



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101742908 A

(43) 申请公布日 2010.06.16

(21) 申请号 200880024823.0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.06.06

A01N 43/42(2006.01)

A61K 31/47(2006.01)

(30) 优先权数据

60/943,005 2007.06.08 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.01.15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/066201 2008.06.06

(87) PCT申请的公布数据

W02008/154438 EN 2008.12.18

(71) 申请人 海利空医疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 艾伦·P·卡普兰 瓦沙·古普塔

扬·W·F·瓦斯利

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 阴亮

权利要求书 16 页 说明书 91 页

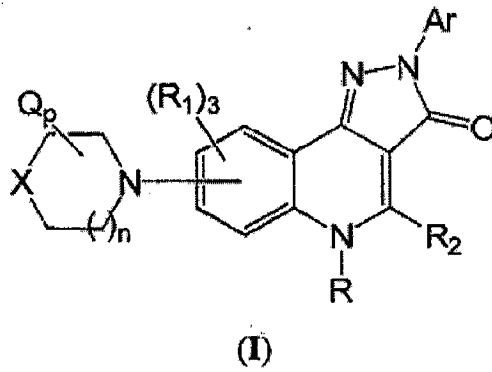
(54) 发明名称

治疗用吡唑并喹啉衍生物

(57) 摘要

本发明提供新颖的通式 (I) 系列化合物,以及使用该通式 (I) 系列化合物与 GABA_A受体的苯并二氮杂卓位点结合并调节 GABA_A的方法,以及通式 (I) 化合物在制造用于治疗 GABA_A受体相关性病症的药物中的用途。本发明还提供在动物中调节一种或多种 GABA_A亚型的方法,其包括向动物给予有效量的通式 (I) 化合物。

1. 通式 (I) 化合物或其互变异构体或它们的药物可接受的盐：



其中

R 是氢或氧化物；

每一 R_1 选自氢、羟基、卤素、氰基、 $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基和被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

R_2 选自氢、羟基、卤素、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基和被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

每一 R_a 和 R_b 独立地为氢、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基芳基、 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基 $\text{OC}(\text{O})-$ 或芳基 $\text{C}(\text{O})-$ ，或者 R_a 与 R_b 一起形成被一个或多个 R_d 任选取代的杂环基；其中所述杂环基任选地包含一个或多个选自 O(氧)、S(硫) 和 NR_c 的基团；

每一 R_c 独立地为氢、($\text{C}_2\text{-C}_6$) 烯基、($\text{C}_2\text{-C}_6$) 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 芳基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳基 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基 $\text{C}(\text{O})-$ 、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基或被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

每一 R_d 独立地选自氢、卤素、氧代、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、芳基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基和被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

每一 R_e 和 R_f 独立地选自氢、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基芳基、芳基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基 $\text{C}(\text{O})-$ 、芳基 $\text{OC}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

R_g 是氢、芳基、杂芳基、杂环或被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基；

Ar 是被一个或多个 M 任选取代的芳基或被一个或多个 M 任选取代的杂芳基；

每一 Q 独立地为氢、卤素、氧代、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基、被一个或多个 R_d 任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被一个或多个 R_d 任选取代的羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被一个或多个 R_d 任选取代的芳基或被一个或多个 R_d 任选取代的芳基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基；

每一 M 独立地为氢、卤素、 CF_3 、 CF_2H 、羟基、氰基、硝基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、

(C₁-C₆) 烷氧基、-NR_aR_b、芳基、杂芳基或杂环；

每一 X 独立地为 NL、氧、C(Q)₂ 或 S(O)_z；

每一 L 独立地为氢、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)O 芳基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳基 O(C₁-C₆) 烷基、-CONR_eR_f、-S(O)_z(C₁-C₆) 烷基、-S(O)_z 芳基、-C(O)(C₁-C₆) 烷基、芳基 C(O)-、-C(O)NR_g(C₁-C₆) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 (C₁-C₆) 烷基或被高至 5 个氟任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基；

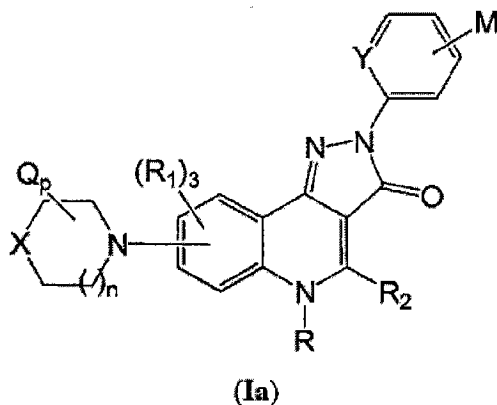
p 是选自 0、1、2 和 3 的整数，

z 是选自 0、1 和 2 的整数；并且

n 是选自 0、1 和 2 的整数。

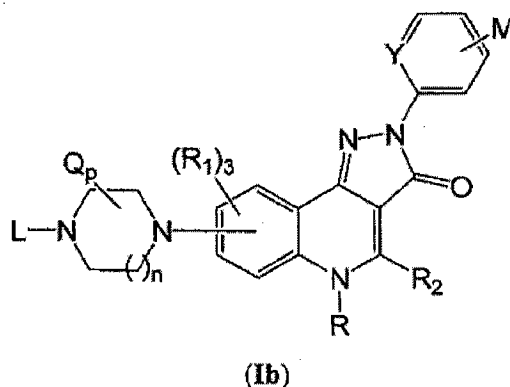
2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 Ar 是选自噻吩基和吡啶基的杂芳基，其各自被一个或多个 M 任选取代。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其具有通式 Ia，或其互变异构体或它们的药物可接受的盐：



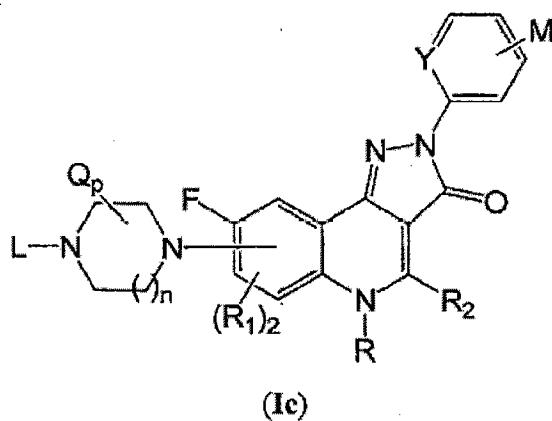
其中 Y 是 CM 或 N。

4. 如权利要求 3 所述的化合物，其具有通式 Ib，或其互变异构体或它们的药物可接受的盐：



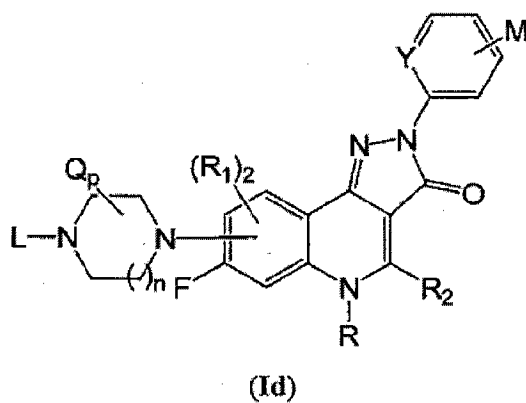
其中 Y 是 CM 或 N。

5. 如权利要求 4 所述的化合物，其具有通式 Ic，或其互变异构体或它们的药物可接受的盐：



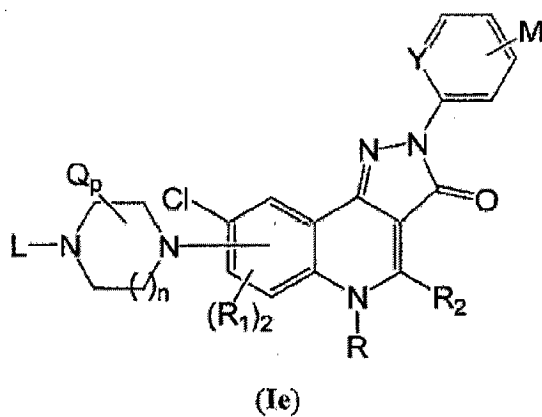
其中 Y 是 CM 或 N。

6. 如权利要求 4 所述的化合物, 其具有通式 Id, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



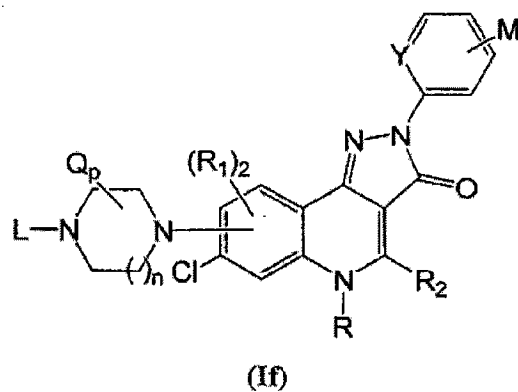
其中 Y 是 CM 或 N。

7. 如权利要求 4 所述的化合物, 其具有通式 Ie, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



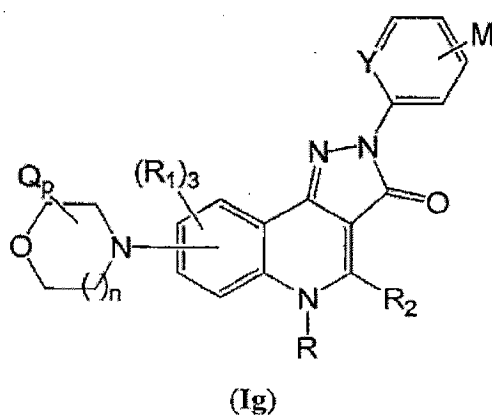
其中 Y 是 CM 或 N。

8. 如权利要求 4 所述的化合物, 其具有通式 If, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



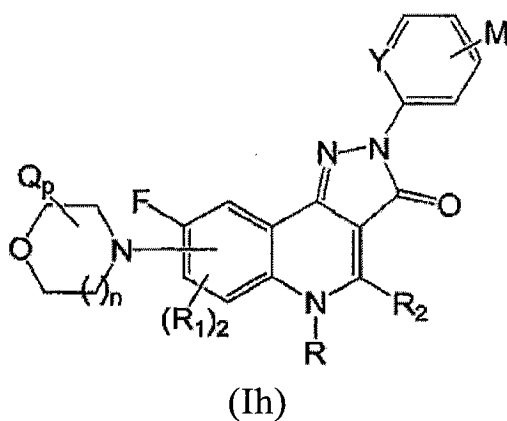
其中 Y 是 CM 或 N。

9. 如权利要求 3 所述的化合物, 其具有通式 Ig, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



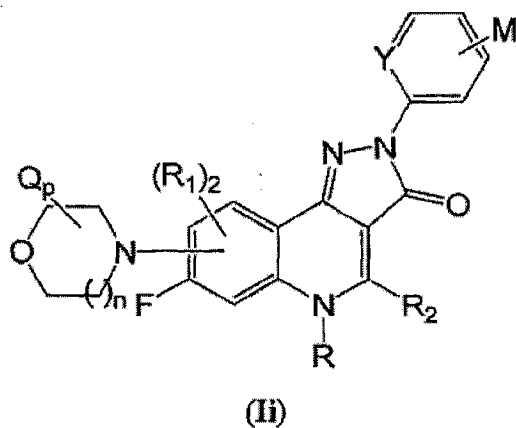
其中 Y 是 CM 或 N。

10. 如权利要求 9 所述的化合物, 其具有通式 Ih, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



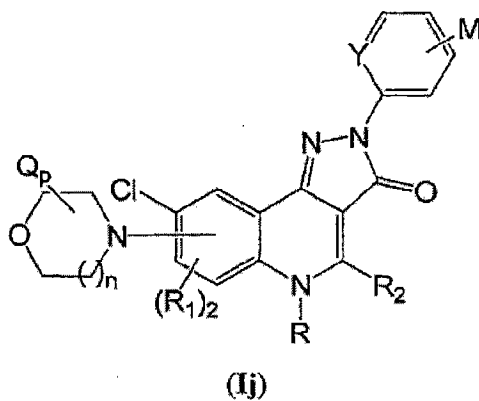
其中 Y 是 CM 或 N。

11. 如权利要求 9 所述的化合物, 其具有通式 Ii, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



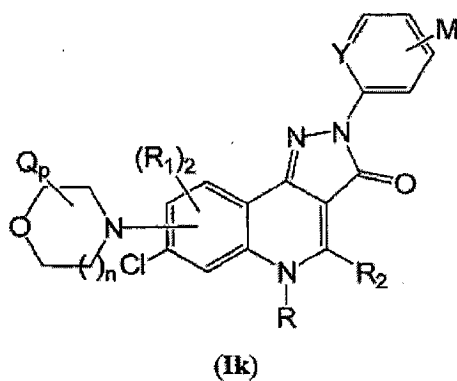
其中 Y 是 CM 或 N。

12. 如权利要求 9 所述的化合物, 其具有通式 Ij, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



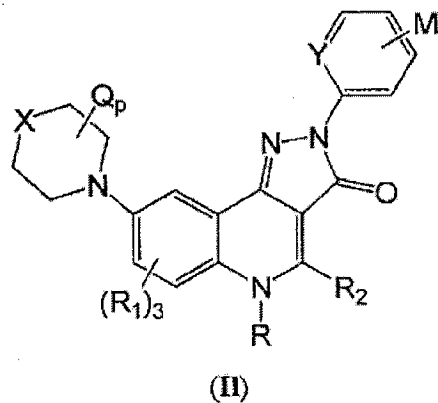
其中 Y 是 CM 或 N。

13. 如权利要求 9 所述的化合物, 其具有通式 Ik, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



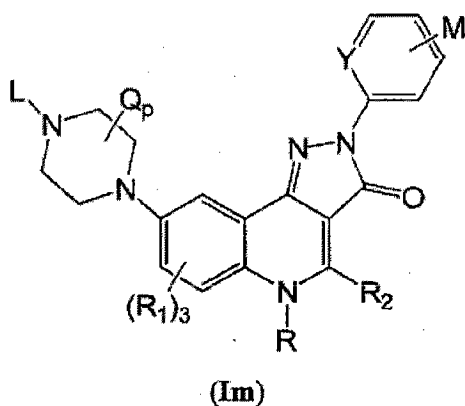
其中 Y 是 CM 或 N。

14. 如权利要求 3 所述的化合物, 其具有通式 II, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



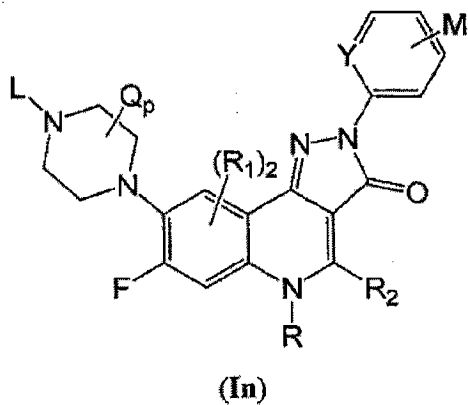
其中 Y 是 CM 或 N。

15. 如权利要求 14 所述的化合物, 其具有通式 Im, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



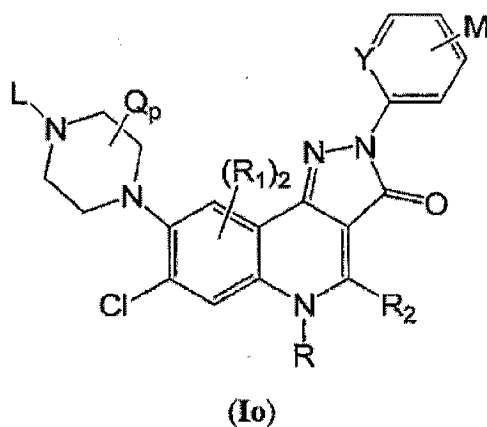
其中 Y 是 CM 或 N。

16. 如权利要求 14 所述的化合物, 其具有通式 In, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



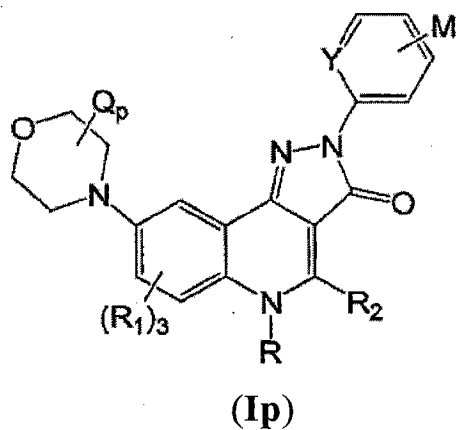
其中 Y 是 CM 或 N。

17. 如权利要求 14 所述的化合物, 其具有通式 Io, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



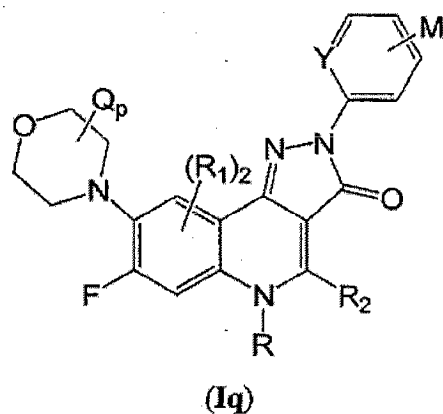
其中 Y 是 CM 或 N。

18. 如权利要求 14 所述的化合物, 其具有通式 Ip, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



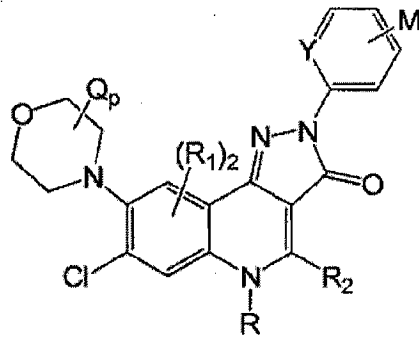
其中 Y 是 CM 或 N。

19. 如权利要求 18 所述的化合物, 其具有通式 Iq, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



其中 Y 是 CM 或 N。

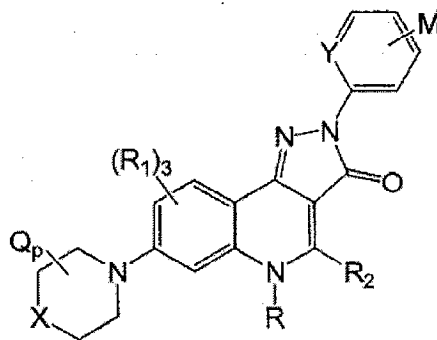
20. 如权利要求 18 所述的化合物, 其具有通式 Ir, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Ir)

其中 Y 是 CM 或 N。

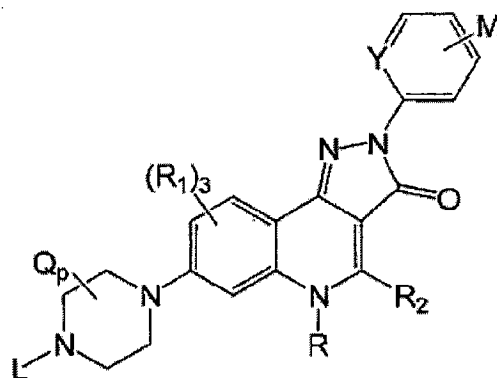
21. 如权利要求 3 所述的化合物, 其具有通式 Is, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Is)

其中 Y 是 CM 或 N。

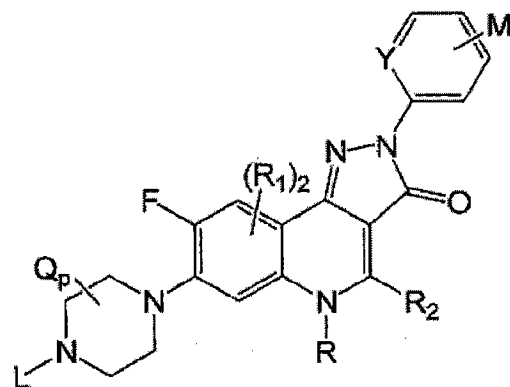
22. 如权利要求 21 所述的化合物, 其具有通式 It, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(It)

其中 Y 是 CM 或 N。

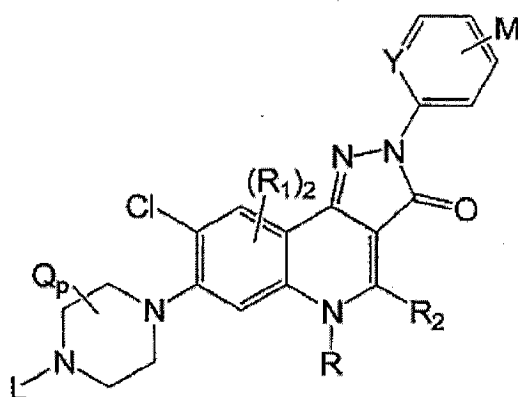
23. 如权利要求 21 所述的化合物, 其具有通式 Iu, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iu)

其中 Y 是 CM 或 N。

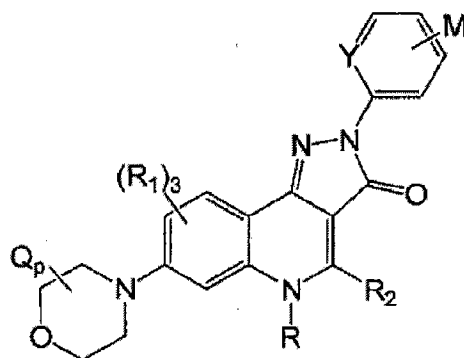
24. 如权利要求 21 所述的化合物,其具有通式 Iv,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iv)

其中 Y 是 CM 或 N。

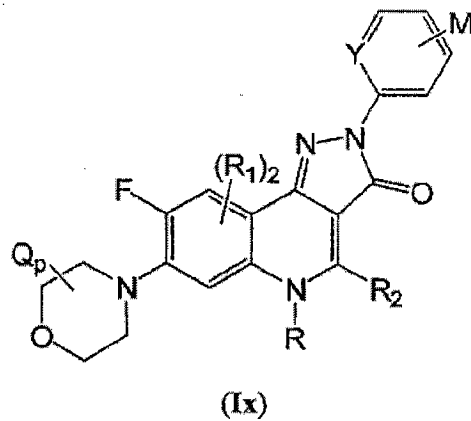
25. 如权利要求 21 所述的化合物,其具有通式 Iw,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iw)

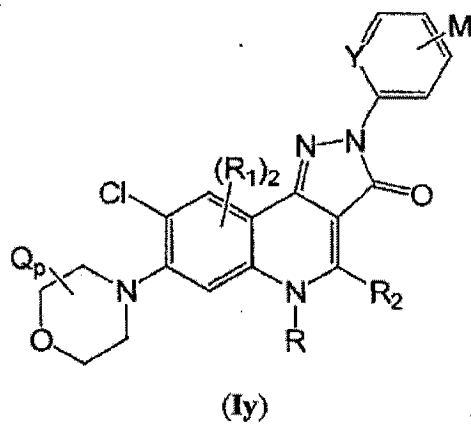
其中 Y 是 CM 或 N。

26. 如权利要求 25 所述的化合物,其具有通式 Ix,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



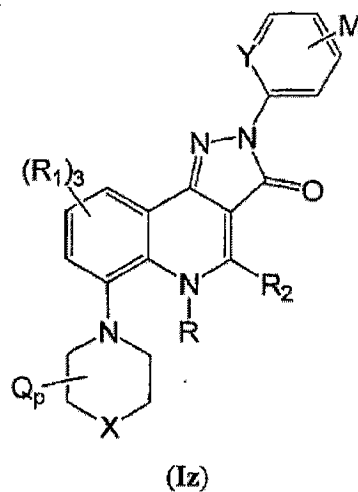
其中 Y 是 CM 或 N。

27. 如权利要求 25 所述的化合物,其具有通式 Iy,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



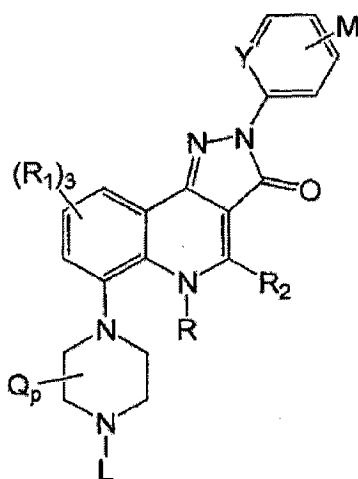
其中 Y 是 CM 或 N。

28. 如权利要求 3 所述的化合物,其具有通式 Iz,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



其中 Y 是 CM 或 N。

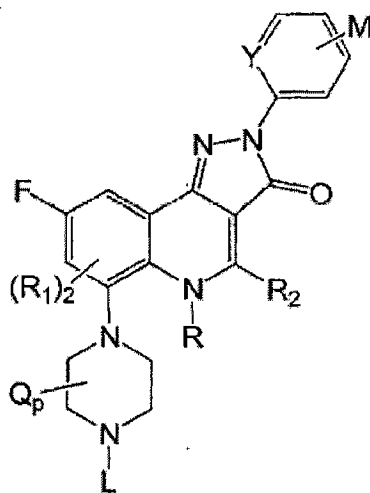
29. 如权利要求 28 所述的化合物,其具有通式 Iaa,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iaa)

其中 Y 是 CM 或 N。

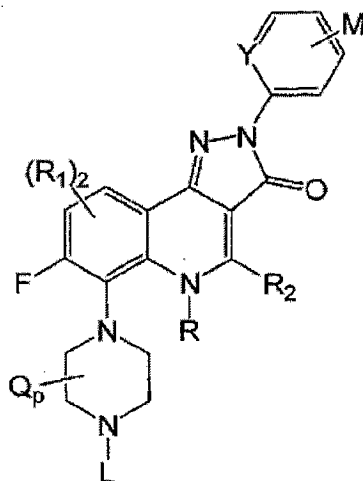
30. 如权利要求 29 所述的化合物, 其具有通式 Iab, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iab)

其中 Y 是 CM 或 N。

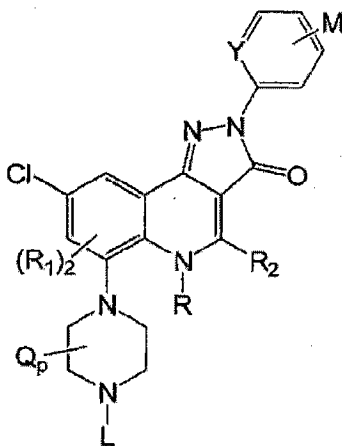
31. 如权利要求 29 所述的化合物, 其具有通式 Iac, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iac)

其中 Y 是 CM 或 N。

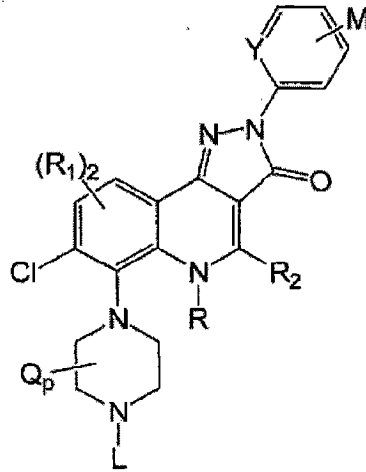
32. 如权利要求 29 所述的化合物, 其具有通式 Iad, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iad)

其中 Y 是 CM 或 N。

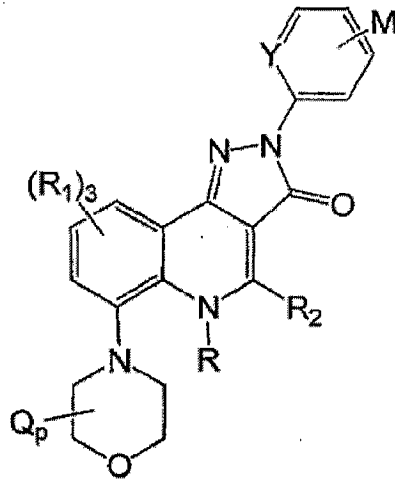
33. 如权利要求 29 所述的化合物, 其具有通式 Iae, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iae)

其中 Y 是 CM 或 N。

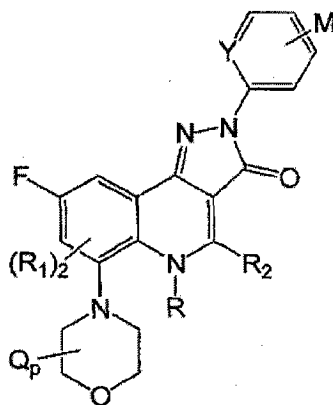
34. 如权利要求 28 所述的化合物, 其具有通式 Iaf, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iaf)

其中 Y 是 CM 或 N。

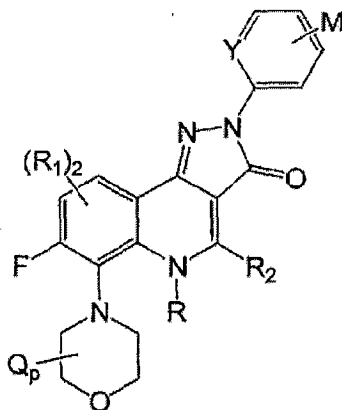
35. 如权利要求 34 所述的化合物, 其具有通式 Iag, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iag)

其中 Y 是 CM 或 N。

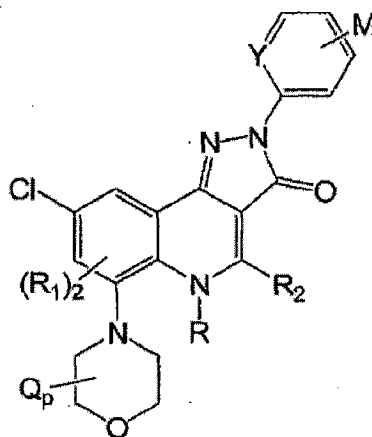
36. 如权利要求 34 所述的化合物, 其具有通式 Iah, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iah)

其中 Y 是 CM 或 N。

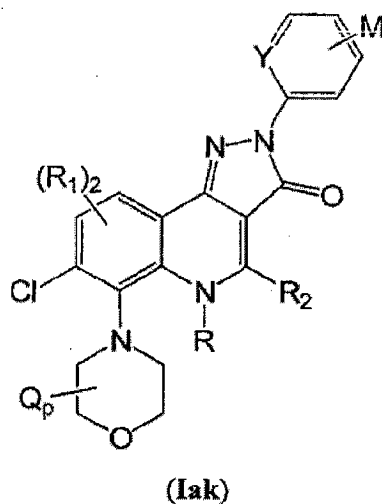
37. 如权利要求 34 所述的化合物, 其具有通式 Iaj, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



(Iaj)

其中 Y 是 CM 或 N。

38. 如权利要求 34 所述的化合物, 其具有通式 Iak, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:



其中 Y 是 CM 或 N。

39. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有选自说明书中所述表 1 中化合物的结构式,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐。

40. 药物组合物,其包含:

