] 苯甲酸乙酯;

[0279] -化合物126:7-(2-氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0280] -化合物127:7-(2-(哌嗪-1-基) 苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0281] -化合物128:7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0282] -化合物129:7-(5-氯-2-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0283] -化合物130:N-[5-甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基] 吡啶-2-基] 乙酰胺;

[0284] -化合物131:7-[2-(2-羟基-乙基) 苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0285] -化合物132:7-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0286] -化合物133:7-[2-(吡咯烷-1-磺酰基) 苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0287] -化合物134:N-异丙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基] 苯磺酰胺;

[0288] -化合物135:7-(2-氟-5-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0289] -化合物136:N,N-二乙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基] 苯磺酰胺;

[0290] -化合物137:7-(6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0291] -化合物138:7-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0292] -化合物139:7,45-甲基-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

- [0293] -化合物140:7-(4-甲基-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0294] -化合物141:7-[6-(吗啉-4-羰基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0295] -化合物142:7-(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0296] -化合物143:7-(4-乙基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0297] -化合物144:{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}乙酸甲酯;
- [0298] -化合物145:7-(4-甲氧基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0299] -化合物146:7-(4-丙基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0300] -化合物147:N-{6-甲基-5-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}丙酰胺;
- [0301] -化合物148:7-(2-(噁唑-5-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0302] -化合物149:7-(4-二甲基氨基-2-甲氧基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0303] -化合物150:7-[2-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0304] -化合物151:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苄基}乙酰胺;
- [0305] -化合物152:7-[5-(羟基苯基甲基)吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0306] -化合物153:6-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲腈;
- [0307] -化合物154:7-(6-羟基甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0308] -化合物155:7-[3-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0309] -化合物156:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酸甲酯;
- [0310] -化合物157:7-(5-羟基甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0311] -化合物158:7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0312] -化合物159:7-(2-[1,2,4]三唑-1-基甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二

氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0313] -化合物160:7-(4-苯基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0314] -化合物161:7-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0315] -化合物162:7-(4-异丙基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0316] -化合物163:7-(6-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0317] -化合物164:6-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸甲酯;

[0318] -化合物165:7-(5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0319] -化合物166:7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0320] -化合物167:7-(3-氨基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0321] -化合物168:7-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0322] -化合物169:7-(3-氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0323] -化合物170:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸甲酯;

[0324] -化合物171:7-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0325] -化合物172:7-[2-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0326] -化合物173:5-(2,2,2-三氟乙基)-7-(2-三氟甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0327] -化合物174:7-(2-环丙基氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0328] -化合物175:5-(2,2,2-三氟乙基)-7-(3-三氟甲基吡啶-2-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0329] -化合物176:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲腈;

[0330] -化合物177:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-甲腈;

[0331] -化合物178:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]烟酸甲酯;

- [0332] -化合物179:7-(2-丙氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0333] -化合物180:7-(3-羟基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0334] -化合物181:7-[2-(4-氟苯基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0335] -化合物182:7-(2-甲基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0336] -化合物183:7-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0337] -化合物184:7-(2-异丙氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0338] -化合物185:7-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0339] -化合物186:7-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0340] -化合物187:7-(4-甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0341] -化合物188:7-(6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0342] -化合物189:7-(4-甲基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0343] -化合物190:5-(2,2,2-三氟乙基)-7-(6-三氟甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0344] -化合物191:7-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0345] -化合物192:7-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0346] -化合物193:7-(3,5-二氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0347] -化合物194:8-氯-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0348] -化合物195:8-溴-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0349] -化合物196:8-氯-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0350] -化合物197:8-溴-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0351] -化合物198:8-氯-5-乙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-

酮;

[0352] -化合物199:8-氯-7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0353] -化合物200:8-甲基-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0354] -化合物201:4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H,4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲腈;

[0355] -化合物202:4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H,4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-羧酸;

[0356] -化合物203:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸;

[0357] -化合物204:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酸;

[0358] -化合物205:4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺;

[0359] -化合物206:7-[2-(吗啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0360] -化合物207:N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酰胺;

[0361] -化合物208:N-(2-二甲基氨基乙基)-N-乙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酰胺;

[0362] -化合物209:7-{2-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]苯基}-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0363] -化合物210:7-{2-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0364] -化合物211:N-(3-氨基甲酰基苯基)-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酰胺;

[0365] -化合物212:N-(3-二甲基氨基丙基)-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酰胺;

[0366] -化合物213:N,N-二甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲酰胺;

[0367] -化合物214:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]N-[2-(吡啶-4-基)乙基]苯甲酰胺;

[0368] -化合物215:N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲酰胺;

[0369] -化合物216:7-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基羰基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0370] -化合物217:N-甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲酰胺;

- [0371] -化合物218:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺;
- [0372] -化合物219:N-乙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲酰胺;
- [0373] -化合物220:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲酰胺;
- [0374] -化合物221:N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-乙基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲酰胺;
- [0375] -化合物222:7-[2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0376] -化合物223:N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺;
- [0377] -化合物224:3-二甲基氨基-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H,4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}丙酰胺;
- [0378] -化合物225:4-(二甲基氨基)-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}丁酰胺;
- [0379] -化合物226:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}乙酰胺;
- [0380] -化合物227:N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}环丙烷甲酰胺;
- [0381] -化合物228:2-甲氧基-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}-2-苯基乙酰胺;
- [0382] -化合物229:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}-2-苯基丙酰胺;
- [0383] -化合物230:2-(3-氯苯基)-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}乙酰胺;
- [0384] -化合物231:2-(2,4-二氯苯基)-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}乙酰胺;
- [0385] -化合物232:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺;
- [0386] -化合物233:2-(二甲基氨基)-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}乙磺酰胺;
- [0387] -化合物234:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}-1-苯基甲磺酰胺;
- [0388] -化合物235:3-氯-N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}苯磺酰胺;
- [0389] -化合物236:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}甲磺酰胺;
- [0390] -化合物237:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]

喹啉-7-基]吡啶-3-基}-1-苯基甲磺酰胺;

[0391] -化合物238:3-氯-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;

[0392] -化合物239:N-(4-甲氧基-3-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基氨基磺酰基}苄基)乙酰胺;

[0393] -化合物240:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}-2-苯氧基苯磺酰胺;

[0394] -化合物241:N-甲基-N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺;

[0395] -化合物242:N-甲基-N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}环丙烷甲酰胺;

[0396] -化合物243:7-[2-(甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0397] -化合物244:7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0398] -化合物245:7-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-3'-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0399] -化合物246:7-[2-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0400] -化合物247:7-[2-(3,4-二羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0401] -化合物248:7-[2-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0402] -化合物249:7-[2-[乙基(甲基)氨基]吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0403] -化合物250:7-[2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0404] -化合物251:7-[2-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0405] -化合物252:7-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0406] -化合物253:7-[2-(3-氧代哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0407] -化合物254:7-[2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0408] -化合物255:7-[2-[(2-甲氧基乙基)甲基氨基]吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0409] -化合物256:7-[2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;



- [0410] -化合物257:7-[2-(二乙基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0411] -化合物258:7-[2-(环丁基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0412] -化合物259:7-[2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0413] -化合物260:7-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0414] -化合物261:7-(2-环己基氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0415] -化合物262:7-[2-(异丙基甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0416] -化合物263:7-(2-环戊基氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0417] -化合物264:7-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0418] -化合物265:7-[6-(2,6-二甲基吗啉-4-基)吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0419] -化合物266:7-[2-[环己基(甲基)氨基]吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0420] -化合物267:7-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0421] -化合物268:7-[3-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0422] -化合物269:7-[2-(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0423] -化合物270:7-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0424] -化合物271:7-[2-(4-环丙基-[1,4]-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0425] -化合物272:7-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0426] -化合物273:7-[2-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0427] -化合物274:7-(2-羟基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0428] -化合物275:7-(1-氧基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0429] -化合物276:7-(1-氧基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并

[4,3-c] 喹啉-4-酮。

[0430] 在本发明目标的式(I)的化合物中,可以特别提及碱形式或酸加成盐形式以及水合物形式的下列化合物:

[0431] -化合物1:7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0432] -化合物3:7-(2-氟苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0433] -化合物4:5-乙基-7-(吡啶-2-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0434] -化合物5:5-乙基-7-(4-氟苯基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0435] -化合物6:7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0436] -化合物7:5-乙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0437] -化合物8:7-(2-二甲基氨基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0438] -化合物9:N-(3-二甲基氨基丙基)-445-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

[0439] -化合物10:5-乙基-7-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0440] -化合物11:5-乙基-7-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0441] -化合物13:N-(2-二甲基氨基乙基)-4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

[0442] -化合物15:7-[4-(1-二甲基氨基乙基)苯基]-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0443] -化合物17:5-乙基-7-(2-(吗啉-4-基)甲基苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0444] -化合物18:5-乙基-7-[4-(哌嗪-1-羰基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0445] -化合物20:5-乙基-7-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0446] -化合物21:5-乙基-7-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0447] -化合物22:5-乙基-7-[4-(1-(吡咯烷-1-基)-乙基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0448] -化合物24:7-(4-氨基-2-甲基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0449] -化合物25:7-(4-(吗啉-4-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-2-酮;

[0450] -化合物26:5-乙基-7-(4-(吗啉-4-基)苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-

4-酮;

[0451] -化合物27:5-[5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺;

[0452] -化合物28:5-乙基-7-(2-氟-5-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0453] -化合物29:7-[3-氯-4-(吗啉-4-羰基)苯基]-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0454] -化合物31:5-乙基-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0455] -化合物33:2-氯-4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

[0456] -化合物34:5-乙基-7-(1H-吡唑-5-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0457] -化合物35:N-乙基-3-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

[0458] -化合物36:5-[5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)-2-氟-苯甲酰胺;

[0459] -化合物37:N-(2-二甲基氨基乙基)-3-(5-乙基-3-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

[0460] -化合物38:N-[4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苄基]乙酰胺;

[0461] -化合物39:3-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺;

[0462] -化合物40:7-(3-羟基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0463] -化合物41:7-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0464] -化合物43:N-[2-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苄基]甲磺酰胺;

[0465] -化合物44:7-(2-氨基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0466] -化合物45:5-乙基-7-(3-(吗啉-4-基)苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0467] -化合物46:N-[2-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)苄基]乙酰胺;

[0468] -化合物47:5-乙基-7-(2-羟基苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0469] -化合物48:5-乙基-7-[4-(吗啉-4-磺酰基)苄基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0470] -化合物49:7-(2-羟基甲基-4-甲氧基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0471] -化合物50:5-乙基-7-(3-(吡唑-1-基)苄基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-

4-酮;

[0472] -化合物51:5-乙基-7-(1H-吡啶-5-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0473] -化合物52:5-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基)-噻吩-2-甲腈;

[0474] -化合物53:7-(3-氯-2-羟基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0475] -化合物54:5-乙基-7-(2-羟基-3-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0476] -化合物55:3-氨基-4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酸甲酯;

[0477] -化合物56:5-乙基-7-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0478] -化合物57:7-(2,5-二氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0479] -化合物58:7-(2-氯-5-甲氧基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0480] -化合物59:N-(3-二甲基氨基丙基)-3-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酰胺;

[0481] -化合物60:5-乙基-7-(4-氟-2-羟基苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0482] -化合物61:5-乙基-7-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0483] -化合物62:7-(4-氨基甲基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0484] -化合物63:5-乙基-7-(2-氟-3-甲氧基苯基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0485] -化合物64:7-(2-二甲基氨基甲基苯基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0486] -化合物65:4-(5-乙基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基)苯甲酸;

[0487] -化合物67:5-乙基-7-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0488] -化合物69:5-乙基-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0489] -化合物71:5-乙基-7-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0490] -化合物72:7-(2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0491] -化合物73:5-乙基-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

- [0492] -化合物74:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0493] -化合物75:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0494] -化合物76:7-(2-氯吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0495] -化合物77:7-(2-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0496] -化合物78:5-乙基-7-(2-氟吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0497] -化合物79:7-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0498] -化合物80:7-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0499] -化合物81:5-乙基-7-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0500] -化合物82:7-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0501] -化合物84:7-[6-(3-二甲基氨基丙氧基)吡啶-3-基]-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0502] -化合物85:5-乙基-7-(喹啉-8-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0503] -化合物86:7-(6-氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0504] -化合物87:5-乙基-7-(喹啉-6-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0505] -化合物88:7-(6-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0506] -化合物89:7-(6-氯-5-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0507] -化合物90:5-乙基-7-(3-氟吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0508] -化合物91:7-(3-氯吡啶-4-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0509] -化合物92:5-乙基-7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0510] -化合物93:7-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0511] -化合物94:5-乙基-7-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0512] -化合物96:5-乙基-7-(吡啶-3-基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

- [0513] -化合物97:7-(2-氯-6-异丙基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0514] -化合物98:7-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0515] -化合物99:7-(吡啶-3-基氧基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0516] -化合物100:5-乙基-7-(吡啶-3-基氧基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0517] -化合物101:7-(吡啶-3-基氨基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0518] -化合物102:5-(2,2-二氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0519] -化合物103:5-环丙基甲基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0520] -化合物104:5-丙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0521] -化合物105:5-(2,2-二氟环丙基甲基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0522] -化合物106:5-(2-氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0523] -化合物107:5-异丙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0524] -化合物108:5-环丙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0525] -化合物109:8-氟-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0526] -化合物110:7-(2-氯吡啶-3-基)-8-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0527] -化合物111:7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0528] -化合物112:7-[2-(二甲基氨基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0529] -化合物122:N-异丙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酰胺;
- [0530] -化合物128:7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0531] -化合物129:7-(5-氯-2-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0532] -化合物130:N-[5-甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基]乙酰胺;
- [0533] -化合物131:7-[2-(2-羟基-乙基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

- [0534] -化合物132:7-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0535] -化合物133:7-[2-(吡咯烷-1-磺酰基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0536] -化合物134:N-异丙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯磺酰胺;
- [0537] -化合物135:7-(2-氟-5-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0538] -化合物136:N,N-二乙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯磺酰胺;
- [0539] -化合物137:7-(6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0540] -化合物138:7-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0541] -化合物139:7-(5-甲基-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0542] -化合物140:7-(4-甲基-6-([1,2,4]三唑-4-基)吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0543] -化合物141:7-[6-(吗啉-4-羰基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0544] -化合物142:7-(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0545] -化合物143:7-(4-乙基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0546] -化合物144:{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}乙酸甲酯;
- [0547] -化合物145:7-(4-甲氧基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0548] -化合物146:7-(4-丙基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0549] -化合物147:N-{6-甲基-5-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}丙酰胺;
- [0550] -化合物148:7-(2-(噁唑-5-基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0551] -化合物149:7-(4-二甲基氨基-2-甲氧基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0552] -化合物150:7-[2-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0553] -化合物151:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]

喹啉-7-基] 苄基] 乙酰胺;

[0554] -化合物152:7-[5-(羟基苯基甲基)吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0555] -化合物153:6-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲腈;

[0556] -化合物154:7-(6-羟基甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0557] -化合物155:7-[3-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0558] -化合物156:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]苯甲酸甲酯;

[0559] -化合物157:7-(5-羟基甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0560] -化合物158:7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0561] -化合物159:7-(2-[1,2,4]三唑-1-基甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0562] -化合物160:7-(4-苯基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0563] -化合物161:7-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0564] -化合物162:7-(4-异丙基嘧啶-5-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0565] -化合物163:7-(6-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0566] -化合物164:6-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸甲酯;

[0567] -化合物165:7-(5-氟吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0568] -化合物166:7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0569] -化合物167:7-(3-氨基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0570] -化合物168:7-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0571] -化合物169:7-(3-氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0572] -化合物170:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸甲酯;



- [0573] -化合物171:7-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0574] -化合物173:5-(2,2,2-三氟乙基)-7-(2-三氟甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0575] -化合物175:5-(2,2,2-三氟乙基)-7-(3-三氟甲基吡啶-2-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0576] -化合物176:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲腈;
- [0577] -化合物177:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-甲腈;
- [0578] -化合物179:7-(2-丙氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0579] -化合物180:7-(3-羟基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0580] -化合物182:7-(2-甲基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0581] -化合物183:7-(2-乙氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0582] -化合物184:7-(2-异丙氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0583] -化合物185:7-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0584] -化合物186:7-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0585] -化合物187:7-(4-甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0586] -化合物188:7-(6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0587] -化合物189:7-(4-甲基氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0588] -化合物190:5-(2,2,2-三氟乙基)-7-(6-三氟甲基吡啶-3-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0589] -化合物191:7-(6-甲氧基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0590] -化合物192:7-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0591] -化合物193:7-(3,5-二氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0592] -化合物194:8-氯-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并

- [4,3-c] 喹啉-4-酮;
- [0593] -化合物195:8-溴-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;
- [0594] -化合物197:8-溴-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;
- [0595] -化合物198:8-氯-5-乙基-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;
- [0596] -化合物199:8-氯-7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;
- [0597] -化合物200:8-甲基-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;
- [0598] -化合物201:4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H,4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-8-甲腈;
- [0599] -化合物202:4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H,4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-8-羧酸;
- [0600] -化合物203:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 吡啶-2-羧酸;
- [0601] -化合物204:2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 苯甲酸;
- [0602] -化合物205:4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-8-甲酰胺;
- [0603] -化合物206:7-[2-(吗啉-4-基羰基) 吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;
- [0604] -化合物207:N-[2-(二甲基氨基) 乙基]-N-甲基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 苯甲酰胺;
- [0605] -化合物208:N-(2-二甲基氨基乙基)-N-乙基-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 苯甲酰胺;
- [0606] -化合物211:N-(3-氨基甲酰基苯基)-2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 苯甲酰胺;
- [0607] -化合物213:N,N-二甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 吡啶-2-甲酰胺;
- [0608] -化合物215:N-[2-(二甲基氨基) 乙基]-N-甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 吡啶-2-甲酰胺;
- [0609] -化合物216:7-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基羰基) 吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-4-酮;
- [0610] -化合物217:N-甲基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 吡啶-2-甲酰胺;
- [0611] -化合物220:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c] 喹啉-7-基] 吡啶-2-甲酰胺;