- a) 权利要求 1-39 中任一权利要求所述的化合物;以及
- b) 药物可接受的载体。

41. 在动物中调节一种或多种 GABA_A 亚型的方法,其包括向所述动物给予有效量的权利要求 1 所述的化合物或权利要求 40 所述的组合物。

42. 如权利要求 41 所述的方法,其中所述调节为负性的。

43. 如权利要求 41 所述的方法,其中所述调节为正性的。

44. 如权利要求 41 所述的方法,其中所述 GABA_A 亚型是 GABA_A α 5。

45. 如权利要求 44 所述的方法,其中所述调节为负性的。

46. 如权利要求 44 所述的方法,其中所述调节为正性的。

47. 治疗动物认知功能障碍的方法,其包括在治疗所述认知功能障碍的条件下向所述动物给予有效量的权利要求 1 所述的化合物或权利要求 40 所述的组合物。

48. 如权利要求 47 所述的方法,其中所述动物中的一种或多种 GABA_A 亚型被负性调节。

49. 如权利要求 48 所述的方法,其中所述 GABA_A 亚型是 GABA_A α 5。

50. 如权利要求 47 所述的方法,其中所述动物是哺乳动物。

51. 如权利要求 47 所述的方法,其中所述动物是老龄动物。

52. 如权利要求 47 所述的方法,其中所述认知功能障碍是阿尔茨海默病、痴呆或另一神经退行性疾病。

53. 治疗动物精神病症的方法,其包括在治疗所述精神病症的条件下向所述动物给予有效量的权利要求 1 所述的化合物或权利要求 40 所述的组合物。

54. 如权利要求 53 所述的方法,其中所述精神病症是焦虑症、睡眠障碍、抑郁或精神分裂症。

55. 增加动物认知功能的方法,其包括在增加记忆的条件下向所述动物给予有效量的权利要求 1 所述的化合物或权利要求 40 所述的组合物。

56. 如权利要求 55 所述的方法,其中所述动物是健康动物。

57. 如权利要求 55 所述的方法,其中所述记忆是长期记忆。
58. 如权利要求 55 所述的方法,其中所述记忆是短期记忆。
59. 权利要求 1 所述的化合物或权利要求 40 所述的组合物在制造用于在动物中调节一种或多种 GABA_A 亚型的药物中的用途。
60. 如权利要求 59 所述的用途,其中所述 GABA_A 亚型是 GABA_A α 5。
61. 如权利要求 59 所述的用途,其中所述调节为负性的。
62. 如权利要求 59 所述的用途,其中所述调节为正性的。
63. 如权利要求 60 所述的方法,其中所述化合物负性调节 GABA_A α 5 亚型。
64. 权利要求 1 所述的化合物或权利要求 40 所述的组合物在制造用于治疗动物认知功能障碍的药物中的用途。
65. 权利要求 1 所述的化合物或权利要求 40 所述的组合物在制造用于治疗动物精神病症的药物中的用途。
66. 如权利要求 65 所述的用途,其中所述精神病症是焦虑症、睡眠障碍、抑郁或精神分裂症。
67. 权利要求 1 所述的化合物或权利要求 40 所述的组合物在制造用于在动物中治疗通过调节除 α 5 之外的其它 GABA_A α 亚基而改善的病症的药物中的用途。
68. 如权利要求 67 所述的用途,其中所述调节为正性的。
69. 如权利要求 67 所述的用途,其中所述调节为负性的。
70. 权利要求 1 所述的化合物或权利要求 40 所述的组合物在制造用于在增加记忆的条件下增加动物认知功能的药物中的用途。
71. 如权利要求 70 所述的用途,其中所述动物是健康动物。
72. 如权利要求 70 所述的用途,其中所述记忆是长期记忆。
73. 如权利要求 70 所述的用途,其中所述记忆是短期记忆。
74. 权利要求 1 所述的化合物或权利要求 40 所述的组合物在制造用于增加动物认知功能的药物中的用途,其中所述动物中的 GABA_A α 5 亚型被负性调节。

治疗用吡唑并喹啉衍生物

[0001] 相关申请

[0002] 根据 35 U. S. C. § 119(e), 本申请要求于 2007 年 6 月 8 日提交的第 60/943, 005 号美国临时申请的权益, 其以引用的方式整体并入本文。

[0003] 发明背景

发明领域

[0004] 本发明涉及新颖的吡唑并喹啉衍生物作为预期用于增强认知的治疗的 GABA_A α 5 的调节剂的用途。

[0005] 相关技术说明

[0006] 抑制性神经递质 γ-氨基丁酸 (GABA) 用作两种不同类型受体 GABA_A 和 GABA_B 的配体。GABA_A 类是配体门控离子通道, 而 GABA_B 是典型的七次跨膜 G 蛋白偶联受体。GABA_A 受体包含多个亚基, 包括 α、β、γ 和 δ。迄今为止, GABA_A 受体的各个亚基的克隆已经证实存在六个 α 亚基、三个 β 亚基、三个 γ 亚基和一个 δ 亚基。受体的整体结构是具有至少一个 α 亚基、一个 β 亚基和一个 γ 亚基的最低亚基需求的五聚体。

[0007] 由于上述的亚基多样性, 包含 GABA_A 受体的亚基有超过 10, 000 种可能的组合, 虽然其并非全部存在于自然界中。已经被确认为具有生物学相关性的具体组合 (及它们在大鼠脑中的相对丰度) 包括 α 1 β 2 γ 2 (43%)、α 2 β 2/3 γ 2 (18%)、α 3 β γ 2/3 (17%)、α 2 β γ 1 (8%)、α 5 β 3 γ 2/3 (4%)、α 6 β γ 2 (2%)、α 6 β δ (2%) 和 α 4 β δ (3%) (Barnard, E. A., et al. (1998) Pharmacol. Rev. 50 :291-313, 其整体并入本文)。

[0008] 在 GABA_A 受体上存在调节受体活性的多个不同的小分子结合位点, 包括用于苯并二氮杂卓、类固醇、巴比妥酸盐、乙醇和惊厥剂 (例如木防己苦毒素) 的位点。GABA 结合位点位于 α/β 界面。在识别与位于 α/γ 界面的苯并二氮杂卓结合位点 (BZ- 位点) 结合的化合物方面已经进行了极大量的药物研究。GABA 的结合主要通过药物与 BZ- 位点的结合进行调节, 这能够引起多种不同药理学响应。诸如 GABA_A 功能激动剂地西洋和唑吡坦 (zolpidem) 等的药物已经显示出作为抗焦虑剂的历史性成功 (Muller, W. E. (1988) Drugs of Today 24 :649-663, 其整体并入本文)。更近期的研究已经表明, 这些药物的镇静和催眠效果主要是由于与包含 α 1 亚基的受体的相互作用, 因此已经将大量努力集中于寻找对 α 2 β 2 γ 2 和 α 3 β γ 2 具有与对 α 1 β γ 2 相比的优先活性以维持抗焦虑活性但降低镇静副作用的药物 (Rudolph, U. F., et al. (1999) Nature 401 :796-800, 其整体并入本文; Löw, K. F., et al. (2000) Science 290 :131-134, 其整体并入本文; McKernan, R. M., et al. (2000) Nat. Neurosci. 3 :587-592, 其整体并入本文)。

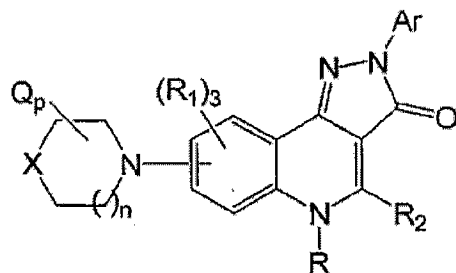
[0009] α 5- 亚基主要在海马的对记忆和空间巡航起作用的部分脑中发现。因此, 已经将大量研究集中于确定含 α 5 的 GABA 功能与认知之间的联系。来自多个实验室的结果已经表明, α 5 β γ 2/3 GABA_A 受体的选择性反向激动能够在多种动物模型中显示出显著改善记忆功能。在专利和科技文献中反向激动剂的实例越来越多 (Yokoyama, N., et al. (1982) J. Med. Chem. 25 :337-339, 其整体并入本文; Takada, S., et al (1988) JMed.

Chem. 31 :1738-1745,其整体并入本文 ;Atack, J. R., et al. (2006)European Journal of Pharmacology 548 :77-82,其整体并入本文)。认知增强剂的优选特征是显示 $\alpha 5$ 负性调节,但较少调节 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 或 $\alpha 3$ 以使诸如惊厥或镇静的副作用最小化。至今还没有 $\alpha 5$ 选择性 GABA_A 负性调节剂上市,只有少数已经进入人临床试验研究。

[0010] 发明概述

[0011] 本文提供了新颖的通式 I 系列化合物,以及使用该通式 I 系列化合物与 GABA_A 受体的苯并二氮杂卓位点结合并负性调节 GABA_A 的 $\alpha 5$ 亚型的方法。通式 I 的一般结构如下所示:

[0012]



(I)

[0013] 通式 I 化合物包括化学结构的所有可能的互变异构体及其混合物。

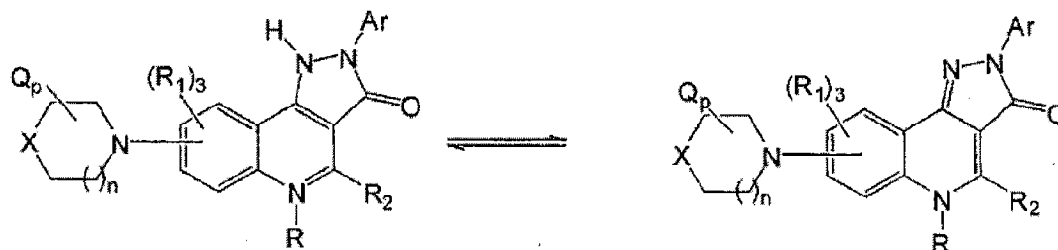
[0014] 本发明的实施方案、方面和变化

[0015] 在以下结构中当通式被描述为两互变异构结构的混合物时,公认的是左侧结构中
与右侧结构中的“R”的定义能够不同。例如,在通式 (I) 化合物中,在左侧结构中“R”的定义能够为不存在,在右侧结构中“R”的定义能够为氢。以互变异构结构所表示的化合物能够以所有可能的互变异构形式及其混合物存在。此外,化合物不必须以两种所画互变异构形式存在。能够以任一所画结构表示的化合物无论是平衡还是未平衡都落在本发明的范围内。

[0016] 公认的是可为某些通式画出两互变异构形式。为简单起见,在某些地方(包括权利要求),仅画出指定通式的右侧互变异构形式,这并不排除其它互变异构形式。在仅画出通式的一种互变异构形式的地方,也预计其它互变异构形式。

[0017] 本发明的一实施方案提供通式 (I) 化合物或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

[0018]



(I)

[0019] 其中

[0020] R 为不存在、氢或氧化物;

[0021] 每一 R_1 选自氢、羟基、卤素、氰基、 $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基和被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

[0022] R_2 选自氢、羟基、卤素、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基和被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

[0023] 每一 R_a 和 R_b 独立地为氢、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基芳基、 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基 $\text{O}(\text{C}(\text{O})-$ 或芳基 $\text{C}(\text{O})-$ ，或者 R_a 与 R_b 一起形成被一个或多个 R_d 任选取代的杂环基；其中所述杂环基任选地包括一个或多个选自 O (氧)、 S (硫) 和 NR_c 的基团；

[0024] 每一 R_c 独立地为氢、($\text{C}_2\text{-C}_6$) 烯基、($\text{C}_2\text{-C}_6$) 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 芳基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳基 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基 $\text{C}(\text{O})-$ 、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基或被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

[0025] 每一 R_d 独立地选自氢、卤素、氧代、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、芳基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基和被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

[0026] 每一 R_e 和 R_f 独立地选自氢、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基芳基、芳基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基 $\text{C}(\text{O})-$ 、芳基 $\text{O}(\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

[0027] R_g 是氢、芳基、杂芳基、杂环或被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基；

[0028] Ar 是被一个或多个 M 任选取代的芳基或被一个或多个 M 任选取代的杂芳基；

[0029] 每一 Q 独立地为氢、卤素、氧代、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基、被一个或多个 R_d 任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被一个或多个 R_d 任选取代的羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被一个或多个 R_d 任选取代的芳基或被一个或多个 R_d 任选取代的芳基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基；

[0030] 每一 M 独立地为氢、卤素、 CF_3 、 CF_2H 、羟基、氰基、硝基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、芳基、杂芳基或杂环；

[0031] 每一 X 独立地为 NL 、氧、 $\text{C}(\text{Q})_2$ 或 $\text{S}(\text{O})_z$ ；

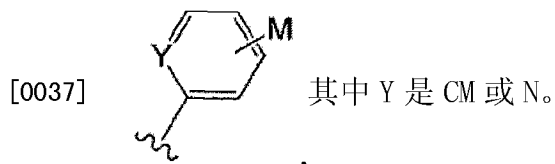
[0032] 每一 L 独立地为氢、($\text{C}_2\text{-C}_6$) 烯基、($\text{C}_2\text{-C}_6$) 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 芳基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳基 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{CONR}_e\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基 $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基或被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

[0033] p 是选自 0、1、2 和 3 的整数，

[0034] z 是选自 0、1 和 2 的整数；并且

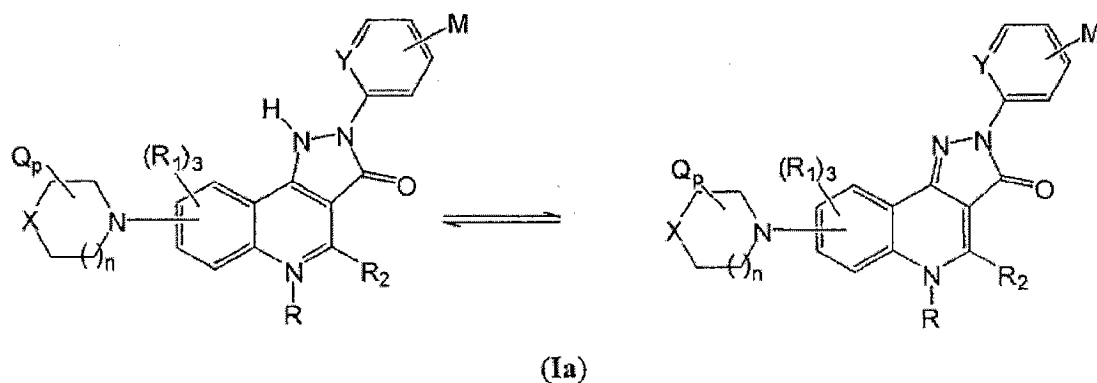
[0035] n 是选自 0、1 和 2 的整数。

[0036] 在某些实施方案中, Ar 能够是:



[0038] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Ia, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

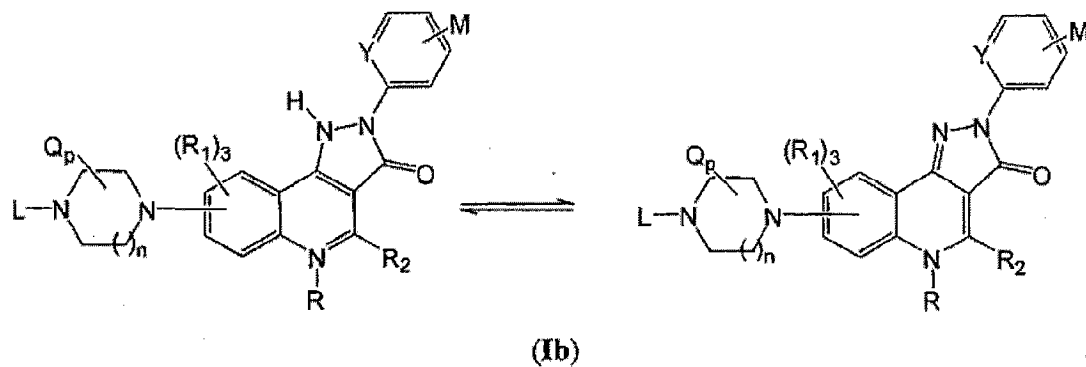
[0039]



[0040] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0041] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Ib, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

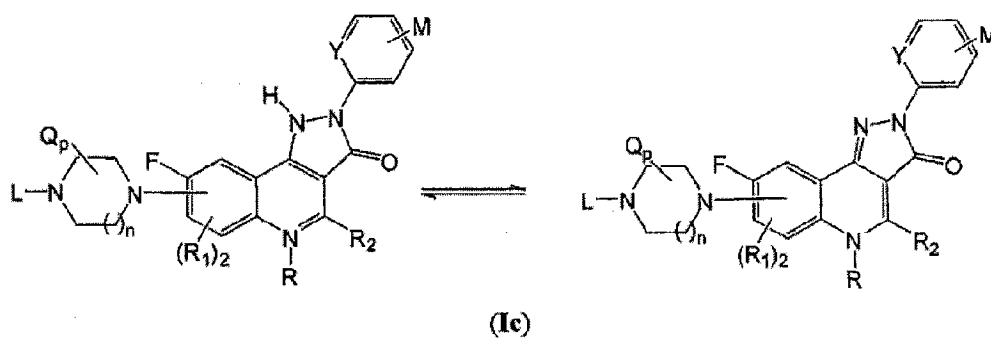
[0042]



[0043] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0044] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Ic, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

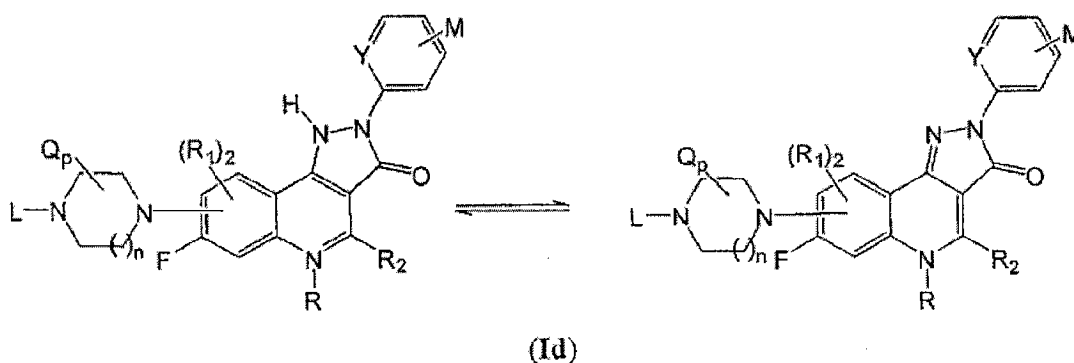
[0045]



[0046] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0047] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Id,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

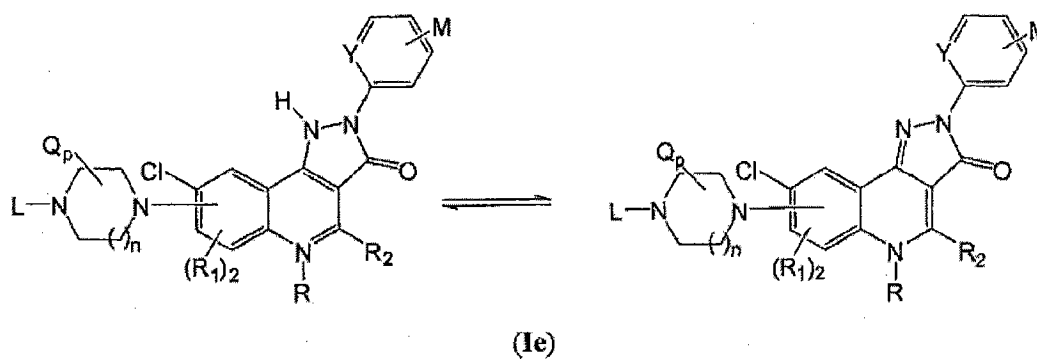
[0048]



[0049] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0050] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Ie,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

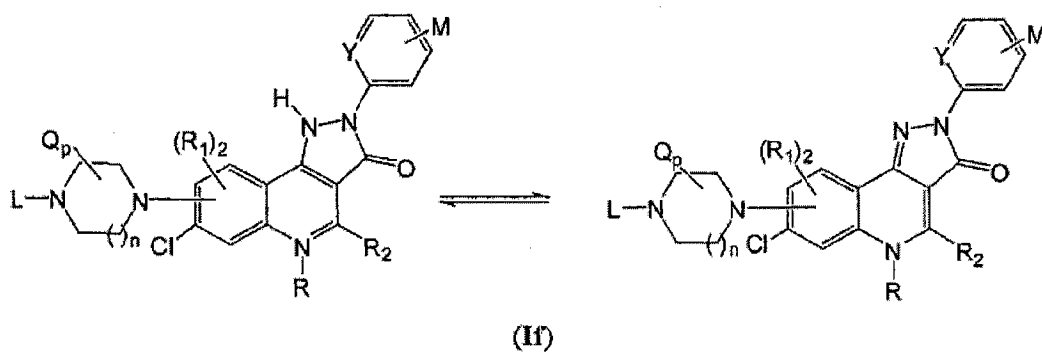
[0051]



[0052] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0053] 在另一实施方案中,化合物具有通式 If,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

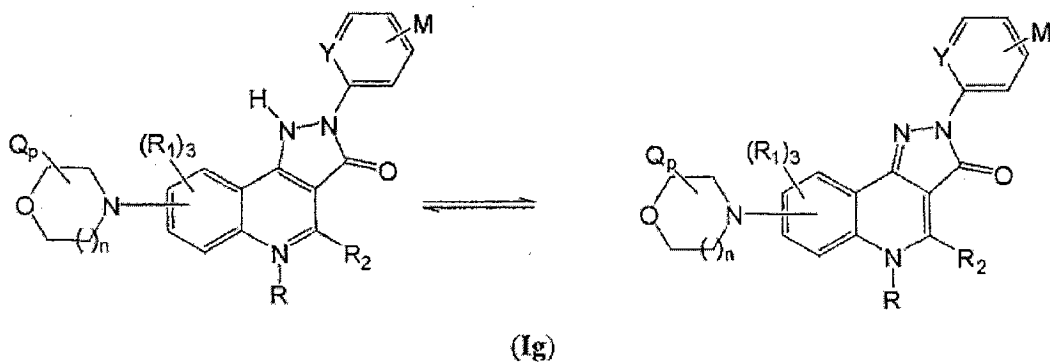
[0054]



[0055] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0056] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Ig,或其互变异构体,或它们的药物可接受的盐:

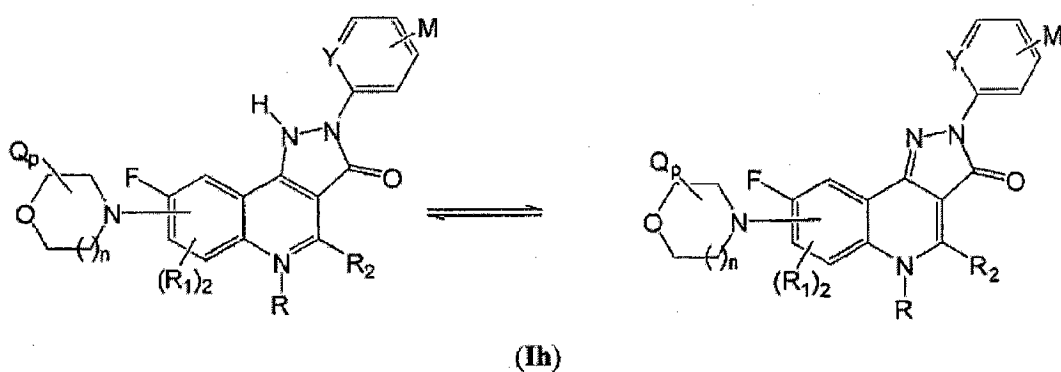
[0057]



[0058] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0059] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Ih,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

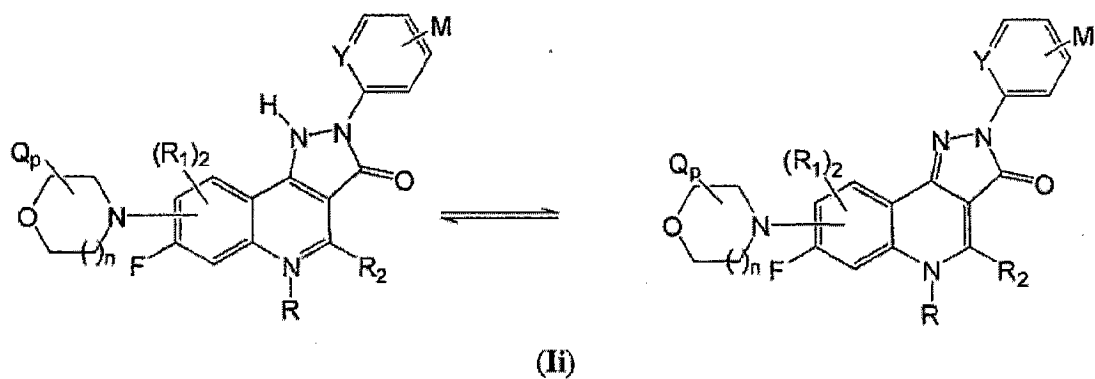
[0060]



[0061] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0062] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Ii,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

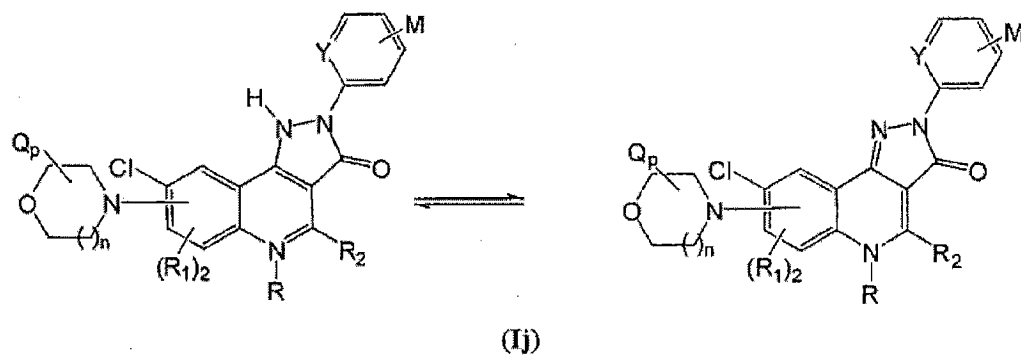
[0063]



[0064] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0065] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Ij,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

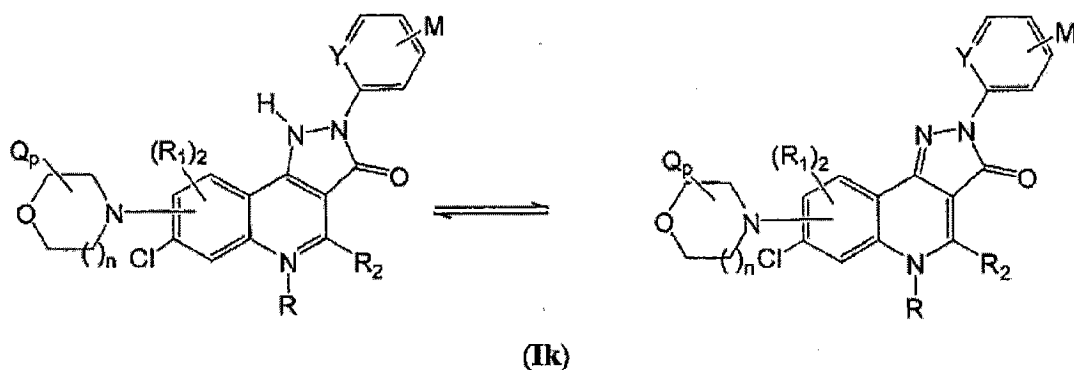
[0066]



[0067] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0068] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Ik,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

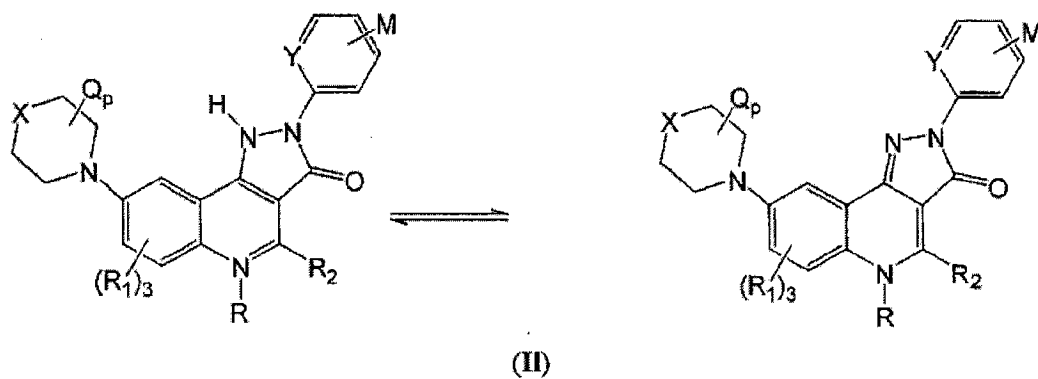
[0069]



[0070] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0071] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Il,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

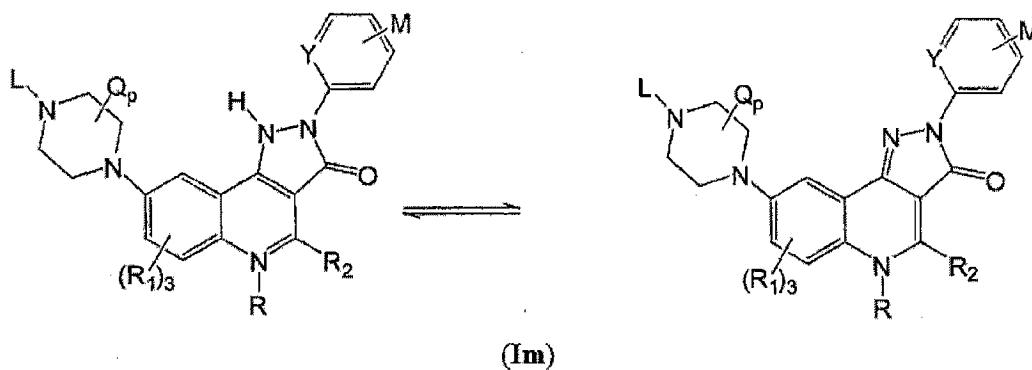
[0072]



[0073] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0074] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Im, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

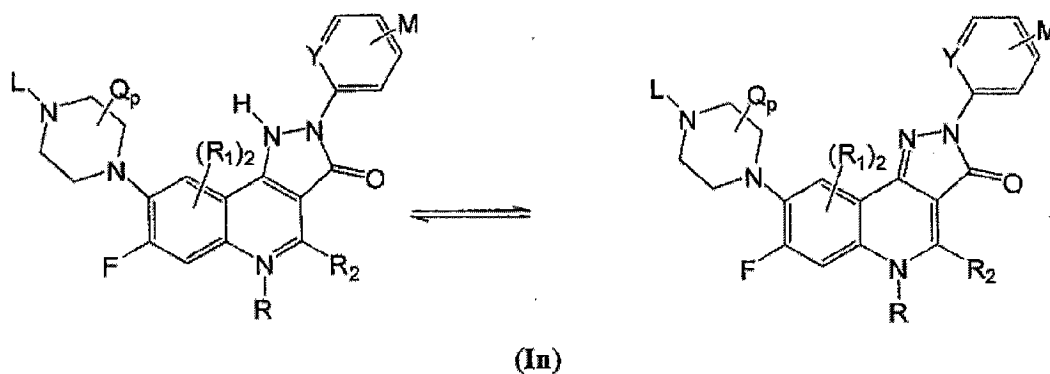
[0075]



[0076] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0077] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 In, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

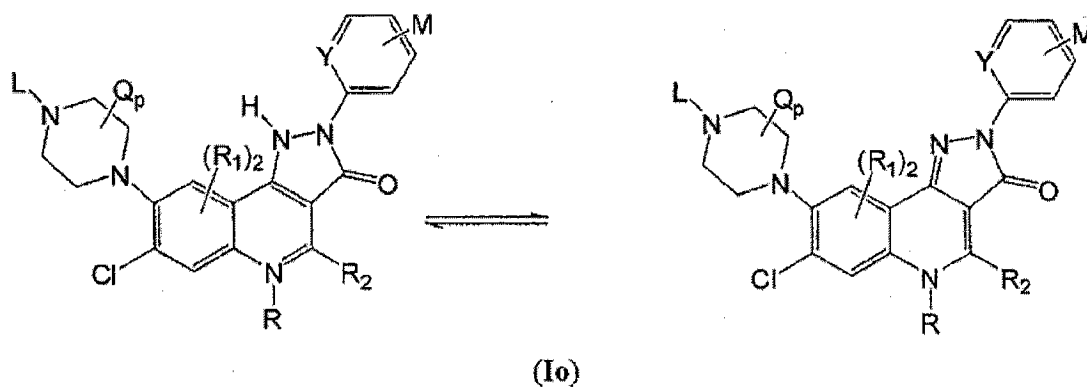
[0078]



[0079] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0080] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Io, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

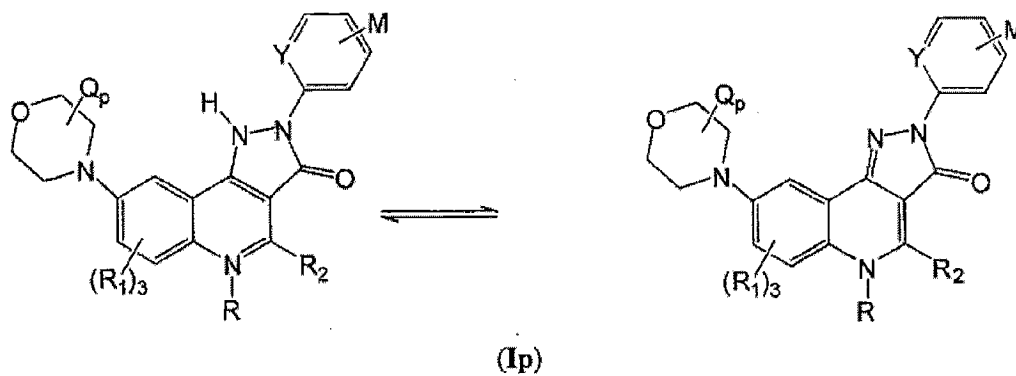
[0081]



[0082] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0083] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Ip, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

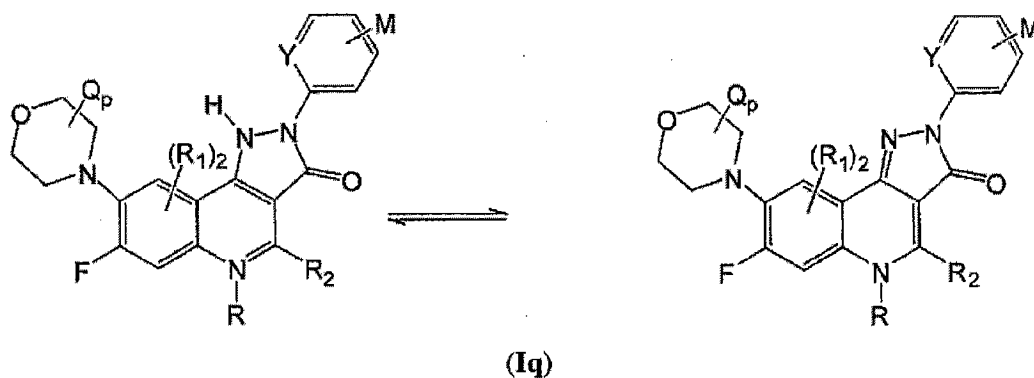
[0084]



[0085] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0086] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Iq, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

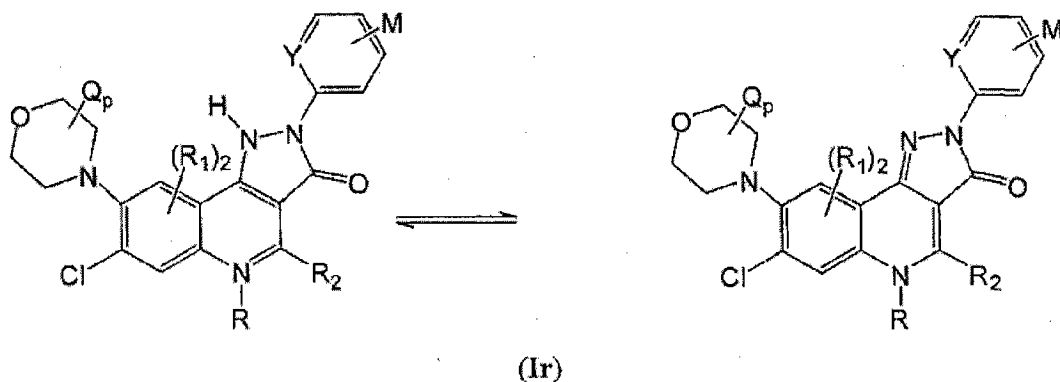
[0087]



[0088] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0089] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Ir, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

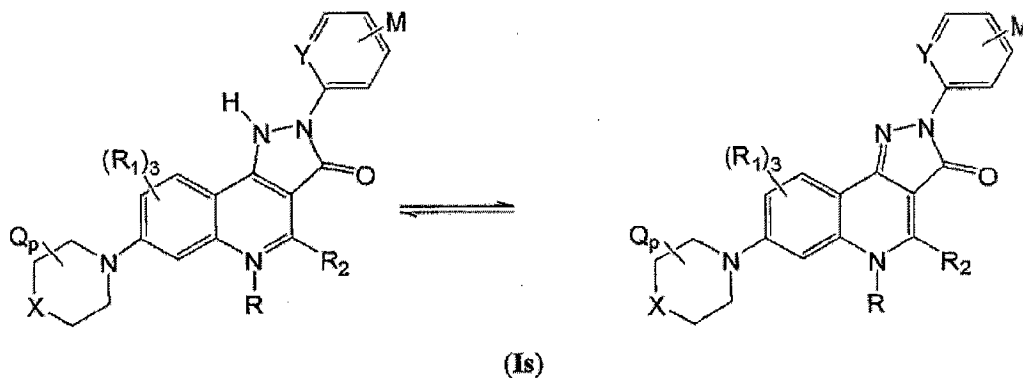
[0090]



[0091] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0092] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Is,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

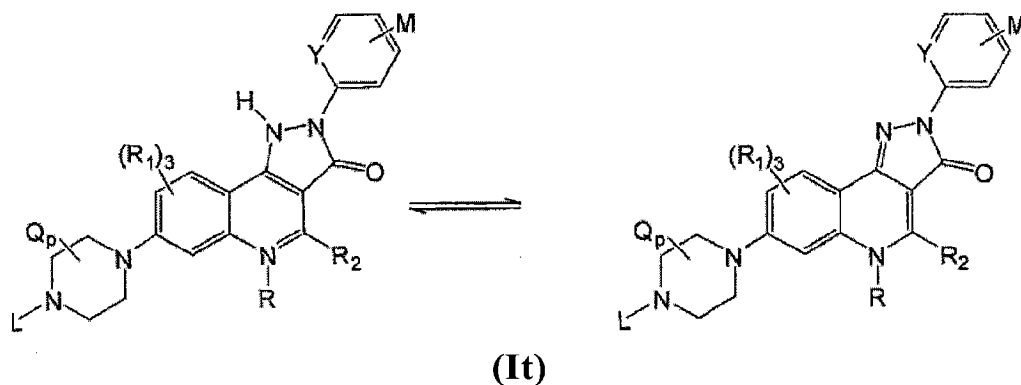
[0093]



[0094] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0095] 在另一实施方案中,化合物具有通式 It,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

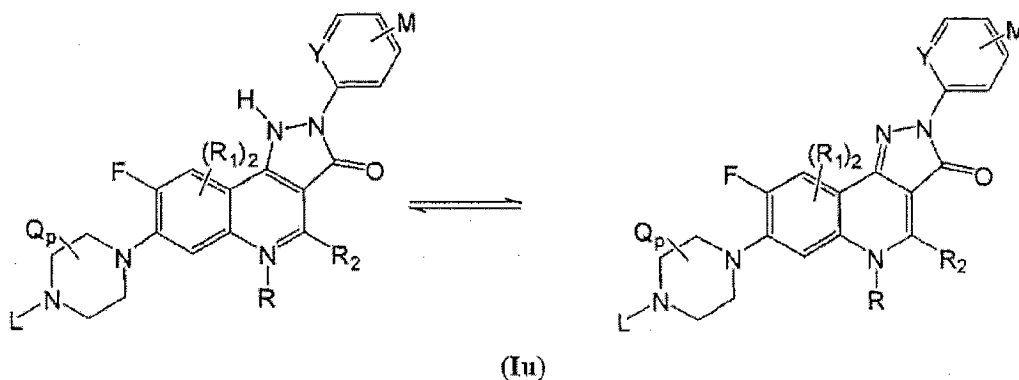
[0096]



[0097] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0098] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Iu,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

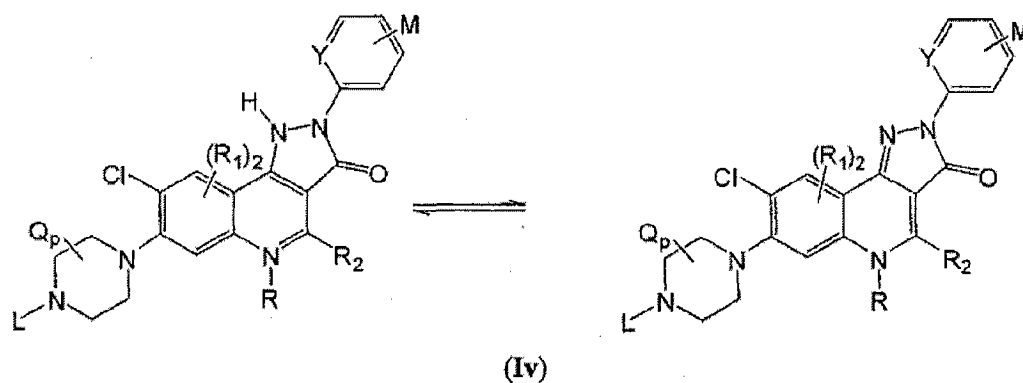
[0099]



[0100] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0101] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Iv,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

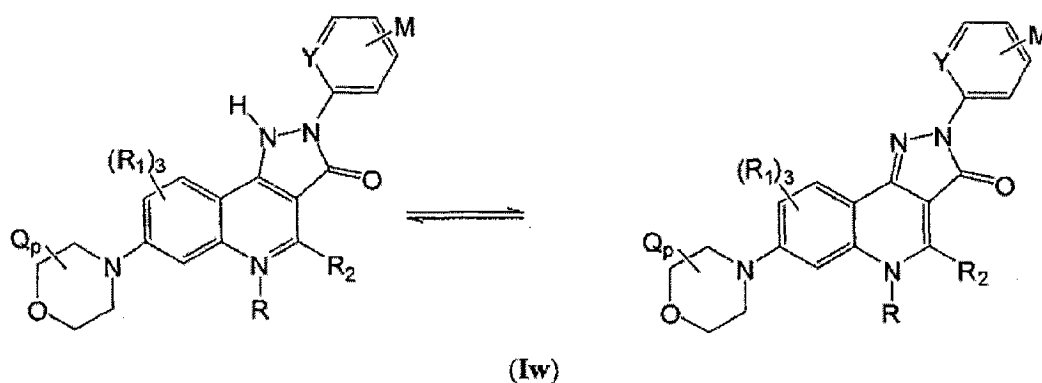
[0102]



[0103] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0104] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Iw,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

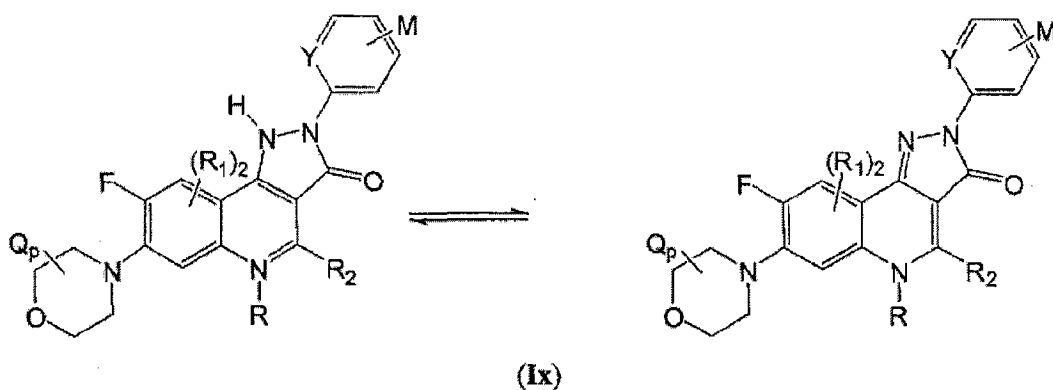
[0105]



[0106] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0107] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Ix,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

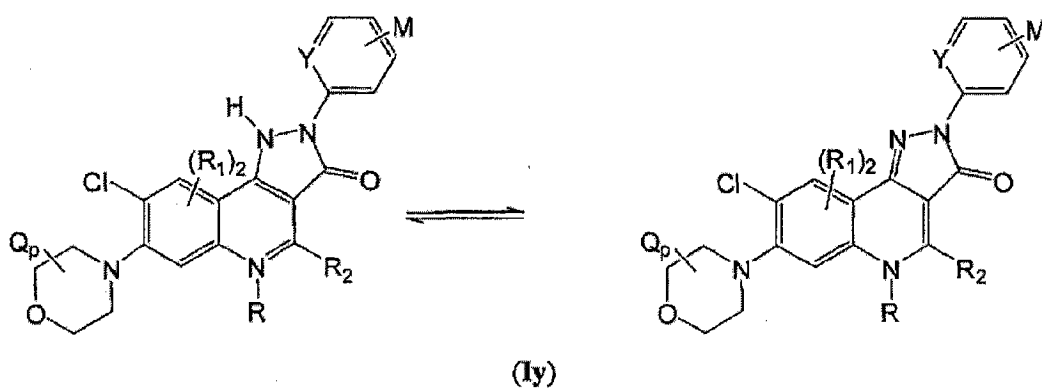
[0108]



[0109] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0110] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Iy, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

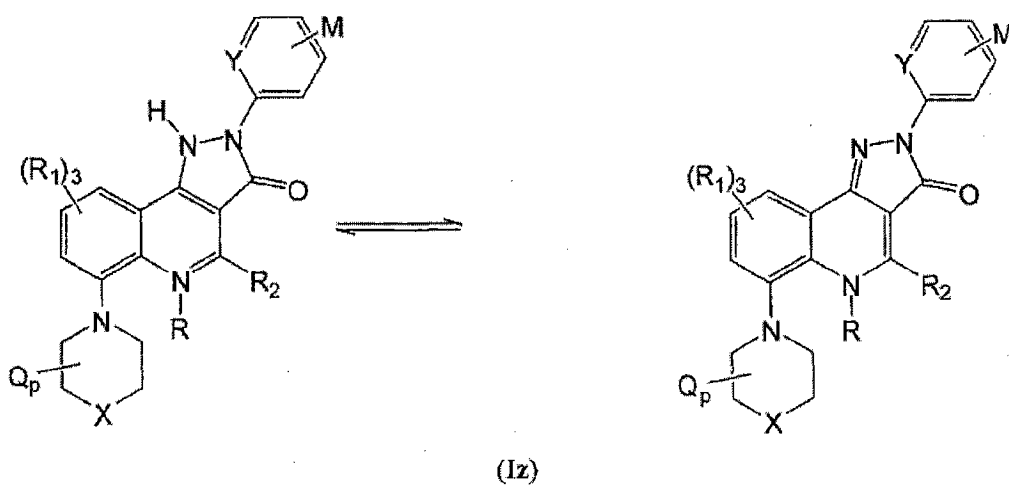
[0111]



[0112] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0113] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Iz, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

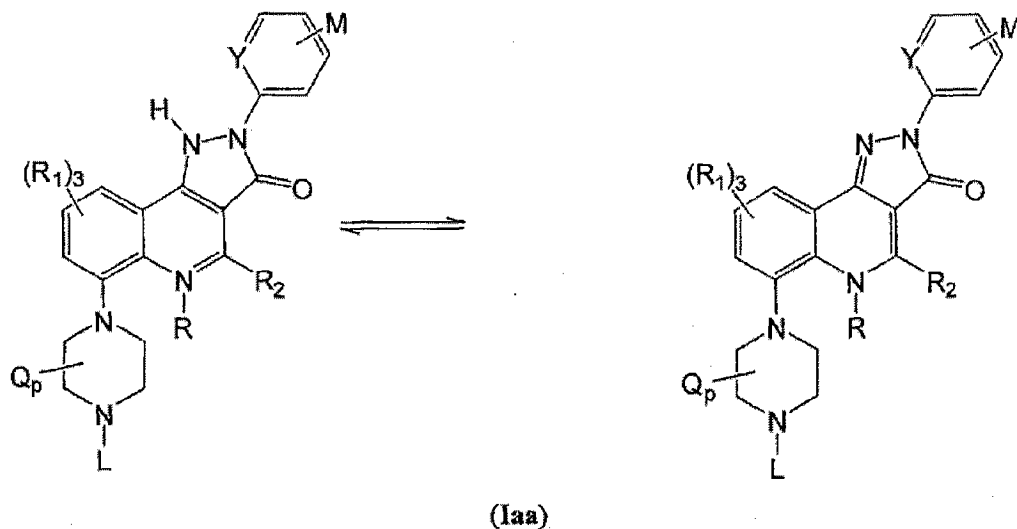
[0114]



[0115] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0116] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Iaa,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

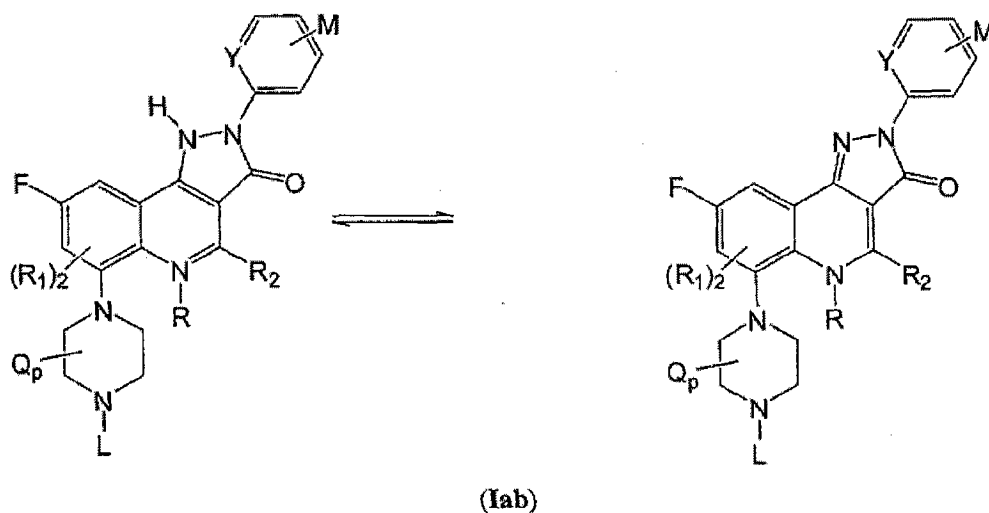
[0117]



[0118] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0119] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Iab,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

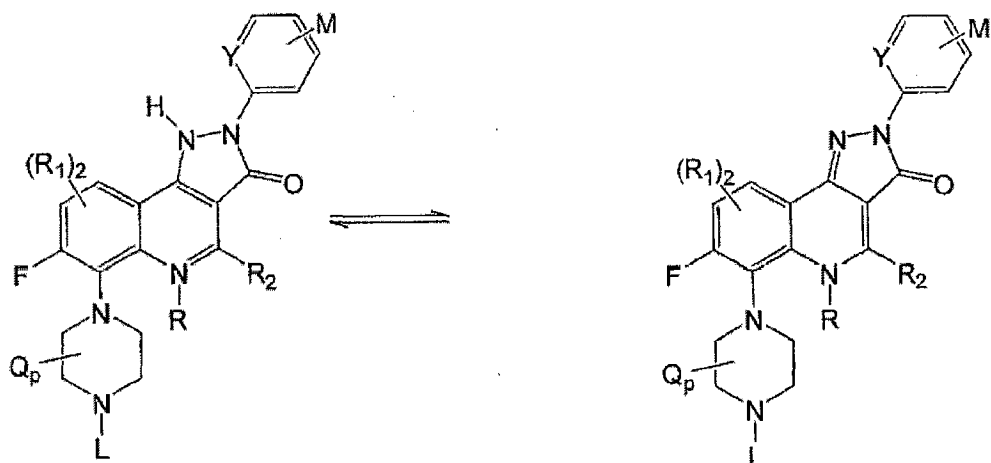
[0120]



[0121] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0122] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Iac,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

[0123]

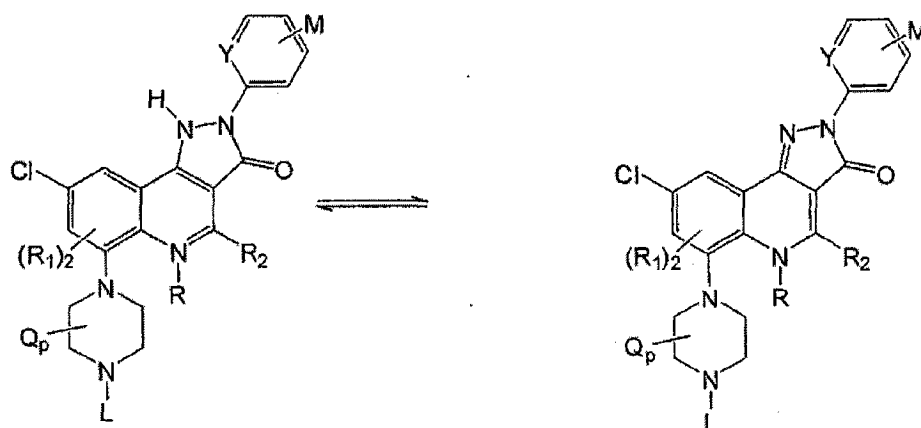


(Iac)

[0124] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0125] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Iad, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

[0126]

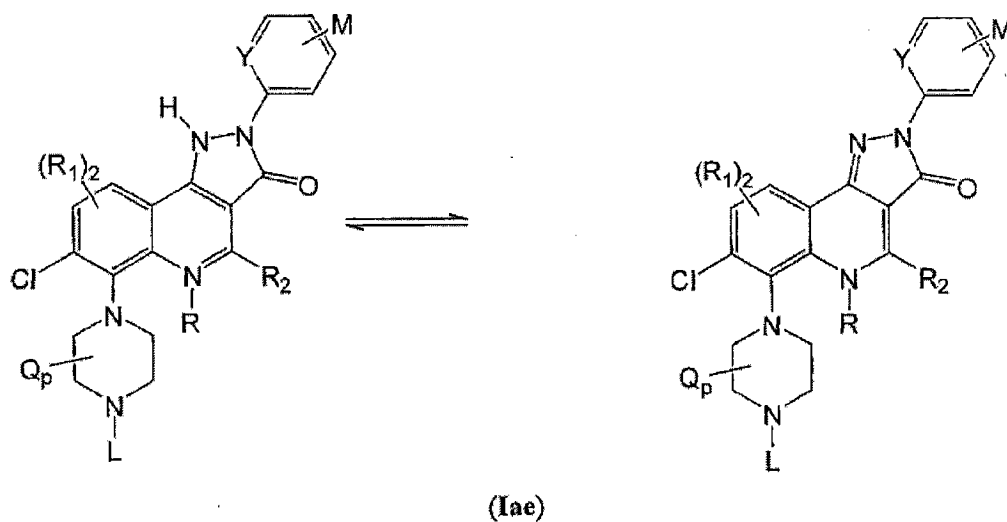


(Iad)

[0127] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0128] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Iae, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

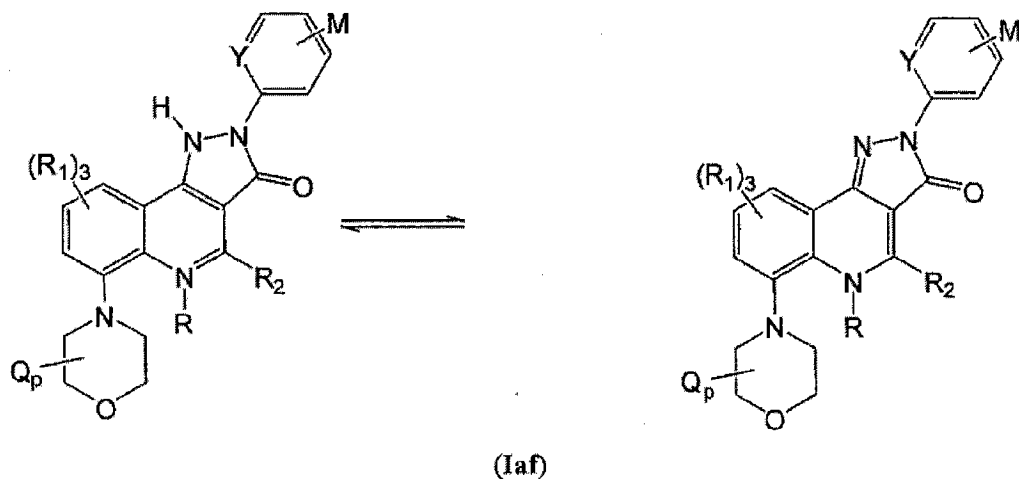
[0129]



[0130] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0131] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Iaf, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

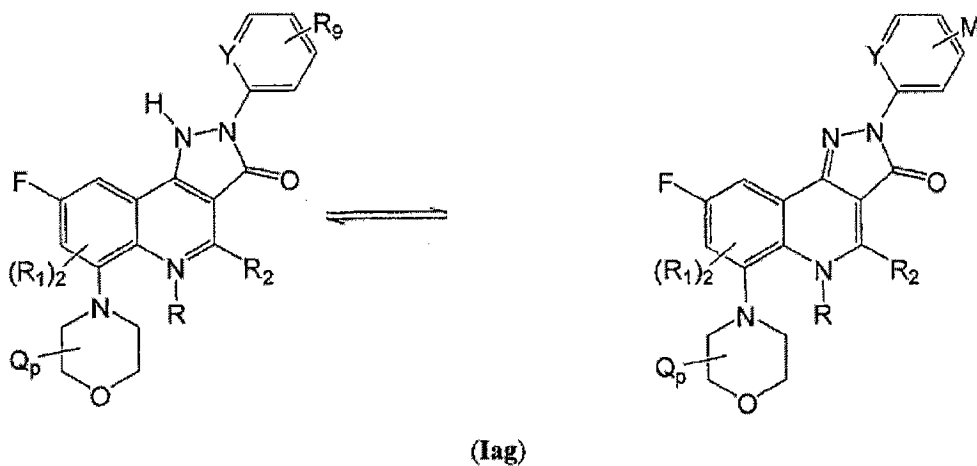
[0132]



[0133] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0134] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Iag, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

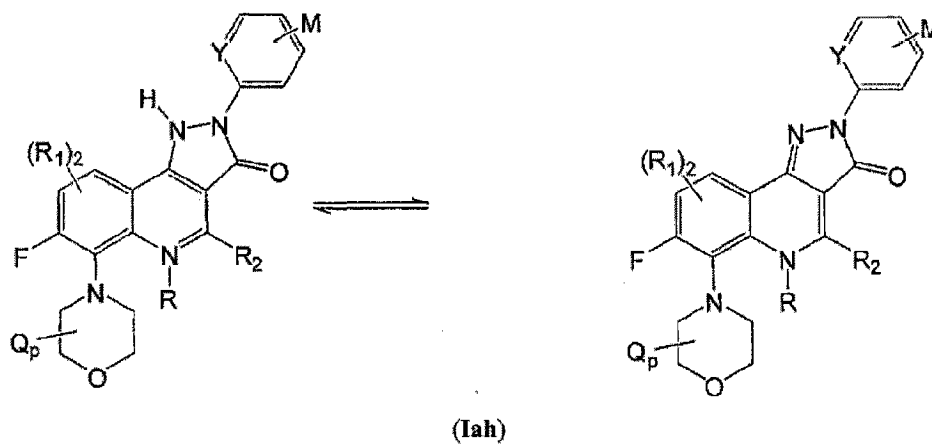
[0135]



[0136] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0137] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Iah, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

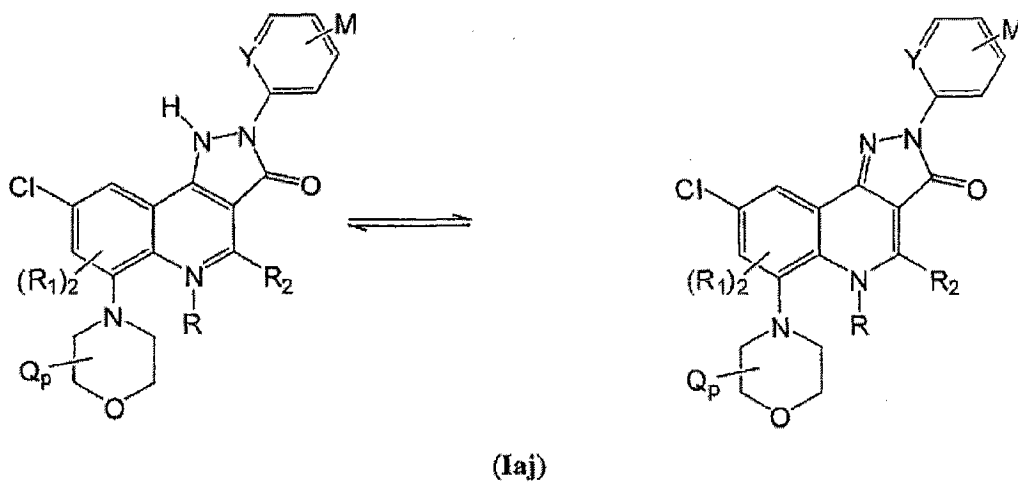
[0138]



[0139] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0140] 在另一实施方案中, 化合物具有通式 Iaj, 或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

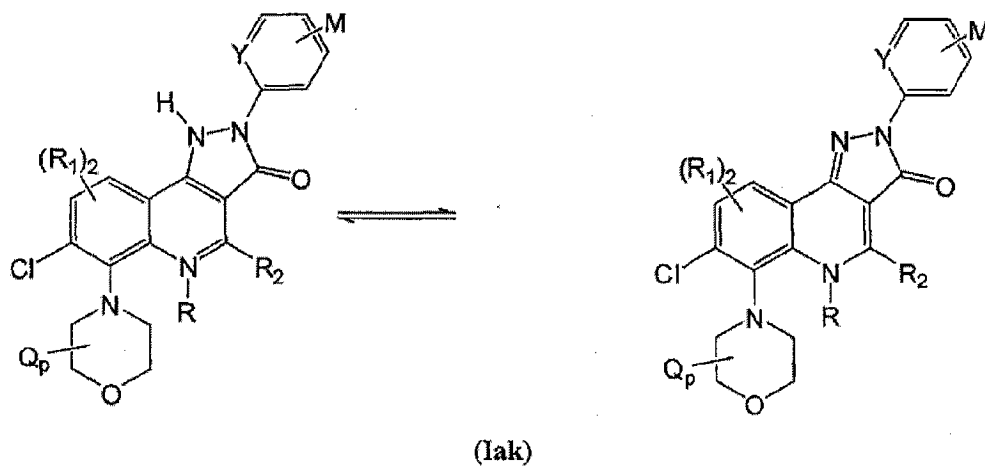
[0141]



[0142] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0143] 在另一实施方案中,化合物具有通式 Iak,或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

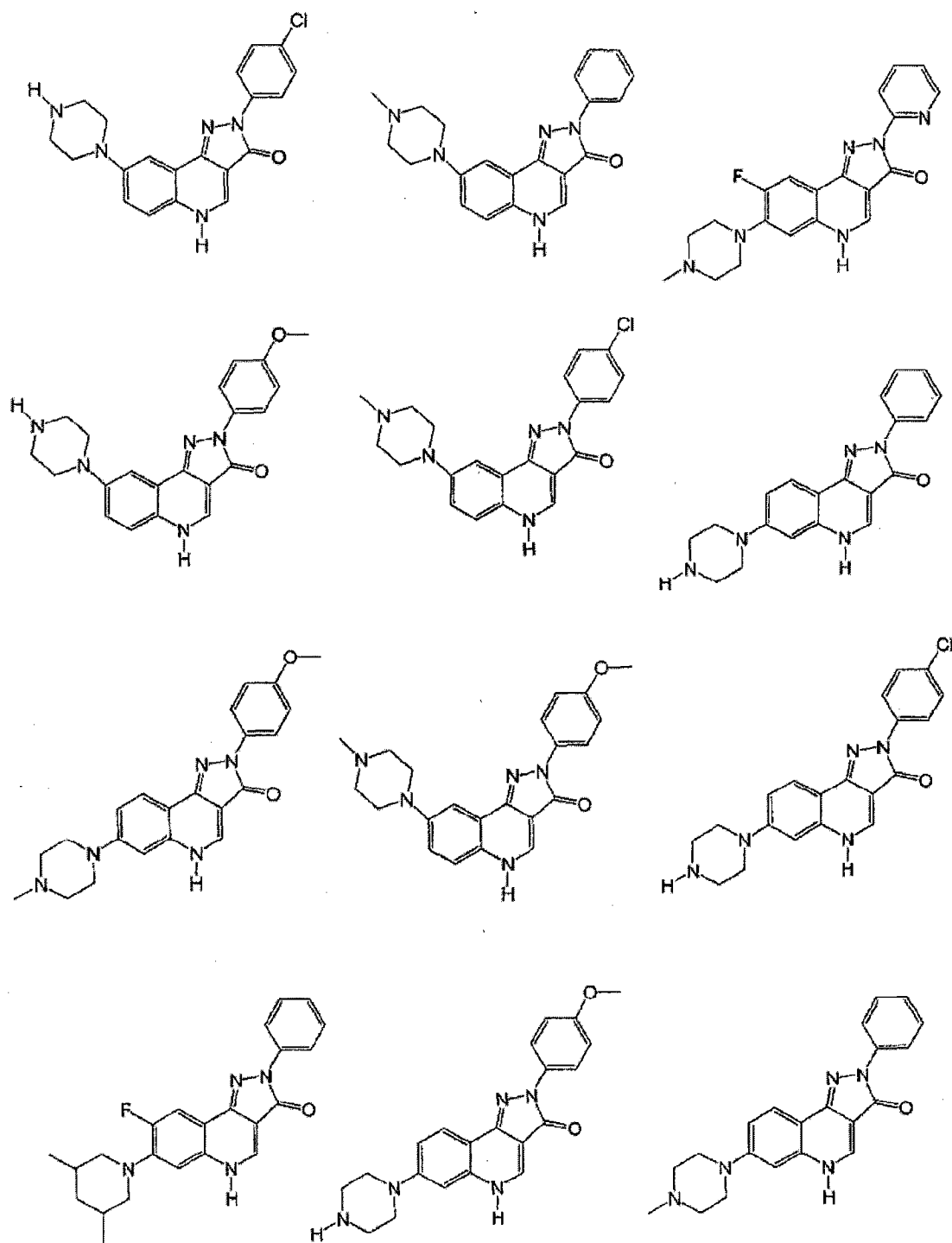
[0144]