- [0612] -化合物221:N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-乙基-3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲酰胺;
- [0613] -化合物222:7-[2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0614] -化合物226:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}乙酰胺;
- [0615] -化合物227:N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}环丙烷甲酰胺;
- [0616] -化合物228:2-甲氧基-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}-2-苯基乙酰胺;
- [0617] -化合物229:N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}-2-苯基丙酰胺;
- [0618] -化合物238:3-氯-N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}苯磺酰胺;
- [0619] -化合物239:N-(4-甲氧基-3-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基氨基磺酰基}苄基)乙酰胺;
- [0620] -化合物241:N-甲基-N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺;
- [0621] -化合物242:N-甲基-N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}环丙烷甲酰胺;
- [0622] -化合物243:7-[2-(甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0623] -化合物244:7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0624] -化合物245:7-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-3'-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0625] -化合物246:7-[2-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0626] -化合物247:7-[2-(3,4-二羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0627] -化合物248:7-[2-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0628] -化合物249:7-[2-[乙基(甲基)氨基]吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0629] -化合物250:7-[2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0630] -化合物251:7-[2-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0631] -化合物252:7-[2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙

- 基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0632] -化合物253:7-[2-(3-氧代哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0633] -化合物254:7-[2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0634] -化合物255:7-{2-[(2-甲氧基乙基)甲基氨基]吡啶-3-基}-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0635] -化合物256:7-[2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0636] -化合物257:7-[2-(二乙基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0637] -化合物258:7-[2-(环丁基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0638] -化合物259:7-[2-(2,6-二甲基吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0639] -化合物260:7-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0640] -化合物261:7-(2-环己基氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0641] -化合物262:7-[2-(异丙基甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0642] -化合物263:7-(2-环戊基氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0643] -化合物264:7-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0644] -化合物265:7-[6-(2,6-二甲基吗啉-4-基)吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0645] -化合物266:7-{2-[环己基(甲基)氨基]吡啶-3-基}-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0646] -化合物267:7-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0647] -化合物268:7-[3-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0648] -化合物269:7-[2-(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0649] -化合物270:7-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0650] -化合物271:7-[2-(4-环丙基-[1,4]-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0651] -化合物272:7-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0652] -化合物273:7-[2-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0653] -化合物274:7-(2-羟基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0654] -化合物275:7-(1-氧基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0655] -化合物276:7-(1-氧基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮。

[0656] 在本发明目标的式(1)的化合物中,可以特别提及碱形式或酸加成盐形式以及水合物形式的下列化合物:

[0657] -化合物1:7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0658] -化合物2:7-(2-氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0659] -化合物6:7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0660] -化合物19:7-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0661] -化合物67:5-乙基-7-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0662] -化合物68:7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0663] -化合物69:5-乙基-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0664] -化合物72:7-(2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0665] -化合物74:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0666] -化合物75:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0667] -化合物76:7-(2-氯吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0668] -化合物77:7-(2-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0669] -化合物79:7-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0670] -化合物83:7-[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-

吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0671] -化合物88:7-(6-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0672] -化合物111:7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0673] -化合物168:7-(2,6-甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0674] -化合物169:7-(3-氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0675] -化合物171:7-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0676] -化合物172:7-[2-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0677] -化合物176:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲腈;

[0678] -化合物186:7-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0679] -化合物196:8-氯-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0680] -化合物199:8-氯-7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0681] -化合物209:7-{2-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]苯基}-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0682] -化合物232:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺;

[0683] -化合物248:7-[2-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0684] -化合物251:7-[2-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0685] -化合物257:7-[2-(二乙基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0686] -化合物273:7-[2-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮。

[0687] 在本发明目标的式(1)的化合物中,可以特别提及碱形式或酸加成盐形式以及水合物形式的下列化合物:

[0688] -化合物1:7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

[0689] -化合物6:7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

- [0690] -化合物67:5-乙基-7-[6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0691] -化合物69:5-乙基-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0692] -化合物72:7-(2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0693] -化合物74:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-乙基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0694] -化合物75:7-(2-氯-6-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0695] -化合物76:7-(2-氯吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0696] -化合物77:7-(2-氟吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0697] -化合物79:7-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0698] -化合物88:7-(6-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0699] -化合物111:7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0700] -化合物168:7-(2,6-甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0701] -化合物169:7-(3-氯吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0702] -化合物171:7-(6-甲基吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0703] -化合物176:3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-甲腈;
- [0704] -化合物186:7-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0705] -化合物199:8-氯-7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0706] -化合物248:7-[2-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0707] -化合物251:7-[2-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0708] -化合物257:7-[2-(二乙基氨基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0709] -化合物273:7-[2-(4-氟哌啶-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二

氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮。

[0710] 在下文中,术语“保护基PG”是指这样的基团:首先,其能在合成期间保护反应官能团诸如侧基羟基或氨基,其次,其能在合成结束时再生完整的反应官能团。保护基的实例及其保护和脱保护方法参见“Protective Groups in Organic Synthesis”,Greene等人,第三版(John Wiley & Sons, Inc., New York)。

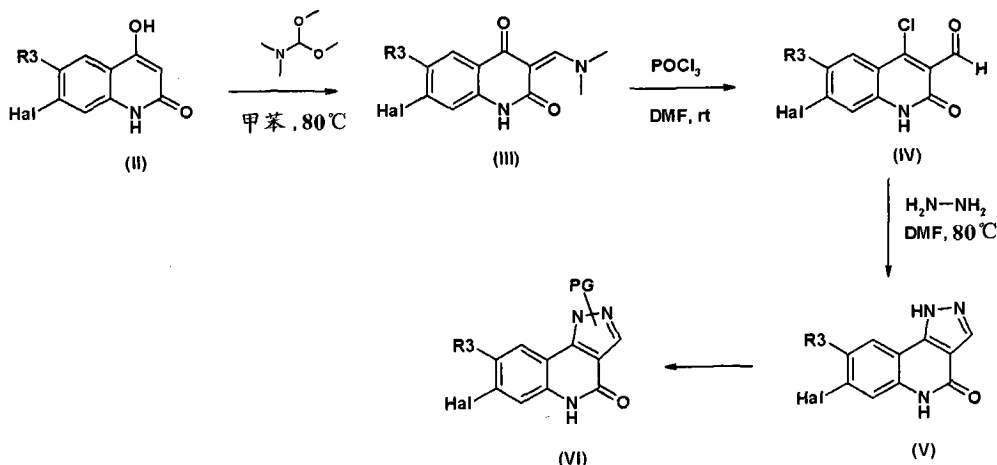
[0711] 在下文中,术语“离去基团LG”是指这样的基团,其可以通过断裂异裂键同时损失电子对来从分子中容易地裂解。该基团由此可以在取代反应中容易地取代有另外的基团。所述离去基团是例如,卤素或活化羟基诸如甲磺酰基、甲苯磺酰基、三氟甲磺酸酯基、乙酰基等。离去基团的实例及其制备的参考参见“Advanced Organic Chemistry”,J. March, 第三版, Wiley Interscience, 310-316页。

[0712] 根据本发明,通式(I)的化合物可以根据下述方法制备。

[0713] 除非另有说明,R1、R2和R3如前面所定义。

[0714] 除非另有说明,基团Hal表示溴、碘或氯原子,更具体的是溴或碘原子。

[0715] 方案1:式(VI)的中间体1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮的制备:

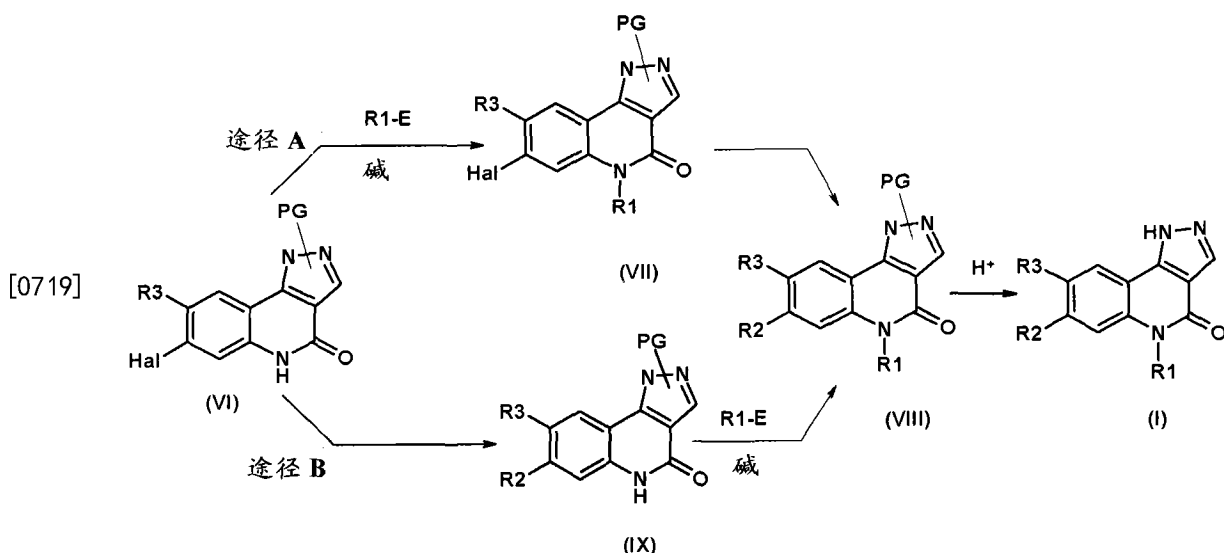


[0716]

[0717] 方案1示例说明了式(VI)的关键中间体的合成。式(II)的4-羟基喹啉-2(1H)-酮衍生物[根据Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, 13(4), 1069-1081中描述的方法或由该方法改编得到]与N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇(DMFDMA)反应得到式(III)的烯胺[根据Tetrahedron, 2004, 60(39), 8633-8644中描述的方法的改编方法]。将化合物(III)用POCl<sub>3</sub>在室温在惰性溶剂诸如DMF中处理,在水性后处理后得到式(IV)的衍生物4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛。术语“室温”是指5-25°C之间的温度。肼与式(IV)的氯-醛在溶剂诸如DMF、THF或乙醇中缩合产生式(V)的1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮,缩合温度为室温至100°C且优选地加热至80°C。可以选择性地用在碱性介质诸如SEM或THP中稳定的保护基保护吡唑得到式(VI)的中间体。

[0718] 方案2(途径A&B):由式(VI)的中间体制备式(I)的化合物:





[0720] 如方案2所示,可以根据下列途径得到式(I)的化合物,其中基团R2是如前面定义的-O-吡啶或-NH-吡啶或-A-X,并排除R3表示-CO<sub>2</sub>H的情况:

[0721] -途径A:将式(VI)的1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮在碱诸如氢氧化钠、叔丁醇钾或碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯存在下在惰性溶剂诸如DMF或THF中在室温或加热至80℃用亲电子试剂R1-E烷基化,其中E是优良的离去基团诸如卤素或三氟甲磺酸酯。式(VII)的N-烷基化合物是主要的,且取决于使用的亲电子试剂和碱其O-烷基异构体的含量为至多30%。

[0722] 式(VII)的卤代衍生物可以进行:

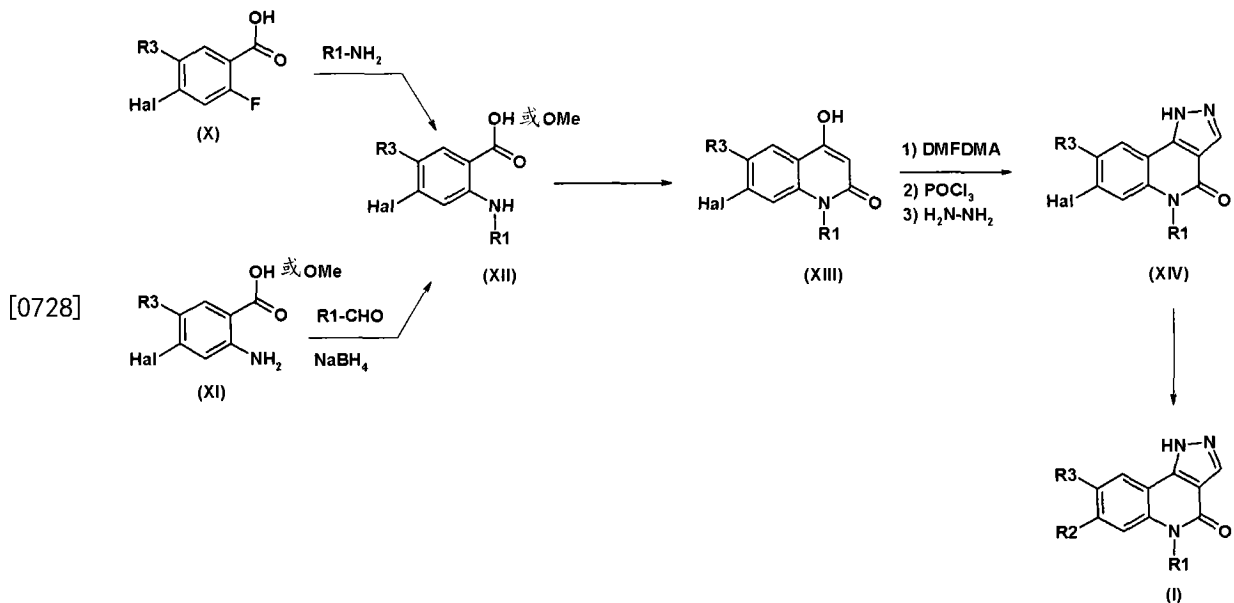
[0723] -有机金属偶联反应,所述反应由钯(例如PdCl<sub>2</sub>(dppf))催化与硼酸或硼酸酯或锡衍生物在存在或不存配体和/或弱碱的情况下在溶剂诸如DMF中在加热至80-150℃来进行,得到式(VIII)的化合物,其中R2是-A-X基团;

[0724] -或与羟基吡啶或氨基吡啶衍生物的偶联反应,所述反应由铜催化在存在或不存配体和/或弱碱的情况下得到式(VIII)的化合物,其中R2是-O-吡啶基或-NH-吡啶基。

[0725] 最后,根据保护基PG在适宜条件下在式(VIII)化合物的吡啶脱保护后,得到式(I)的化合物。例如,当式(VIII)化合物中的PG表示SEM或THP时,在酸性介质中用例如TFA或无水稀HCl处理可得到式(I)的化合物。

[0726] 途径B:式(VI)的卤代衍生物可以分别进行与硼酸或硼酸酯或锡衍生物的有机金属偶联反应,或与羟基吡啶或氨基吡啶衍生物的偶联反应,其中R2分别为-A-X基团,或-O-吡啶基或-NH-吡啶基,得到式(IX)的化合物,然后该化合物可以在碱存在下被亲电子试剂R1-E烷基化,如上述途径A所述。

[0727] 方案3(途径C):式(XIV)的中间体1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮的制备和式(I)的化合物的制备:

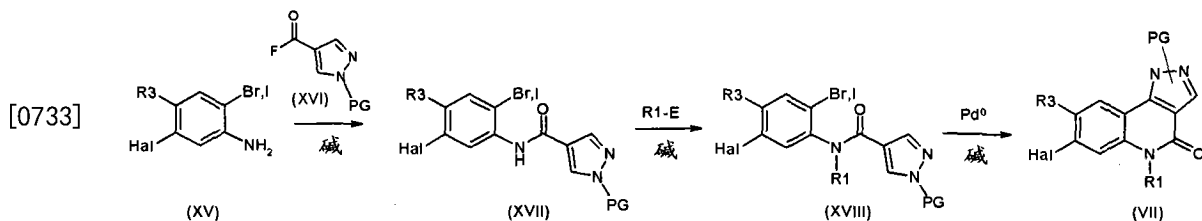


[0729] 如方案3所示,通过式(VI)或(IX)的中间体与亲电子试剂R1-E的N-烷基化(参见上述途径A和B)来引入取代基R1的可替代方案在于:通过取代式(X)的化合物的氟原子(除去R3表示氟原子的情况)经胺R1-NH<sub>2</sub>来引入R1基团,如J. Med. Chem., 2008, 51 (6), 1925-1944所述;或通过式(XI)的苯胺与醛R1-CHO的还原胺化来进行。根据制备式(I)的化合物的方法将得到的式(XII)的化合物转化为式(XIII)的化合物。用将式(II)的化合物转化为式(V)的化合物的方法将式(XIII)的化合物转化为式(XIV)的化合物。直接由式(XIV)的化合物经下列反应得到式(I)的化合物:

[0730] -有机金属偶联反应,所述反应由钯(例如PdCl<sub>2</sub>(dppf))催化与硼酸或硼酸酯或锡衍生物在膦配体和/或弱碱存在下在溶剂诸如DMF中在加热至80-150℃来进行。由此得到式(I)的化合物,其中R2是-A-X基团。

[0731] -或与羟基吡啶或氨基吡啶衍生物的偶联反应,所述反应由铜催化在配体和/或弱碱存在下得到式(I)的化合物,其中R2是-O-吡啶基或-NH-吡啶基。

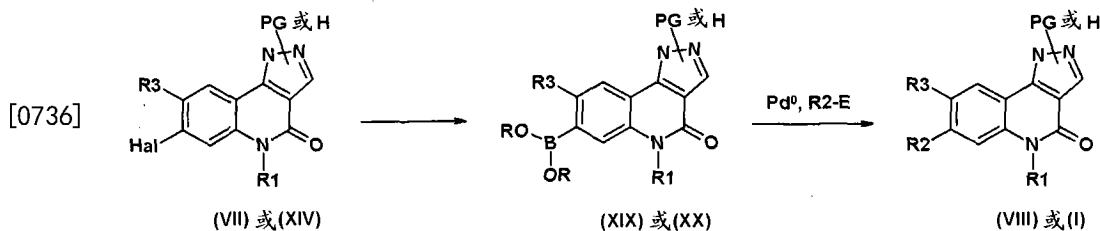
[0732] 方案4(途径D):经分子内Heck反应制备式(VII)的中间体1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮:



[0734] 方案4示例说明了合成式(VII)化合物的可替换途径,该中间体可用于方案2中以用于制备式(I)的化合物。式(XV)的苯胺与式(XVI)的包含在碱性介质诸如SEM或THP中稳定的保护基的酰基氯在碱诸如tBuOK或NaH存在下在溶剂诸如THF或DMF中在室温反应,得到式(XVII)的酰胺。式(XVII)的酰胺可以被亲电子基团R1-E烷基化,其中E是优良的离去基团诸如卤素或三氟甲磺酸酯,所述烷基化在碱诸如氢氧化钠、叔丁醇钾或碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯存在下在惰性溶剂诸如DMF或THF中在室温或加热至80℃来进行。相比其O-烷基异构体,主要得到的式(XVIII)的N-烷基化合物随后进行分子内Heck反应,得到式(VII)的保护的1,5-