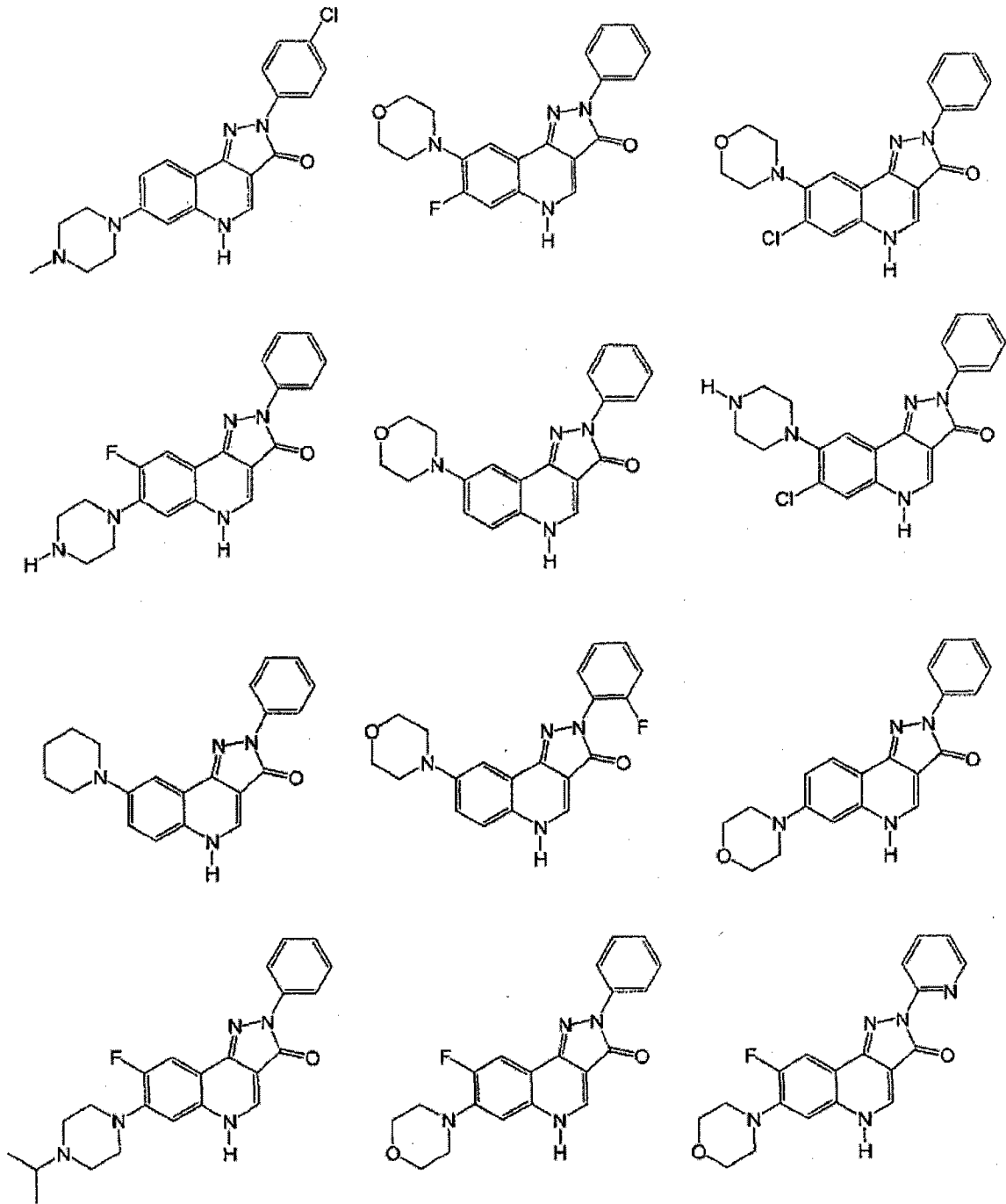
[0145] 其中 Y 是 CM 或 N。

[0146] 在另一实施方案中,化合物选自以下通式或其互变异构体或它们的药物可接受的盐:

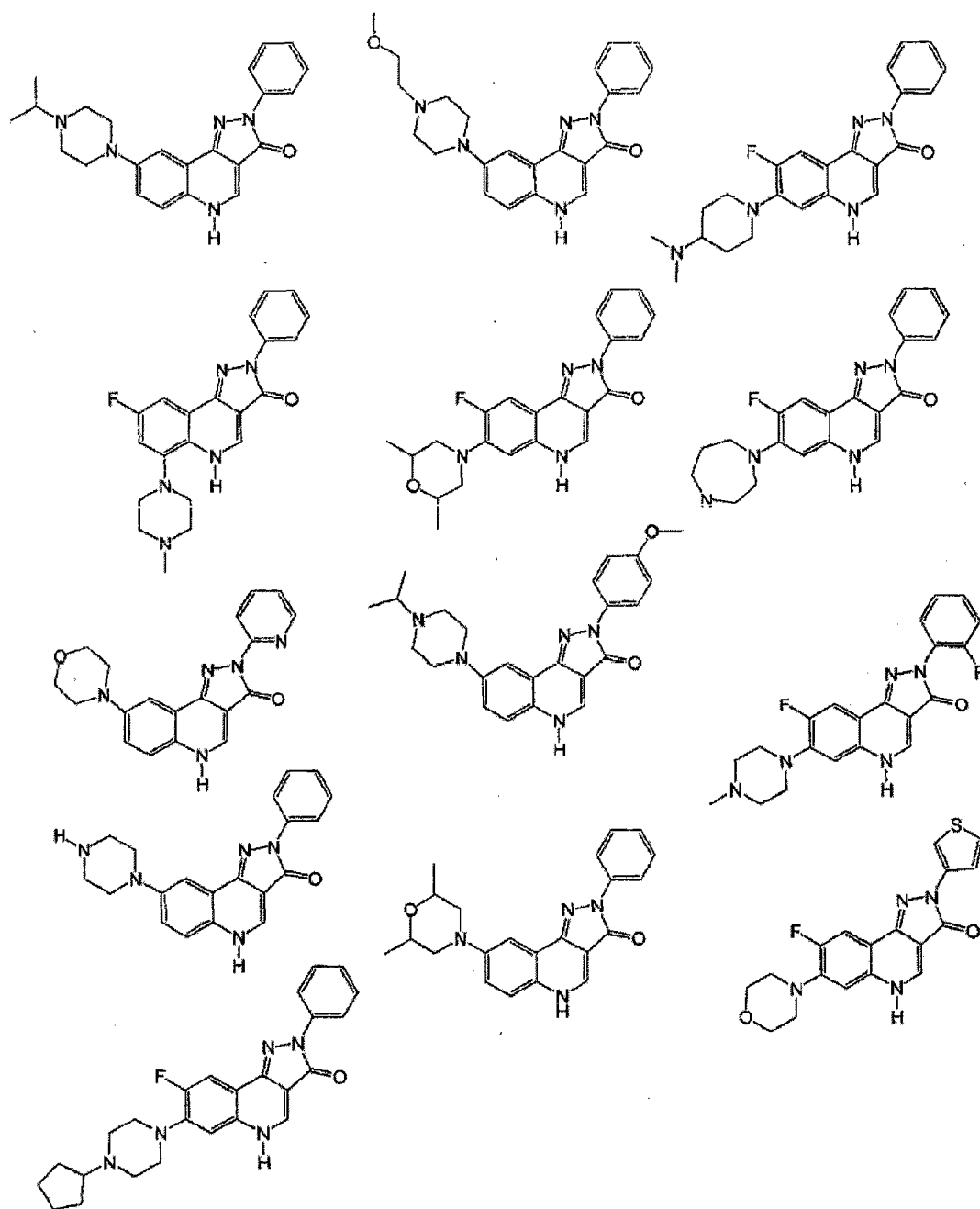
[0147]



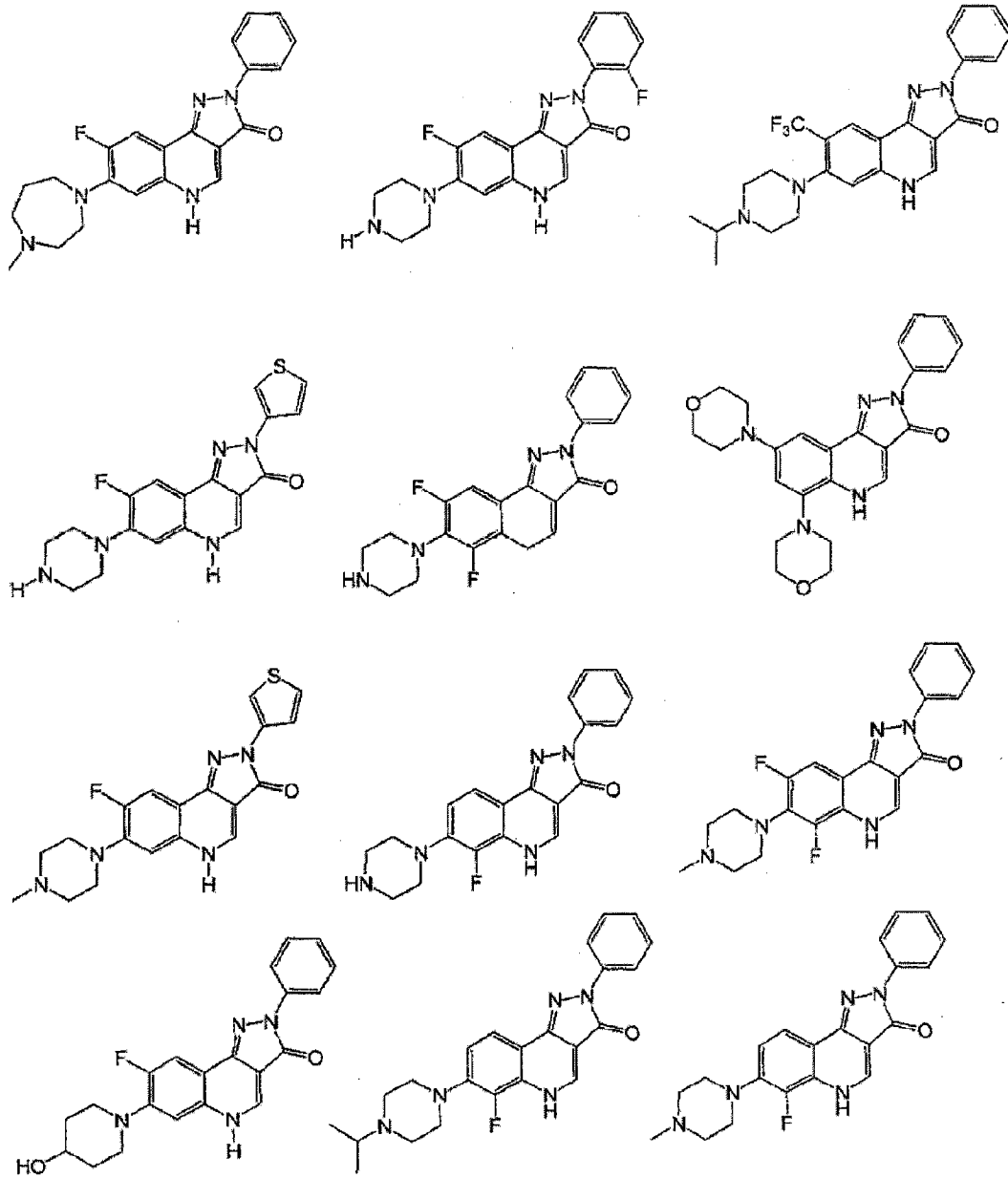
[0148]



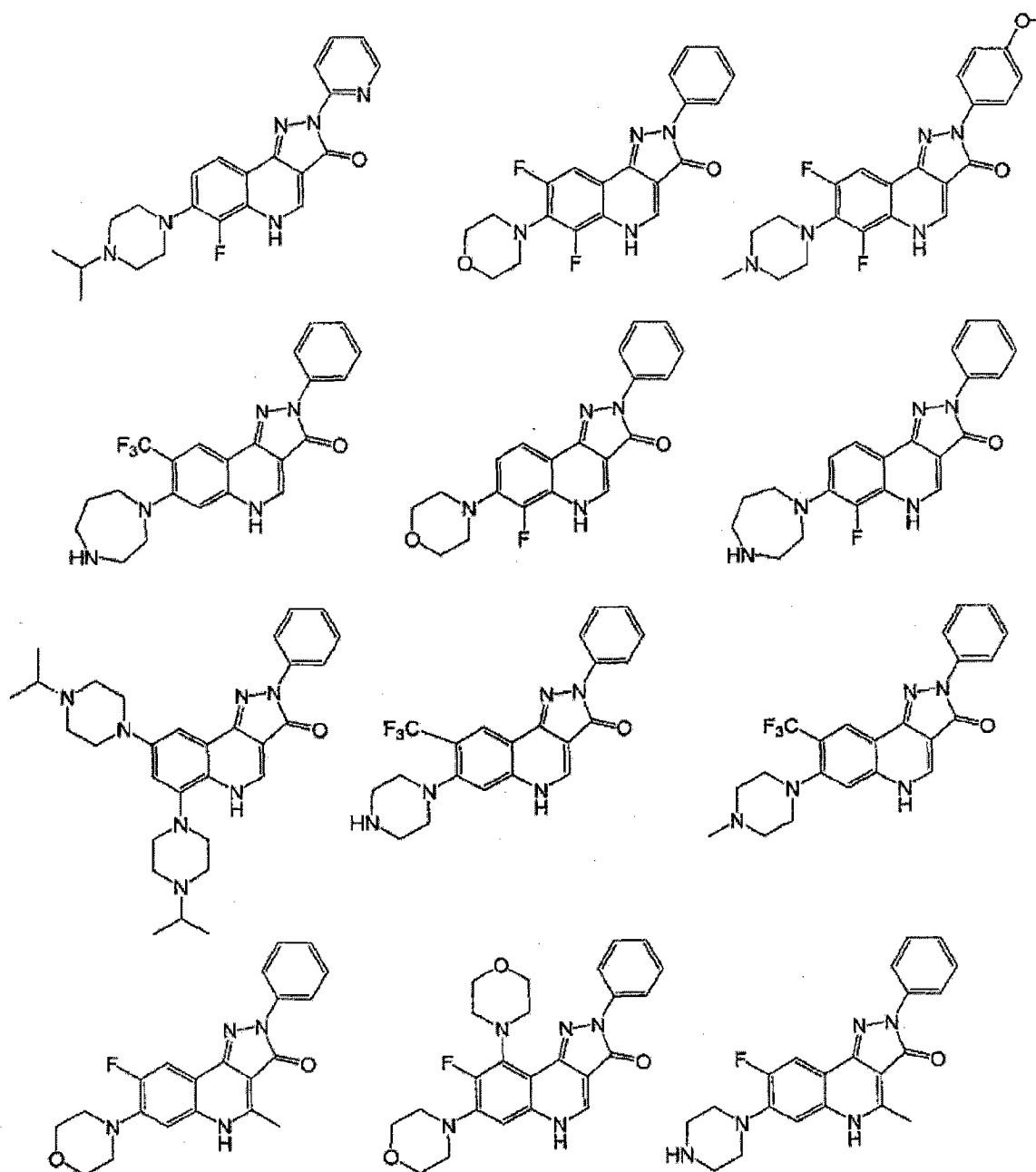
[0149]



[0150]



[0151]



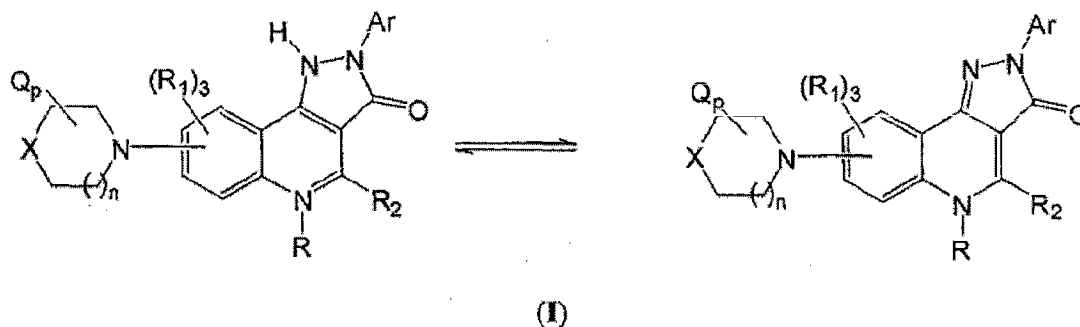
[0152] 本发明的一实施方案提供药物组合物,其包含:

[0153] a) 本文公开的任何实施方案和实施例的化合物;以及

[0154] b) 药物可接受的载体。

[0155] 本实施方案提供在动物中调节一种或多种 GABA_A 亚型的方法,其包括向动物给予有效量的通式 (I) 化合物或其互变异构体或它们的药物可接受的盐,包括其对映异构体或非对映异构体:

[0156]



[0157] R 为不存在、氢或氧化物；

[0158] 每一 R_1 选自氢、羟基、卤素、氰基、 $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基和被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

[0159] R_2 选自氢、羟基、卤素、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基和被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

[0160] 每一 R_a 和 R_b 独立地为氢、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基芳基、 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基 $\text{OC}(\text{O})-$ 或芳基 $\text{C}(\text{O})-$ ，或者 R_a 与 R_b 一起形成被一个或多个 R_d 任选取代的杂环基；其中所述杂环基任选地包括一个或多个选自 O(氧)、S(硫) 和 NR_c 的基团；

[0161] 每一 R_c 独立地为氢、($\text{C}_2\text{-C}_6$) 烯基、($\text{C}_2\text{-C}_6$) 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 芳基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳基 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基 $\text{C}(\text{O})-$ 、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基或被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

[0162] 每一 R_d 独立地选自氢、卤素、氧代、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、芳基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基和被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基；

[0163] 每一 R_e 和 R_f 独立地选自氢、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基芳基、芳基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_g(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、芳基 $\text{C}(\text{O})-$ 、芳基 $\text{OC}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

[0164] R_g 是氢、芳基、杂芳基、杂环或被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基；

[0165] Ar 是被一个或多个 M 任选取代的芳基或被一个或多个 M 任选取代的杂芳基；

[0166] 每一 Q 独立地为氢、卤素、氧代、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基、被一个或多个 R_d 任选取代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被一个或多个 R_d 任选取代的羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、被一个或多个 R_d 任选取代的芳基或被一个或多个 R_d 任选取代的芳基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基；

[0167] 每一 M 独立地为氢、卤素、 CF_3 、 CF_2H 、羟基、氰基、硝基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、羟基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷

基、(C₁-C₆) 烷氧基、-NR_aR_b、芳基、杂芳基或杂环；

[0168] 每一 X 独立地为 NL、氧、C(Q)₂ 或 S(O)_z；

[0169] 每一 L 独立地为氢、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)O 芳基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、芳基 O(C₁-C₆) 烷基、-CONR_eR_f、-S(O)_z(C₁-C₆) 烷基、-S(O)_z 芳基、-C(O)(C₁-C₆) 烷基、芳基 C(O)-、-C(O)NR_g(C₁-C₆) 烷基、被高至 5 个氟任选取代的 (C₁-C₆) 烷基或被高至 5 个氟任选取代的 (C₁-C₆) 烷氧基；

[0170] p 是选自 0、1、2 和 3 的整数，

[0171] z 是选自 0、1 和 2 的整数；并且

[0172] n 是选自 0、1 和 2 的整数。

[0173] 在方法的一实施方案中，调节为负性的。在另一实施方案中，调节为正性的。在方法的一实施方案中，GABA_A 亚型为 GABA_A α 5。在方法的一实施方案中，调节为负性的。在另一实施方案中，调节为正性的。

[0174] 本文公开的某些实施方案涉及治疗动物认知功能障碍的方法，其包括在治疗所述认知功能障碍的条件下向动物给予有效量的通式 (I) 化合物及其互变异构体或它们的药物可接受的盐。在一实施方案中，动物是老龄动物。在另一实施方案中，认知功能障碍是阿尔茨海默病、痴呆或另一神经退行性疾病。

[0175] 本文公开的某些实施方案涉及治疗动物精神病症的方法，其包括在治疗精神病症的条件下向动物给予有效量的通式 (I) 化合物及其互变异构体或它们的药物可接受的盐。

[0176] 本文公开的某些实施方案涉及通式 (I) 化合物及其互变异构体或它们的药物可接受的盐在制备用于在动物中调节一种或多种 GABA_A 亚型的药物中的用途。在方法的一实施方案中，调节为负性的。在另一实施方案中，调节为正性的。在方法的一实施方案中，GABA_A 亚型为 GABA_A α 5。在方法的一实施方案中，调节为负性的。在另一实施方案中，调节为正性的。

[0177] 本文公开的某些实施方案涉及通式 (I) 化合物及其互变异构体或它们的药物可接受的盐在制造用于治疗动物认知功能障碍的药物中的用途。在一实施方案中，动物是健康动物。在另一实施方案中，动物是老龄动物。在另一实施方案中，认知功能障碍是阿尔茨海默病、痴呆或另一神经退行性疾病。

[0178] 本文公开的某些实施方案涉及通式 (I) 化合物及其互变异构体或它们的药物可接受的盐在制造用于治疗动物精神病症的药物中的用途。在一实施方案中，精神病症是焦虑症、睡眠障碍、抑郁或精神分裂症。

[0179] 本文公开的某些实施方案涉及通式 (I) 化合物及其互变异构体或它们的药物可接受的盐在制造用于在动物中治疗通过调节除 α 5 之外的其它 GABA_A α 亚基而改善的病症的药物中的用途。在一实施方案中，调节为正性的。在另一实施方案中，调节为负性的。

[0180] 本文公开的某些实施方案涉及用于治疗由诸如以下疾病导致的认知损伤的方法：精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森氏病、皮克病、亨廷顿病和克 - 雅病，以及其它形式的痴呆、MCI、AAMI 和谵妄。

[0181] 一实施方案提供 α 5 的非特异性反向激动剂化合物用于其它 CNS 病症如焦虑的用途。

[0182] 本文公开的某些实施方案涉及增加动物认知功能的方法,其包括在增加记忆的条件下向动物给予有效量的通式 (I) 化合物或其药物可接受的盐。在一实施方案中,动物是健康动物。在一实施方案中,记忆是长期记忆。在一实施方案中,记忆是短期记忆。

[0183] 本文公开的某些实施方案涉及通式 (I) 化合物或其药物可接受的盐在制造用于增加动物认知功能的药物中的用途,其中动物中的 GABA_A α 5 亚型被负性调节。在一实施方案中,动物是健康动物。在一实施方案中,记忆是长期记忆。在一实施方案中,记忆是短期记忆。

[0184] 发明详述

[0185] 定义

[0186] 如本文所使用的,常用有机缩写定义如下:

[0187]	Ac	乙酰基
[0188]	aq.	水性
[0189]	Bu	正丁基
[0190]	cat.	催化的
[0191]	CDI	1,1'-羰基二咪唑
[0192]	°C	以摄氏度表示的温度
[0193]	Dowtherm®	二苯基醚和联苯的低共熔混合物
[0194]	DBN	1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯
[0195]	DBU	1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯
[0196]	DIEA	二异丙基乙胺
[0197]	DMA	二甲基乙酰胺
[0198]	DMF	N,N'-二甲基甲酰胺
[0199]	DMSO	二甲基亚砷
[0200]	Et	乙基
[0201]	g	克
[0202]	h	小时
[0203]	HPLC	高效液相色谱法
[0204]	iPr 或 isopr	异丙基
[0205]	LCMS	液相色谱法-质谱法
[0206]	Me	甲基
[0207]	MeOH	甲醇
[0208]	mL	毫升
[0209]	Pd/C	活性碳上的钯
[0210]	ppt	沉淀物
[0211]	rt	室温
[0212]	TEA	三乙胺
[0213]	Tert, t	叔
[0214]	μ L	微升
[0215]	本文所用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。	

[0216] 本文所用的术语“烷基”是指脂族烃基。烷基部分可以是“饱和烷基”基团,这是指其不包含任何烯烃或炔烃部分。“烯烃”部分是指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的基团,并且“炔烃”部分是指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的基团。烷基部分可以是支链、直链或环状。支链烷基的实例包括但不限于异丙基、仲丁基、叔丁基等等。直链烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基等等。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环戊基、环己基、环庚基等等。

[0217] 本文所用的术语“烷氧基”是指通过 $-O-$ 键与母体分子共价结合的直链或支链烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等等。

[0218] 本文所用的术语“烯基”是指包含碳双键的两个至二十个碳原子的一价直链或支链基团,其包括但不限于 1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等等。

[0219] 本文所用的术语“炔基”是指包含碳三键的两个至二十个碳原子的一价直链或支链基团,其包括但不限于 1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等等。

[0220] 本文所用的术语“芳基”是指同素环芳香族基团,无论其是一个环还是多稠环。此外,术语“芳基”包括稠环体系,其中至少两个芳基环,或至少一个芳基与其中至少一个环是芳香环的具有约九个至十个环原子的单边稠的二环碳环基团,共享至少一个化学键。“芳基”环的实例包括但不限于任选取代的苯基、联苯基、萘基、菲基、蒽基、四氢化萘基、茚基、茚基和茚满基。

[0221] 本文所用的术语“杂环”或“杂环基”是指环体系骨架中包含至少一个杂原子的任选取代的单环、二环或三环体系。杂原子独立地选自氧、硫和氮。术语“杂环”包括多稠环体系。此外,术语“杂环”包括可以具有任何饱和度的稠环体系,只要环体系中的至少一个环不是芳香环。单环、二环或三环体系可以是取代的或未取代的,并能够经由任何可用的价与其它基团连接,优选经由任何可用的碳或氮与其它基团连接。优选的单环体系为 4、5、6、7 或 8 元。六元单环包含高至三个杂原子,其中每一杂原子单独选自氧、硫和氮,并且其中当环为五元时,其优选具有一个或两个杂原子,其中每一杂原子单独选自氧、硫和氮。优选的二环体系为 8 至 12 元并包括螺环。

[0222] 本文所用的术语“杂芳基”是指芳香性杂环基团,无论其是一个环还是多稠环。在稠环体系中,一个或多个杂原子可以仅存在于一个环中。杂芳基的实例包括但不限于苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、吡啶基、噻吩基等等。术语“杂环”包括与非芳香性环体系稠合的杂芳基。

[0223] 本文所用的术语“杂原子”是指例如氧、硫和氮。

[0224] 本文所用的术语“氨基”是指被氢、烷基、芳基或其组合取代的氮基团。氨基的实例包括但不限于 $-NH$ (甲基)、 $-NH_2$ 、 $-N$ (甲基)₂、 $-N$ (苯基)(甲基)、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (乙基)(甲基)等等。

[0225] 本文所用的术语“芳基烷基”是指附加至烷基的一个或多个芳基。芳基烷基的实例包括但不限于苄基、苯乙基、苯丙基、苯丁基等等。

[0226] 本文所用的术语“杂芳基烷基”是指附加至烷基的一个或多个杂芳基。杂芳基烷基的实例包括但不限于吡啶基甲基、咪唑基甲基、噻吩基乙基等等。

[0227] 本文所用的术语“芳基氧基”是指通过 --O-- 键与母体分子共价结合的芳基。

[0228] 本文所用的术语“烷硫基”是指通过 --S-- 键与母体分子共价结合的直链或支链烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等等。

[0229] 本文所用的术语“羰基”是指 C = O(即与氧双键结合的碳)。

[0230] 本文所用的术语“氧代”是指 = O(即与氧结合的双键)。例如,被“氧代”取代的环己烷是环己酮。

[0231] 本文所用的术语“烷酰基”是指被“烷基”基团取代的“羰基”,“烷酰基”基团通过“羰基”基团的碳与母体分子共价结合。烷酰基基团的实例包括但不限于甲酰氧基、乙酰基、丙酰基等等。甲酰氧基常被称为乙酰基。

[0232] 如本文所使用的,基团表示具有单个、未成对电子的基团的物质,使得包含基团的物质能够与另一物质共价结合。因此,在本文中,基团不一定是自由基。相反,基团表示较大分子的具体部分。术语“基团(radical)”能够与术语“基团(group)”互换使用。

[0233] 如本文所使用的,取代的基团衍生自未取代的母体结构,其中一个或多个氢原子与另一原子或基团进行交换。

[0234] 所描述的化合物中可以存在不对称碳原子。意图将所有这样的异构体,包括非对映异构体和对映异构体及其混合物,包括在所列举的化合物的范围内。在某些情况下,化合物能够以互变异构形式存在。意图将所有互变异构形式包括在范围内。同样地,当化合物包含烯基或亚烯基时,存在化合物的顺式-和反式-异构形式的可能性。考虑了顺式-和反式-异构体以及顺式-和反式-异构体的混合物。因此,除非上下文清楚地指明,本文涉及的化合物包括所有上述异构形式。

[0235] 实施方案中包括多种形式,包括多晶型物、溶剂化物、水合物、构象异构体(conformer)、盐和前药衍生物。多晶型物是具有相同化学式但具有不同结构的组分。溶剂化物是通过溶剂化(溶剂分子与溶质分子或离子的组合)形成的组分。水合物是通过合并水形成的化合物。构象异构体是构象异构体(conformational isomer)的结构。构象异构是分子具有相同结构式但在具有绕旋转键不同的原子构象(构象异构体)的现象。化合物的盐能够通过本领域技术人员已知的方法制备。例如,化合物的盐能够通过使适当的碱或酸与化学计量当量的化合物反应来制备。

[0236] 本文所用的术语“动物”包括鸟类、爬行类和哺乳动物类(例如驯养的哺乳动物和人类)。

[0237] 术语“个体(individual)”“主体”“个体(subject)”和“患者”在本文中可互换使用,并且是指哺乳动物,包括但不限于鼠类、猿类、人类、哺乳类家畜、哺乳类运动动物(sport animals)和哺乳类宠物。

[0238] 例示的实施方案

[0239] 在本发明例示的实施方案中,通式(I)化合物是通式 Ia-Iak 的任何化合物。

[0240] 下文列出的基团、取代基和范围的值仅仅用于例示;它们不排除基团和取代基的其它定义值或在定义范围内的其它值。

[0241] Ar 的例示值是苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、2-氟苯基或 2-吡啶基。

[0242] X 的例示值是碳、氧或氮。

[0243] n 的例示值是 1。

[0244] L 的例示值是氢、甲基、异丙基或 2-甲氧基乙基。

[0245] Q 的例示值是氢和甲基。

[0246] 制备方法

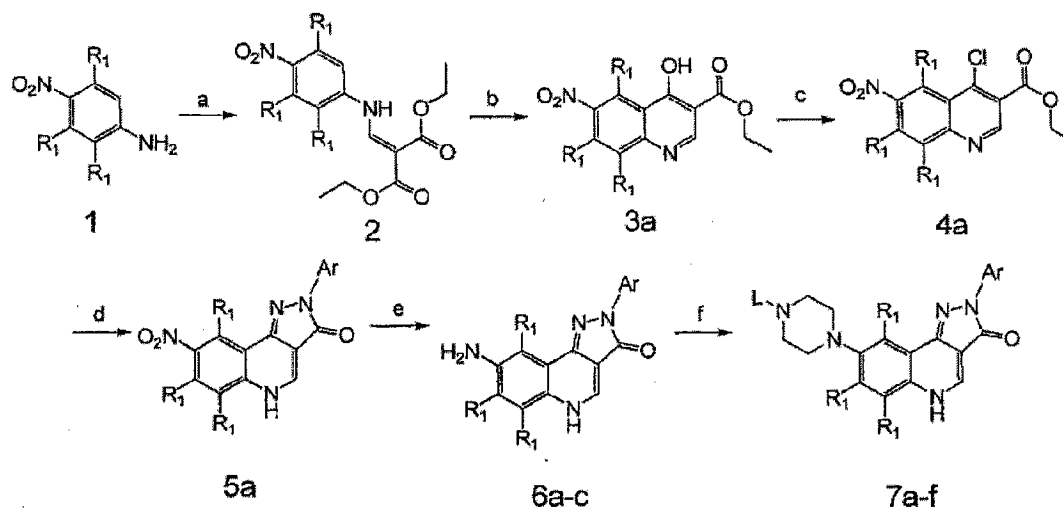
[0247] 作为本发明的另一实施方案,提供用于制备通式 (I) 化合物的方法,并通过以下操作例示,其中除非另外指明,一般基团的含义如上文所给出的。

[0248] 通式 (I) 化合物能够使用如以下方案 1-7 例示的多种一般合成方法制备。在方案 1 的一实例中,通过使苯胺 1 与 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯反应来制备通式 3 的 4-羟基-6-硝基喹啉。通过与草酰氯反应将化合物 3 转化为 4-氯-6-硝基喹啉 4。通过 4 与芳基胍的反应形成吡唑并喹啉 5。通过 8-硝基的还原并使所得游离胺与适当的 N-取代的双(氯乙基)胺的反应而转化为最终产物。方案 2-14 中所示的其它方法使用本领域技术人员常用的方法。

[0249] 本领域技术人员应该理解,能够通过互变异构化或经由 σ 迁移重排而以其它同分异构形式存在的所述结构包括所述同分异构形式。

[0250] 方案 1:合成 8-(哌嗪-1-基)-吡唑并喹啉的一般反应方案

[0251]



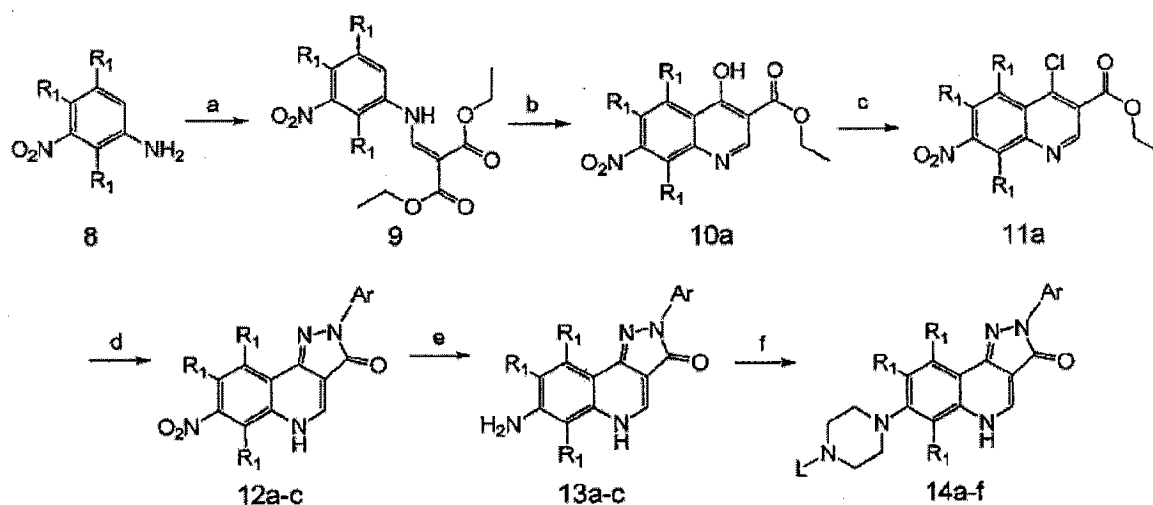
[0252] a) 1 当量 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯, 125°C, 3 小时, b) Ph₂O, 回流, 30min-3 小时, c) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CHCl₃, 回流, 3 小时, d) 2 当量芳基胍, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时。e) SnCl₂, 甲醇, 回流, 12 小时。f) 双(氯乙基)NL-HCl, 氯苯, 回流, 72 小时。

[0253] 一般反应方案 1 显示用于合成 8-(哌嗪-1-基)-吡唑并喹啉的代表性合成方法。在加成消除型反应中,能够使通式 1 的 4-硝基-苯胺与 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯在加热下反应以获得通式 2 的 4-硝基-烯胺。通式 2 化合物的热环化提供通式 3a 的羟基喹啉。能够用于步骤 (b) 的溶剂包括但不限于二苯基醚、Dowtherm®和类似的高沸点稳定溶剂。能够使用卤化溶剂中的氯化剂和任选的催化的 DMF 将通式 3 的羟基喹啉转化为通式 4a 的氯-喹啉。能够用于步骤 (c) 的氯化剂包括但不限于草酰氯、P(O)Cl₃、PCl₅、亚硫酸氯、光气三光气和类似的氯化剂。能够用于步骤 (c) 的溶剂包括但不限于氯苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、和类似的溶剂。能够使通式 4a 的氯-喹啉与芳基或杂芳基胍反应以形成通

式 5a 的三环氧代 - 吡唑。能够用于步骤 (d) 的有机碱包括但不限于三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA)、1,8- 二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU)、1,5- 二氮杂二环 [4.3.0] 壬 -5- 烯 (DBN)、N- 甲基哌啶等等。能够用于步骤 (d) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。使通式 5a 化合物的硝基还原, 得到通式 6a-c 化合物。能够使用诸如以下的还原剂将硝基还原为胺: 甲醇中的 SnCl_2 、 Fe/H_2 、阮内镍、 Pt/H_2 、 PtO_2/H_2 等等。能够使通式 6a-c 化合物的胺与双 (氯烷基) 胺反应, 以提供通式 7a-f 化合物。能够用于步骤 (f) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。能够用于步骤 (f) 的双 (氯烷基) 胺包括但不限于任选取代的双 (氯乙基) 胺等等。

[0254] 方案 2: 合成 7-(哌嗪 -1- 基)- 吡唑并喹啉的一般反应方案

[0255]



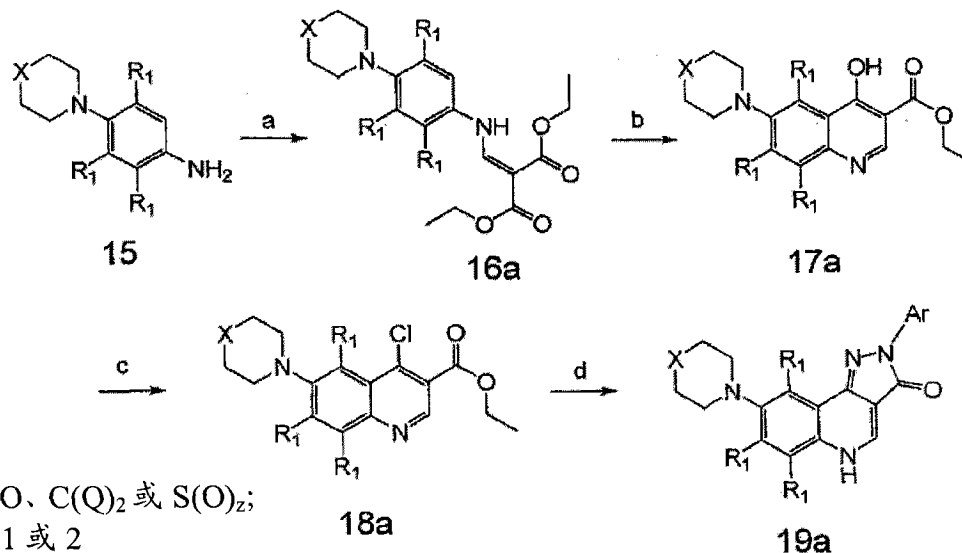
[0256] a) 1 当量 2-(乙氧基亚甲基) 丙二酸二乙酯, 125°C , 3 小时 ; b) Ph_2O , 回流, 30min-3 小时 ; c) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CH_2Cl_2 , 回流, 3 小时 ; d) 2 当量芳基肼, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时 ; e) SnCl_2 , 甲醇, 回流, 12 小时 ; f) 双 (氯乙基) NL-HCl , 氯苯, 回流, 72 小时。

[0257] 一般反应方案 2 显示用于合成 7-(哌嗪 -1- 基)- 吡唑并喹啉的代表性合成方法。在加成消除型反应中, 能够使通式 8 的 3- 硝基 - 苯胺与 2-(乙氧基亚甲基) 丙二酸二乙酯在加热下反应以获得通式 9 的 3- 硝基 - 烯胺。通式 9 化合物的热环化提供通式 10a 的羟基喹啉。能够用于步骤 (b) 的溶剂包括但不限于二苯基醚、Dowtherm® 和类似的高沸点稳定溶剂。使用卤化溶剂中的氯化剂和任选的催化的 DMF, 将通式 10a 的羟基喹啉转化为通式 11a 的氯 - 喹啉。能够用于步骤 (c) 的氯化剂包括但不限于草酰氯、 $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$ 、 PCl_5 、亚硫酸氯、光气三光气和类似的氯化剂。能够用于步骤 (c) 的溶剂包括但不限于氯苯、二氯甲烷、1,2- 二氯乙烷、氯仿和类似的溶剂。能够使通式 11a 的氯 - 喹啉与芳基或杂芳基肼反应, 以形成通式 12a-c 的三环氧代 - 吡唑。能够用于步骤 (d) 的有机碱包括但不限于三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA)、1,8- 二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU)、1,5- 二氮杂二环 [4.3.0] 壬 -5- 烯 (DBN)、N- 甲基哌啶等等。能够用于步骤 (d) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。通式 12a-c 化合物的硝基的还原提供通式 13a-c 化合物。能够使用诸如以下的还原剂将硝基还原为胺: 甲醇中的 SnCl_2 、 Fe/H_2 、阮内镍、 Pt/H_2 、 PtO_2/H_2 等等。能够使通式 13a-c 化合物的胺与双 (氯烷基) 胺反应以提供通式 14a-f 化

合物。能够用于步骤 (f) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。能够用于步骤 (f) 的双(氯烷基)胺包括但不限于任选取代的双(氯乙基)胺等等。

[0258] 方案 3: 合成 8-(吗啉-1-基)-吡唑并喹啉或 8-(哌啶-1-基)-吡唑并喹啉的替代方法

[0259]

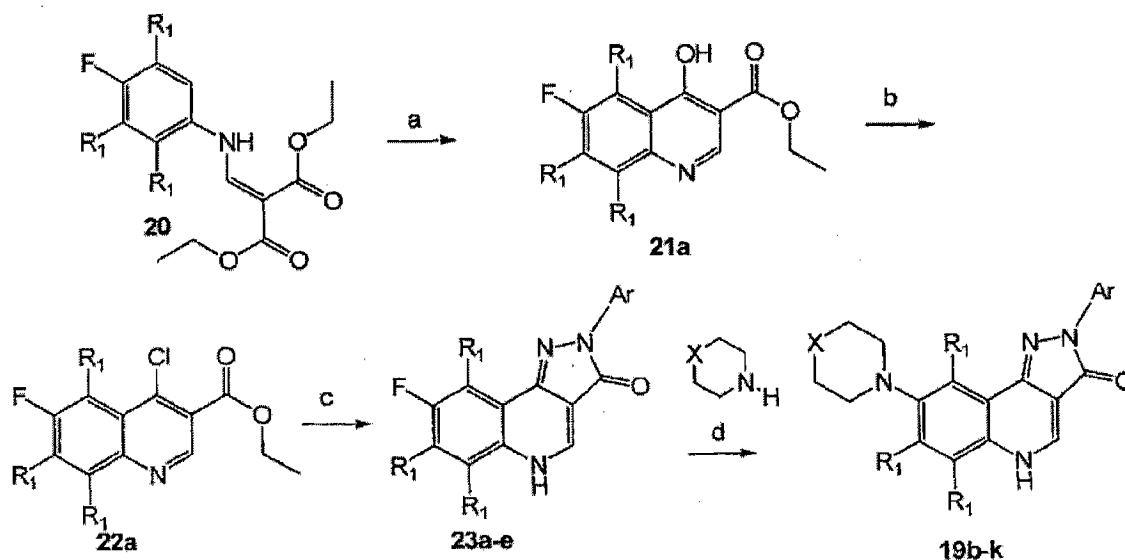


[0260] a) 1 当量 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯, 125°C, 3 小时; b) Ph_2O , 回流, 30min-3 小时; c) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CH_2Cl_2 , 回流, 3 小时; d) 2 当量芳基肼, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时。

[0261] 一般反应方案 3 显示用于合成 8-(吗啉-1-基)-吡唑并喹啉或 8-(哌啶-1-基)-吡唑并喹啉的代表性合成方法。在加成消除型反应中, 能够使通式 15 的 4-吗啉-或哌啶-苯胺与 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯在加热下反应以获得通式 16a 的 4-吗啉-或哌啶-烯胺。通式 16a 化合物的热环化提供通式 17a 的 4-吗啉-或哌啶-羟基喹啉。能够用于步骤 (b) 的溶剂包括但不限于二苯基醚、Dowtherm® 和类似的高沸点稳定溶剂。使用卤化溶剂中的氯化剂和任选的催化的 DMF 将通式 17a 化合物转化为通式 18a 的氯-喹啉。能够用于步骤 (c) 的氯化剂包括但不限于草酰氯、 $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$ 、 PCl_5 、亚硫酸氯、光气三光气和类似的氯化剂。能够用于步骤 (c) 的溶剂包括但不限于氯苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和类似的溶剂。能够使通式 18a 的氯-喹啉与芳基或杂芳基肼反应以形成通式 19a 的三环氧代-吡唑。能够用于步骤 (d) 的有机碱包括但不限于三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、N-甲基哌啶等等。能够用于步骤 (d) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。

[0262] 方案 4: 合成 8-(哌嗪-1-基)、8-(哌啶-1-基) 或 8-(吗啉-1-基)-吡唑并喹啉的替代方案

[0263]



[0264] X = NL、O、C(Q)₂ 或 S(O)_z;

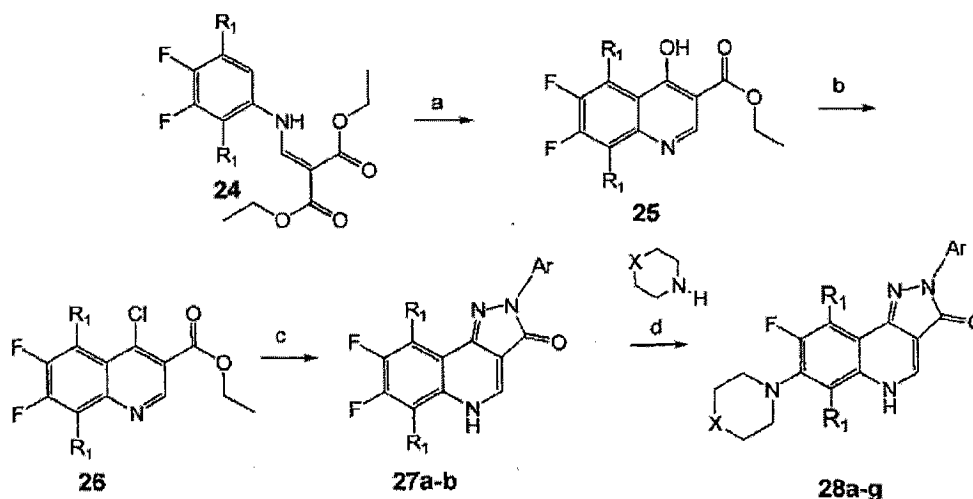
[0265] z 为 0、1 或 2

[0266] a) Ph₂O, 回流, 30min-3 小时 ; b) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CH₂Cl₂, 回流, 3 小时 ; c) 2 当量芳基肼, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时, 175°C, 12 小时 ; d) 175°C, 72 小时

[0267] 一般反应方案 4 显示用于合成 8-(哌嗪-1-基)、8-(哌啶-1-基) 或 8-(吗啉-1-基)-吡唑并喹啉的代表性合成方法。通式 20 的烯胺的热环化提供通式 21a 的氟-羟基喹啉。能够用于步骤 (a) 的溶剂包括但不限于二苯基醚、Dowtherm® 和类似的高沸点稳定溶剂。使用卤化溶剂中的氯化剂和任选的催化的 DMF 能够将通式 21a 化合物转化为通式 22a 的氟-氯-喹啉。能够用于步骤 (b) 的氯化剂包括但不限于草酰氯、P(O)Cl₃、PCl₅、亚硫酸氯、光气三光气和类似的氯化剂。能够用于步骤 (b) 的溶剂包括但不限于氯苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和类似的溶剂。能够使通式 22a 的氯-喹啉与芳基或杂芳基肼反应以形成通式 23a-e 的三环氧代-吡唑。能够用于步骤 (c) 的有机碱包括但不限于三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、N-甲基哌啶等等。能够用于步骤 (c) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。在加热下以环胺置换通式 23a-e 化合物的氟以提供通式 19b-k 化合物。步骤 (d) 能够用溶剂或不用溶剂进行。

[0268] 方案 5 : 合成 7-(哌嗪-1-基)、8-(哌啶-1-基) 或 8-(吗啉-1-基)-吡唑并喹啉的替代方法

[0269]



[0270] X = NL、O、C(Q)₂ 或 S(O)_z;

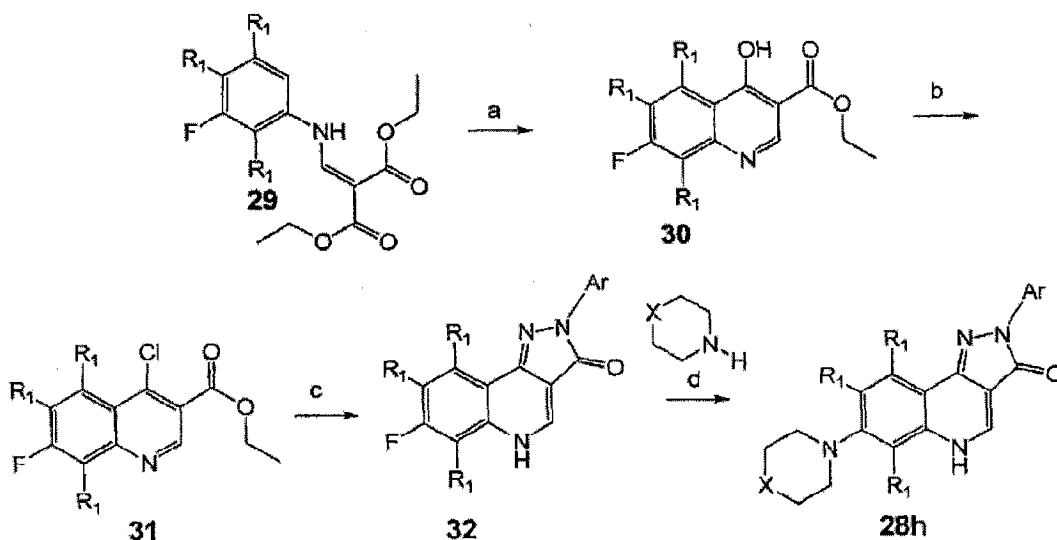
[0271] z 为 0、1 或 2

[0272] a) Ph₂O, 回流, 30min-3 小时; b) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CH₂Cl₂, 回流, 3 小时; c) 2 当量芳基胍, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时, 175°C, 12 小时; d) 175°C, 72 小时

[0273] 一般反应方案 5 显示用于合成 7-(哌嗪-1-基)、8-(哌啶-1-基) 或 8-(吗啉-1-基)-吡唑并喹啉的代表性合成方法。通式 24 的烯胺的热环化提供通式 25 的二氟-羟基喹啉。能够用于步骤 (a) 的溶剂包括但不限于二苯基醚、Dowtherm® 和类似的高沸点稳定溶剂。使用卤化溶剂中的氯化剂和任选的催化的 DMF 能够将通式 25 化合物转化为通式 26 的二氟-氯-喹啉。能够用于步骤 (b) 的氯化剂包括但不限于草酰氯、P(O)Cl₃、PCl₅、亚硫酸氯、光气三光气和类似的氯化剂。能够用于步骤 (b) 的溶剂包括但不限于氯苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和类似的溶剂。能够使通式 26 的氯-喹啉与芳基或杂芳基胍反应以形成通式 27a-b 的三环氧代-吡唑。能够用于步骤 (c) 的有机碱包括但不限于三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、N-甲基哌啶等等。能够用于步骤 (c) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。在加热下以环胺置换通式 27a-b 化合物的氟以提供通式 28a-g 化合物。步骤 (d) 能够用溶剂或不用溶剂进行。

[0274] 方案 6: 合成 7-(哌嗪-1-基)、8-(哌啶-1-基) 或 8-(吗啉-1-基)-吡唑并喹啉的替代方法

[0275]



[0276] X = NL、O、C(Q)₂ 或 S(O)_z;

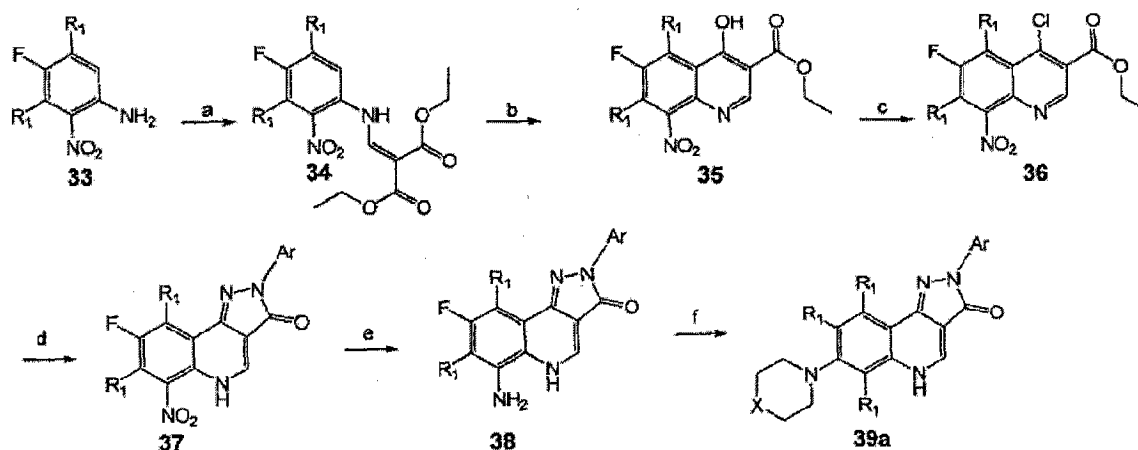
[0277] z 为 0、1 或 2

[0278] a) Ph₂O, 回流, 30min-3 小时; b) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CH₂Cl₂, 回流, 3 小时; c) 2 当量芳基肼, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时, 175°C, 12 小时; d) 175°C, 72 小时

[0279] 一般反应方案 6 显示用于合成 7-(哌嗪-1-基)、8-(哌啶-1-基) 或 8-(吗啉-1-基)-吡唑并喹啉的代表性合成方法。通式 29 的烯胺的热环化提供通式 30 的氟-羟基喹啉。能够用于步骤 (a) 的溶剂包括但不限于二苯基醚、Dowtherm® 和类似的高沸点稳定溶剂。使用卤化溶剂中的氯化剂和任选的催化的 DMF 能够将通式 30 化合物转化为通式 31 的氟-氯-喹啉。能够用于步骤 (b) 的氯化剂包括但不限于草酰氯、P(O)Cl₃、PCl₅、亚硫酸氯、光气三光气和类似的氯化剂。能够用于步骤 (b) 的溶剂包括但不限于氯苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和类似的溶剂。能够使通式 31 的氯-喹啉与芳基或杂芳基肼反应以形成通式 32 的三环氧代-吡唑。能够用于步骤 (c) 的有机碱包括但不限于三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、N-甲基哌啶等等。能够用于步骤 (c) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。在加热下以环胺置换通式 32 化合物的氟以提供通式 28h 化合物。步骤 (d) 能够用溶剂或不用溶剂进行。

[0280] 方案 7: 合成 6-取代吡唑并喹啉的方法

[0281]

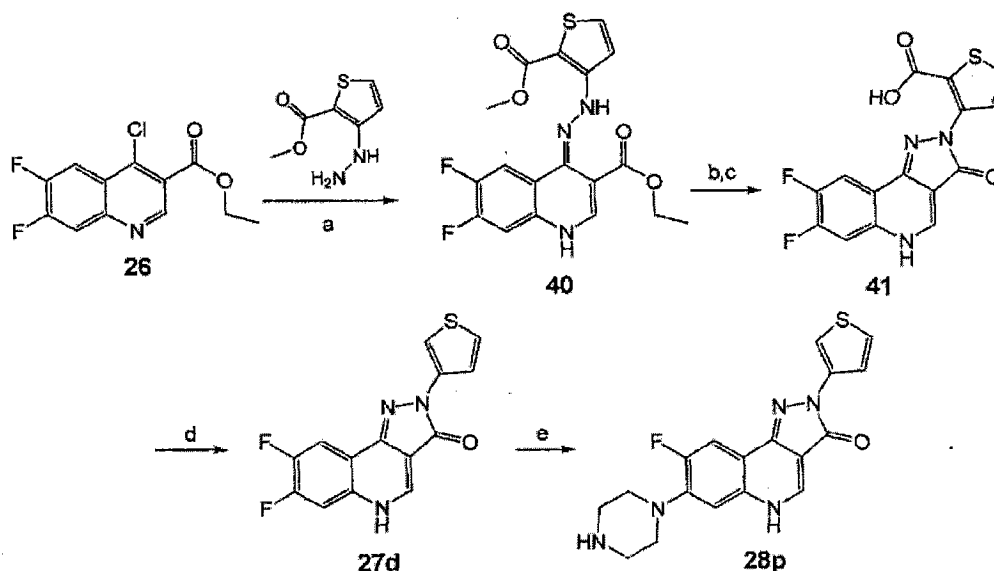


[0282] a) 1 当量 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯, 125°C, 3 小时, b) Ph₂O, 回流, 30min-3 小时, c) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CH₂Cl₂, 回流, 3 小时, d) 2 当量芳基胍, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时, e) SnCl₂, 甲醇, 回流, 12 小时, f) 双(氯乙基)N-L·HCl, 氯苯, 回流, 72 小时。

[0283] 一般反应方案 7 显示用于合成 6-取代吡唑并喹啉的代表性合成方法。在加成-消除型反应中, 能够使通式 33 的 2-硝基-苯胺与 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯在加热下反应以获得通式 34 的 2-硝基-烯胺。通式 34 化合物的热环化提供通式 35 的羟基喹啉。能够用于步骤 (b) 的溶剂包括但不限于二苯基醚、Dowtherm® 和类似的高沸点稳定溶剂。使用卤化溶剂中的氯化剂和任选的催化的 DMF 能够将通式 35 的羟基喹啉转化为通式 36 的氯-喹啉。能够用于步骤 (c) 的氯化剂包括但不限于草酰氯、P(O)Cl₃、PCl₅、亚硫酰氯、光气三光气和类似的氯化剂。能够用于步骤 (c) 的溶剂包括但不限于氯苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和类似的溶剂。能够使通式 36 的氯-喹啉与芳基或杂芳基胍反应以形成通式 37 的三环氧代-吡唑。能够用于步骤 (d) 的有机碱包括但不限于三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、N-甲基哌啶等等。能够用于步骤 (d) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。通式 37 化合物的硝基的还原提供通式 38 化合物。能够使用诸如以下的还原剂将硝基还原为胺: 甲醇中的 SnCl₂、Fe/H₂、阮内镍、Pt/H₂、PtO₂/H₂ 等等。能够使通式 38 化合物的胺与双(氯烷基)胺反应以提供通式 39a 化合物。能够用于步骤 (f) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。能够用于步骤 (f) 的双(氯烷基)胺包括但不限于任选取代的双(氯乙基)胺等等。

[0284] 方案 8: 合成 2-噻吩并-吡唑并喹啉的方法

[0285]



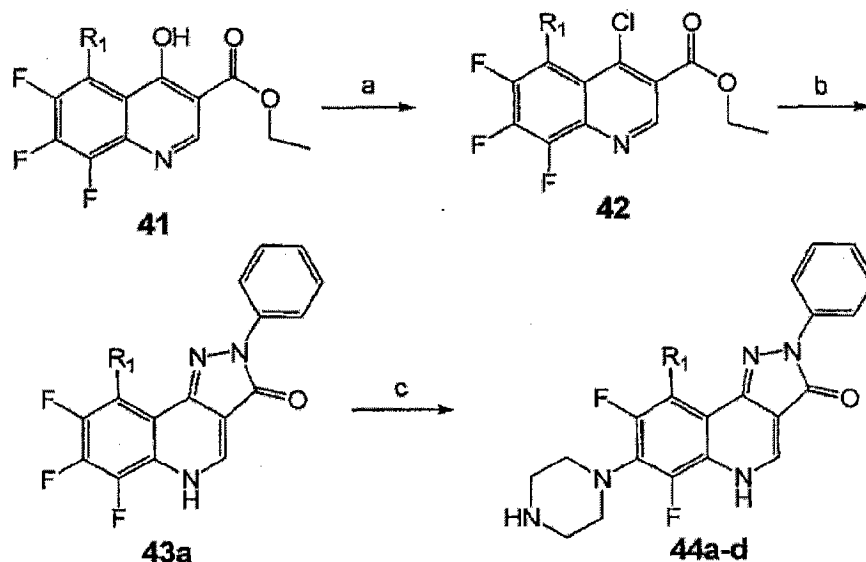
[0286] a) NaOH/ 乙醇, b) NaOH, 乙醇, c) NaOH, 乙醇, d) Cu, 喹啉, e) 哌嗪, 175°C, 72 小时

[0287] 反应方案 8 显示用于合成 2-噻吩并-吡唑并喹啉的代表性合成方法。通式 26 的氯-喹啉与 3-胍基噻吩-2-羧酸甲酯在碱性条件下反应能够提供通式 40 化合物。能够用于步骤 (a) 的条件包括但不限于乙醇中的 NaOH, MeOH 中的 NaOH 等等。能够在碱性条件下将通式 40 化合物转化为通式 41 化合物。能够用于将通式 40 化合物转化为通式 41 的羧酸

的条件包括但不限于乙醇中的 NaOH, MeOH 中的 NaOH 等等。在喹啉的存在下使用铜通过脱羧能够将通式 41 化合物转化为通式 27d 化合物。在加热下以哌嗪取代通式 27d 化合物的氟基团以提供通式 28p 化合物。步骤 (e) 能够用溶剂或不用溶剂进行。

[0288] 方案 9 :合成 6,8-二氟-7-(哌嗪-1-基)-吡唑并喹啉的替代方法

[0289]