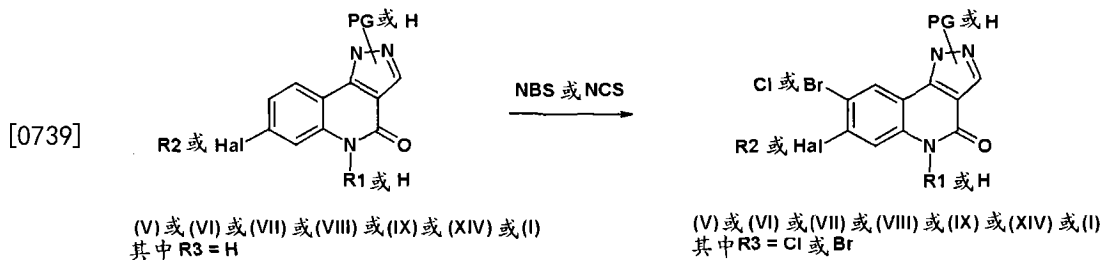
二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮,所述反应由钯(例如Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>)催化在弱碱诸如三乙胺或乙酸钾存在下在溶剂诸如DMF中在加热至60-120℃来进行。

[0735] 方案5(途径E):经式(VII)和(XIV)的中间体制备式(I)的化合物的可替换方案:



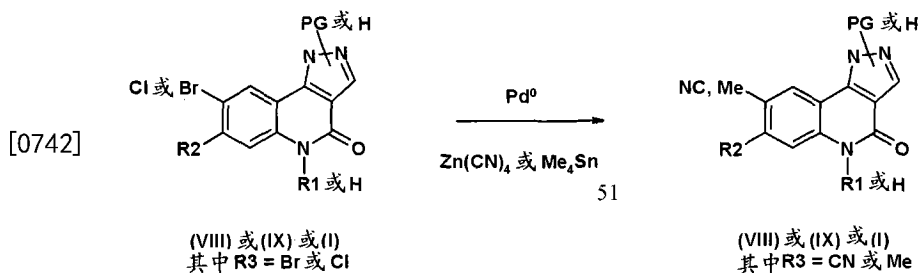
[0737] 根据方案2、3和4所述的方法得到的式(VII)或(XIV)的卤代衍生物,可以分别经与乙硼烷衍生物例如频哪醇乙硼烷的钯催化偶联反应转化为式(XIX)或(XX)的硼酸或硼酸酯。对于其中R表示氢原子或两个R基团是结合在一起的碳原子且任选取代有一个或多个(C1-C4)烷基的式(XIX)或(XX)的硼酸或硼酸酯,可与芳族化合物R<sub>2</sub>-E(包含离去基团E诸如卤素,例如氯、溴或碘,或三氟甲磺酸酯基团)进行钯催化的Suzuki偶联反应分别得到如前所述能制备式(I)的化合物的式(VIII)化合物,或直接得到式(I)的化合物。

[0738] 方案6(途径F):1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(其中R<sub>3</sub>表示卤素)的8位的官能化:



[0740] 如方案6所示,当R<sub>3</sub>是氢时,可以通过与试剂诸如NBS或NCS在存在或不存在催化剂诸如钯(例如Pd(OAc)<sub>2</sub>)的情况下在存在或不存在酸诸如无水乙酸的情况下在加热至60-120℃所进行的芳族亲电子取代反应来在式(V)或(VI)或(VII)或(VIII)或(IX)或(XIV)或(I)的1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮化合物的8位上区域选择性引入卤素原子。

[0741] 方案7(途径G):1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(其中R<sub>3</sub>表示-Me或-CN)的8位的官能化:



[0743] 当R<sub>3</sub>是氯或溴原子时,式(VIII)或(IX)或(I)的卤代衍生物可以与四甲基锡进行钯催化的偶联反应得到式(VIII)或(IX)或(I)的化合物,其中R<sub>3</sub>是甲基;或可替换地,与氰化锌反应得到式(VIII)或(IX)或(I)的化合物,其中R<sub>3</sub>是氰基。

[0744] 根据本领域技术人员熟知的方法,当X和/或R<sub>3</sub>包含或表示氰基时,其可以水解成-COOR<sub>a</sub>基团,其中R<sub>a</sub>是H或伯酰胺(途径H)。

[0745] 当X包含或表示-COORa基团(其中Ra不是H)时,其可以通过皂化转化成-COORa基团(其中Ra是H)(途径I)。

[0746] 当X和/或R3包含或表示-COORa基团(其中Ra是H)时,其可以在活化后,与包含-NH官能团的胺或碳酸氢铵或杂环基或杂芳基偶联,从而对于R3得到基团-CONRaRb,其中Ra=Rb=H;和/或对于X得到基团-CONRaRb、-C(O)-NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Rb、-C(O)-NRa-芳基-C(O)-NRaRb、-C(O)-NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb、-C(O)-NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-杂芳基、-CO-杂环基或-CO-杂芳基(途径J)。

[0747] 当X包含或表示-NRaRb基团(其中Rb是H)时,其可以与活化的羧酸衍生物在弱碱存在下偶联得到基团-NRaC(O)-(C1-C6)烷基、-NRa-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb、-NRa-C(O)-芳基、-NRa-C(O)-(C1-C6)烷基-芳基或-NRa-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Rb(途径K)。

[0748] 当X包含或表示-NRaRb基团(其中Rb是H)时,其可以与磺酰氯在弱碱存在下反应得到基团-NRa-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、-NRa-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb、-NRa-SO<sub>2</sub>-Rb、-NRa-SO<sub>2</sub>-芳基-O-芳基或-NRa-SO<sub>2</sub>-芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRa-C(O)-Rb(途径L)。

[0749] 当X包含或表示-NRaC(O)-(C1-C6)烷基、-NRa-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb、-NRa-C(O)-芳基、-NRa-C(O)-(C1-C6)烷基-芳基、-NRa-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Rb、NRa-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、-NRa-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb、-NRa-SO<sub>2</sub>-Rb、-NRa-SO<sub>2</sub>-芳基-O-芳基或NRa-SO<sub>2</sub>-芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRb-C(O)-Rb(其中Ra是H)时,其可以在碱存在下与式(C1-C6)烷基-LG(LG是离去基团)的亲电子试剂反应得到-NRaC(O)-(C1-C6)烷基、-NRa-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb、-NRa-C(O)-芳基、-NRa-C(O)-(C1-C6)烷基-芳基、-NRa-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Rb、NRa-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、NRa-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb、-NRa-SO<sub>2</sub>-Rb、-NRa-SO<sub>2</sub>-芳基-O-芳基或-NRa-SO<sub>2</sub>-芳基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRb-C(O)-Rb(其中Ra表示-(C1-C6)烷基)(途径M)。

[0750] 当X是卤素时,其可以在存在或不存在钯(0)或铜(I)催化剂的情况下在存在或不存在碱的情况下取代有胺得到化合物(其中X表示基团-NRaRb、-NRa-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-Rb、-NRa-杂环基或-NRa-芳基)(途径N)。

[0751] 当X包含伯或仲胺官能团时,其可以与醛在氢化物型还原剂存在下进行还原胺化反应得到相应的胺(途径O)。

[0752] 当X包含羟基官能团时,其可以进行氟化反应(途径P)。

[0753] 当X表示-(C1-C6)烷氧基时,其可以进行水解反应得到基团-O-Ra(其中Ra是H)(途径Q)。

[0754] 当A表示杂芳基例如吡啶基时,其可以被氧化得到杂芳基的N-氧化物类似物(途径R)。

[0755] 在方案1-7中,对于起始化合物和试剂,如果没有描述其制备方法,则它们是可商购得到的或在文献中有描述的,或其可以根据其中描述的方法或本领域技术人员已知的方法制备。

[0756] 根据另一方面,本发明的目标还涉及式(II)-(XX)的化合物。这些化合物用作合成式(I)的化合物的中间体,且更具体的是中间体(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(XIII)、(XIV)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)和(XX)。

## 具体实施方式

[0757] 下面的实施例描述根据本发明的一些化合物的制备。这些实施例并不限制而仅仅示例说明本发明。下文的表示例说明了根据本发明的大量化合物的化学结构和物理性质。

[0758] 使用下列缩写和实验式：

[0759]	EtOAc	乙酸乙酯
[0760]	CuI	碘化亚铜
[0761]	DCM	二氯甲烷
[0762]	DCE	二氯乙烷
[0763]	DHP	二氢吡喃
[0764]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0765]	DMSO	二甲基亚砷
[0766]	EtOH	乙醇
[0767]	HCl	氯化氢
[0768]	HPLC	高效液相色谱
[0769]	LCMS	液相色谱/质谱分析法
[0770]	MeOH	甲醇
[0771]	MeTHF	2-甲基四氢呋喃
[0772]	MHz	兆赫
[0773]	NaH	氢化钠
[0774]	NaCl	氯化钠
[0775]	NaBH <sub>4</sub>	硼氢化钠
[0776]	NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
[0777]	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸钠
[0778]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0779]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0780]	NMP	N-甲基吡咯烷-2-酮
[0781]	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0782]	PdM K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	四(三苯膦)钯(0)
[0783]	Pd(μ-Br) (tBu <sub>3</sub> P) <sub>2</sub>	二-μ-溴代二(三-叔丁基膦)二钯(I)
[0784]	Pd(OAc) <sub>2</sub>	乙酸钯(II)
[0785]	POCl <sub>3</sub>	磷酰氯
[0786]	tBuOK	叔丁醇钾
[0787]	TFA	三氟乙酸
[0788]	THF	四氢呋喃
[0789]	THP	四氢吡喃
[0790]	SEM	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基
[0791]	Zn(CN) <sub>4</sub>	氰化锌
[0792]	°C	摄氏度
[0793]	min	分钟
[0794]	mL	毫升

- [0795] mmol 毫摩尔
- [0796] ppm 百万分数
- [0797] 在下文中:
- [0798] <sup>1</sup>H NMR 质子磁共振波谱,如下所述,是在400MHz或500MHz的DMSO-d<sub>6</sub>中记录的,使用DMSO-d<sub>6</sub>峰作为参比峰。化学位移δ是以百万分率(ppm)表示的。观察到的信号表示如下:s=单峰;d=二重峰;t=三重峰;m=多重峰或br.s.=宽单峰;
- [0799] LCMS特征,如下所述,连续地表明下面使用和详述的高效液相色谱分析方法(A-J),MH<sup>+</sup>峰由质谱分析法确定并且化合物的保留时间以分钟表示。
- [0800] \*方法A
- [0801] 仪器:1100 (Agilent) 或Alliance (Waters) 型HPLC系;简单的MSD (Agilent) 或ZQ (Waters) 型四极质谱仪
- [0802] 柱:Symmetry C18 3.5μm (2.1×50mm) Waters
- [0803] 溶剂A:H<sub>2</sub>O+0.005%TFA;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN+0.005%TFA
- [0804] 流速:0.4mL/min
- [0805] 梯度A/B:100/0 (t0分钟) 至0/100 (t10分钟) 至0/100 (t15分钟)
- [0806] 检测:UV 220nm
- [0807] 离子化:电喷射阳极模式ESI+
- [0808] \*方法B:梯度A/B改变的方法A
- [0809] 梯度A/B:100/0 (t0分钟) 至0/100 (t30分钟) 至0/100 (t35分钟)
- [0810] \*方法C
- [0811] 仪器:1100 (Agilent) 或Alliance (Waters) 型HPLC系;简单的MSD (Agilent) 或ZQ (Waters) 型四极质谱仪
- [0812] 柱:X Terra C18 3.5μm (2.1×50mm) Waters
- [0813] 溶剂A:H<sub>2</sub>O+NH<sub>4</sub>OAc 10mM pH 7;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN
- [0814] 流速:0.4mL/min
- [0815] 梯度A/B:100/0 (t0分钟) 至10/90 (t10分钟) 至10/90 (t15分钟)
- [0816] 检测:UV 220nm
- [0817] 离子化:电喷射阳极模式ESI+
- [0818] \*方法D
- [0819] 仪器:UPLC Acquity系 (Waters);SQD质谱仪 (Waters)
- [0820] 柱:BEH-C18 (2.1×50mm) 1.7μm (Waters);柱温:55℃
- [0821] 溶剂A:H<sub>2</sub>O+0.02%HCOOH;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN+0.02%HCOOH
- [0822] 流速:1mL/min
- [0823] 梯度A/B:98/2 (t0分钟) 至2/98 (t4分钟) 至2/98 (t4.5分钟)
- [0824] 检测:UV 220nm
- [0825] 离子化:电喷射阳极模式ESI+
- [0826] \*方法E
- [0827] 仪器:1100 (Agilent) 或Alliance (Waters) 型HPLC系;简单的MSD (Agilent) 或ZQ (Waters) 型四极质谱仪

- [0828] 柱:Luna C18 (2)-HST Phenomenex (30×2mm) 2.5μm;柱温:50℃
- [0829] 溶剂A:H<sub>2</sub>O+0.05%TFA;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN+0.035%TFA
- [0830] 流速:1mL/min
- [0831] 梯度A/B:100/0 (t0分钟) 至0/100 (t2.5分钟) 至0/100 (t3.5分钟)
- [0832] 检测:UV 220nm
- [0833] 离子化:电喷射阳极模式ESI+
- [0834] \*方法F
- [0835] 仪器:1100 (Agilent) 或Alliance (Waters) 型HPLC系;简单的MSD (Agilent) 或ZQ (Waters) 型四极质谱仪
- [0836] 柱:对称性C18 (50×2.1mm) 3.5μm (Waters);柱温:40℃
- [0837] 溶剂A:H<sub>2</sub>O+0.05%TFA;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN+0.035%TFA
- [0838] 流速:0.5mL/min
- [0839] 梯度A/B:100/0 (t0分钟) 至0/100 (t7分钟)
- [0840] 检测:UV 220nm
- [0841] 离子化:电喷射阳极模式ESI+
- [0842] \*方法G
- [0843] 仪器:UPLC Acquity系 (Waters), SQD质谱仪 (Waters)
- [0844] 柱:BEH C18 (50×2.1mm) 1.7μm (Waters);柱温:55℃
- [0845] 溶剂A:H<sub>2</sub>O+0.05%TFA;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN+0.035%TFA
- [0846] 流速:0.8mL/min
- [0847] 梯度A/B:98/2 (t0分钟) 至0/100 (t2.4分钟) 至0/100 (t3分钟)
- [0848] 检测:UV 220nm
- [0849] 离子化:电喷射阳极模式ESI+
- [0850] \*方法H
- [0851] 仪器:Waters UPLC
- [0852] 柱:BEH C18 (2.1x50mm) 1.7μm
- [0853] 溶剂A:H<sub>2</sub>O+0.05%HCO<sub>2</sub>H;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN+0.035%HCO<sub>2</sub>H
- [0854] 流速:0.9mL/min
- [0855] 梯度A/B:95/5 (t0分钟) 至5/95 (t1.1分钟) 至5/95 (t1.7分钟)
- [0856] 检测:220nm
- [0857] 离子化:电喷射阳极模式ESI+
- [0858] \*方法H':洗脱剂改变的方法H溶剂A:H<sub>2</sub>O+0.1%HCO<sub>2</sub>H;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN+0.08%HCO<sub>2</sub>H
- [0859] 梯度A/B:95/5 (t0分钟) 至5/95 (t1.1分钟) 至5/95 (t1.7分钟)
- [0860] \*方法I
- [0861] 仪器:Waters UPLC
- [0862] 柱:Waters XBridge C18 (4.6x50mm) 2.5μm
- [0863] 溶剂A:H<sub>2</sub>O+0.1%HCO<sub>2</sub>H;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN+0.08%HCO<sub>2</sub>H
- [0864] 梯度A/B:97/3 (t0分钟) 至40/60 (t3.5分钟) 至2/98 (t4分钟) 至2/98 (t5分钟)
- [0865] 检测:220nm

- [0866] 离子化:电喷射阳极模式ESI+
- [0867] \*方法I':洗脱剂改变的方法H
- [0868] 溶剂A:H<sub>2</sub>O+0.05%TFA;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN+0.05%TFA
- [0869] 梯度A/B:95/5(t0分钟)至95/5(t0.3分钟)至5/95(t3.5分钟)至5/95(t4分钟)
- [0870] \*方法J
- [0871] 仪器:Waters UPLC
- [0872] 柱:Jsphere(33x2.1mm)4 $\mu$ m
- [0873] 溶剂A:H<sub>2</sub>O+0.05%TFA;溶剂B:CH<sub>3</sub>CN+0.05%TFA
- [0874] 梯度A/B:98/2(t0分钟)至98/2(t1分钟)至5/95(t5分钟)至5/95(t6.25分钟)
- [0875] 检测:220nm
- [0876] 离子化:电喷射阳极模式ESI+
- [0877] 实施例1:7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物1)
- [0878] 步骤1.1.(3E,Z)-7-溴-3-[(二甲基氨基)亚甲基]喹啉-2,4(1H,3H)-二酮
- [0879] 在三颈烧瓶中向7-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮(12.3克,51.2mmol)在250毫升甲苯中的混悬液中加入N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇(103毫升,0.77mol)。将反应混合物在80℃搅拌24小时,然后冷却至室温并过滤。将得到的固体用甲苯洗涤,并真空干燥,得到13.5克(3E,Z)-7-溴-3-[(二甲基氨基)亚甲基]喹啉-2,4(1H,3H)-二酮,其为米色固体的形式(收率:89%)。
- [0880] LCMS(方法C):MH<sup>+</sup>=295.0,RT=5.86分钟
- [0881] 步骤1.2.7-溴-4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛
- [0882] 在0℃向(3E,Z)-7-溴-3-[(二甲基氨基)亚甲基]喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(5克,16.9mmol)在50毫升DMF中的混悬液中逐滴加入磷酰氯(1.9毫升,20.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌4小时,然后倒入冰水中。将形成的沉淀物滤出,并真空干燥,得到4.6克7-溴-4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛,其为黄色固体的形式(收率:81%)。
- [0883] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=288.0,RT=6.38分钟
- [0884] 步骤1.3.7-溴-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮
- [0885] 在80℃向温度为80℃的7-溴-4-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛(8.0克,27.9mmol)在150毫升DMF中的溶液中加入水合肼(2毫升,33.5mmol)。将反应介质在80℃搅拌24小时,然后冷却至室温并过滤。将得到的固体用二异丙醚洗涤并干燥,得到5.3克7-溴-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮,其为淡黄色粉末的形式(收率:72%)。
- [0886] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=264.1,RT=5.27分钟
- [0887] 步骤1.4.7-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮
- [0888] 在室温向7-溴-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮(17.95克,67.97mmol)在1L DMF中的溶液中加入3,4-二氢-2H-吡喃(18.6毫升,204mmol)和对甲苯磺酸(1.29克,6.80mmol)。将反应介质在室温搅拌72小时,然后倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>中并用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl溶液洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩至干,得到棕色固体。将固体在二异丙醚中吸收,滤出后,得到18.8克橙色粉末(收率:71%)。