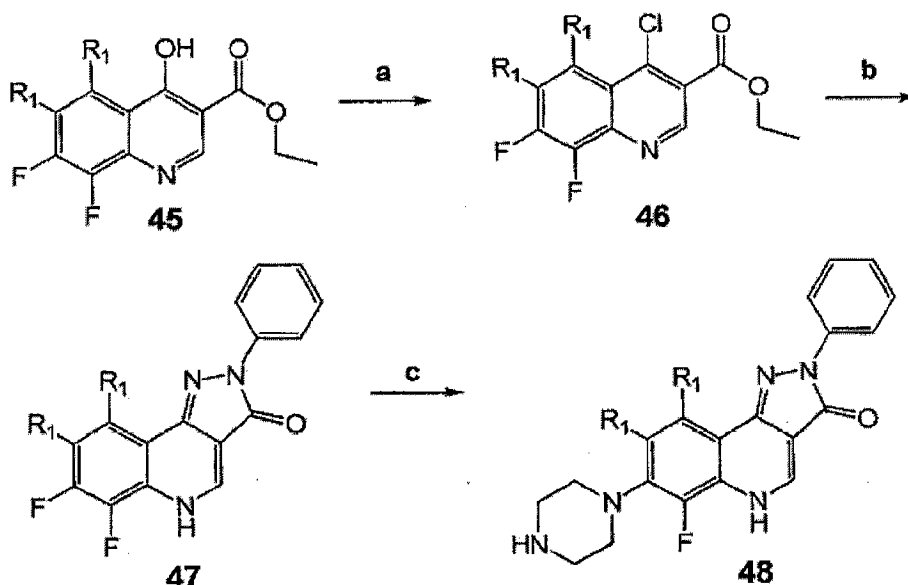


[0290] a) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CH₂Cl₂, 回流, 3 小时 ;b) 2 当量芳基胍, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时, 175°C, 12 小时 ;c) 175°C, 72 小时

[0291] 一般反应方案 9 显示用于合成 6,8-二氟-7-(哌嗪-1-基)-吡唑并喹啉的代表性合成方法。使用卤化溶剂中的氯化剂和任选的催化的 DMF 能够将通式 41 化合物转化为通式 42 的三氟-氯-喹啉。能够用于步骤 (a) 的氯化剂包括但不限于草酰氯、P(O)Cl₃、PCl₅、亚硫酸氯、光气三光气和类似的氯化剂。能够用于步骤 (a) 的溶剂包括但不限于氯苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和类似的溶剂。能够使通式 42 的氯-喹啉与芳基或杂芳基胍反应以形成通式 43a 的三环氧代-吡唑。能够用于步骤 (b) 的有机碱包括但不限于三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、N-甲基哌啶等等。能够用于步骤 (b) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。在加热下以环胺置换通式 43a 化合物的氟以提供通式 44a-d 化合物。步骤 (c) 能够用溶剂或不用溶剂进行。

[0292] 方案 10 :合成 6-氟-7-(哌嗪-1-基)-吡唑并喹啉的方法

[0293]

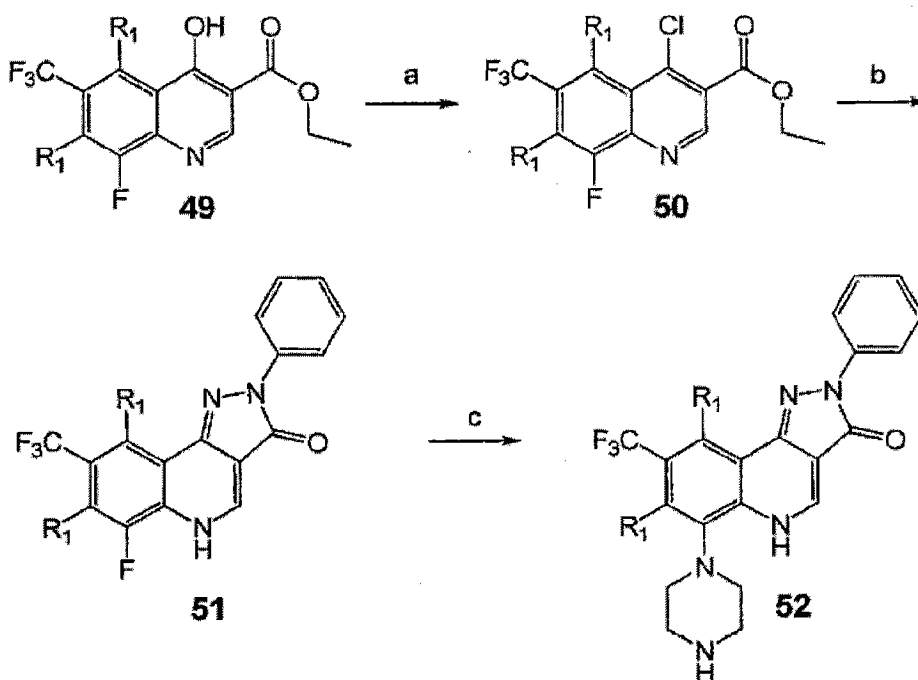


[0294] a) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CH₂Cl₂, 回流, 3 小时; b) 2 当量芳基肼, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时, 175°C, 12 小时; c) 175°C, 72 小时。

[0295] 反应方案 10 显示用于合成 6-氟-7-(哌嗪-1-基)-吡唑并喹啉的代表性合成方法。使用卤化溶剂中的氯化剂和任选的催化的 DMF 能够将通式 45 化合物转化为通式 46 的二氟-氯-喹啉。能够用于步骤 (a) 的氯化剂包括但不限于草酰氯、P(O)Cl₃、PCl₅、亚硫酸氯、光气三光气和类似的氯化剂。能够用于步骤 (a) 的溶剂包括但不限于氯苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和类似的溶剂。能够使通式 46 的二氟-氯-喹啉与苯肼反应以形成通式 43a 的三环氧代-吡唑。能够用于步骤 (b) 的有机碱包括但不限于三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、N-甲基哌啶等等。能够用于步骤 (b) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。在加热下以哌嗪取代通式 43a 化合物的氟以提供通式 44a-d 化合物。步骤 (c) 能够用溶剂或不用溶剂进行。

[0296] 方案 11: 合成 6-(哌嗪-1-基)-8-三氟甲基-吡唑并喹啉的方法

[0297]

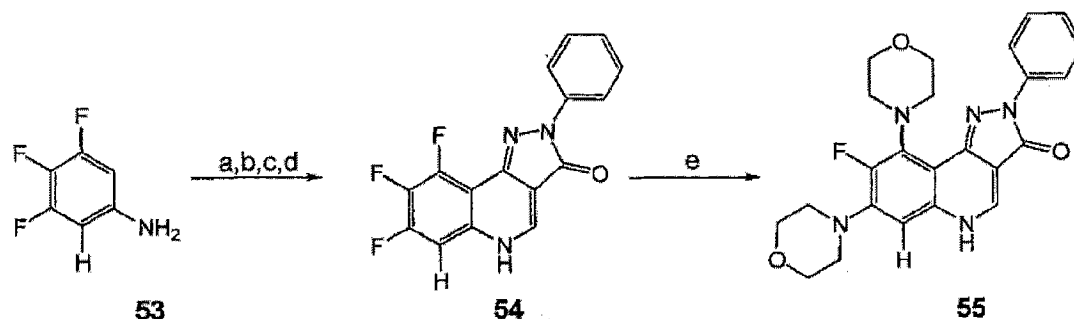


[0298] a) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CH_2Cl_2 , 回流, 3 小时; b) 2 当量芳基胍, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时, 175°C , 12 小时; c) 175°C , 72 小时

[0299] 反应方案 11 显示用于合成 6-(哌嗪-1-基)-8-三氟甲基-吡唑并喹啉的代表性合成方法。使用卤化溶剂中的氯化剂和任选的催化的 DMF 能够将通式 49 化合物转化为通式 50 的氟-氯-喹啉。能够用于步骤 (a) 的氯化剂包括但不限于草酰氯、 $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$ 、 PCl_5 、亚硫酸氯、光气三光气和类似的氯化剂。能够用于步骤 (a) 的溶剂包括但不限于氯苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿和类似的溶剂。能够使通式 50 的氟-氯-喹啉与苯胍反应以形成通式 51 的三环氧代-吡唑。能够用于步骤 (b) 的有机碱包括但不限于三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、N-甲基哌啶等等。能够用于步骤 (b) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。在加热下以哌嗪取代通式 51 化合物的氟以提供通式 52 化合物。步骤 (c) 能够用溶剂或不用溶剂进行。

[0300] 方案 12: 合成 7,9-双(吗啉-1-基)-8-氟-吡唑并喹啉的方法

[0301]

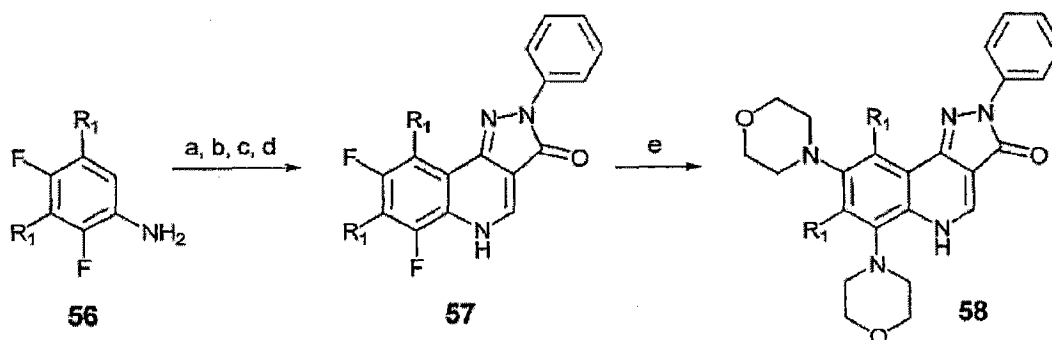


[0302] a) 1 当量 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯, 125°C , 3 小时; b) Ph_2O , 回流, 30min-3 小时; c) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CH_2Cl_2 , 回流, 3 小时; d) 2 当量芳基胍, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时; e) 5 当量吗啉, 175°C 。

[0303] 反应方案 12 显示用于合成 7,9-双(吗啉-1-基)-8-氟-吡唑并喹啉的代表性合成方法。使用步骤 a、b、c 和 d 中公开的方案能够将通式 53 化合物转化为通式 54 的三环三氟-氧代-吡唑-喹啉。在加热下以吗啉取代通式 54 化合物的氟以提供通式 55 的三环三氟-氧代-吡唑。步骤 (e) 能够用溶剂或不用溶剂进行。

[0304] 方案 13:合成 6,8-双(吗啉-1-基)-吡唑并喹啉的方法

[0305]

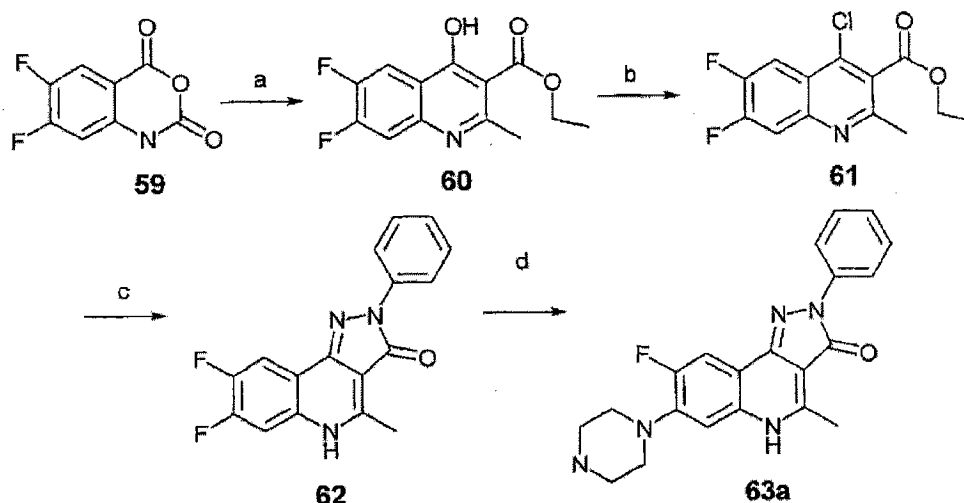


[0306] a) 1 当量 2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯, 125°C, 3 小时; b) Ph₂O, 回流, 30min-3 小时; c) 4 当量草酰氯, cat. DMF, CH₂Cl₂, 回流, 3 小时; d) 2 当量苯肼, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时; e) 5 当量吗啉, 175°C。

[0307] 一般反应方案 13 显示用于合成 6,8-双(吗啉-1-基)-吡唑并喹啉的代表性合成方法。使用步骤 a、b、c 和 d 中公开的方案能够将通式 53 化合物转化为通式 57 的三环三氟-氧代-吡唑-喹啉。在加热下以吗啉取代通式 57 化合物的氟以提供通式 58 的三环三氟-氧代-吡唑。步骤 (e) 能够用溶剂或不用溶剂进行。

[0308] 方案 14:合成 8-氟-4-甲基-7-哌嗪-1-基-吡唑并喹啉的方法

[0309]



[0310] a) 10 当量乙酰乙酸乙酯, 1.1 当量 NaH, DMA, 125°C, 10min; b) POCl₃, 0.5 小时; c) 2 当量苯肼, 2 当量三乙胺, 邻二甲苯, 回流, 12 小时; d) 5 当量哌嗪, 125°C, 72 小时。

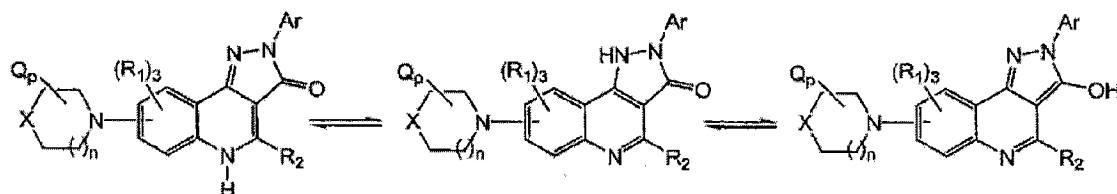
[0311] 反应方案 14 显示用于合成 8-氟-4-甲基-7-哌嗪-1-基-吡唑并喹啉的代表性合成方法。通式 59 的二氟-喹红酸酐与乙酰乙酸乙酯在碱的存在下反应提供通式 60 的羟基甲基喹啉。能够用于步骤 (a) 的溶剂包括但不限于 DMA、DMF、NMP 和类似的溶剂。能够用

于步骤 (a) 的碱包括但不限于氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等等。使用氯化剂能够将通式 60 化合物转化为通式 61 的二氟-氯-甲基喹啉。能够用于步骤 (b) 的氯化剂包括但不限于草酰氯、 $P(O)Cl_3$ 、 PCl_5 、亚硫酰氯、光气三光气和类似的氯化剂。通式 61 的二氟-氯-甲基喹啉能够与苯胍反应以形成通式 62 的三环氧代-吡唑。能够用于步骤 (c) 的有机碱包括但不限于三乙胺 (TEA)、二异丙基乙胺 (DIEA)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、N-甲基哌啶等等。能够用于步骤 (c) 的溶剂包括但不限于邻二甲苯、二甲苯、氯苯、甲苯等等。在加热下以哌嗪取代通式 62 化合物的氟以提供通式 63a 化合物。步骤 (d) 能够用溶剂或不用溶剂进行。

[0312] 应该理解,如果 (I) 上的取代基包含手性中心,则通式 (I) 化合物可以是单组分或者是非对映异构体或对映异构体的混合物。

[0313] 应该理解,取决于化合物所处的环境,通式 (I) 化合物能够以不同互变异构形式或其混合物形式存在,即,在化合物的不同互变异构形式之间能够存在平衡,并且所述形式之间的平衡能够受外部因素的影响。例如,通式 (I) 化合物能够存在为如下所示的互变异构体:

[0314]



[0315] 互变异构形式 A

互变异构形式 B

互变异构形式 C

[0316] 本发明的实施方案包括通式 (I) 化合物的所有可能的互变异构体。本领域技术人员应该理解,根据通式 (I) 的基团的定义,可预计并包括其它互变异构形式。

[0317] 在化合物的碱性或酸性足以形成稳定的无毒酸或碱盐的情况下,作为盐给予化合物可以是适当的。药物可接受的盐的实例是与形成生理学可接受阴离子的酸形成的有机酸加成盐,例如苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐和 α -甘油磷酸盐。还可以形成适当的无机盐,包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

[0318] 药物可接受的盐可以使用本领域公知的标准操作来获得,例如通过使诸如胺的碱性充分的化合物与获得生理学可接受阴离子的适当酸反应来获得。还能够制成羧酸的碱金属盐 (例如钠盐、钾盐或锂盐) 或碱土金属盐 (例如钙盐)。

[0319] 通式 (I) 化合物能够被配制成药物组合物并以适于所选给药途径的多种形式给予哺乳动物主体如人类患者,所述给药途径即口服或肠胃外,通过静脉内、肌内、局部或皮下途径。

[0320] 因此,本化合物与药物可接受的介质如惰性稀释剂或可吸收的可食用载体组合可以全身给药,例如口服。它们可以被封装在硬壳或软壳明胶胶囊中,可以被压成片剂或可以直接与患者饮食的食物合并。对于口服治疗给药,活性化合物可以与一种或多种赋形剂组合,并以可吸收的片剂、口含片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮剂、糖浆剂、膜剂等形式使用。这样的组合物和制剂应该包含至少 0.1% 活性化合物。组合物和制剂的百分数当然可以变化并

可以方便地为所给单位剂型重量的约 2% 至约 60%。在这样的治疗有效组合物中的活性化合物的量使得获得有效剂量水平。

[0321] 片剂、锭剂、丸剂、胶囊等还可以包含以下：可以添加粘合剂，例如黄耆树胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂，例如磷酸二钙；崩解剂，例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等等；润滑剂，例如硬脂酸镁；以及甜味剂，例如蔗糖、果糖、乳糖或天冬甜素；或芳香剂，例如薄荷、冬青油或樱桃香料。当单位剂型是胶囊时，其除了上述类型的材料以外还可以包含液体载体，例如植物油或聚乙二醇。可以存在各种其它材料，作为包衣或者改变固体单位剂型的外形。例如，片剂、丸剂或胶囊可以用明胶、蜡、虫胶或糖等包衣。糖浆剂或酞剂可以包含活性化合物、作为甜味剂的蔗糖或果糖、作为防腐剂的的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料和诸如樱桃香料或橙香料的香料。当然，用于制备任何单位剂型的任何材料应该是药物可接受的且在所用量程度基本无毒。此外，可以将活性化合物并入缓释制剂和装置中。

[0322] 活性化合物还可以通过静脉内或腹膜内输注或注射给予。活性化合物或其盐的溶液能够在水中制备，任选地与无毒表面活性剂混合。分散体 (dispersion) 也能够甘油、液体聚乙二醇、甘油三醋酸酯及其混合物中和在油中制备。在储存和使用的通常条件下，这些制剂包含防腐剂以防止微生物生长。

[0323] 适于注射或输注的药物剂型能够包括包含活性成分的无菌水溶液或分散体或无菌粉末，这些适于临时制备无菌可注射或可输注的溶液或分散体，任选地被包封在脂质体中。在所有情况下，最终剂型在制造和贮存条件下应该是无菌、流体和稳定的。液体载体或介质能够是溶剂或液体分散介质，包括例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等等）、植物油、无毒甘油酯、及其适当的混合物。例如通过形成脂质体、通过在分散体的情况下维持需要的粒径或通过使用表面活性剂能够维持适当流动性。通过诸如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等等的多种抗细菌和抗真菌剂能够防止微生物的活动。在许多情况下，优选包含等渗剂，例如糖、缓冲剂或氯化钠。通过在组合物中使用延迟吸收的药剂，例如单硬脂酸铝和明胶，能够延长吸收可注射组合物。

[0324] 无菌可注射溶液制备如下：根据需要，将活性化合物以需要的量与上文列举的多种其它成分并入适当溶剂中，然后过滤灭菌。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下，优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，这获得存在于先前被无菌 - 过滤的溶液中的活性成分加上任何其它期望成分的粉末。

[0325] 对于局部给药，本化合物可以以纯的形式应用，即它们为液体时。然而，通常期望将它们与皮肤病学可接受的固体或液体载体组合作为组合物或制剂向皮肤给药。

[0326] 有用的固体载体包括磨碎的固体，例如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等等。有用的液体载体包括水、醇或二醇或水 - 醇 / 二醇混合物，其中本化合物能够以有效水平被溶解或分散，任选地借助于无毒表面活性剂。能够添加佐剂，例如芳香剂和其它抗微生物剂，以优化给定用途的性质。所得液体组合物能够自吸收垫施用，用于浸渍绷带和其它敷料，或使用泵型或气雾剂喷雾器喷雾至受感染区域。

[0327] 还能够与液体载体一起采用诸如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和脂肪酸酯、脂肪醇、改性纤维素或改性矿物材料的增稠剂，以形成可涂开的糊剂、凝胶剂、软膏剂、皂等，以直接应用于使用者的皮肤。

[0328] 通过比较通式 I 化合物在动物模型中的体外活性和体内活性,能够测定其有用剂量。用于将在小鼠和其它动物中的有效剂量外推至人类的方法是本领域技术人员已知的。

[0329] 治疗所需的化合物或其活性盐或衍生物的量不仅随所选具体盐而变化,而且随给药途径、待治疗的疾病状态的性质和患者的年龄和状态而变化,最终由主治医师或临床医师决定。

[0330] 然而,通常适当剂量为约 0.15mg/kg 体重至约 100mg/kg 体重,例如每天约 1mg/kg 体重至约 75mg/kg 体重,例如每天每千克接受者体重为 0.75mg 至约 50mg,优选为 1mg/kg/天至 90mg/kg/天,最优选为 1mg/kg/天至 60mg/kg/天。

[0331] 化合物以单位剂型方便地给予;例如每单位剂型包含 1mg 至 1000mg,方便地 10mg 至 750mg,最方便地 5mg 至 500mg 活性成分。

[0332] 理想地,应该给予活性成分以实现活性化合物的峰值血浆浓度为约 0.5 μ M 至约 75 μ M,优选为约 1 μ M 至约 50 μ M,最优选为约 2 μ M 至约 30 μ M。这可以通过例如静脉内注射活性成分的 0.05% 至 5% 溶液、任选地在盐水中的溶液,或作为包含约 1mg 至 100mg 活性成分的大丸剂口服给药来实现。可以通过连续输注以提供约 0.01mg/kg/hr 至 5.0mg/kg/hr 或通过间歇性输注包含约 0.4mg/kg 至 15mg/kg 活性成分来维持期望血浆水平。

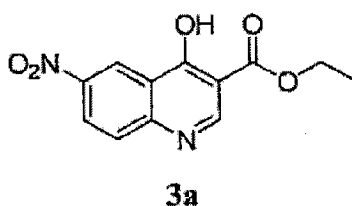
[0333] 期望的剂量可以方便地存在于单一剂量中,或作为以适当间隔给予的分剂量中,例如作为每天二、三、四或更多亚剂量。亚剂量本身可以进一步被划分为例如多个不连续的松散间隔给药。

[0334] 本发明化合物能够任选地单独给药或与一种或多种其它治疗剂组合给药,所述其它治疗剂有效地治疗 CNS 病症,包括但不限于:AAMI(与年龄相关的记忆损伤)、MCI(轻微认知损伤)、阿尔茨海默病、精神分裂症、痴呆(由 HIV 病、帕金森氏病、头部创伤、亨廷顿病、皮克病、克-雅病引起)和谵妄。

[0335] 用于合成本发明化合物的途径如方案 1-7 所示,并且所用的一般方法如下文详述。

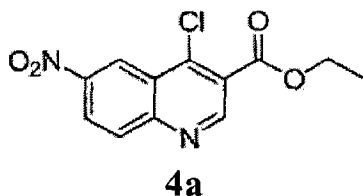
[0336] 合成实施例

[0337]



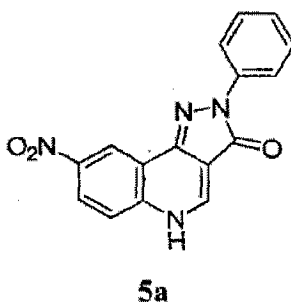
[0338] 步骤 1:4-羟基-6-硝基-喹啉-3-羧酸乙酯 (3a):将等摩尔量的 4-硝基苯胺与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯组合并在 120 $^{\circ}$ C 下回流 3 小时,在真空中除去乙醇以获得定量收率的 2-(4-硝基苯基)-氨基亚甲基-丙二酸二乙酯。将所得固体添加至回流的 Dowtherm A[®]中并在该温度下维持 1 小时。将混合物冷却至 80 $^{\circ}$ C 并添加至石油醚。通过过滤收集所形成的固体并用己烷洗涤以获得产物,收率为 30-80%。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.24(3H, t, J = 7.14Hz), 4.21(2H, q, J = 7.14Hz), 7.79(1H, d, J = 9.06, Hz), 8.47(1H, dd, J = 9.06, 2.47Hz), 8.65(1H, br), 8.85(1H, d, J = 2.47Hz). m/z 263.3 (MH⁺).

[0339]



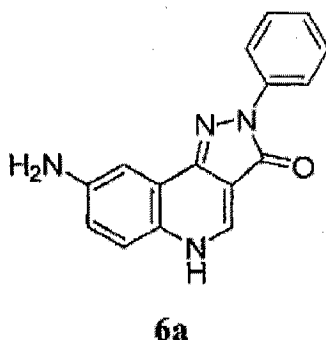
[0340] 步骤 2 :4-氯-6-硝基-咪唑-3-羧酸乙酯 (4a) :向 3a 的氯仿悬浮液中添加 4 当量草酰氯,然后添加 0.1 当量二甲基甲酰胺。将溶液回流 3 小时,并在 4°C 下用 5M 氢氧化钠溶液淬灭。收集氯仿层,用 100mL 水和盐水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。使用丙酮通过重结晶获得产物。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.48 (3H, t, J = 7.08Hz), 4.55 (2H, q, J = 7.08Hz), 8.31 (1H, d, J = 9.27Hz), 8.62 (1H, m), 9.36 (2H, m). m/z 281.7 (MH⁺).

[0341]



[0342] 步骤 3 :8-硝基-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]咪唑-3-酮 (5a) :在小瓶中添加 4a、苯肼和三乙胺。密封小瓶并加热至 135°C 12 小时。通过过滤收集产物并用甲醇洗涤,收率为 85%。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :7.19 (1H, tt, J = 7.32, 1.22Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.56Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.03Hz), 8.16 (2H, dd, J = 8.30, 1.22Hz), 8.82 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 2.44Hz). m/z 307.3 (MH⁺).

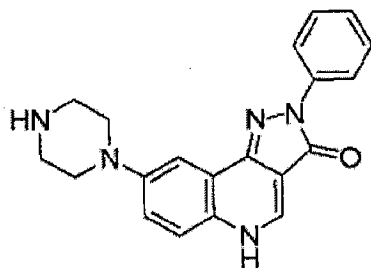
[0343]



[0344] 步骤 4 :8-氨基-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]咪唑-3-酮 (6a) :向 5a 的甲醇溶液中添加催化量的碳上的 Pd。将反应混合物在 20psi 氢下搅拌过夜。滤出固体并在真空中除去甲醇以获得 8-氨基-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并-(4,3-c)咪唑-3-酮,收率为 87%。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :6.92 (1H, dd, J = 8.79, 2.47Hz), 7.13 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 2.47Hz), 7.43 (3H, m), 8.20 (2H, dd, J = 7.69, 1.10Hz), 8.44 (1H, d, J = 6.59Hz). m/z 277.3 (MH⁺).

[0345] 实施例 1

[0346]

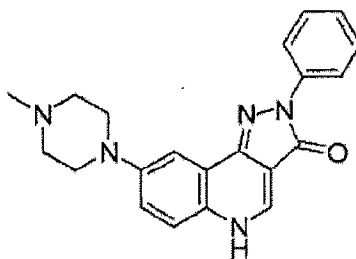


7a

[0347] 步骤5: 2-苯基-8-哌嗪-1-基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(7a): 将等摩尔量的6a和双(氯乙基)胺盐酸盐悬浮在氯苯中,并在175℃下搅拌60小时。通过过滤收集固体并用甲醇、乙腈和二乙醚洗涤,收率为75%。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.25(4H, br), 3.52(4H, br), 7.12(1H, t, J = 7.47Hz), 7.39(3H, m), 7.45(1H, m), 7.68(1H, m), 8.22(2H, dd, J = 8.55, 0.98Hz), 8.60(1H, d, J = 5.86Hz), 9.12(1H, br). m/z 346.4(MH⁺).

[0348] 实施例 2

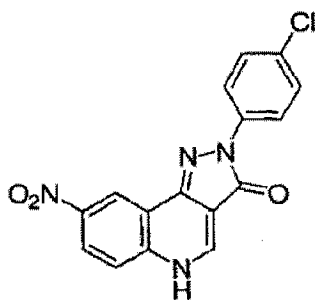
[0349]



7b

[0350] 8-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(7b): 使用1-甲基哌嗪代替哌嗪,根据用于7a的所描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.25(4H, br), 3.41(3H, s), 3.52(4H, br), 7.12(1H, t, J = 7.47Hz), 7.39(3H, m), 7.45(1H, m), 7.68(1H, m), 8.22(2H, dd, J = 8.55, 0.98Hz), 8.60(1H, d, J = 5.86Hz), 9.12(1H, br). m/z 346.4(MH⁺). m/z 360.4(MH⁺).

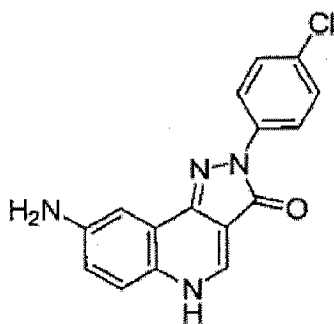
[0351]



5b

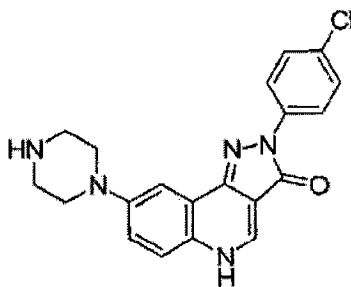
[0352] 2-(4'-氯苯基)-8-硝基-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮(5b): 使

用 4-氯苯肼代替苯肼,根据用于 5a 的所描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):7.50(2H, d, J = 8.91Hz),7.90(1H, d, J = 8.91Hz),8.29(2H, d, J = 8.91Hz),8.48(1H, dd, J = 8.91,2.38Hz),8.88(1H, s),8.91(1H, d, J = 2.67Hz).m/z 341.8(MH⁺).
[0353]

**6b**

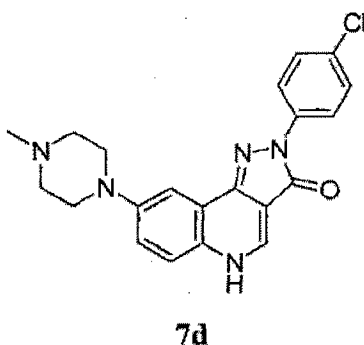
[0354] 8-氨基-2-(4-氯苯基)-2,5-二氢-吡啶并-[4,3-c]喹啉-3-酮(6b):使用 5b,根据用于 6a 的所描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):7.19(1H, tt, J = 7.32,1.22Hz),7.44(4H, m),8.22(4H, m),8.48(1H, d, J = 6.59Hz).m/z 311.8(MH⁺).
[0355] 实施例 3

[0356]

**7c**

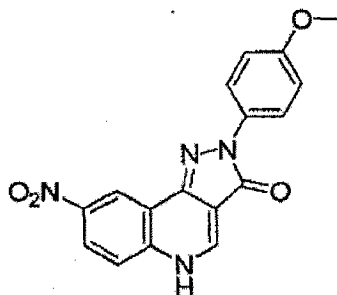
[0357] 2-(4'-氯苯基)-8-哌嗪-1-基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮(7c):使用 6b,根据用于 7a 的所描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):3.25(4H, br),3.50(4H, br),3.75(3H, s),7.00(1H, d, J = 9.06Hz),7.40(1H, m),7.48(1H, br),7.68(1H, d, J = 9.06Hz),7.92(1H, d, J = 8.79Hz),8.05(2H, d, J = 8.79Hz),8.56(1H, br),9.12(1H, br).m/z 380.9(MH⁺).
[0358] 实施例 4

[0359]



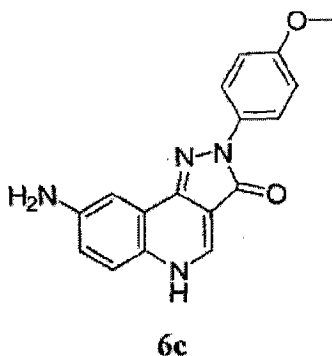
[0360] 2-(4'-氯苯基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (7d): 使用 6b 和 1-甲基-哌嗪, 根据用于 7a 的所描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.25 (4H, br), 3.50 (7H, br), 3.75 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 9.06Hz), 7.40 (1H, m), 7.48 (1H, br), 7.68 (1H, d, J = 9.06Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.79Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.79Hz), 8.56 (1H, br), 9.12 (1H, br). m/z 394.9 (MH⁺).

[0361]



[0362] 2-(4'-甲氧基苯基)-8-硝基-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (5c): 使用 4-甲氧基苯肼代替苯肼, 根据用于 5a 的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.77 (3H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.91, 2.37Hz), 6.95 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 2.08Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.91Hz), 8.05 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 6.53Hz). m/z 337.3 (MH⁺).

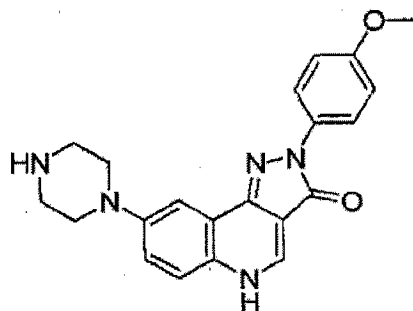
[0363]



[0364] 8-氨基-2-(4'-甲氧基苯基)-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (6c): 使用 5c, 根据用于 6a 的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.77 (3H, s), 6.75 (1H, dd, J = 8.91, 2.37Hz), 6.90 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 2.08Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.91Hz), 8.05 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 6.53Hz). m/z 307.3 (MH⁺).

[0365] 实施例 5

[0366]

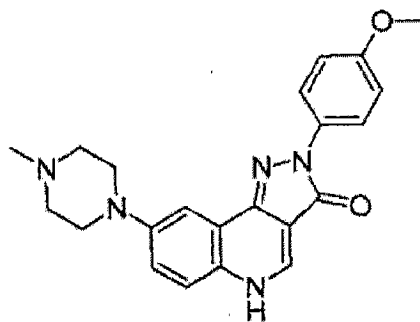


7e

[0367] 2-(4'-甲氧基苯基)-8-哌嗪-1-基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮 (7e): 使用 6c, 根据用于 7a 的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.25 (4H, br), 3.50 (4H, br), 3.75 (3H, s), 7.00 (1H, d, $J = 9.06\text{Hz}$), 7.40 (1H, m), 7.48 (1H, br), 7.68 (1H, d, $J = 9.06\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J = 8.79\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J = 8.79\text{Hz}$), 8.56 (1H, br), 9.12 (1H, br). m/z 376.4 (MH^+).

[0368] 实施例 6

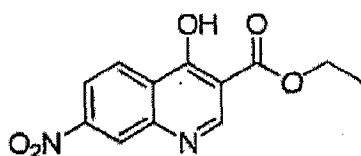
[0369]



7f

[0370] 2-(4'-甲氧基苯基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮 (7f): 使用 6c 和 1-甲基哌嗪, 根据用于 7a 的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.25 (4H, br), 3.45 (3H, s), 3.50 (4H, br), 3.75 (3H, s), 7.00 (1H, d, $J = 9.06\text{Hz}$), 7.40 (1H, m), 7.48 (1H, br), 7.68 (1H, d, $J = 9.06\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J = 8.79\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J = 8.79\text{Hz}$), 8.56 (1H, br), 9.12 (1H, br). m/z 390.4 (MH^+).

[0371]

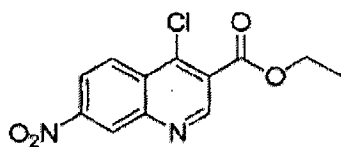


10a

[0372] 4-羟基-7-硝基-喹啉-3-羧酸乙酯 (10a): 使用 3-硝基苯胺代替 4-硝基苯胺, 根据步骤 1 中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.24 (3H, t, $J = 7.14\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J = 7.14\text{Hz}$), 8.10 (1H, dd, $J = 9.06, 2.19\text{Hz}$), 8.32 (1H, d, $J =$

8.79Hz), 8.48(1H, d, $J = 2.19\text{Hz}$), 8.71(1H, d, $J = 5.76\text{Hz}$). m/z 263.3 (MH^+).

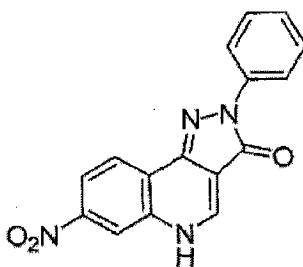
[0373]



11a

[0374] 4-氯-7-硝基-喹啉-3-羧酸乙酯 (11a): 使用 10a, 根据步骤 2 中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.46(3H, t, $J = 7.14\text{Hz}$), 4.54(2H, q, $J = 7.14\text{Hz}$), 8.47(1H, dd, $J = 9.34, 2.20\text{Hz}$), 8.60(1H, d, $J = 9.07\text{Hz}$), 9.02(1H, d, $J = 2.19\text{Hz}$), 9.32(1H, s). m/z 281.7 (MH^+).

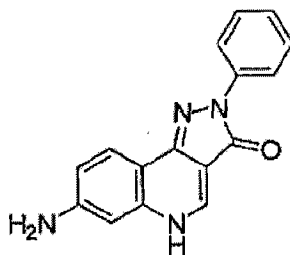
[0375]



12a

[0376] 7-硝基-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (12a): 使用 11a, 根据步骤 3 中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 7.20(1H, t, $J = 7.41\text{Hz}$), 7.48(3H, m), 8.19(2H, m), 8.43(1H, dd, $J = 8.79, 2.46\text{Hz}$), 8.54(1H, d, $J = 2.20\text{Hz}$), 8.92(1H, s). m/z 307.3 (MH^+).

[0377]

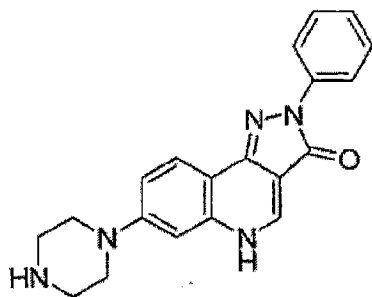


13a

[0378] 7-氨基-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (13a): 使用 12a, 根据步骤 4 中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 6.73(1H, d, $J = 1.93\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J = 8.51, 2.20\text{Hz}$), 7.12(1H, t, $J = 7.14\text{Hz}$), 7.39(2H, t, $J = 7.96\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J = 8.79\text{Hz}$), 8.17(2H, dd, $J = 7.41, 1.10\text{Hz}$), 8.49(1H, d, $J = 6.32\text{Hz}$). m/z 277.3 (MH^+).

[0379] 实施例 7

[0380]

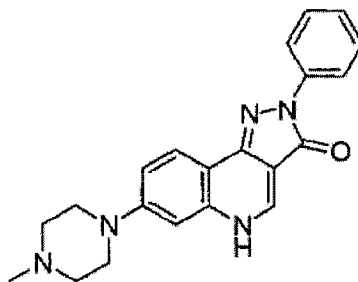


14a

[0381] 2-苯基-7-哌嗪-1-基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮(14a):使用13a,根据步骤5中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):2.84(4H,brm),3.17(4H,brm),6.99(1H,d,J=2.47Hz),7.10(1H,t,J=7.42Hz),7.21(1H,dd,J=8.79,2.47Hz),7.41(2H,m),8.00(1H,d,J=8.79Hz),8.17(2H,dd,J=8.79,1.10Hz),8.54(1H,s).m/z346.4(MH⁺).

[0382] 实施例8

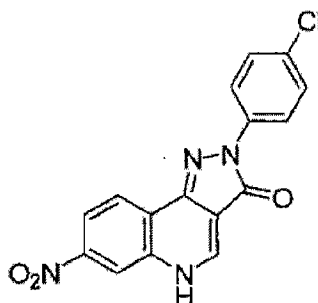
[0383]



14b

[0384] 7-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮(14b):使用13a和1-甲基哌嗪,根据步骤5中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(CD₃OD) δ(ppm):2.44(3H,s),2.74(4H,brm),3.44(4H,brm),7.03(1H,d,J=2.20Hz),7.27(1H,ddd,J=7.41,1.64,1.10Hz),7.35(1H,dd,J=9.07,2.47Hz),7.65(2H,m),7.99(2H,m),8.17(1H,d,J=9.07Hz),8.53(1H,s).m/z360.4(MH⁺).

[0385]

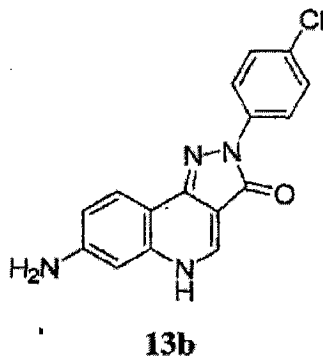


12b

[0386] 2-(4'-氯苯基)-7-硝基-2,5-二氢-吡啶并-[4,3-c]喹啉-3-酮(12b):使用11a和4-氯苯肼,根据用于12a所描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):

7.48(2H, d, m), 8.20(2H, m), 8.26(1H, dd, $J = 8.61, 2.08\text{Hz}$), 8.40(1H, d, $J = 8.61\text{Hz}$), 8.52(1H, d, $J = 2.08\text{Hz}$), 8.92(1H, s). m/z 341.8(MH^+).

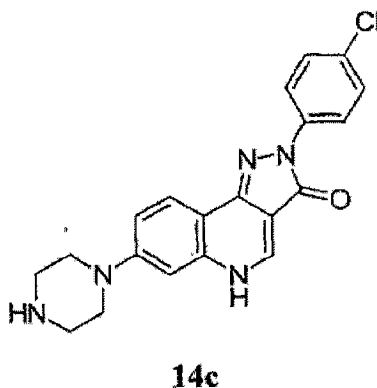
[0387]



[0388] 7-氨基-2-(4'-氯苯基)-2,5-二氢-吡唑并-[4,5-c]喹啉-3-酮 (13b): 使用 12b, 根据步骤 4 中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.74(1H, d, $J = 2.20\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J = 8.79, 2.19\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J = 8.79\text{Hz}$), 7.43(1H, q, $J = 5.22\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J = 8.51\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J = 9.06\text{Hz}$), 8.21(1H, q, $J = 5.21\text{Hz}$), 8.47(1H, d, $J = 6.32\text{Hz}$). m/z 311.8(MH^+).

[0389] 实施例 9

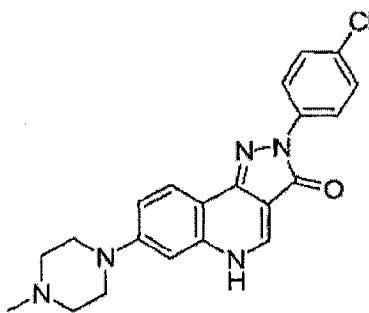
[0390]



[0391] 2-(4'-氯苯基)-7-哌嗪-1-基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (14c): 使用 13b, 根据用于 14a 的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.07(2H, br), 3.38(4H, br), 3.48(2H, br), 7.12(1H, br), 7.48(3H, m), 8.07(1H, d, $J = 9.06\text{Hz}$), 8.25(2H, dd, $J = 9.07, 2.20\text{Hz}$), 8.62(1H, d, $J = 6.32\text{Hz}$). m/z 380.9(MH^+).

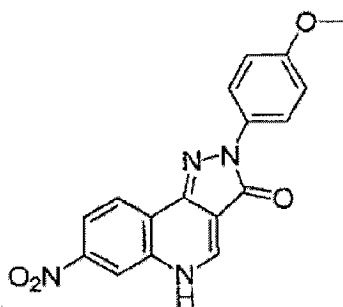
[0392] 实施例 10

[0393]

**14d**

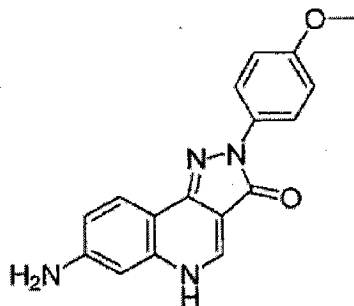
[0394] 2-(4-氯苯基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (14d): 使用 13b 和 1-甲基哌嗪, 根据用于 14a 的操作制备标题化合物。¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 2.39 (3H, s), 2.67 (4H, brm), 3.40 (4H, brm), 7.01 (1H, d, J = 2.47Hz), 7.34 (1H, dd, J = 9.07, 2.47Hz), 7.46 (2H, dd, J = 6.87, 2.20Hz), 8.09 (2H, dd, J = 7.14, 1.92Hz), 8.19 (1H, d, J = 9.07Hz), 8.51 (1H, s). m/z 394.9 (MH⁺).

[0395]

**12c**

[0396] 2-(4'-甲氧基苯基)-7-硝基-2,5-二氢-吡唑并-(4,3-c)喹啉-3-酮 (12c): 使用 11a 和 4-甲氧基苯肼, 根据用于 12a 所描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.76 (3H, s), 7.02 (2H, d, J = 9.34Hz), 8.02 (2H, d, J = 9.06Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.79, 2.19Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.79Hz), 8.52 (1H, q, J = 2.20Hz), 8.88 (1H, d, J = 6.04Hz). m/z 337.3 (MH⁺).

[0397]

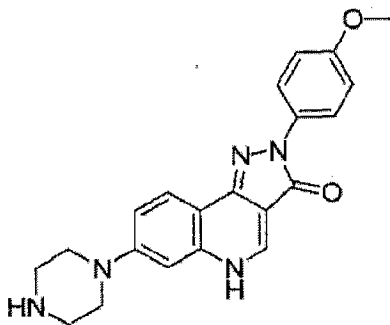
**13c**

[0398] 7-氨基-2-(4'-甲氧基苯基)-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (13c): 使

用 12c, 根据用于 13a 所描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) :6.74(1H, d, $J = 2.20\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J = 8.79, 2.19\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J = 8.79\text{Hz}$), 7.43(1H, q, $J = 5.22\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J = 8.51\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J = 9.06\text{Hz}$), 8.21(1H, q, $J = 5.21\text{Hz}$), 8.47(1H, d, $J = 6.32\text{Hz}$). m/z 307.3 (MH^+).

[0399] 实施例 11

[0400]

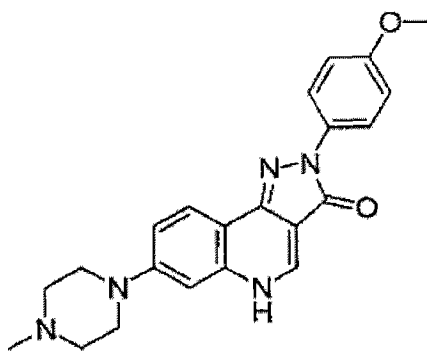


14e

[0401] 2-(4-甲氧基苯基)-7-哌嗪-1-基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮 (14e) : 使用 13c, 根据用于 14a 的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.04(4H, br), 3.75(3H, s), 3.90(4H, br), 6.8(1H, m), 7.26(2H, m), 7.42(1H, m), 7.87(1H, d, $J = 8.79\text{Hz}$), 8.05(2H, d, $J = 9.06\text{Hz}$), 8.62(1H, br). m/z 376.4 (MH^+).

[0402] 实施例 12

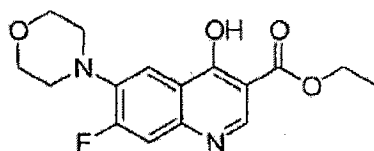
[0403]



14f

[0404] 2-(4-甲氧基苯基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮 (14f) : 使用 13c 和 1-甲基哌嗪, 根据用于 14a 的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm) : 2.32(3H, s), 2.67(4H, brm), 3.40(4H, brm), 3.85(3H, s), 6.88(2H, m), 7.02(1H, d, $J = 2.47\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J = 9.06, 2.20\text{Hz}$), 7.66(2H, m), 8.16(1H, d, $J = 9.06\text{Hz}$), 8.52(1H, s). m/z 390.4 (MH^+).

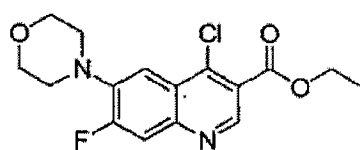
[0405]



17a

[0406] 7-氟-4-羟基-6-吗啉代-喹啉-3-羧酸乙酯 (17a) :使用 3-氟-4-吗啉代苯胺代替 4-硝基苯胺,根据步骤 1 中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.22(3H, t, J = 7.28Hz), 3.00(4H, m), 3.75(4H, m), 4.1(2H, q, J = 7.28Hz), 7.40(1H, s), 7.63(1H, m), 8.50(1H, m). m/z 321.3(MH⁺).

[0407]

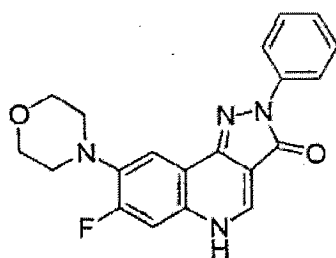


18a

[0408] 4-氯-7-氟-6-吗啉代-喹啉-3-羧酸乙酯 (18a) :使用 17a 代替 3a,根据步骤 2 中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.42(3H, t, J = 7.33Hz), 3.23(4H, m), 3.95(4H, m), 4.1(2H, q, J = 7.33Hz), 7.78(2H, m), 7.63(1H, m), 9.07(1H, s). m/z 339.8(MH⁺).

[0409] 实施例 13

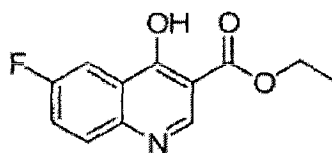
[0410]



19a

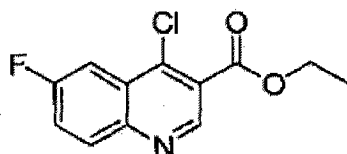
[0411] 7-氟-8-吗啉-4-基-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮 (19a) :使用 18a 代替 5a,根据步骤 3 中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.15(4H, m), 3.80(4H, m), 7.16(1H, tt, J = 7.32, 1.22Hz), 7.40(3H, m), 7.64(1H, d, J = 9.03Hz), 8.20(2H, dd, J = 8.79, 1.22Hz), 8.75(1H, br), 12.65(1H, br). m/z 364.4(MH⁺).

[0412]

**21a**

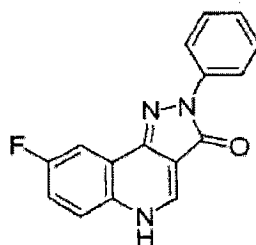
[0413] 4-羟基-6-氟-喹啉-3-羧酸乙酯 (21a) :使用4-氟苯胺代替4-硝基苯胺,根据步骤1中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :1.15(3H, t, J = 7.080Hz), 4.1(2H, q, J = 7.08Hz), 7.61(1H, dd, J = 8.30, 2.93Hz), 7.68(1H, dd, J = 9.03, 4.63Hz), 7.80(1H, dd, J = 9.27, 2.93Hz), 8.56(1H, s). m/z 237.3(MH⁺).

[0414]

**22a**

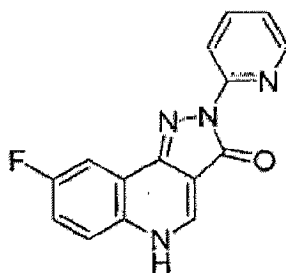
[0415] 4-氯-6-氟-喹啉-3-羧酸乙酯 (22a) :使用21a代替3,根据步骤2中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.47(3H, t, J = 7.08Hz), 4.51(2H, q, J = 7.08Hz), 7.63(1H, m), 8.02(1H, dd, J = 9.52, 2.68Hz), 8.15(1H, dd, J = 9.27, 5.37Hz), 9.15(1H, s). m/z 255.7(MH⁺).

[0416]

**23a**

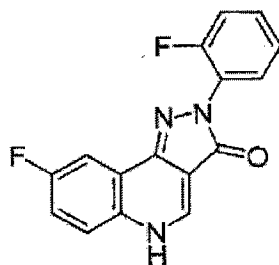
[0417] 8-氟-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (23a) :使用22a代替4a,根据步骤3中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :7.16(1H, t, J = 13.67Hz), 7.41(2H, t, J = 7.56Hz), 7.55(1H, dt, J = 8.54, 2.93Hz), 7.77(1H, dd, J = 9.27, 4.88Hz), 7.90(1H, dd, J = 9.27, 2.93Hz), 8.18(2H, dd, J = 7.58, 1.95Hz), 8.73(1H, s). m/z 280.2(MH⁺).

[0418]

**23b**

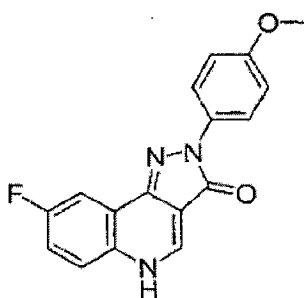
[0419] 8-氟-2-(2'-吡啶基)-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (23b) :使用吡啶基-2-肼代替苯肼,根据用于 23a 的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.24(1H, ddd, J = 7.42,4.95,1.10Hz),7.57(1H, dt, J = 9.06,3.02Hz),7.76(1H, dd, J = 9.34,4.95Hz),7.88(2H, m),8.18(1H, brd, J = 8.24Hz),8.49(1H, ddd, J = 4.95,2.75,1.10Hz),8.76(1H, s).m/z 281.3 (MH⁺).

[0420]

**23c**

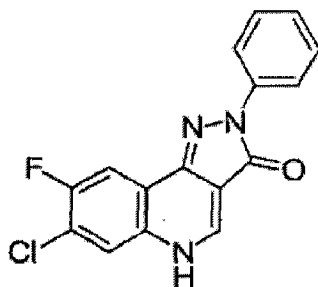
[0421] 8-氟-2-(2'-氟苯基)-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (23c) :使用 2-氟苯肼代替苯肼,根据用于 23a 的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :7.37(3H, m),7.52(2H, m),7.81(2H, m),8.74(1H, s).m/z 298.3 (MH⁺).

[0422]

**23d**

[0423] 8-氟-2-(4'-甲氧基苯基)-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (23d) :使用 4-甲氧基苯肼代替苯肼,根据用于 23a 的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.05(3H, m),7.52(1H, dt, J = 8.52,3.02Hz),7.80(1H, dd, J = 9.07,4.94Hz),7.88(1H, dd, J = 9.06,2.75Hz),8.05(2H, m),8.74(1H, d, J = 5.49Hz).m/z 310.3 (MH⁺).

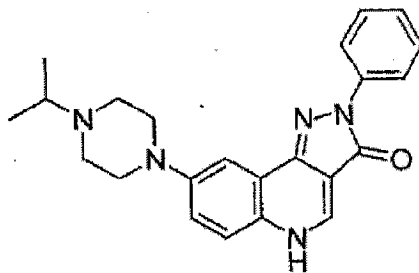
[0424]

**23e**

[0425] 7-氯-8-氟-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (23e): 使用 4,7-二氯-6-氟-喹啉-3-羧酸乙酯, 根据用于 23a 的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.20(1H, t, J = 7.41Hz), 7.48(3H, m), 8.19(2H, m), 8.43(1H, dd, J = 8.79, 2.46Hz), 8.54(1H, d, J = 2.20Hz), 8.92(1H, s). m/z 314.7(MH⁺).

[0426] 实施例 14

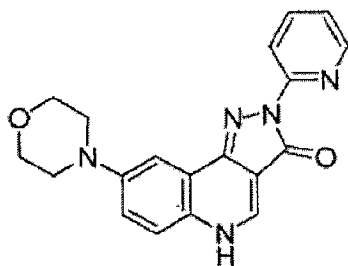
[0427]

**19b**

[0428] 8-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (19b): 在 175°C 下将 23a 与过量 N-异丙基哌嗪搅拌 72 小时。通过过滤收集沉淀物并用乙酸乙酯洗涤, 使用柱色谱法纯化以获得标题化合物, 收率为 84%。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01(6H, d, J = 6.03Hz), 2.63(4H, br), 2.70(1H, m), 3.22(4H, br), 7.13(2H, brt, J = 7.32Hz), 7.42(3H, m), 7.58(1H, d, J = 9.32Hz), 8.23(2H, d, J = 8.54Hz), 8.54(1H, s). m/z 388.5(MH⁺).

[0429] 实施例 15

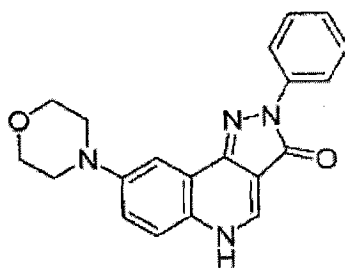
[0430]

**19c**

[0431] 8-吗啉-4-基-2-吡啶-2-基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮(19c):使用23b和吗啉,根据19b的合成中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.22(4H, br), 3.80(4H, br), 7.20(1H, ddd, $J = 7.32, 4.88, 0.98\text{Hz}$), 7.44(2H, m), 7.58(1H, d, $J = 7.57\text{Hz}$), 7.86(1H, ddd, $J = 7.57, 1.19, 0.97\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J = 8.30\text{Hz}$), 8.48(1H, ddd, $J = 3.66, 1.95, 1.22\text{Hz}$), 8.60(1H, s). m/z 348.6(MH^+).

[0432] 实施例 16

[0433]

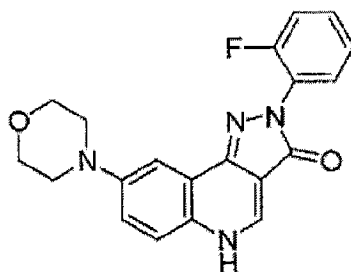


19d

[0434] 8-吗啉-4-基-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮(19d):使用23a和吗啉,根据19b的合成中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.24(4H, br), 3.77(4H, br), 7.13(1H, t, $J = 7.42\text{Hz}$), 7.38(4H, m), 7.60(1H, d, $J = 9.06\text{Hz}$), 8.23(2H, dd, $J = 8.24, 1.65\text{Hz}$), 8.57(1H, s). m/z 347.4(MH^+).

[0435] 实施例 17

[0436]

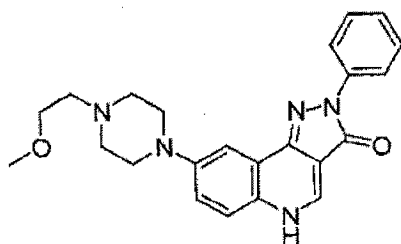


19e

[0437] 2-(2-氟苯基)-8-吗啉-4-基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮(19e):使用23c和吗啉,根据19b的合成中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.21(4H, br), 3.76(4H, br), 7.2(5H, m), 7.54(1H, dt, $J = 7.97, 1.37\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J = 8.79\text{Hz}$), 8.58(1H, d, $J = 6.32\text{Hz}$). m/z 365.4(MH^+).

[0438] 实施例 18

[0439]

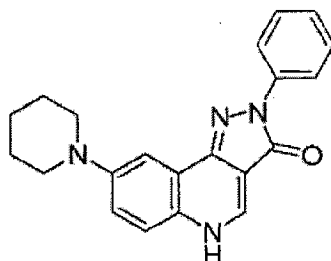


19f

[0440] 8-[4-(2-甲氧基乙基)-吡咯-1-基]-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(19f):使用1-甲氧基乙基吡咯,根据19b的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):1.18(3H, d, J = 11.86Hz), 1.21(3H, d, J = 11.72Hz), 2.67(2H, dd, J = 11.72, 11.47Hz), 3.72(4H, br), 7.11(2H, t, J = 7.32Hz), 7.39(4H, m), 7.57(1H, d, J = 9.03Hz), 8.21(2H, m), 8.57(1H, s). m/z 404.5(MH⁺).

[0441] 实施例 19

[0442]

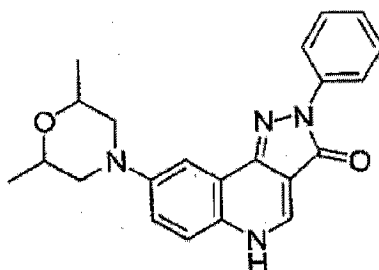


19g

[0443] 2-苯基-8-哌啶-1-基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(19g):使用23a和哌啶,根据19b的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):1.1-1.4(6H, m), 2.84(2H, br), 3.15(2H, br), 7.14(1H, t, J = 7.33Hz), 7.41(3H, m), 7.86(1H, d, J = 12.94Hz), 8.20(2H, dd, J = 8.79, 1.22Hz), 8.66(1H, s), 8.80(1H, br). m/z 345.4(MH⁺).

[0444] 实施例 20

[0445]



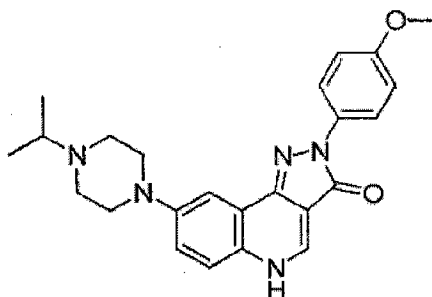
19h

[0446] 8-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(19h):使用2,6-二甲基吗啉,根据19b的合成中描述的操作制备标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) :2.54(2H, t, $J = 5.62\text{Hz}$), 2.60(4H, br), 3.24(3H, s), 3.26(4H, br), 3.47(2H, t, $J = 5.62\text{Hz}$), 7.11(2H, tt, $J = 7.32, 1.22\text{Hz}$), 7.41(4H, m), 7.59(1H, d, $J = 9.03\text{Hz}$), 8.20(2H, dd, $J = 8.54, 1.22\text{Hz}$), 8.56(1H, s). m/z 375.5 (MH^+).

[0447] 实施例 21

[0448]

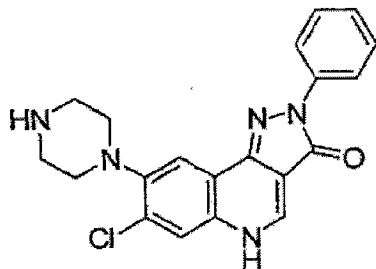


19i

[0449] 8-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (19i) :使用 23d, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) :1.12(6H, d, $J = 6.08\text{Hz}$), 3.20(4H, br), 3.78(4H, br), 3.76(3H, s), 6.80(2H, d, $J = 8.97\text{Hz}$), 7.44(2H, m), 7.60(1H, d, $J = 8.79\text{Hz}$), 7.91(1H, d, $J = 9.07\text{Hz}$), 8.56(1H, br), 9.33(1H, s). m/z 418.4 (MH^+).

[0450] 实施例 22

[0451]

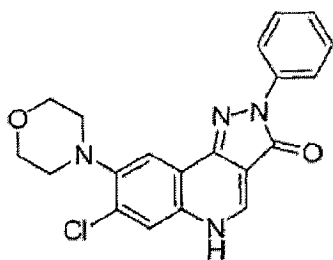


19j

[0452] 7-氯-2-苯基-8-哌嗪-1-基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (19j) :使用 23e 和哌嗪, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) :3.11(4H, br), 3.33(4H, br), 7.15(1H, t, $J = 7.32\text{Hz}$), 7.41(2H, dd, $J = 8.54, 7.32\text{Hz}$), 7.74(2H, d, $J = 2.93\text{Hz}$), 8.20(2H, dd, $J = 8.54, 1.22\text{Hz}$), 8.65(1H, s). m/z 380.9 (MH^+).

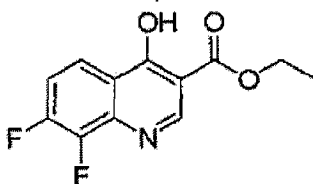
[0453] 实施例 23

[0454]

**19k**

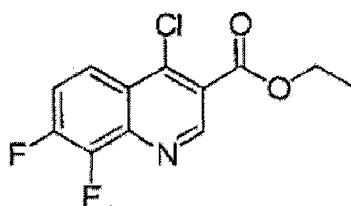
[0455] 7-氯-8-吗啉-4-基-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (19k) : 使用 23e 和吗啉, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.08 (4H, br), 3.78 (4H, br), 7.18 (1H, tt, $J = 7.32, 1.32\text{Hz}$), 7.43 (2H, t, $J = 7.56\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J = 2.44\text{Hz}$), 8.21 (2H, dd, $J = 8.54, 1.22\text{Hz}$), 8.71 (1H, s). m/z 381.8 (MH^+).