[0889] LCMS(方法A):  $MH^+ = 350.1$ ,  $RT = 5.28$ 分钟

[0890] 步骤1.5.7-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0891] 在70°C向7-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(17.3克, 49.7mmol)在170mL无水MeTHF中的混悬液中分批加入tBuOK(叔丁醇钾)(11.2克, 99.4mmol)。在70°C搅拌15分钟后,逐滴加入三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(14.4ml, 99.4mmol)。在加入180毫升无水MeTHF后,将反应介质在70°C搅拌2小时。在2小时后,在70°C加入另一份tBuOK(11.14g, 49.7mmol)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(7.2ml, 49.7mmol)。将反应介质在70°C搅拌2小时30分钟。将反应介质浓缩并将残留物在DCM中吸收。将溶液用水洗涤,然后用饱和NaCl溶液洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并浓缩至干,得到棕色固体,将其在二异丙醚/丙酮混合物(2/1)中吸收并搅拌16小时得到12.1g白色粉末(收率:57%)。

[0892] LCMS(方法E):  $MH^+ = 347.9$ ,  $RT = 5.27$ 分钟

[0893] 步骤1.6.7-(吡啶-2-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(吡啶-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0894] 在氮气下向包含在微波反应器中的7-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(1.0g, 2.32mmol)在20毫升无水DMF中的混悬液中加入吡啶-2-基三正丁基甲锡烷(1.21ml, 3.02mmol)和催化剂Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>(356mg, 0.7mmol)。将反应器密封并在120°C在微波照射下将反应介质搅拌10分钟。将混合物浓缩至干并将其在EtOAc中吸收。将溶液用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、饱和NaCl水溶液洗涤并经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并浓缩至干,得到米色固体。经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOH:95/5至85/15)后,得到0.38g白色粉末(收率:38%)。

[0895] LCMS(方法A):  $MH^+ = 429.2$ ,  $RT = 8.14$ 分钟

[0896] 步骤1.7.7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[0897] 向7-(吡啶-2-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(吡啶-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(60mg, 0.14mmol)在1mLDCM中的溶液中加入无水氯化氢在二噁烷中的4M溶液(350μL, 1.40mmol)。在室温搅拌1小时后,将混悬液过滤并将固体真空干燥,得到59mg 7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮,其为米色粉末的形式(盐酸盐, 0.88H<sub>2</sub>O; 定量收率)。

[0898] LCMS(方法A):  $MH^+ = 345.0$ ,  $RT = 6.63$ 分钟

[0899] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δppm 8.79(dd, 1H) 8.47(宽单峰, 1H) 8.39(s, 1H) 8.35(d, 1H) 8.26(d, 1H) 8.14(dd, 1H) 8.10(t, 1H) 7.51-7.58(m, 1H) 5.47(d, 1H) 5.42(d, 1H)

[0900] 实施例2: 7-(2-氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物2)

[0901] 步骤2.1.7-(3-氨基吡啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0902] 在氩气下将7-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮(9.7g,19.4mmol)、碳酸钾(5.3g,38.4mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺(4.82g,21.9mmol)、14毫升无水DMF、1.8ml脱气的水和催化剂PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.79g,0.96mmol)先后加到微波反应器中。将反应器密封并将混合物在130℃在微波照射下搅拌10分钟。将混合物用EtOAc稀释,倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中并搅拌30分钟。滤出沉淀物并用水洗涤,然后在异丙醇中吸收。滤出并干燥后,得到7.58g灰色粉末(收率:88%)。

[0903] LCMS(方法D):MH<sup>+</sup>=444.2,RT=0.87分钟

[0904] 步骤2.2.7-(2-氨基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[0905] 根据步骤1.7.所述的方法通过将7-(3-氨基吡啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮用无水HCl在二噁烷中的溶液(4M)处理得到产物,其为米色粉末的形式(盐酸盐,2H<sub>2</sub>O;收率89%)。

[0906] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=360.1,RT=4.83分钟

[0907] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 14.22(宽单峰,1H)8.20-8.60(m,2H)8.11(dd,1H)7.95(dd,1H)7.87(s,1H)7.80(宽单峰,2H)7.50(d,1H)7.06(dd,1H)5.35(d,1H)5.31(d,1H)

[0908] 实施例3:7-(吡啶-3-基氧基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物99)

[0909] 步骤3.1.7-溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0910] 向7-溴-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮[如步骤1.3.所述](1.49克,5.64mmol)在30毫升无水DMF中的混悬液中逐滴加入碳酸铯(2.0克,6.21mmol)和[2-(氯甲氧基)乙基](三甲基)甲硅烷(10毫升,56.4mmol)。将反应混合物在室温在氮气下搅拌16小时,然后倒入水中并用THF/EtOAc混合物(50/50)萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩至干。将得到的残留物经硅胶快速色谱法纯化(DCM/MeOH:100/0至98/2),得到1.45克黄色固体(收率:61%)。

[0911] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=396.1,RT=8.77分钟

[0912] 步骤3.2.7-溴-5-(2,2,2-三氟乙基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-5-(2,2,2-三氟乙基)-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0913] 向加热至60℃的7-溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮、7-溴-2-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮(10.0g,25.4mmol)和碳酸铯(24.8克,76.1mmol)在130毫升MeTHF中的混悬液中逐滴加入三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(5.5毫升,38.0mmol)。将混合物在60℃搅拌3小时。将反应介质冷却并浓缩至干。将得到的残留物在水中吸收,过滤并干燥。经快速色

谱法纯化(环己烷/EtOAc:90/10至50/50)后,得到6.67g白色粉末(收率:55%)。

[0914] LCMS(方法A): $MH^+$ =476.3,RT=10.64分钟

[0915] 步骤3.3.7-(吡啶-3-基氧基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(吡啶-3-基氧基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0916] 在氩气下将7-溴-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮(0.2克,0.42mmol)、3-羟基吡啶(0.12克,1.26mmol)、催化剂CuI(80mg,0.42mmol)、配体1,1,1-三(羟基甲基)乙烷(50mg,0.42mmol)、碳酸铯(0.55克,1.68mmol)、0.4毫升无水DMF和1.5毫升二噁烷先后加到反应器中。将反应器密封并将混合物在110℃剧烈搅拌17小时。冷却后,将混合物经硅藻土滤出并用EtOAc洗涤。将溶液用水和饱和NaCl水溶液洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩至干,得到195mg棕色胶状物,其用于下一步。

[0917] LCMS(方法E): $MH^+$ =491.4,RT=2.36分钟

[0918] 步骤3.4.7-(吡啶-3-基氧基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[0919] 将7-(吡啶-3-基氧基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(吡啶-3-基氧基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮(0.19克,0.39mmol)在10毫升溶于二噁烷的无水氯化氢(4M)中的混悬液在室温搅拌18小时。将混悬液过滤并将固体用DCM洗涤,然后经C18反相快速色谱法纯化( $H_2O/MeCN$ :100/0至0/100)。将得到的胶状物在盐酸溶液中溶解,然后浓缩至干,得到78mg白色粉末(1.2盐酸盐,1.15 $H_2O$ ;收率:58%)。

[0920] LCMS(方法A): $MH^+$ =361.2,RT=6.65分钟

[0921]  $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ ppm 8.66(d,1H) 8.56(d,1H) 8.41(s,1H) 8.30(d,1H) 7.84(d,1H) 7.73(dd,1H) 7.62(s,1H) 7.19(dd,1H) 5.27(d,1H) 5.23(d,1H)

[0922] 实施例4:5-(2,2-二氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物102)

[0923] 步骤4.1.7-(吡啶-4-基)-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(吡啶-4-基)-2- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0924] 在氮气下向置于微波反应器中的7-溴-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-2- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮[如步骤3.1.所述](18.2克,46.2mmol)在150毫升DMF中的溶液中先后加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(11.4克,55.4mmol)、2M  $K_3PO_4$ 水溶液(47毫升,92.4mmol)和催化剂 $PdCl_2$ (dppf)(1.88克,2.31mmol)。将反应器密封并将反应混合物在150℃在微波照射下搅拌20分钟。将反应混合物浓缩后,经硅胶快速色谱法纯化(DCM/MeOH:0/100至95/5),得到12.4克呈白色固体形式的7-(吡啶-4-基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(吡啶-4-基)-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-

4-酮(收率:54%)。

[0925] LCMS(方法A)  $MH^+ = 393.2$ ,  $RT = 6.60$ 和 $6.74$ 分钟(用SEM基团保护的吡唑异构体)

[0926] 步骤4.2.5- (2,2-二氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和5-(2,2-二氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-2- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0927] 向7-(吡啶-4-基)-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(吡啶-4-基)-2- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(0.40克,1.0mmol)在8毫升DMF中的溶液中加入碳酸铯(0.66克,2.04mmol)和三氟甲磺酸2,2-二氟乙基酯(0.33毫升,2.55mmol)。将混合物在室温搅拌24小时,然后倒入水中并用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤并经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOH:100/0至95/5)后,得到108mg橙色固体(收率:23%)。

[0928] LCMS(方法A):  $MH^+ = 457.3$ ,  $RT = 6.94$ 分钟

[0929] 步骤4.3.5- (2,2-二氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[0930] 在室温向5-(2,2-二氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和5-(2,2-二氟乙基)-7-(吡啶-4-基)-2- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(100mg,0.22mmol)在2毫升DCM中的溶液中加入无水氯化氢在二噁烷中的4M溶液(1.10毫升,4.38mmol)。在室温搅拌24小时后,将混合物过滤。将得到的固体在异丙醇中吸收,滤出并真空干燥,得到74mg白色粉末(盐酸盐,收率:94%)。

[0931] LCMS(方法A):  $MH^+ = 327.0$ ,  $RT = 4.86$

[0932]  $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$ ppm 8.96-9.03(m,2H) 8.37-8.56(m,4H) 8.19(s,1H) 7.98(d,1H) 6.43(tt,1H) 5.04(td,2H)

[0933] 实施例5:5-(丙-2-基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物107)

[0934] 步骤5.1.4-溴-2-(丙-2-基氨基)苯甲酸

[0935] 向微波反应器中分批加入异丙胺(134.9克,2.28mol)、10毫升叔丁醇和4-溴-2-氟苯甲酸(10克,45.7mmol),并将其混合在一起。将反应器密封并将反应混合物在 $150^\circ C$ 在微波照射下搅拌45分钟。将无色溶液冷却并倒入冰水中,然后加入冰醋酸。将形成的白色沉淀物滤出,用水洗涤并真空干燥。得到7.9克白色固体(收率:67%)。

[0936] LCMS(方法A):  $MH^+ = 257.1$ ,  $RT = 8.11$ 分钟

[0937] 步骤5.2.4-溴-2-[(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)(丙-2-基)氨基]苯甲酸

[0938] 向4-溴-2-(丙-2-基氨基)苯甲酸(6.8克,26.64mmol)在260毫升DCM中的溶液中加入三乙胺(4毫升,31.6mmol),接着逐滴加入丙二酸乙酯·酰氯(4.0毫升,31.6mmol)。将混合物在室温搅拌2小时,然后倒入盐酸溶液中并用EtOAc萃取。将有机相用水和饱和NaCl水溶液洗涤并经 $Na_2SO_4$ 干燥,浓缩至干。得到7.15克淡黄色固体(收率:72%)。

[0939] LCMS(方法A):  $MH^+ = 372.1$ ,  $RT = 7.42$ 分钟

[0940] 步骤5.3.7-溴-2,4-二氧代-1-(丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-羧酸乙酯

[0941] 在0℃向4-溴-2-[(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)(丙-2-基)氨基]苯甲酸(6.2g, 16.7mmol)在170毫升DCE中的溶液中加入三乙胺(3.5毫升, 25.1mmol),接着加入亚硫酸氯(1.45毫升, 20.6mmol)。在室温搅拌3小时后,将反应介质用DCM稀释并用HCl水溶液(1M)洗涤。将有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。将得到的油状物经快速色谱法纯化(甲苯/EtOAc:100/0至90/10),得到2.23克白色固体(收率:52%)。

[0942] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=354.2,RT=9.58分钟

[0943] 步骤5.4.7-溴-4-羟基-1-(丙-2-基)喹啉-2(1H)-酮

[0944] 将7-溴-2,4-二氧化-1-(丙-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-羧酸乙酯(1.5克, 4.23mmol)在氢氧化钠(2M溶液,32毫升,64mmol)中的混悬液加热至回流。反应介质变得均匀,在3小时后,再次观察到混悬液。加入6毫升NMP进行均匀化,然后将得到的混合物回流12小时。将冷却至室温的溶液倒入6M盐酸溶液中,得到白色沉淀物,将其滤出。将沉淀物用水淋洗并真空干燥后,得到1.1克白色固体(收率:91%)。

[0945] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=284.1,RT=6.99分钟

[0946] 步骤5.5.(3E,Z)-7-溴-3-[(二甲基氨基)亚甲基]-1-(丙-2-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

[0947] 如步骤1.1.所述,向7-溴-4-羟基-1-(丙-2-基)喹啉-2(1H)-酮(1.2克,4.25mmol)在43毫升甲苯中的溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇(8.8毫升,63.8mmol)。将溶液在80℃加热8小时。将得到的混合物浓缩至干,得到淡黄色固体,将其在二异丙醚中吸收。滤出后,得到321mg白色固体(收率:92%)。

[0948] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=338.1,RT=8.39分钟

[0949] 步骤5.6.7-溴-4-氯-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲醛

[0950] 如步骤1.2.所述,在0℃向(3E,Z)-7-溴-3-[(二甲基氨基)亚甲基]-1-(丙-2-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.32克,3.9mmol)在10毫升DMF中的溶液中逐滴加入POCl<sub>3</sub>(0.44毫升,4.70mmol)。将溶液在室温搅拌3小时,然后倒入冰水中得到沉淀物。将沉淀物滤出并真空干燥后,得到1.2克黄色固体(收率:93%)。

[0951] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=327.1,RT=7.29分钟

[0952] 步骤5.7.7-溴-5-(丙-2-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0953] 如步骤1.3.所述,在0℃向7-溴-4-氯-2-氧代-1-(丙-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲醛(1.0克,3.08mmol)在30毫升DMF中的溶液中加入水合肼(0.19毫升,3.70mmol)。在室温搅拌8小时后,将反应混合物倒入水中。将形成的橙色沉淀物滤出并用水洗涤,然后真空干燥,得到859mg橙色固体(收率:73%)。

[0954] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=306.1,RT=6.88分钟

[0955] 步骤5.8.5-(丙-2-基)-7-(吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0956] 向置于微波反应器中的7-溴-5-(丙-2-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(0.25克,0.82mmol)在8毫升DMF中的溶液中加入碳酸铯(0.8克,2.5mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(0.25克,1.22mmol)和催化剂PdCl<sub>2</sub>(dppf)(60mg,0.08mmol)。将反应器密封并将混合物在150℃在微波照射下搅拌20分钟。将反应介质用EtOAc/THF混合物(50/50)稀释并用水洗涤,然后用饱和NaCl水溶液洗涤。将有机相经

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经快速色谱法纯化(DCM/MeOH:100/0至90/10)后,得到45mg白色固体(收率:19%)。

[0957] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=305.2,RT=4.98分钟

[0958] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 8.92(d,2H)8.23-8.44(m,4H)8.11(s,1H)7.90(d,1H)5.48(宽单峰,1H)1.64(d,6H)

[0959] 实施例6:8-氟-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物109)

[0960] 步骤6.1.1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸

[0961] 向1H-吡唑-4-羧酸(50克,446mmol)在500毫升DMF中的混悬液中加入对甲苯磺酸(8.48克,44mmol)和DHP(132毫升,1561mmol)。反应介质变黄,然后在室温搅拌20小时后变黑。将反应混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中并用EtOAc萃取。通过加入6M盐酸溶液将水相酸化至pH=3。将形成的沉淀物滤出并用水洗涤,然后在50℃真空干燥,得到61.2克白色粉末(收率:70%)。

[0962] LCMS(方法D):MH<sup>+</sup>=197.1,RT=0.60分钟

[0963] 步骤6.2.1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰氟

[0964] 在0℃向1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸(31.7克,61mmol)在650毫升DCM中的溶液中逐滴加入吡啶(77毫升,0.97mol)和氟化氰(41毫升,0.48mmol)。将反应介质在室温搅拌4小时,倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中并用DCM萃取。将有机相用水洗涤,然后用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩至干,得到29.1克棕色油状物(收率:91%)。

[0965] LCMS(方法D):[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>=216.6,RT=0.95分钟

[0966] 步骤6.3.N-(5-氯-4-氟-2-碘苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0967] 在室温在氮气下将叔丁醇钾(12.52克,111.6mmol)加到5-氯-4-氟-2-碘苯胺(5.0克,22.3mmol)在250毫升无水THF中的溶液中。搅拌15分钟后,逐滴加入1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰氟(5.67克,24.6mmol)在30毫升无水THF中的溶液。将反应混合物在室温搅拌4小时,然后倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中并用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(环己烯/EtOAc:95/5至80/20)后,得到红色固体,将其经胺相快速色谱法(DCM)纯化,得到2.84克白色固体(收率:31%)。

[0968] LCMS(方法E):MH<sup>+</sup>=404.0,RT=2.29分钟

[0969] 步骤6.4.N-(5-氯-4-氟-2-碘苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0970] 向加热至65℃的N-(5-氯-4-氟-2-碘苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(1.26克,3.13mmol)在55毫升无水MeTHF中的溶液中加入叔丁醇钾(421mg,3.76mmol)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(0.54毫升,3.76mmol)。将反应混合物在65℃搅拌2小时,然后冷却,倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中并用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOAc:100/0至95/5)后,得到2.32克橙色固体(收率:73%)。

[0971] LCMS(方法G):MH<sup>+</sup>=404.0,RT=1.82分钟

[0972] 步骤6.5.7-氯-8-氟-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0973] 在氮气下将催化剂Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (630mg, 0.55mmol) 和乙酸钾(890mg, 9.0mmol) 加到置于微波反应器中的N-(5-氯-4-氟-2-碘苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(2.2克, 4.5mmol) 在10毫升无水DMF中的溶液中。将反应器密封并将反应混合物在90℃在微波照射下搅拌15分钟。将额外量的催化剂Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (630mg, 0.55mmol) 和乙酸钾(890mg, 9.0mmol) 加到反应介质中, 将其在110℃在微波照射下搅拌15分钟。将混合物冷却, 倒入水中并用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经硅胶快速色谱法(先后为DCM/EtOAc:100/0至95/5、环己烯/EA:90/10和DCM(100%))纯化后, 得到260mg白色固体(收率:57%)。

[0974] LCMS(方法G): MH<sup>+</sup> = 403.9, RT = 2.59分钟

[0975] 步骤6.6.8-氟-7-(吡啶-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0976] 根据步骤1.6.描述的方法, 在氮气下将吡啶-2-基三正丁基甲锡烷(4.40毫升, 11.5mmol) 和催化剂Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (199mg, 0.39mmol) 加到置于微波反应器中的7-氯-8-氟-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(526mg, 1.30mmol) 在10毫升无水DMF中的溶液中。将反应器密封并将反应混合物在130℃在微波照射下搅拌20分钟。将混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中并用EtOAc萃取。将有机相用水和饱和NaCl水溶液洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(先后为环己烯/EtOAc:90/10至70/30和DCM/丙酮:98/2至90/10)后, 得到72mg白色粉末(收率:12%)。

[0977] LCMS(方法E): MH<sup>+</sup> = 447.0, RT = 2.44分钟

[0978] 步骤6.7.8-氟-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[0979] 根据步骤1.7.描述的方法, 通过将8-氟-7-(吡啶-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮用HCl在二噁烷中的溶液(4M)处理得到产物。其形式为白色粉末(盐酸盐;收率75%)。

[0980] LCMS(方法D): MH<sup>+</sup> = 363.1, RT = 1.69分钟

[0981] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δppm 8.81-8.83(m, 1H) 8.52(宽单峰, 1H) 8.21(d, 1H) 8.13(d, 1H) 8.03(td, 1H) 7.90-7.93(m, 1H) 7.52(ddd, 1H) 5.35(d, 1H) 5.32(d, 1H)

[0982] 实施例7:7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(化合物111)

[0983] 步骤7.1.1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0984] 向7-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮[如步骤1.5.所述](8.0克, 18.6mmol) 在200毫升DCM中的混悬液中加入频哪醇乙硼烷(18.9克, 74.4mmol)。将混合物在氮气下加热至60℃, 接着加入乙酸钾(4.6克, 46.5mmol) 和催化剂PdCl<sub>2</sub>(dppf)(3.04克, 3.72mmol)。将溶液在60℃加热3小时, 然后冷却至室温并倒入NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液中。用EtOAc萃取后, 将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,

经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。得到黑色油状物,向其中加入二异丙醚,从而形成黑色固体。将滤液过滤并浓缩后,得到黄色油状物,将其在石油醚(40-65℃)/二异丙基醚混合物中吸收,从而得到淡黄色固体沉淀物。将沉淀物滤出并真空干燥后,得到5.10克淡黄色固体(第一批)。

[0985] 将滤液浓缩。将饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和10% THF加到得到的黄色油状物中。将混合物在室温剧烈搅拌12小时,然后用盐酸溶液酸化并用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干,得到黄色固体,将其在石油醚中吸收。滤出并真空干燥后,得到1.44克白色固体(第二批)。

[0986] 将两批产物合并并在二异丙醚中吸收。滤出并干燥后,得到6.54克白色粉末(收率:74%)。

[0987] LCMS(方法F):MH<sup>+</sup>=478.0,RT=2.80分钟

[0988] 步骤7.2.7-(2-氯吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(2-氯吡啶-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0989] 在95℃在氮气下向1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(100mg,0.1mmol)在3毫升DMF中的溶液中加入催化剂PdCl<sub>2</sub>(dppf)(17mg,0.02mmol)、碳酸铯(136mg,0.42mmol)、0.5毫升脱气的水和3-溴-2-氯吡啶(40mg,0.21mmol)。将反应混合物在95℃在氮气下搅拌1.5小时,冷却至室温,浓缩并在EtOAc中吸收。将溶液先后用水和饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩至干,得到黑色蜡状物。经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOH:100/0至95/5)后,得到38mg黄色固体(收率=79%)。

[0990] LCMS(方法G):MH<sup>+</sup>=463.3,RT=1.66分钟

[0991] 步骤7.3.7-(2-氯吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0992] 向7-(2-氯吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(2-氯吡啶-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(1.6克,3.46mmol)在34毫升DCM中的溶液中加入氯化氢在二噁烷中的4M溶液(350毫升,34.6mmol)。将混合物在室温搅拌3小时并浓缩至干。经胺相快速色谱法纯化(DCM/EtOH:100/0至90/10)后,得到189mg白色固体(收率=15%)。

[0993] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=379.2,RT=6.91分钟

[0994] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 8.51(dd,1H)8.47(宽单峰,1H)8.29(d,1H)7.95(dd,1H)7.90(s,1H)7.61(dd,1H)7.53(d,1H)5.36(d,1H)5.31(dd,1H)

[0995] 实施例8:8-氯-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物194)

[0996] 步骤8.1.8-氯-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[0997] 向7-(吡啶-2-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-



吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(吡啶-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(1.6克,3.73mmol)在32毫升乙酸中的混悬液中加入N-氯琥珀酰亚胺(2.49克,18.67mmol)。将反应混合物在80℃搅拌3小时,冷却至室温并浓缩至干,得到黄色固体,将其溶于DCM中。将溶液先后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到黄色固体。将固体在DCM中吸收。滤出并干燥后,得到542mg白色固体(收率:35%)。

[0998] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=379.2,RT=6.93分钟

[0999] 步骤8.2.8-氯-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[1000] 向8-氯-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(532mg,1.40mmol)在DCM/MeOH混合物(50/50)中的溶液中加入氯化氢在二噁烷中的4M溶液(3.5毫升,14.1mmol)。将混悬液在室温搅拌,然后过滤并真空干燥,得到420mg白色粉末(盐酸盐,0.06H<sub>2</sub>O;收率:72%)。

[1001] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=379.2,RT=6.91分钟

[1002] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 8.77-8.83(m,1H)8.52(宽单峰,1H)8.40(s,1H)8.06(td,1H)7.96(s,1H)7.77(d,1H)7.54-7.59(m,1H)5.35(d,1H)5.30(d,1H)

[1003] 实施例9:8-溴-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物195)

[1004] 步骤9.1.8-溴-7-(吡啶-2-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和8-溴-7-(吡啶-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[1005] 在氮气下向置于微波反应器中的7-(吡啶-2-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(吡啶-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮[如步骤1.5.所述](100mg,0.23mmol)在2毫升乙腈中的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(50mg,0.28mmol)和催化剂Pd(OAc)<sub>2</sub>(2.6mg,0.01mmol)。将反应器密封并将反应混合物在100℃在微波照射下搅拌15分钟。由于反应不完全,因此再将N-溴琥珀酰亚胺(17mg,0.1mmol)和催化剂Pd(OAc)<sub>2</sub>(2.6mg,0.01mmol)加到反应混合物中,将其在100℃在微波照射下再搅拌10分钟。将混合物在EtOAc中稀释,将溶液先后用水和饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOAc:90/10至80/20)后,得到72mg黄色固体(收率:43%)。

[1006] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=507.0,RT=8.88分钟

[1007] 步骤9.2.8-溴-7-(吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[1008] 根据步骤1.7.所述的方法,通过将8-溴-7-(吡啶-2-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和8-溴-7-(吡啶-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮用HCl在二噁烷中的4M溶液处理得到产物,其形式为白色粉末(盐酸盐,0.4H<sub>2</sub>O;收率94%)

[1009] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=425.2,RT=7.00分钟

[1010]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ ppm 8.77-8.84 (m, 1H) 8.58 (s, 1H) 8.51 (宽单峰, 1H) 8.04-8.17 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.75 (dd, 1H) 7.56-7.65 (m, 1H) 5.33 (d, 1H) 5.29 (d, 1H)

[1011] 实施例10: 4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲腈盐酸盐(化合物201)

[1012] 步骤10.1. 4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲腈和4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲腈

[1013] 在氮气下将8-溴-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮[根据步骤4.2. (与三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯)和步骤9.1. 描述的方法得到] (1.0克, 1.88mmol)、氰化锌(0.66克, 5.64mmol)、催化剂Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (390mg, 0.34mmol)和16毫升无水DMF先后加到微波反应器中。将反应器密封并将混合物在180℃在微波照射下剧烈搅拌10分钟。冷却后,将混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中。用EtOAc萃取后,将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(先后为二异丙基醚/EtOAc:90/10至20/80和二异丙基醚/EtOAc:50/50)后,得到342mg白色粉末(收率:36%)。

[1014] LCMS(方法A): MH<sup>+</sup>=500.0, RT=8.59分钟

[1015] 步骤10.2. 4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲腈盐酸盐

[1016] 根据步骤4.3. 描述的方法,由4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲腈和4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲腈得到产物,其形式为白色粉末(1.8盐酸盐;收率15%)。

[1017] LCMS(方法C): MH<sup>+</sup>=369.9, RT=6.82分钟

[1018]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ ppm 8.92 (d, 2H) 8.80 (s, 1H) 8.61 (宽单峰, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 5.47 (d, 1H) 5.43 (d, 1H)

[1019] 实施例11: 4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-羧酸盐(化合物202)

[1020] 将4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲腈和4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲腈[如步骤10.1.所述] (0.23克, 0.46mmol)在5毫升乙酸和5毫升浓盐酸的混合物中的溶液在160℃搅拌80分钟。将混合物浓缩至干。将得到的棕色残留物在甲醇中吸收,并由乙醚沉淀。滤出并真空干燥后,得到182mg米色粉末(盐酸盐, 2.8H<sub>2</sub>O;收率:93%)。

[1021] LCMS(方法A): MH<sup>+</sup>=389.0, RT=4.37分钟

[1022]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ ppm 13.33 (宽单峰, 1H) 8.88-8.97 (m, 3H) 8.55 (宽单峰, 1H) 7.96 (d, 2H) 7.81 (s, 1H) 5.40 (d, 1H) 5.36 (d, 1H)

[1023] 实施例12: 3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸盐(化合物203)

[1024] 步骤12.1.3-[4-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸和3-[4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸

[1025] 在40℃将氢氧化钠(1M)(3.1毫升,3.1mmol)加到3-[4-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸甲酯[经步骤7.2.描述的方法得到](1.0克,2.06mmol)在15毫升DMSO中的溶液中。将反应混合物在40℃搅拌15分钟,然后倒入水中并用30毫升0.1M盐酸溶液酸化至pH=3-4。用EtOAc萃取后,将有机相用饱和NaCl溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干,得到890mg白色固体(收率:92%)。

[1026] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=473.1,RT=6.73分钟

[1027] 步骤12.2.3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸盐盐酸盐

[1028] 向3-[4-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸和3-[4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸(50mg,0.11mmol)在1毫升DCM中的溶液中加入氯化氢在二噁烷中的4M溶液(0.26毫升,1.06mmol)。在室温搅拌1小时后,将反应混合物过滤。将固体用DCM洗涤并真空干燥,得到42mg白色粉末(盐酸盐;收率:93%)。

[1029] LCMS(方法E):MH<sup>+</sup>=389.0,RT=1.58分钟

[1030] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 8.68(dd,1H)8.46(s,1H)8.26(d,1H)7.99(dd,1H)7.81(s,1H)7.70(dd,1H)7.42(dd,1H)5.35(d,1H)5.30(d,1H)

[1031] 实施例13:4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺(化合物205)

[1032] 将4-氧代-7-(吡啶-4-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-羧酸[实施例11](38mg,0.10mmol)、碳酸氢铵(46mg,0.59mmol)和一缩二碳酸二叔丁酯(47mg,0.22mmol)在吡啶/EtOAc(1/1,1毫升)中的混合物在室温在氮气下搅拌16小时,然后浓缩至干。经C18反相制备性HPLC纯化[洗脱剂A:H<sub>2</sub>O/0.1M CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>(90/10);洗脱剂B:CH<sub>3</sub>CN/0.1MCH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>(90/10);梯度A/B:95/5至50/50]后,得到3mg白色粉末(8%)。

[1033] LCMS(方法C):MH<sup>+</sup>=388.0,RT=5.78分钟

[1034] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 14.37(宽单峰,1H)8.65-8.68(m,2H)8.47(宽单峰,1H)8.36(s,1H)7.99(s,1H)7.77(s,1H)7.53(宽单峰,1H)7.48-7.50(m,2H)5.43(d,1H)5.39(d,1H)

[1035] 实施例14:7-[2-(吗啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物206)

[1036] 步骤14.1.7-[2-(吗啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(吗啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[1037] 在室温在氮气下向3-[4-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,

5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸和3-[4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-羧酸[如步骤12.1.所述](100mg,0.21mmol)在5毫升无水THF中的溶液中先后加入三乙胺(60微升,0.53mmol)和PyBOP<sup>®</sup>(132mg,0.25mmol),搅拌10分钟后,加入吗啉(22微升,22毫克,0.25mmol)。将溶液搅拌3小时,倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中并用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经快速色谱法纯化(DCM/EtOH:100/0至95/5)后,得到46mg白色固体(收率:36%)。

[1038] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=542.1,RT=7.18分钟

[1039] 步骤14.2.7-[2-(吗啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[1040] 根据步骤1.7.描述的方法,由7-[2-(吗啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(吗啉-4-基羰基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮得到产物,其形式为白色粉末(盐酸盐,0.7H<sub>2</sub>O;收率78%)。

[1041] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=458.1,RT=5.95分钟

[1042] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 8.68(dd,1H)8.49(宽单峰,1H)8.28(d,1H)8.03(dd,1H)7.81(s,1H)7.66(dd,1H)7.46(dd,1H)5.33(d,1H)5.29(d,1H)3.45-3.52(m,2H)3.33-3.41(m,2H)3.05-3.11(m,2H)2.98-3.04(m,2H)

[1043] 实施例15:N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺盐酸盐(化合物223)

[1044] 步骤15.1N-{3-[4-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺和N-{3-[4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[1045] 将乙酸酐(1.28毫升,13.5mmol)加到加热至80℃的7-(2-氨基吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(2-氨基吡啶-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮[如步骤2.1.所述](3.0克,6.77mmol)在34毫升吡啶中的溶液中。在80℃搅拌2.5小时后,将反应介质冷却并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOAc:100/0至70/30)后,得到2.1克白色粉末(收率63%)。

[1046] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=486.2,RT=6.69分钟

[1047] 步骤15.2.N-{4-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-3-基}乙酰胺盐酸盐

[1048] 根据步骤3.4.描述的方法,由N-{3-[4-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺和N-{3-[4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺得到产物,其形式为白色粉末(盐酸盐,1.5H<sub>2</sub>O;收率66%)。

[1049] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=402.0,RT=5.56分钟

[1050] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 10.34(s,1H)8.52(dd,1H)8.44(s,1H)8.28(d,1H)8.05(dd,1H)7.82(s,1H)7.54(dd,1H)7.48(dd,1H)5.33(d,1H)5.29(d,1H)1.91(s,3H)

[1051] 实施例16:N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺(化合物232)

[1052] 步骤16.1.N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺和N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺

[1053] 在室温将甲磺酰氯(33 $\mu$ L,0.41mmol)加到7-(2-氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(2-氨基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮[其如下得到:根据步骤7.1.描述的方法,由步骤3.1.所述的7-溴-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮得到7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮,然后根据步骤7.2.描述的方法,由7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和2-氯苯胺得到](0.20克,0.41mmol)在2毫升吡啶中的溶液中。搅拌1小时后,将反应介质倒入盐酸溶液中并用EtOAc萃取。将有机相用水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(环己烯/EtOAc:100/0至50/50)后,得到195mg白色粉末(收率:84%)。

[1054] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=567.0,RT=9.70分钟

[1055] 步骤16.2.N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺;

[1056] 根据步骤4.3.描述的方法,由N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺和N-{2-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-2-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺得到产物,其形式为白色粉末(收率74%)。

[1057] LCMS(方法B):MH<sup>+</sup>=437.1,RT=13.31分钟

[1058] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ ppm 14.29(宽单峰,1H)9.08(宽单峰,1H)8.39(宽单峰,1H)8.24(d,1H)7.79(s,1H)7.37-7.56(m,5H)5.35(d,1H)5.33(d,1H)2.74(s,3H)

[1059] 实施例17:N-甲基-N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺盐酸盐(化合物241)

[1060] 步骤17.1.N-甲基-N-{3-[4-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺和N-甲基-N-{3-[4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[1061] 在室温在氮气下将N-{3-[4-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺和N-{3-[4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺[如步骤15.1所述](0.69克,1.43mmol)和甲基碘(0.27毫升,4.33mmol)先后加

到氢氧化钠(60%在油中的混悬液,0.17克,4.33mmol)在16毫升无水DMF中的溶液中。搅拌15分钟后,将反应混合物倒入硫酸氢钾溶液中并用EtOAc萃取。将有机相先后用水和饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOAc:100/0至50/50)后,得到0.57克白色粉末(收率:80%)。

[1062] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=500.3,RT=1.16分钟

[1063] 步骤17.2.N-甲基-N-{3-[4-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺盐酸盐

[1064] 根据步骤1.7.描述的方法,由N-甲基-N-{3-[4-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺和N-甲基-N-{3-[4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基]吡啶-2-基}乙酰胺得到产物,其形式为白色粉末(盐酸盐,1H<sub>2</sub>O;收率58%)。

[1065] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=416.1,RT=6.15分钟

[1066] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 8.62(d,1H)8.46(宽单峰,1H)8.26(d,1H)8.03(d,1H)7.82(s,1H)7.63(dd,1H)7.38(d,1H)5.27-5.41(m,2H)2.97(s,3H)1.70(s,3H)

[1067] 实施例18:7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物244)

[1068] 步骤18.1.7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[1069] 在密封反应器中在180℃在微波照射下将7-(2-氟吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(2-氟吡啶-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(1.0克,2.16mmol)在11毫升高哌嗪中的溶液加热4小时。将溶液冷却至室温并倒入水中。将形成的白色沉淀物滤出并经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOH:100/0至70/30)。得到745mg白色固体(收率:66%)。

[1070] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=527.4,RT=5.90分钟

[1071] 步骤18.2.7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[1072] 根据步骤1.7.描述的方法,由7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮得到产物,其形式为白色粉末(盐酸盐,1H<sub>2</sub>O;收率75%)。

[1073] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=443.2,RT=5.13分钟

[1074] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 8.90(宽单峰,2H)8.44(宽单峰,1H)8.28(d,1H)8.24(dd,1H)7.80(s,1H)7.68(d,1H)7.47(dd,1H)7.05(dd,1H)5.35(d,1H)5.31(d,1H)3.58-3.62(m,2H)3.13-3.24(m,4H)2.98-3.06(m,2H)1.80-1.89(m,2H)

[1075] 实施例19:7-[2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡

唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物245)

[1076] 步骤19.1.7-[2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[1077] 在密封反应器中在180℃在微波照射下将7-(2-氟吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(2-氟吡啶-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(0.4克,0.896mmol)和环己胺(0.76克,8.96mmol)在5毫升NMP中的溶液加热2小时。将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOH:100/0至90/10)后,得到232mg固体产物(收率:51%)。

[1078] LCMS(方法E):MH<sup>+</sup>=512.1,RT=2.01分钟

[1079] 步骤19.2.7-[2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[1080] 根据步骤1.7.描述的方法,由7-[2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮得到产物,其形式为白色粉末(盐酸盐,1.3H<sub>2</sub>O;收率86%)。

[1081] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=428.2,RT=6.13分钟

[1082] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 8.46(s,1H)8.31(d,1H)8.23(dd,1H)7.83-7.98(m,2H)7.62(d,1H)7.23(dd,1H)5.35(d,1H)5.30(d,1H)3.15(宽单峰,4H)1.46(宽单峰,6H)

[1083] 实施例20:7-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物267)

[1084] 步骤20.1.7-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[1085] 在氩气下将7-(2-氯吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(2-氯吡啶-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮[如步骤7.2.所述](0.4克,0.86mmol)、叔丁醇钠(0.83克,8.64mmol)、1-环丙基哌嗪(0.69克,3.46mmol)、9毫升无水DMF和催化剂[Pd(μ-Br)(tBu<sub>3</sub>P)]<sub>2</sub>(0.14克,0.18mmol)先后加到微波反应器中。将反应器密封并将混合物在100℃在微波照射下搅拌30分钟。将混合物冷却并吸附在硅胶上。经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOAc:100/0至50/50)后,得到75mg黄色粉末(收率:16%)。

[1086] LCMS(方法E):MH<sup>+</sup>=553.0,RT=1.92分钟

[1087] 步骤20.2.7-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[1088] 根据步骤1.7.描述的方法,由7-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(4-

环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮得到产物,其形式为白色粉末(3盐酸盐,3H<sub>2</sub>O;收率70%)。

[1089] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=469.2,RT=5.32分钟

[1090] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 10.57(宽单峰,1H)8.46(宽单峰,1H)8.28-8.33(m,2H)7.88(s,1H)7.71-7.75(m,2H)7.19(dd,1H)5.38(d,1H)5.34(d,1H)3.53(d,2H)3.38(d,2H)3.03-3.24(m,4H)2.85(宽单峰,1H)1.04(宽单峰,2H)0.70-0.78(m,2H)

[1091] 实施例21:7-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物270)

[1092] 步骤21.1.7-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮

[1093] 向7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮[如步骤18.1所述](0.2克,0.38mmol)在17毫升甲醇中的溶液中加入甲醛(0.356毫升,3.80mmol),并在室温搅拌溶液1小时。在0℃分批加入NaBH<sub>4</sub>(72mg,1.90mmol),并观察到有气体放出。将反应混合物在室温搅拌3小时,然后倒入水中并用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。将得到的白色固体在二异丙醚中吸收,滤出后,得到142mg白色粉末产物(收率:70%)。

[1094] LCMS(方法C):MH<sup>+</sup>=541.2,RT=7.68分钟

[1095] 步骤21.2.7-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[1096] 根据步骤1.7.描述的方法,由7-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮得到产物,其形式为白色粉末(2盐酸盐,5.5H<sub>2</sub>O;收率:28%)。

[1097] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=457.2,RT=5.21分钟

[1098] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 9.61(宽单峰,1H)8.40(宽单峰,1H)8.18-8.29(m,2H)7.76(s,1H)7.64(dd,1H)7.45(d,1H)7.01(dd,1H)5.26-5.42(m,2H)2.91-4.04(m,8H)2.73-2.80(m,3H)1.90(宽单峰,2H)

[1099] 实施例22:7-[2-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物271)

[1100] 步骤22.1.7-[2-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮

[1101] 向7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,



2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮[如步骤18.1所述](0.1克,0.19mmol)在8毫升甲醇中的溶液中加入(1-甲氧基环丙氧基)三甲基甲硅烷(36.5mg,0.23mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟,接着加入NaBH<sub>3</sub>CN(24mg,0.38mmol)。观察到有气体放出,将混合物搅拌72小时。将得到的混合物倒入水溶液中,用EtOAc萃取,用饱和NaCl水溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩至干。得到85mg白色固体(收率:78%)。

[1102] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=567.1,RT=6.11分钟

[1103] 步骤22.2.7-[2-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[1104] 根据步骤1.7.描述的方法,由7-[2-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(4-环丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮得到产物,其形式为白色粉末(盐酸盐,3.6H<sub>2</sub>O;收率57%)。

[1105] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=483.2,RT=5.36分钟

[1106] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 9.95(宽单峰,1H)8.44(宽单峰,1H)8.19-8.29(m,2H)7.77(s,1H)7.66(dd,1H)7.46(d,1H)7.02(dd,1H)5.33(q,2H)3.54(宽单峰,2H)3.12-3.47(m,4H)3.06(宽单峰,2H)2.88(宽单峰,1H)1.96(宽单峰,2H)1.00-1.06(m,2H)0.72-0.84(m,2H)

[1107] 实施例23:7-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(化合物272)

[1108] 步骤23.1.7-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

[1109] 向冷却至-70℃的二乙基氨基三氟化硫(32mg,0.20mmol)在4毫升DCM中的溶液中加入7-[2-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮[根据步骤18.1.描述的方法,由吡咯烷-3-醇得到](85mg,0.17mmol)在3毫升DCM中的溶液。将混合物在室温搅拌2小时,然后加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液并将得到的混合物用DCM萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOH:100/0至90/10)后,得到38mg白色固体(收率:43%)。

[1110] LCMS(方法E):MH<sup>+</sup>=516.1,RT=1.89分钟

[1111] 步骤23.2.7-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[1112] 根据步骤1.7.描述的方法,由7-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-[2-(3-氟

吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮得到产物,其形式为白色粉末(盐酸盐,H<sub>2</sub>O;收率47%)。

[1113] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=432.1,RT=5.50分钟

[1114] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 8.45(宽单峰,1H)8.26(d,1H)8.17(dd,1H)7.82(s,1H)7.76(宽单峰,1H)7.41(d,1H)7.02(宽单峰,1H)5.15-5.39(m,3H)3.18-3.48(m,4H)1.83-2.22(m,2H)

[1115] 实施例24:7-(2-羟基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮(化合物274)

[1116] 步骤24.1.7-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮

[1117] 向置于微波反应器中的7-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮[如步骤1.4.所述](0.40克,0.93mmol)在10毫升DMF中的溶液中加入2-甲氧基吡啶-3-硼酸(0.284克,1.86mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.2克,3.72mmol)、1毫升脱气的水和催化剂PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.159mg,0.2mmol)。将反应器密封并将混合物在氮气下在110℃在微波照射下搅拌10分钟。将反应混合物冷却,倒入水中并用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。经硅胶快速色谱法纯化(DCM/EtOH:100/0至90/10)后,得到103mg黄色固体(收率:24%)。

[1118] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=459.2,RT=9.04分钟

[1119] 步骤24.2.7-(2-羟基吡啶-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮

[1120] 向7-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮(90mg,0.20mmol)在DCM/MeOH混合物(50/50)中的溶液中加入氯化氢在无水二噁烷中的4M溶液(2毫升,2.45mmol)。将溶液在室温搅拌10天,然后倒入二异丙醚中。将形成的沉淀物滤出并用EtOH洗涤。得到52mg白色固体(收率:65%)。

[1121] LCMS(方法A):MH<sup>+</sup>=361.0,RT=5.91分钟

[1122] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm 14.30(宽单峰,1H)11.92(宽单峰,1H)8.20-8.80(m,1H)8.17(d,1H)8.08(宽单峰,1H)7.85(d,2H)7.48(d,1H)6.38(t,1H)5.31(q,2H)

[1123] 实施例25:7-(1-氧化吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐(化合物275)

[1124] 步骤25.1.7-(1-氧化吡啶-2-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(1-氧化吡啶-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮

[1125] 在0℃将间氯过氧苯甲酸(585mg,2.62mmol)加到7-(吡啶-2-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(吡啶-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-

酮(280mg,0.65mmol)在5毫升DCM中的混悬液中。将混合物在室温搅拌3小时。经胺相快速色谱法纯化(先后为DCM/EtOAc:95/5至80/20和DCM/EtOH:95/5)后,得到120mg白色粉末(收率:43%)。

[1126] LCMS(方法A): $MH^+$ =445.2,RT=6.69分钟

[1127] 步骤25.2.7-(1-氧化吡啶-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮盐酸盐

[1128] 根据步骤1.7.描述的方法,通过将7-(1-氧化吡啶-2-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮和7-(1-氧化吡啶-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮用HCl在二噁烷中的4M溶液处理得到产物,其形式为白色粉末(盐酸盐,1H<sub>2</sub>O;收率99%)。

[1129] LCMS(方法A): $MH^+$ =361.2,RT=5.53分钟

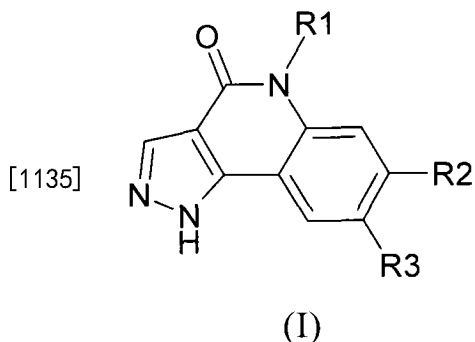
[1130] <sup>1</sup>H NMR(250MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ ppm 8.48(宽单峰,1H)8.39-8.43(m,1H)8.27(d,1H)8.15(s,1H)7.92(d,1H)7.70-7.76(m,1H)7.46-7.52(m,2H)5.36(d,1H)5.31(d,1H)

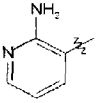
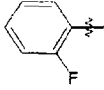
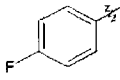
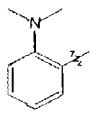
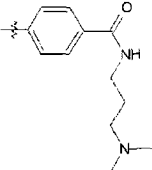
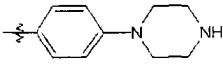
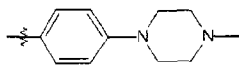
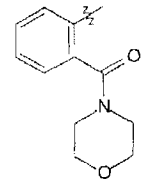
[1131] 下表示例说明了根据本发明的若干化合物的化学结构和物理性质。在该表中:

[1132] -Me、Et、Pr、c-Pr和i-Pr分别表示甲基、乙基、丙基、环丙基和异丙基;

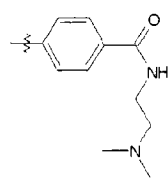
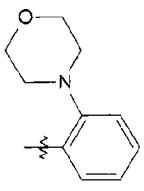
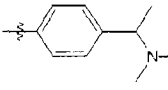
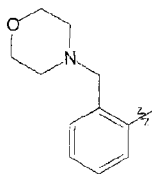
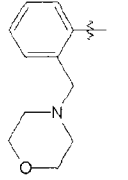
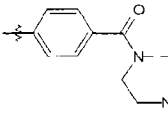
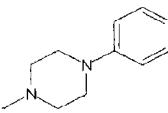
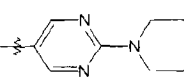
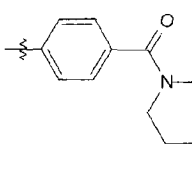
[1133] -在“盐”栏中,“/”表示游离碱形式的化合物,而“HCl”表示盐酸盐形式的化合物且“TFA”表示三氟乙酸盐形式的化合物。

[1134] 表



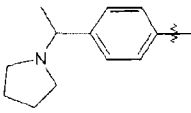
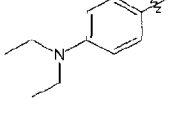
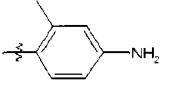
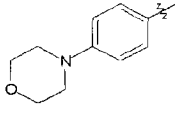
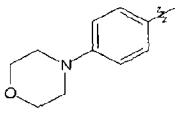
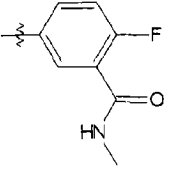
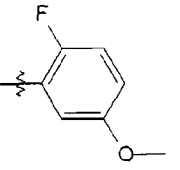
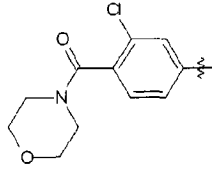
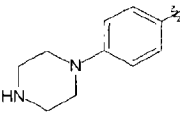
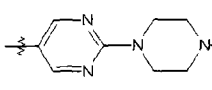
化合物编号	R1	R2	R3	合成途径	MH+	RT (分钟)	LCMS 方法	盐
1 (Ex. 1)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	吡啶-2-基	H	A	345.0	6.63	A	HCl
2 (Ex. 2)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	360.1	4.83	A	HCl
3	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	362.1	1.12	H	/
4	Et	吡啶-2-基	H	A	291.2	2.17	J	TFA
5	Et		H	A	308.3	7.16	A	/
6	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	吡啶-4-基	H	A	345.0	5.25	A	HCl
7	Et	吡啶-4-基	H	A	291.1	2.02	J	HCl
8	Et		H	A	333.2	2.97	J	TFA
9	Et		H	A	418.3	2.27	J	TFA
10	Et		H	A	374	2.29	J	TFA
11	Et		H	A	388	2.34	J	TFA
12	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	457.2	6.73	A	/

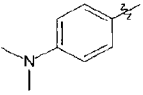
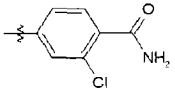
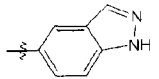
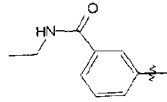
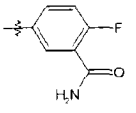
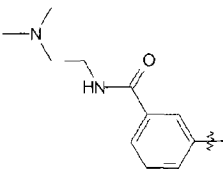
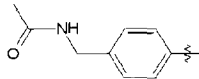
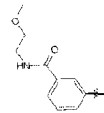
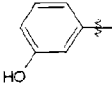
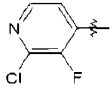
[1136]

13	Et		H	A	404.3	2.25	J	TFA
14	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	429.1	8.12	A	HCl
15	Et		H	A	361.3	2.30	J	TFA
16	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	443.0	5.33	A	HCl
17	Et		H	A	389.2	2.19	I'	TFA
18	Et		H	A	402	2.08	I'	TFA
19	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	442.0	5.26	A	HCl
20	Et		H	A	376.3	2.65	I'	TFA
21	Et		H	A	416.3	2.18	J	TFA

[1137]

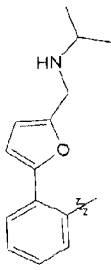
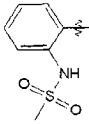
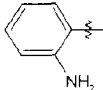
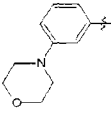
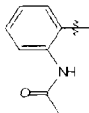
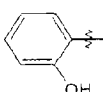
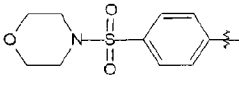
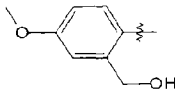
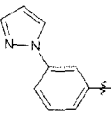
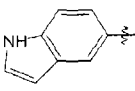
[1138]

22	Et		H	A	387.3	2.22	I'	TFA
23	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	415.0	6.81	A	HCl
24	Et		H	A	319	2.63	I	TFA
25	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	429.1	7.64	A	HCl
26	Et		H	A	375.2	2.59	I'	TFA
27	Et		H	A	365	2.44	I'	/
28	Et		H	A	338	3.20	J	/
29	Et		H	A	437.2	2.79	J	/
30	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	428.1	5.22	A	HCl
31	Et		H	A	390	2.08	I'	TFA

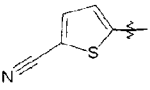
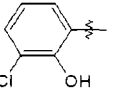
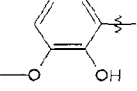
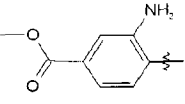
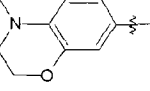
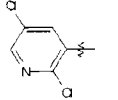
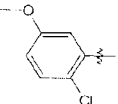
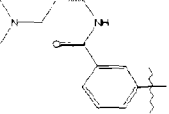
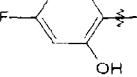
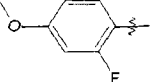
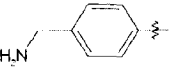
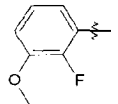
32	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	387.0	7.62	A	HCl
33	Et		H	A	367.2	2.54	J	/
34	Et		H	A	330.2	2.39	I'	/
35	Et		H	A	361.2	3.49	J	/
36	Et		H	A	351.2	2.32	I'	/
37	Et		H	A	404.2	2.29	J	TFA
38	Et		H	A	361.1	2.31	I'	/
39	Et		H	A	391.2	3.43	J	/
40	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	360.1	1.01	H	/
41	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	397.0	1.09	H	/

[1139]

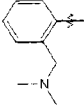
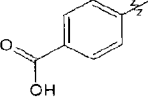
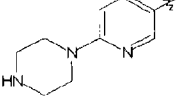
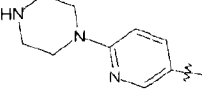
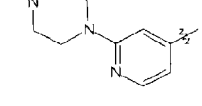
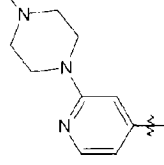
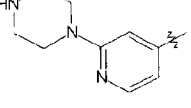
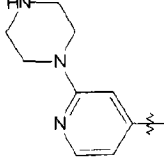


[1140]

42	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	481.2	5.93	A	HCl
43	Et		H	A	383.2	2.74	J	/
44	Et		H	A	305.2	2.45	J	TFA
45	Et		H	A	375.2	2.84	J	TFA
46	Et		H	A	347.2	2.55	J	/
47	Et		H	A	306.2	2.84	J	/
48	Et		H	A	439.2	2.92	J	/
49	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	404.1	1.02	H	/
50	Et		H	A	56.2	3.14	J	TFA
51	Et		H	A	329	2.99	J	TFA

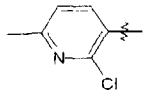
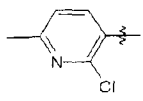
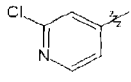

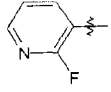
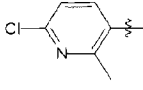
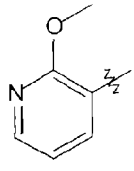
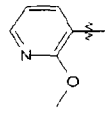
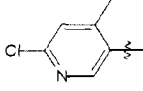
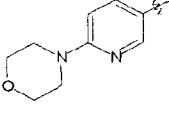
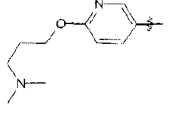


52	Et		H	A	321.1	3.05	J	/
53	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	394.1	1.1	H	/
54	Et		H	A	336.1	2.7	I'	/
55	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	417.1	1.05	H	/
56	Et		H	A	361.1	4.09	I'	TFA
57	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	411.0	1.12	H	/
58	Et		H	A	354.1	3.07	I'	/
59	Et		H	A	418.2	2.17	I'	TFA
60	Et		H	A	324.1	2.69	I'	/
61	Et		H	A	338.1	3.27	J	/
62	Et		H	A	319.2	2.65	J	TFA
63	Et		H	A	338.1	2.98	I'	/

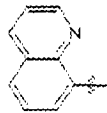

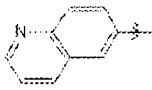

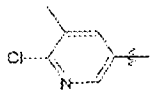
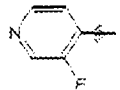
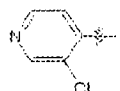
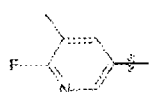
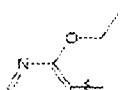

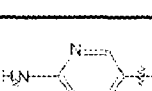
[1141]

64	Et		H	A	347.2	2.17	I'	TFA
65	Et		H	A	334.2	6.24	A	HCl
66	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	429.1	4.99	A	HCl
67	Et		H	A	375.3	2.05	J	TFA
68	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	443.2	6.51	A	HCl
69	Et		H	A	389	2.56	J	TFA
70	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	429.1	5.02	A	/
71	Et		H	A	375	2.45	J	TFA
72	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	359.2	5.05	A	HCl
73	Et		H	A	305	1.99	J	/

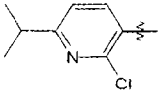
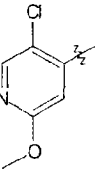
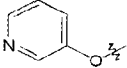
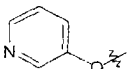
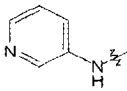
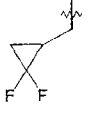
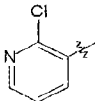
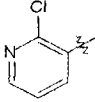
[1142]

74	Et		H	A	339	2.84	J	/
75	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	393.1	1.06	H	/
76	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	379.2	7.39	A	HCl
77	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	363.2	6.96	A	HCl
78	Et		H	A	309.2	2.67	J	/
79	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	393.1	1.09	H	/
80	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	375.2	7.34	A	/
81	Et		H	A	321.2	2.85	J	/
82	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	393.0	1.1	H	/
83	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	430.0	6.28	A	HCl
84	Et		H	A	392	2.27	J	TFA

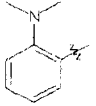
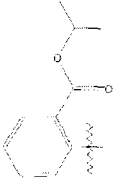
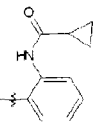
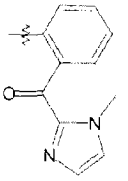
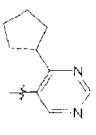
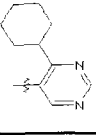
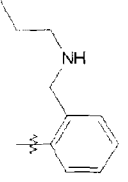
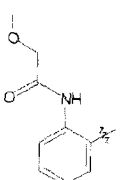
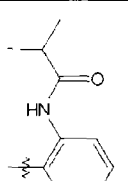
[1143]

85	Et		H	A	341.2	2.26	I'	TFA
86	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	379.2	7.87	A	HCl
87	Et		H	A	341.1	2.3	J	TFA
88	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	379.2	7.52	A	HCl
89	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	393.1	1.11	H	/
90	Et		H	A	309.1	2.45	J	/
91	Et		H	A	325.1	2.62	J	/
92	Et		H	A	323.2	2.82	J	/
93	Et		H	A	335.2	3.00	J	/
94	Et		H	A	321.2	2.20	J	/
95	Et		H	A	306.1	2.07	J	TFA
96	Et	吡啶-3-基	H	A	291.1	5.06	A	HCl

[1144]

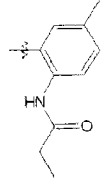
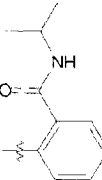
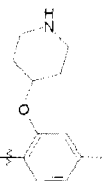
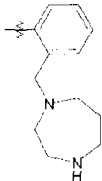
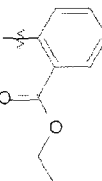
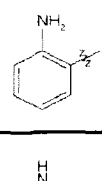
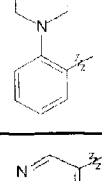
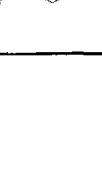
97	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	421.1	1.17	H
98	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	409.1	8.10	A
99 (Ex. 3)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	361.2	6.65	A
100	Et		H	A	307.2	5.72	A
101	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	A	360.2	4.98	A
102 (Ex. 4)	CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	吡啶-4-基	H	B	327.0	4.86	A
103	CH <sub>2</sub> cPr	吡啶-4-基	H	B	317.2	5.16	A
104	n-Pr	吡啶-4-基	H	B	305.0	5.04	A
105		吡啶-4-基	H	B	353.2	4.63	A
106	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	吡啶-4-基	H	B	309.1	4.64	A
107 (Ex. 5)	i-Pr	吡啶-4-基	H	C	305.1	4.98	A
108	c-Pr	吡啶-4-基	H	C	303.1	4.67	A
109 (Ex. 6)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	吡啶-2-基	F	D	363.1	1.69	A
110	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		Me	D	393.0	1.75	D
111 (Ex. 7)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	379.2	7.00	A

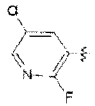
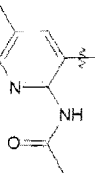
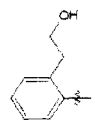
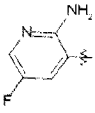
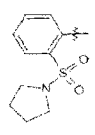
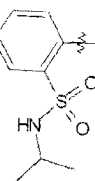
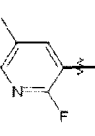
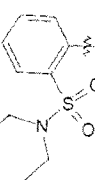
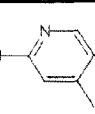
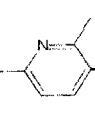
[1145]

112	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	387.2	7.37	A	HCl
113	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	430.2	1.22	H	/
114	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	427.3	2.99	J	/
115	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	452.3	2.68	J	/
116	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	414.2	3.17	J	/
117	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	428.2	3.27	J	/
118	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	415.3	2.50	J	/
119	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	431.3	2.93	J	/
120	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	429.3	2.97	J	/

[1146]

[1147]

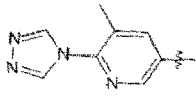
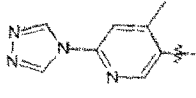
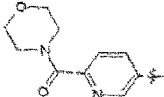
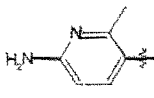
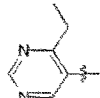
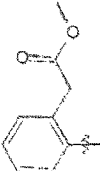
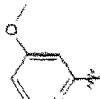
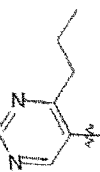
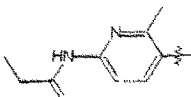

121	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	429.2	1.12	H	/
122	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	429.3	2.89	J	/
123	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	457.3	1.01	H	/
124	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	456.1	4.87	A	HCl
125	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	416.2	3.35	J	/
126	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	359.2	7.16	A	HCl
127	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	428.1	10.28	B	HCl
128	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	375	0.73	H	/

129	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	395.0	1.11	H	/
130	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	416.2	0.89	H	/
131	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	388.1	1.04	H	/
132	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	420.1	1.05	H'	/
133	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	475.1	1.1	H	/
134	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	465.1	1.21	H'	/
135	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	377.1	1.06	H	/
136	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	479.1	1.12	H	/
137	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	416.2	0.93	H	/
138	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	389.1	4.06	I	/

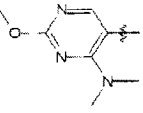
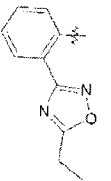
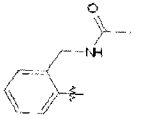
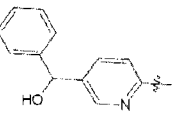
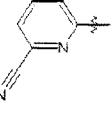
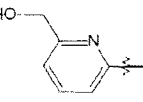
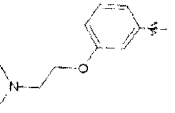
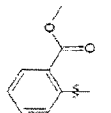
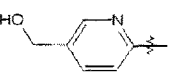
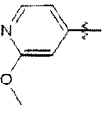
[1148]



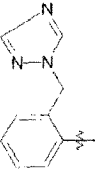
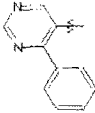
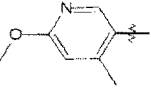


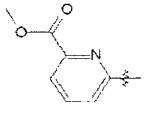
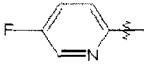
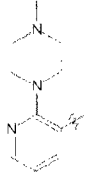
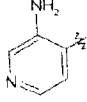
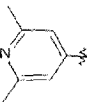
[1149]

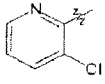
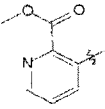
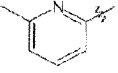
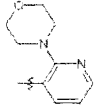
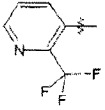
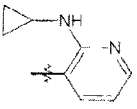
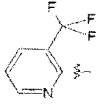
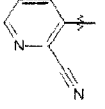
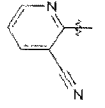
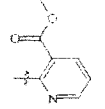
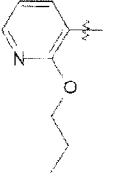
139	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	426.1	1.01	H'	/
140	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	426.1	1.02	H'	/
141	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	458.1	1.03	H'	/
142	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	416.2	0.94	H	/
143	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	374.1	0.98	H	/
144	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	414.0	1.1	H	/
145	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	373.1	0.87	H	/
146	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	388.1	1.13	H'	/
147	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	430.2	1.00	H	/
148	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	411.2	1.09	H	/

[1150]

149	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	417.1	0.85	H	/
150	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	440.1	1.23	H'	/
151	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	415.1	1.1	H'	/
152	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	451.2	1.16	H'	/
153	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	370.1	1.04	H	/
154	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	375.1	0.93	H	/
155	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	431.2	0.97	H'	/
156	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	402.1	1.09	H	/
157	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	375.1	0.87	H	/
158	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	363.1	1.03	H	/

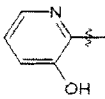
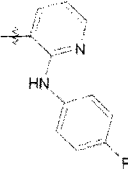
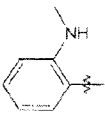
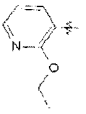
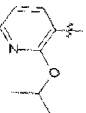
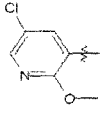
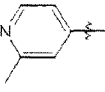
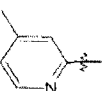
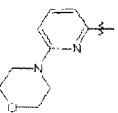
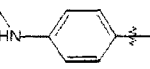
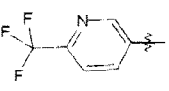
[1151]

159	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	425.2	1.01	H	/
160	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	420.1	1.04	H	/
161	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	389.1	1.08	H	/
162	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	388.2	1.03	H	/
163	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	363.0	7.57	A	/
164	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	403.1	1.04	H	/
165	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	363.1	7.42	A	HCl
166	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	443.1	5.32	A	HCl
167	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	360.2	4.59	A	HCl
168	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	373.1	0.76	H	/

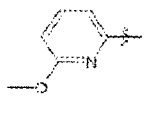
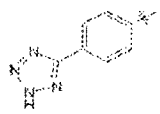
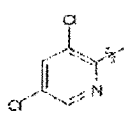
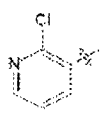
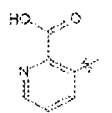
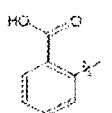
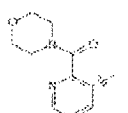
169	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	379.2	7.16	A	HCl
170	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	403.2	6.49	A	HCl
171	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	359.1	6.49	A	HCl
172	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	430.3	2.39	J	/
173	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	413.1	1.05	H	/
174	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	400.3	2.32	J	/
175	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	413.1	1.06	H	/
176	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	370.1	0.99	H	/
177	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	370.1	0.98	H	/
178	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	403.2	2.77	J	/
179	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	403.2	1.15	H	/

[1152]

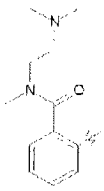
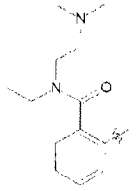
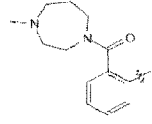
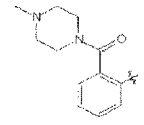
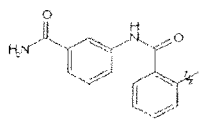
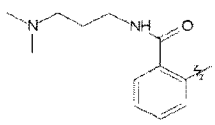
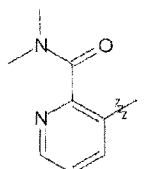
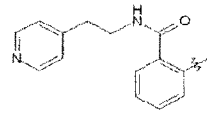
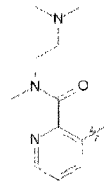
[1153]

180	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	361.3	2.44	I	/
181	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	454.3	2.52	J	/
182	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	373.2	1.13	H	/
183	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	389.1	1.22	H'	/
184	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	403.2	1.16	H	/
185	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	409.0	1.16	H	/
186	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	359.1	0.77	H	/
187	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	359.1	0.97	H	/
188	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	430.2	1.09	H	/
189	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	373.1	1.03	H	/
190	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	413.1	1.12	H	/

[1154]

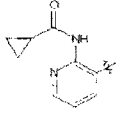
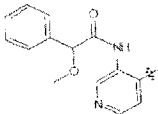
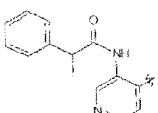
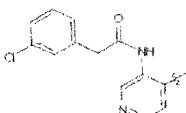
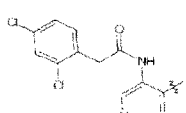
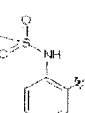
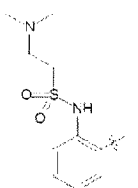
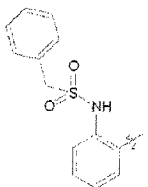
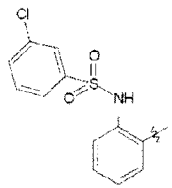
191	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	375.1	1.12	H	/
192	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	412.2	1.51	D	HCl
193	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	E	413.0	8.19	A	HCl
194 (Ex. 8)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	吡啶-2-基	Cl	F	379.2	6.91	A	HCl
195 (Ex. 9)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	吡啶-2-基	Br	F	425.2	7.00	A	HCl
196	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	吡啶-4-基	Cl	F	379.0	5.55	A	HCl
197	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	吡啶-4-基	Br	F	423.0	6.05	A	HCl
198	Et	吡啶-4-基	Cl	F	325.1	2.12	J	HCl
199	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		Cl	F	413.0	7.54	A	/
200	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	吡啶-2-基	Me	D	359.2	6.29	A	HCl
201 (Ex. 10)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	吡啶-4-基	CN	G	369.9	5.52	C	HCl
202 (Ex. 11)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	吡啶-4-基	CO <sub>2</sub> H	H	389.0	4.37	A	HCl
203 (Ex. 12)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	I	389	1.58	E	HCl
204	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	I	388.0	7.05	A	/
205 (Ex. 13)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	吡啶-4-基	CONH <sub>2</sub>	J	388.0	5.78	C	/
206 (Ex. 14)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	J	458.1	5.95	A	HCl

[1155]

207	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	J	472.2	5.46	A	HCl
208	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	J	486.1	5.62	A	HCl
209	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	J	484.2	9.17	A	HCl
210	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	J	470.1	5.31	A	/
211	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	J	506.0	6.79	A	HCl
212	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	J	472.2	5.18	A	HCl
213	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	J	416.2	5.93	A	HCl
214	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	J	492.2	5.26	A	HCl
215	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	J	473.1	4.98	A	HCl

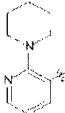
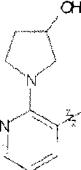
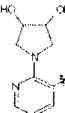
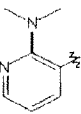
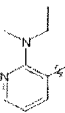
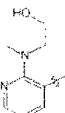
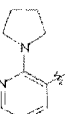
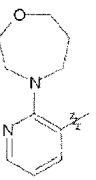
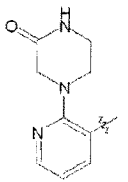




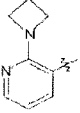
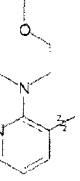
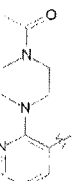
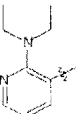
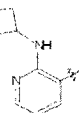
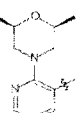
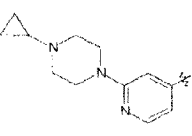
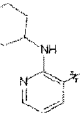
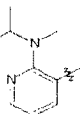
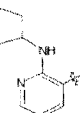
227	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	K	428.1	5.87	A	HCl
228	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	K	508.2	6.37	A	/
229	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	K	492.1	11.48	B	/
230	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	K	512.3	11.86	B	HCl
231	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	K	546.0	13.00	B	HCl
232 (Ex. 16)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	L	437.1	13.31	B	/
233	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	L	494.0	7.27	A	HCl
234	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	L	513.0	8.10	A	/
235	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	L	533.0	15.72	B	/

[1157]

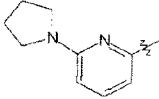
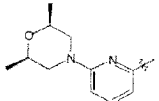
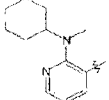
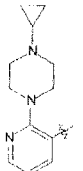
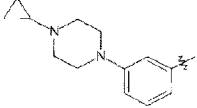
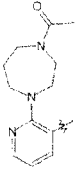
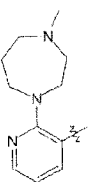
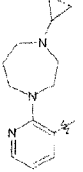
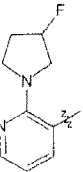
236	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	L	438.0	10.06	B	HCl
237	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	L	514.0	12.64	B	HCl
238	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	L	534.0	12.51	B	HCl
239	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	L	601	6.02	A	HCl
[1158] 240	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	L	592.2	7.64	A	HCl
241 (Ex. 17)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	M	416.1	6.15	A	HCl
242	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	M	442.2	6.48	A	HCl
243	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	M then I	374.2	4.81	A	HCl
244 (Ex. 18)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	443.2	5.13	A	HCl

245 (Ex. 19)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	428.2	6.13	A	HCl
246	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	430.2	4.86	A	HCl
247	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	446.0	0.90	D	HCl
248	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	388.2	5.20	A	HCl
249	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	402.2	5.53	A	HCl
250	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	418.0	5.09	A	HCl
251	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	414.1	5.18	A	HCl
252	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	444.2	5.72	A	/
253	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	443.2	6.14	A	HCl

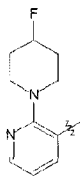
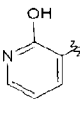
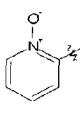

[1159]

254	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	400.2	4.79	A	HCl
255	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	432.2	5.51	A	HCl
256	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	471.1	6.20	A	HCl
257	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	416.1	6.04	A	HCl
258	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	414.2	5.41	A	HCl
259	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	458.2	6.80	A	HCl
260	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	469.2	5.29	A	/
261	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	442.2	5.87	A	HCl
262	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	416.2	5.99	A	HCl
263	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	428.2	5.65	A	HCl

[1160]

264	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	414.2	7.00	A	HCl
265	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	458.1	8.50	A	HCl
266	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	456.1	6.35	A	HCl
267 (Ex. 20)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	469.2	5.32	A	HCl
268	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	N	468.1	5.71	A	HCl
269	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	K	485.3	7.12	C	HCl
270 (Ex. 21)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	O	457.2	5.21	A	HCl
271 (Ex. 22)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	O	483.2	5.36	A	HCl
272 (Ex. 23)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	P	432.1	5.50	A	/

[1161]

[1162]	273	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	P	446.1	6.67	A	HCl
	274 (Ex. 24)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	Q	361.0	5.91	A	/
	275 (Ex. 25)	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	R	361.2	5.53	A	HCl
	276	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	R	361.0	5.47	A	HCl

[1163] 对本发明化合物进行生化研究以确定它们抑制酶甲硫氨酸-氨基肽酶2的能力(针对分离酶的酶测试)。然后通过细胞测试验证化合物的抑制活性(由FGF-2(成纤维细胞生长因子2)诱发的HUVEC细胞体外增殖测试)。

[1164] MetAP2酶筛选测试

[1165] 对于酶测试,由感染有MetAP2重组体杆状病毒的昆虫细胞(sf9)的培养上清液中得到人类MetAP2蛋白质。

[1166] 在进行实验前,历时24小时在4°C在缓冲液(10mM HEPES,100mM KCl,10%甘油,pH 7.4)中对MetAP2上清液进行透析,其中第一个12小时的透析在EDTA(1mM)存在下进行。

[1167] 将透析上清液回收,并加入作为辅助因子的锰以得到300μM的最终浓度。

[1168] 所述酶测试分两步进行测试。

[1169] 在第一步中,包括使本发明化合物与透析的MetAP2蛋白质以及底物(通过Neosystem合成的Met-Pro-Arg-pNa肽)接触,所述底物的N-末端甲硫氨酸可以被MetAP2裂解,且其在C-末端带有对硝基苯胺(pNa)生色团,只有当所述N-末端甲硫氨酸已经被预先裂解时,所述对硝基苯胺(pNa)生色团本身才可以被另外的肽酶释放。

[1170] 因此,第二步包括使在前一步骤中裂解的肽与第二肽酶反应以释放所述生色团。用于第二步的肽酶是组织蛋白酶,其来自TagZyme“DAPase”试剂盒(Qiagen,34366)。

[1171] MetAP2的活性与释放的对硝基苯胺的量成比例,其可以通过在405nm的吸光度测量。

[1172] 本发明化合物的IC<sub>50</sub>值通常低于550nM,更具体地在1-550nM之间,且更具体地在1-100nM之间和/或在100nM时显示出大于或等于34%的抑制,如下表所示:

[1173]

化合物编号	hMETAP2 IC50(M)	抑制百分数 hMETAP2 在 100nM 时
1	7.53E-09	
2	7.06E-09	
3		34
4	1.55E-07	65
5	2.20E-07	47
6	2.19E-08	73
7	2.00E-07	
8	1.80E-07	73
9		78
10		77
11		76
12	1.21E-08	
13		75
14	8.30E-08	
15		74
16	1.74E-08	
17	1.70E-07	64
18		72
19	3.94E-09	
20		70
21		70
22		69
23	1.51E-07	
24		67
25	4.11E-08	
26	1.17E-07	59
27		67
28		67
29		67
30	2.13E-09	
31		64
32	3.94E-08	
33		62
34		62
35		62
36		61
37		60
38		60

[1174]

39		60
40		40
41		40
42	1.69E-08	71
43	4.45E-08	70
44	1.43E-07	61
45	2.86E-07	64
46	9.03E-08	64
47	8.44E-08	68
48	1.02E-07	68
49		45
50	3.32E-07	66
51	3.54E-07	63
52	3.51E-07	55
53		43
54	2.39E-08	74
55		40
56	1.57E-07	69
57		38
58	1.81E-07	71
59	4.64E-08	75
60	5.96E-08	71
61	1.35E-07	68
62	2.00E-08	77
63	5.49E-08	69
64	2.60E-07	61
65	3.20E-07	71
66	3.06E-09	
67	2.29E-08	75
68	4.12E-09	
69	2.41E-08	76
70	5.62E-09	
71	5.25E-08	73
72	7.38E-09	
73	8.43E-08	66
74	5.87E-08	60
75	1.23E-08	
76	1.49E-08	
77	1.92E-08	
78	8.35E-08	57
79	2.14E-08	
80	2.27E-08	
81	9.99E-08	59
82	2.51E-08	
83	2.89E-08	
84	3.07E-08	69
85	3.57E-08	77
86	4.17E-08	
87	5.04E-08	70



[1175]

88	5.10E-08	
89	6.69E-08	
90	8.70E-08	59
91	8.86E-08	65
92	1.06E-07	70
93	2.40E-07	64
94	1.14E-07	57
95	1.42E-07	63
96	1.88E-07	64
97	5.50E-07	
98		36
99	6.19E-08	73
100	3.17E-07	55
101	1.42E-07	76
102	1.09E-07	69
103	1.33E-07	72
104	1.58E-07	71
105	2.06E-07	69
106	3.90E-07	65
107	2.74E-07	71
108	8.31E-08	73
109	7.10E-09	
110	1.11E-08	
111	7.42E-09	
112	8.70E-08	
113	2.07E-07	74
114	2.25E-08	76
115	4.01E-08	42
116	2.39E-08	75
117	3.50E-08	77
118	2.03E-08	35
119	1.18E-08	78
120	2.54E-08	75
121	4.29E-09	78
122	5.68E-08	75
123	3.13E-08	77
124	9.22E-09	73
125	3.04E-08	75
126	1.04E-08	72
127	3.05E-08	79
128		41
129		36
130		48
131		46
132		46
133		45
134		45
135		45
136		45

[1176]

137		45
138		44
139		44
140		44
141		44
142		44
143		43
144		43
145		42
146		42
147		42
148		42
149		42
150		42
151		41
152		41
153		41
154		41
155		41
156		41
157		41
158		40
159		40
160		40
161		39
162		38
163		38
164		37
165		37
166	7.24E-09	
167	7.64E-09	78
168	8.81E-09	
169	8.83E-09	
170	9.36E-09	
171	1.73E-08	
172	2.40E-08	41
173	2.68E-08	
174	3.33E-08	73
175	4.28E-08	
176	5.19E-08	
177	6.12E-08	
178	6.22E-08	71
179	6.38E-08	
180	7.46E-08	
181	1.02E-07	75
182	1.13E-07	
183	1.13E-07	
184	2.98E-07	
185	4.25E-07	

[1177]

186		43
187		40
188	3.62E-07	
189	6.06E-08	
190	2.94E-07	
191	3.73E-07	
192	2.63E-08	
193	7.20E-08	
194	8.22E-09	
195	2.24E-08	
196	7.77E-09	64
197	1.56E-08	68
198	2.40E-07	68
199	4.90E-09	
200	2.33E-08	
201	1.79E-08	72
202	4.34E-07	58
203	1.64E-07	
204	2.23E-07	
205	1.98E-07	66
206	1.41E-08	
207	9.53E-09	
208	3.64E-08	
209	8.98E-09	
210	1.38E-07	
211	2.67E-07	
212	1.83E-08	73
213	1.25E-08	
214	1.29E-08	70
215	1.45E-08	
216	1.47E-08	
217	2.17E-08	
218	2.78E-08	70
219	2.96E-08	75
220	3.62E-08	
221	7.14E-08	
222	4.26E-07	
223	9.01E-09	
224	4.06E-08	
225	3.29E-08	
226	4.68E-09	
227	1.53E-08	
228	5.51E-08	62
229	5.64E-08	71
230	2.06E-07	70
231	2.81E-07	67
232	5.33E-09	64
233	4.99E-09	
234	8.55E-08	64

235	1.60E-07	64
236	9.66E-09	64
237	1.02E-08	67
238	7.63E-08	60
239	8.50E-08	72
240	3.07E-07	67
241	2.42E-08	
242	7.52E-08	
243	1.06E-08	
244	6.08E-09	
245	8.28E-08	
246	1.46E-09	
247	6.41E-09	
248	3.87E-09	
249	4.19E-09	
250	4.41E-09	
251	5.34E-09	
252	8.35E-09	
253	9.44E-09	
254	1.30E-08	
[1178] 255	2.40E-08	
256	2.80E-08	
257	3.11E-08	
258	3.45E-08	
259	3.45E-08	
260	7.09E-08	
261	8.57E-08	
262	8.60E-08	
263	1.06E-07	
264	1.20E-07	
265	2.68E-07	
266	3.82E-07	
267	4.30E-08	
268	1.14E-07	
269	1.69E-08	
270	6.00E-09	
271	2.43E-08	
272	3.40E-08	
273	3.45E-09	
274	1.13E-08	
275	1.80E-08	
276	6.57E-08	73

[1179] 为了确定本发明化合物对蛋白质MetAP1的选择性,进行了对分离酶的酶测试。在大肠杆菌中制备MetAP1重组体蛋白质。

[1180] 基于与MetAP2测试相同的原理进行MetAP1酶测试。

[1181] MetAP1的活性与释放的对硝基苯胺的量成比例,其可以通过在405nm的吸光度测量。

[1182] 本发明化合物在10 $\mu$ M没有显示出活性。

[1183] 成纤维细胞生长因子2 (FGF-2) 诱发的HUVEC细胞体外增殖测试

[1184] 已经证明,血管生成抑制剂烟曲霉素能够选择性抑制内皮细胞的增殖(Wang J.等人,J.cell.bioch.2000,77卷,465-473)。因此,对在MetAP2酶测试中显示出良好活性的本发明化合物进行由FGF-2诱发的HUVEC细胞体外增殖测试。

[1185] 以每孔5000个细胞的比例在96孔板(Biocoat collagen I cellware,Becton Dickinson 354650)中在含有2%FCS(胎儿小牛血清)和10 $\mu$ g/ml hEGF(人表皮生长因子)的200 $\mu$ l EBM培养基(Clonetics C3121)中接种人静脉内皮细胞HUVEC(promocell,C-12200),然后在37 $^{\circ}$ C在CO<sub>2</sub>存在下培养24小时。然后吸出培养基,用补充有0.5%FCS、2mM谷氨酰胺、2mM丙酮酸钠1 $\times$ (Invitrogen,11360-039)和NEAA(非必需氨基酸)1 $\times$ (Invitrogen,11140-035)的200 $\mu$ l脱离培养基RPMI1640(Invitrogen,31872-025)代替。然后以1ng/ml的比例使所述细胞与本发明化合物和FGF-2接触(R&D System,133-FB-025)。培养48小时后,吸出培养基并用先前提及的脱离培养基RPMI1640代替。然后进行第二次刺激。将细胞再次在37 $^{\circ}$ C在CO<sub>2</sub>存在下培养。培养72小时后,再次吸出培养基并历时10分钟加入100 $\mu$ l Cell Titer-GLO<sup>TM</sup> Luminescent Cell Viability Assay(Promega,G7571)。使用光度计测量的细胞内存在的ATP的量与对应于细胞增殖的每孔细胞数成比例。

[1186] 本发明化合物的IC<sub>50</sub>值通常低于900nM,更具体地在150-900nM之间,且更具体地在100-350nM之间,例如就下列化合物所示:

[1187]

化合物编号	HUVEC 增殖 IC <sub>50</sub> (M)
1	220nM
2	480nM
3	660nM
6	340nM
7	695nM
19	415nM
67	335nM
68	440nM
69	130nM
72	480nM
74	180nM
75	125nM

	76	305nM
	77	235nM
	79	510nM
	83	370nM
	86	939nM
	88	210nM
	89	840nM
	110	746nM
	111	205nM
	168	435nM
	169	900nM
	170	430nM
	171	440nM
	172	485nM
[1188]	176	435nM
	177	725nM
	186	360nM
	193	870nM
	196	270nM
	199	450nM
	209	565nM
	225	789nM
	232	505nM
	248	705nM
	251	100nM
	257	860nM
	258	630nM
	266	780nM
	273	870nM

[1189] 由此可见,本发明化合物对MetAP2具有抑制活性。

[1190] 本发明化合物因此可用于制备药物,特别是用于预防或治疗任何其中涉及MetAP2的病症更具体地如下所述的那些的药物。

[1191] 本发明化合物也可用于预防或治疗任何其中涉及MetAP2的病症更具体地如下所述的那些。

[1192] 因此,根据另一方面,本发明的目标是包含式(I)的化合物或其与药用酸的加成盐或可替换地式(I)的化合物的水合物的药物。

[1193] 因此,本发明化合物可在人类或动物中用于治疗或预防肺和肝纤维化。

[1194] 本发明化合物还可以用于治疗或预防涉及血管生成再活化的病症,诸如糖尿病性视网膜病,与年龄相关的黄斑变性(ARMD)和牛皮癣。

[1195] 本发明化合物还可以用于治疗或预防具有很大程度的血管化作用的任何癌症,诸如肺癌、乳腺癌、前列腺癌、食道癌、胰腺癌、肝癌、结肠癌或肾癌,或诱发病灶转移的任何癌症,诸如结肠癌、乳腺癌、肝癌和胃癌以及黑素瘤。这些化合物可以在单一疗法或与放射疗法或化学疗法联用中使用。

[1196] 本发明化合物还可以单独或与化学疗法联用以用于抗肿瘤治疗,或用于治疗或预

防实体瘤,诸如胰腺肿瘤、乳腺肿瘤、前列腺肿瘤、结肠肿瘤或肾肿瘤,成神经细胞瘤以及卡波西肉瘤。

[1197] 本发明化合物还可以用于治疗或预防肝癌、胆管癌、以及恶性间皮细胞瘤、胰腺癌、血管瘤、子宫内膜异位、关节炎且更具体的是类风湿性关节炎、自身免疫性疾病、肥胖症和微孢子虫病。

[1198] 根据另一方面,本发明涉及包含作为有效成分的本发明化合物的药物组合物。这些药物组合物包含有效剂量的至少一种本发明化合物,或所述化合物的药用盐,以及至少一种药用赋形剂。

[1199] 所述赋形剂可根据药物形式和预期的给药方式由本领域技术人员已知的常规赋形剂中进行选择。

[1200] 在用于口服、舌下、皮下、肌内、静脉内、表面(topical)、局部、气管内、鼻内、经皮或直肠给药的本发明的药物组合物中,可以将上述式(I)的有效成分或其盐以作为与标准药物赋形剂的混合物的单位给药形式对人类和动物进行给药以用于预防或治疗上述病症或疾病。

[1201] 合适的单位给药形式包括口服途径形式,诸如片剂、软明胶胶囊或硬明胶胶囊、粉末剂、颗粒剂和口服溶液剂或混悬剂,舌下、口腔含服、气管内、眼内、鼻内或吸入给药形式,表面、肠胃外诸如经皮、皮下、肌内或静脉内给药形式,直肠给药形式,以及植入剂。对于表面给药的应用,本发明化合物可使用在乳膏、凝胶、软膏或洗剂中。

[1202] 作为实例,本发明化合物的片剂形式的单位给药形式可包含以下成分:

本发明化合物	50.0mg
甘露醇	223.75mg
交联羧甲基纤维素钠	6.0mg
[1203] 玉米淀粉	15.0mg
羟丙基甲基纤维素	2.25mg
硬脂酸镁	3.0mg

[1204] 每日给药的有效成分的剂量可在一次或多次摄入中达到0.01-100mg/kg且优选地0.02-50mg/kg。通常,本发明化合物的每日剂量是能够产生治疗效果的化合物的最低有效剂量。

[1205] 也包括其中更高剂量或更低剂量均适用的特殊病例;该剂量不背离本发明的范围。根据常规实践,适于每个患者的剂量由医师根据给药方式和所述患者的体重和反应来确定。

[1206] 根据另一方面,本发明也涉及用于治疗上面指出的病状的方法,该方法包括给予患者有效剂量的本发明的化合物或其药用盐。