[0456]

**25a**

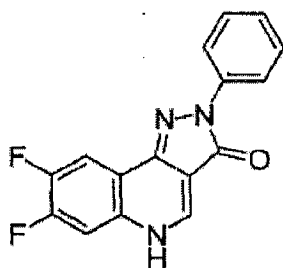
[0457] 7,8-二氟-4-羟基-喹啉-3-羧酸乙酯 (25a) : 使用 3,4-二氟苯胺代替 4-硝基苯胺, 根据步骤 1 中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.15 (3H, t, $J = 7.08\text{Hz}$), 4.1 (2H, q, $J = 7.08\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J = 8.30, 2.93\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J = 4.63, 9.03\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J = 9.27, 2.93\text{Hz}$), 8.56 (1H, s). m/z 254.2 (MH^+).

[0458]

**26a**

[0459] 4-氯-7,8-二氟-喹啉-3-羧酸乙酯 (26a) : 使用 25a 代替 3, 根据步骤 2 中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.47 (3H, t, $J = 7.08\text{Hz}$), 4.56 (2H, q, $J = 7.08\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J = 8.79\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J = 8.78\text{Hz}$), 9.23 (1H, s). m/z 272.7 (MH^+).

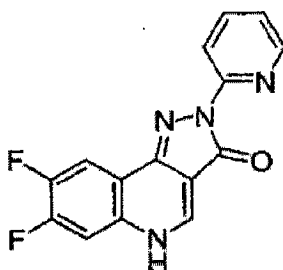
[0460]



27a

[0461] 7,8-二氟-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (27a): 使用 26a, 根据对于 4a 所描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.18 (1H, t, $J = 7.82\text{Hz}$), 7.43 (2H, dd, $J = 8.30, 7.33\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J = 11.22, 7.32\text{Hz}$), 8.18 (3H, m), 8.90 (1H, s). m/z 298.3 (MH^+).

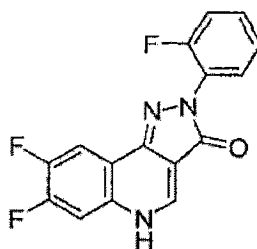
[0462]



27b

[0463] 7,8-二氟-2-(2'-吡啶基)-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (27b): 使用 26, 根据对于 23b 所描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.31 (1H, t, $J = 7.86\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J = 11.26, 7.14\text{Hz}$), 8.01 (1H, dt, $J = 8.79, 1.65\text{Hz}$), 8.16 (1H, t, $J = 8.24\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J = 8.24\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J = 3.85\text{Hz}$), 8.82 (1H, s). m/z 299.3 (MH^+).

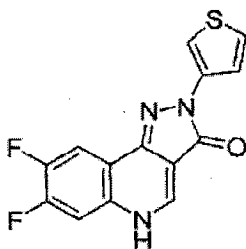
[0464]



27c

[0465] 7,8-二氟-2-(2'-氟苯基)-1,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (27c): 使用 26 和 2-氟苯肼盐酸盐, 根据对于 23b 所描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.31 (3H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 7.3, 6.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J = 11.1, 7.1\text{Hz}$), 8.06 (1H, dd, $J = 10.5, 8.4\text{Hz}$), 8.76 (1H, d, $J = 6.2\text{Hz}$). m/z 316.2 (MH^+).

[0466]

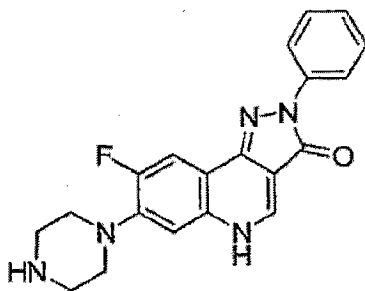


27d

[0467] 7,8-二氟-2-(噻吩-3-基)-2,5-二氢-吡啶并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (27d) : 将 1.05 当量 3-胍噻吩-2-羧酸甲酯添加至 3c 的乙醇溶液中。在室温下搅拌 1.5 小时后, 将溶液在真空中浓缩并使残余物溶于氯仿中, 用碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥并在真空中浓缩。将所得固体悬浮于乙醇中并与 1N 氢氧化钠溶液搅拌 30 分钟, 用乙酸酸化并在真空中浓缩。过滤固体, 用水洗涤, 干燥并悬浮于乙醇中。添加 1N 氢氧化钠, 然后将反应混合物回流 1 小时, 用乙酸酸化并通过过滤收集结晶。将黄色固体与铜粉和喹啉混合并在 190°C 下搅拌 1 小时。通过过滤除去铜, 将滤液与 1N 氢氧化钠溶液混合, 然后用乙醚萃取。用活性炭处理分离的水性层, 用乙酸酸化以获得黄色固体状 41。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.58 (1H, dd, J = 5.22, 3.30Hz), 7.69 (1H, dd, J = 11.26, 7.14Hz), 7.74 (1H, dd, J = 5.22, 1.38Hz), 7.80 (1H, m), 8.15 (1H, dd, J = 10.7, 8.2Hz), 8.77 (1H, d, J = 6.2Hz). m/z 304.2 (MH⁺).

[0468] 实施例 24

[0469]

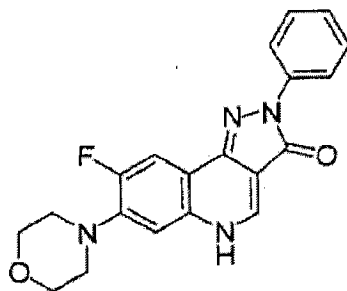


28a

[0470] 8-氟-2-苯基-7-哌嗪-1-基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28a) : 使用 27a 和哌嗪, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.92 (4H, brm), 3.04 (4H, brm), 7.11 (1H, t, J = 7.41Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.97Hz), 7.39 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 13.18Hz), 8.21 (2H, dd, J = 8.52, 1.10Hz), 8.62 (1H, s). m/z 364.4 (MH⁺).

[0471] 实施例 25

[0472]

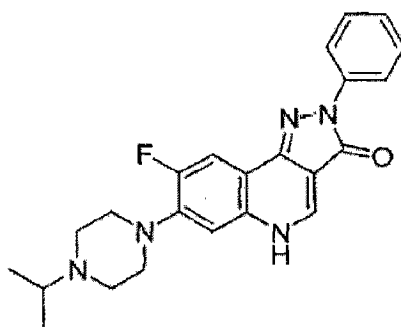


28b

[0473] 8-氟-7-吗啉-4-基-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28b): 使用 27a 和吗啉, 根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.11(4H, br), 3.80(4H, m), 7.11(1H, t, J = 7.08Hz), 7.24(1H, d, J = 7.81Hz), 7.38(2H, t, J = 7.38Hz), 7.80(1H, d, J = 12.93Hz), 8.17(2H, d, J = 8.30Hz), 8.67(1H, s). m/z 365.4 (MH⁺).

[0474] 实施例 26

[0475]

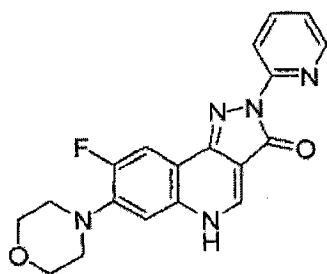


28c

[0476] 8-氟-7-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28c): 使用 27a 和 1-异丙基哌嗪, 根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.03(6H, d, J = 6.04Hz), 2.70(4H, br), 3.02(1H, m), 3.13(4H, m), 7.13(1H, t, J = 7.41Hz), 7.22(1H, d, J = 7.69Hz), 7.40(2H, t, J = 7.97Hz), 7.77(1H, d, J = 13.19Hz), 8.19(2H, d, J = 7.42Hz), 8.66(1H, s). m/z 406.5 (MH⁺).

[0477] 实施例 27

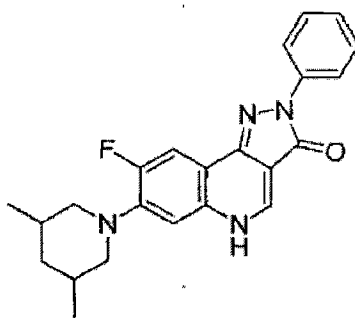
[0478]

**28d**

[0479] 8-氟-7-(吗啉-4-基)-2-吡啶-2-基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28d): 使用 27b 和吗啉, 根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.10(4H, br), 3.77(4H, m), 7.18(1H, t, J = 7.08Hz), 7.25(1H, d, J = 7.92Hz), 7.79(1H, d, J = 13.18Hz), 7.86(1H, m), 8.20(1H, d, J = 8.24Hz), 8.46(1H, m), 8.66(1H, d, J = 1.65Hz). m/z 366.4 (MH⁺).

[0480] 实施例 28

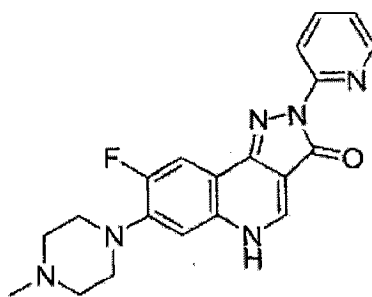
[0481]

**28e**

[0482] 7-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-8-氟-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28e): 使用 27a 和 3,5-二甲基哌啶, 根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.99(6H, d, J = 6.33Hz), 1.80(4H, br), 2.47(2H, t, J = 8.62Hz), 3.46(2H, brd, J = 11.81Hz), 7.13(1H, m), 7.26(1H, d, J = 7.97Hz), 7.40(2H, t, J = 7.69Hz), 7.79(1H, d, J = 13.18Hz), 8.19(2H, d, J = 7.69Hz), 8.65(1H, s). m/z 391.5 (MH⁺).

[0483] 实施例 29

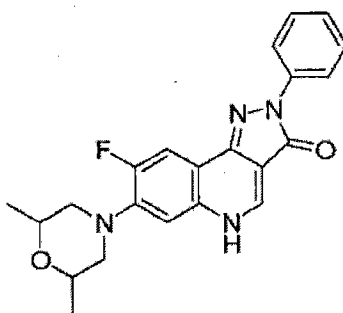
[0484]

**28f**

[0485] 8-氟-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶-2-基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28f) :使用 27b 和 1-甲基哌嗪,根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :2.46 (3H, s),3.09 (4H, br),3.29 (4H, brm),7.16 (1H, m),7.22 (1H, d, J = 8.24Hz),7.84 (2H, m),8.26 (1H, dd, J = 8.24,0.83Hz),8.45 (1H, m),8.56 (1H, s). m/z 379.4 (MH⁺).

[0486] 实施例 30

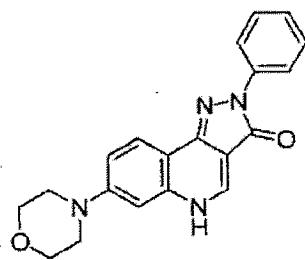
[0487]

**28g**

[0488] 7-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-8-氟-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28g) :使用 27a 和 2,6-二甲基吗啉,根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :1.15 (6H, d, J = 6.73Hz),2.40 (2H, brm),3.41 (2H, d, J = 10.99Hz),3.76 (2H, brm),7.13 (1H, m),7.26 (1H, d, J = 7.69Hz),7.41 (2H, t, J = 7.42Hz),7.83 (2H, d, J = 12.91Hz),8.19 (2H, m),8.66 (1H, s). m/z 393.4 (MH⁺).

[0489] 实施例 31

[0490]

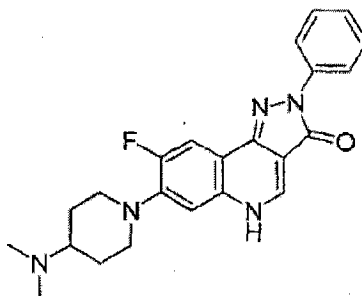


28h

[0491] 7-吗啉-4-基-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮(28h):使用4-氯-7-吗啉代喹啉-3-羧酸乙酯代替4a,根据步骤3中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):3.25(4H, br),3.77(4H, m),7.01(1H, d, J = 2.95Hz),7.12(1H, t, J = 7.32Hz),7.29(1H, dd, J = 9.52,2.19Hz),7.40(2H, t, J = 7.32Hz),8.00(1H, d, J = 9.03Hz),8.17(2H, d, J = 9.03Hz),8.59(1H, s).m/z 347.4(MH⁺).

[0492] 实施例 32

[0493]

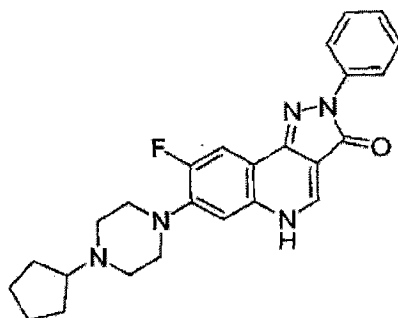


28i

[0494] 7-(4-二甲基氨基吡啶-1-基)-8-氟-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮(28i):使用27a和4-二甲基氨基吡啶,根据28a的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):1.56(2H, brm),1.89(2H, brm),2.22(6H, s),2.74(2H, brm),3.13(1H, brm),3.52(2H, brm),7.10(1H, m),7.22(1H, d, J = 7.96Hz),7.40(2H, t, J = 7.42Hz),7.76(2H, d, J = 2.91Hz),8.20(2H, m),8.64(1H, s).m/z 406.4(MH⁺).

[0495] 实施例 33

[0496]

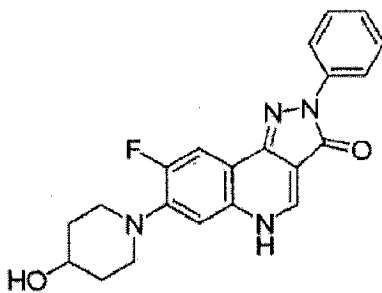


28j

[0497] 7-(4-环戊基哌嗪-1-基)-8-氟-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28j): 使用 27a 和 1-环戊基哌嗪, 根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.85(9H, brm), 2.58(4H, brm), 3.11(4H, brm), 7.10(1H, m), 7.22(1H, d, J = 7.94Hz), 7.40(2H, m), 7.76(1H, d, J = 2.91Hz), 8.19(2H, m), 8.64(1H, s). m/z 431.2 (MH⁺).

[0498] 实施例 34

[0499]

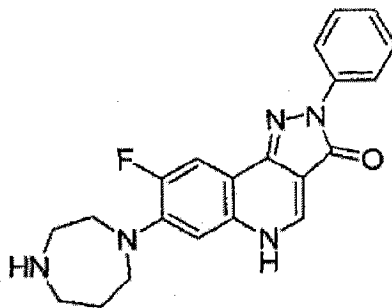


28k

[0500] 8-氟-7-(4-羟基哌啶-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28k): 使用 27a 和 4-羟基哌啶, 根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.54(2H, brm), 1.87(2H, brm), 2.85(2H, brm), 3.20(1H, m), 3.64(1H, brm), 4.74(1H, brd, J = 3.84Hz), 7.10(1H, m), 7.22(1H, d, J = 7.97Hz), 7.40(2H, m), 7.76(1H, d, J = 2.90Hz), 8.20(2H, m), 8.64(1H, s). m/z 379.2 (MH⁺).

[0501] 实施例 35

[0502]

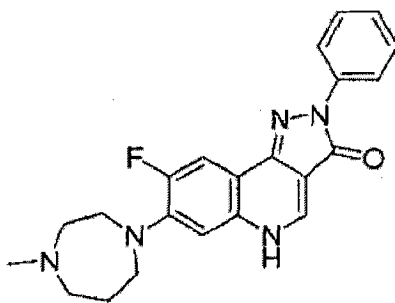


28l

[0503] 8-氟-7-(全氢[1,4]-二氮杂卓-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28l): 使用 27a 和高哌嗪, 根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.98(2H, brm), 2.48(2H, brm), 2.67(2H, brm), 3.45(4H, brm), 7.15(2H, m), 7.40(2H, m), 7.76(1H, d, J = 2.91Hz), 8.20(2H, m), 8.64(1H, s). m/z 378.2 (MH⁺).

[0504] 实施例 36

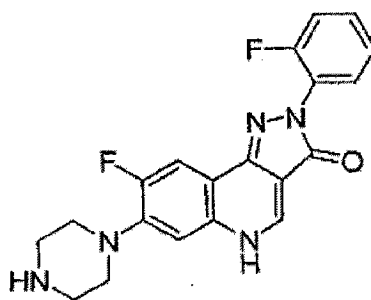
[0505]

**28m**

[0506] 8-氟-7-(4-甲基全氢化[1,4]-二氮杂卓-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(28m):使用27a和1-甲基全氢化[1,4]-二氮杂卓,根据28a的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):1.98(2H, brm),2.27(3H, s),2.68(4H, brm),3.24(4H, brm),7.15(2H, m),7.40(2H, m),7.76(1H, d, J = 2.91Hz),8.20(2H, m),8.64(1H, s).m/z 392.2(MH⁺).

[0507] 实施例 37

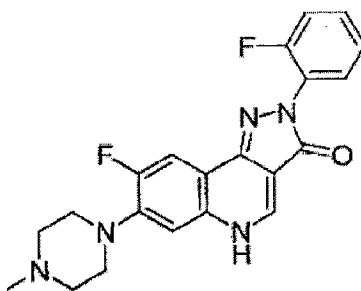
[0508]

**28n**

[0509] 8-氟-2-(2-氟苯基)-7-(哌嗪-1-基)-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(28n):使用27c和哌嗪,根据28a的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(CD₃OD) δ(ppm):3.01(4H, brm),3.34(4H, brm),7.05(1H, d, J = 7.7Hz),7.16(2H, m),7.31(1H, m),7.40(1H, m),7.66(1H, d, J = 13.1Hz),8.44(1H, s).m/z 382.2

[0510] 实施例 38

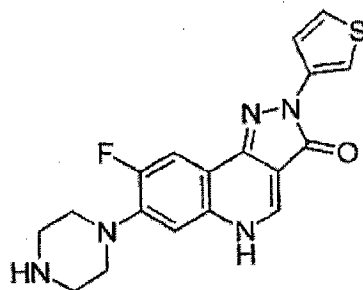
[0511]

**28o**

[0512] 8-氟-2-(2-氟苯基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28o) :使用 27c 和 1-甲基哌嗪,根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm) :2.23(3H, s),2.48(4H, brn),2.68(4H, brm),7.05(1H, d, J = 7.7Hz),7.16(2H, m),7.31(1H, m),7.40(1H, m),7.66(1H, d, J = 13.1Hz),8.44(1H, s). m/z 396.2

[0513] 实施例 39

[0514]

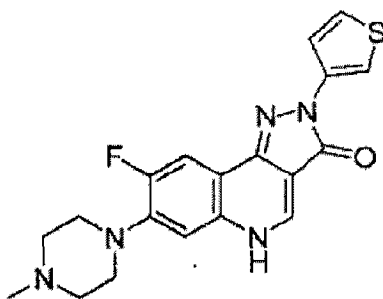


28p

[0515] 8-氟-7-(哌嗪-1-基)-2-(噻吩-3-基)-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28p) :使用 27d 和哌嗪,根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :2.92(4H, brm),3.05(4H, brm),7.21(1H, m),7.58(1H, m),7.79(3H, m),8.67(1H, m). m/z 370.2

[0516] 实施例 40

[0517]

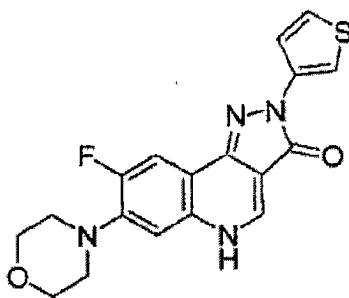


28q

[0518] 8-氟-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(噻吩-3-基)-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28q) :使用 27d 和 1-甲基哌嗪,根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :2.28(3H, s),2.64(4H, brm),3.22(4H, brm),7.21(1H, m),7.58(1H, m),7.79(3H, m),8.67(1H, m). m/z 384.2

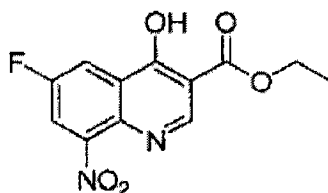
[0519] 实施例 41

[0520]

**28r**

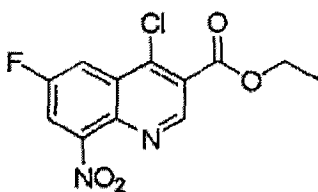
[0521] 8-氟-7-(吗啉-4-基)-2-(噻吩-3-基)-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (28r) :使用 27d 和吗啉,根据 28a 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :3.11(4H, brm),3.79(4H, brm),7.21(1H, m),7.58(1H, m),7.79(3H, m),8.67(1H, m). m/z 371.2

[0522]

**35**

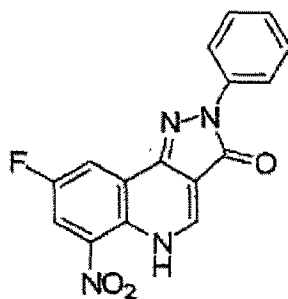
[0523] 6-氟-4-羟基-8-硝基-喹啉-3-羧酸乙酯 (35) :使用 4-氟-2-硝基苯胺代替 4-硝基苯胺,根据步骤 1 中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :1.26(3H, t, J = 7.14Hz),4.20(2H, q, J = 7.15Hz),8.31(1H, dd, J = 8.24,3.02Hz),8.57(1H, brs),8.64(1H, dd, J = 8.24,3.02Hz). m/z 281.3(MH⁺).

[0524]

**36**

[0525] 4-氯-6-氟-8-硝基-喹啉-3-羧酸乙酯 (36) :使用 35,根据步骤 2 中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.46(3H, t, J = 7.14Hz),4.55(2H, q, J = 7.14Hz),7.94(1H, dd, J = 7.14,2.75Hz),8.29(1H, dd, J = 8.79,2.74Hz),9.27(1H, s). m/z 299.7(MH⁺).

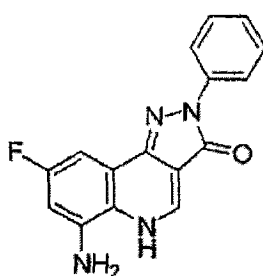
[0526]



37

[0527] 8-氟-6-硝基-2-苯基-2,5-二氢吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (37): 使用 36, 根据步骤 3 中描述的操作制备标题化合物。m/z 325.3 (MH⁺).

[0528]

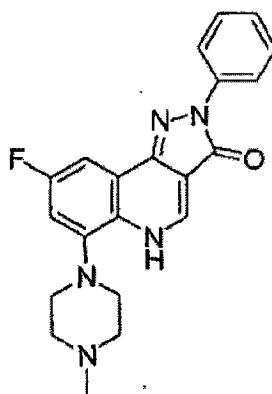


38

[0529] 6-氨基-8-氟-2-苯基-2,5-二氢吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (38): 使用 37, 根据步骤 4 中描述的操作制备标题化合物。m/z 295.3 (MH⁺).

[0530] 实施例 42

[0531]

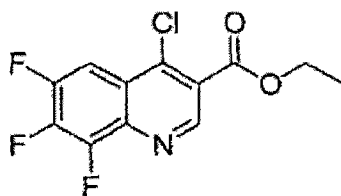


39

[0532] 8-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并 [4,3-c] 喹啉-3-酮 (39): 使用 38, 根据步骤 5 中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.40 (3H, s), 3.18 (4H, brm), 3.67 (4H, brm), 7.16 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 9.17, 2.74Hz), 7.69 (2H, dd, J = 8.51, 2.75Hz), 8.19 (2H, d, J = 7.70Hz), 8.46 (1H, d, J = 6.59Hz). m/z 378.4 (MH⁺).

[0533] 实施例 43

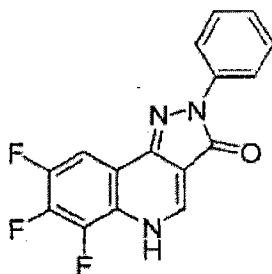
[0534]



42

[0535] 4-氯-6,7,8-三氟-喹啉-3-羧酸乙酯 (42): 使用 4-羟基-6,7,8-三氟-喹啉-3-羧酸乙酯代替 3, 根据步骤 2 中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.44 (3H, t, J = 7.14Hz), 4.55 (2H, q, J = 7.14Hz), 8.04 (1H, m), 9.22 (1H, s). m/z 290.7 (MH⁺).

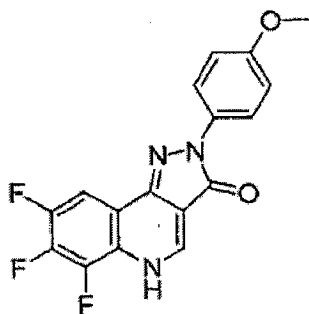
[0536]



43a

[0537] 6,7,8-三氟-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (43a): 使用 42, 根据对于 4a 所描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.22 (1H, m), 7.44 (2H, m), 8.05 (1H, m), 8.18 (3H, m), 8.16 (2H, m), 8.60 (1H, s). m/z 316.2 (MH⁺).

[0538]

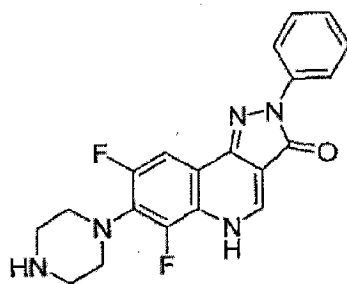


43b

[0539] 6,7,8-三氟-2-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氢-吡啶并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (43b): 使用 42 和 4-甲氧基苯胺, 根据对于 4a 所描述的操作制备标题化合物。m/z 346.2 (MH⁺).

[0540] 实施例 44

[0541]

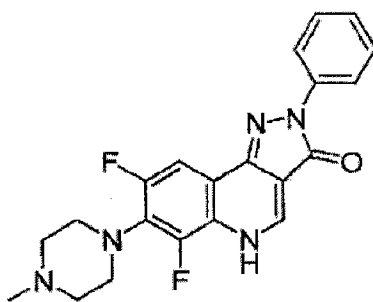


44a

[0542] 6,8-二氟-2-苯基-7-哌嗪-1-基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (44a): 使用 43a 和哌嗪, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.05 (4H, brm), 3.32 (4H, brm), 7.02 (1H, m), 7.36 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 12.0 Hz), 8.28 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.40 (1H, s). m/z 382.4 (MH⁺).

[0543] 实施例 45

[0544]



44b

[0545] 6,8-二氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (44b): 使用 43a 和 1-甲基哌嗪, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.33 (3H, s), 2.64 (4H, brm), 3.24 (4H, brm), 7.15 (1H, m), 7.38 (3H, m), 8.18 (2H, m), 8.47 (1H, s). m/z 396.4 (MH⁺).

[0546] 实施例 46

[0547]

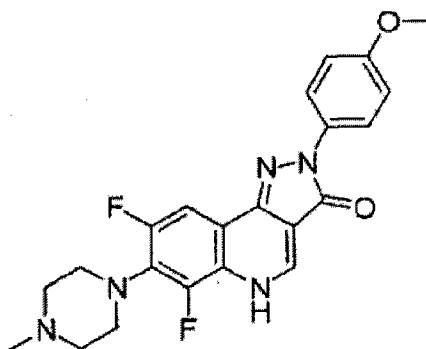


44c

[0548] 6,8-二氟-7-(吗啉-4-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(44c):使用43a和吗啉,根据19b的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):3.17(4H, brm),3.78(4H, brm),7.15(1H, m),7.42(3H, m),8.17(2H, m),8.49(1H, s). m/z 383.4(MH⁺).

[0549] 实施例 47

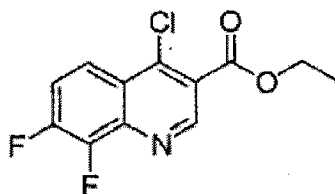
[0550]



44d

[0551] 6,8-二氟-2-(4-甲氧基苯基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(44d):使用43b和1-甲基哌嗪,根据19b的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):2.28(3H, s),2.75(2H, brm),2.82(2H, brm),3.09(4H, brm),3.75(3H, s),6.99(2H, d, J = 9.0Hz),7.45(1H, m),8.06(2H, d, J = 9.0Hz),8.33(1H, s). m/z426.2(MH⁺).

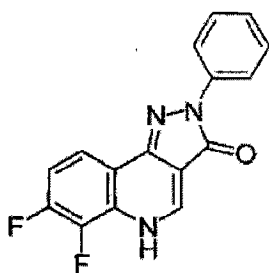
[0552]



46

[0553] 4-氯-7,8-二氟-喹啉-3-羧酸乙酯(46):使用7,8-二氟-4-羟基-喹啉-3-羧酸乙酯代替3,根据步骤2中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):1.46(3H, t, J = 7.14Hz),4.52(2H, q, J = 7.14Hz),7.60(1H, m),8.24(1H, m),9.25(1H, s). m/z 272.7(MH⁺).

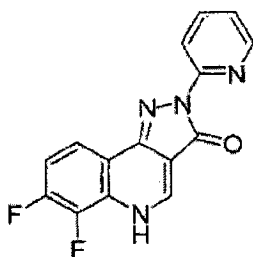
[0554]



47a

[0555] 6,7-二氟-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮(47a):使用46,根据对于4a所描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):7.17(1H,m),7.44(2H,m),8.04(1H,ddd,J=9.07,5.22,2.20Hz),8.17(2H,m),8.56(1H,s).m/z 298.3(MH⁺).

[0556]

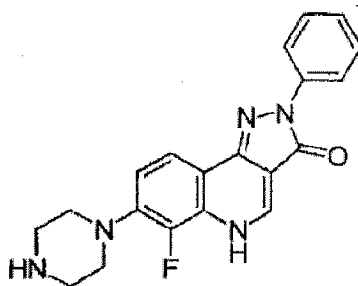


47b

[0557] 6,7-二氟-2-(2-吡啶基)-2,5-二氢-吡唑并-[4,3-c]喹啉-3-酮(47b):使用46和吡啶基-2-肼,根据对于4a所描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):7.24(1H,ddd,J=7.42,4.94,1.10Hz),7.60(1H,m),7.90(1H,m),8.02(1H,m),8.18(1H,d,J=8.24Hz),8.49(1H,ddd,J=4.95,1.92,0.83Hz),8.57(1H,s).m/z 299.3(MH⁺).

[0558] 实施例 48

[0559]

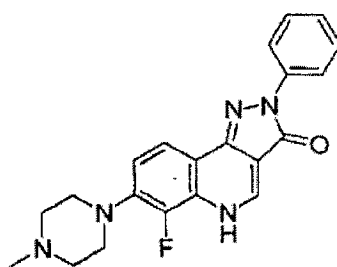


48a

[0560] 6-氟-2-苯基-7-哌嗪-1-基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(48a):使用47a和哌嗪,根据19b的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):3.03(4H,brm),3.14(4H,brm),7.08(1H,m),7.17(1H,t,J=8.52Hz),7.36(2H,m),7.87(1H,dd,J=8.79,1.37Hz),8.23(2H,ddd,J=7.42,1.65,1.37Hz),8.41(1H,s).m/z 364.3(MH⁺).

[0561] 实施例 49

[0562]

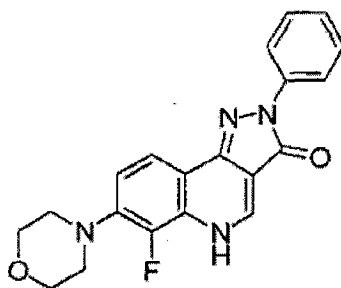


48b

[0563] 6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (48b): 使用 47a 和 1-甲基哌嗪, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.24 (3H, s), 2.53 (4H, brm), 3.18 (4H, brm), 7.13 (1H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.79Hz), 7.42 (2H, m), 7.90 (1H, dd, J = 8.79, 1.37Hz), 8.23 (2H, ddd, J = 7.42, 1.65, 1.37Hz), 8.41 (1H, s). m/z 378.4 (MH⁺).

[0564] 实施例 50

[0565]

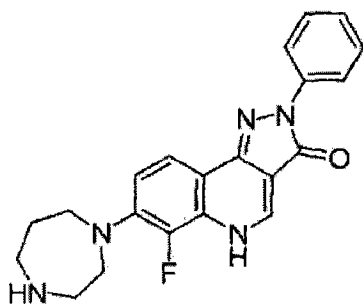


48c

[0566] 6-氟-7-(吗啉-4-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (48c): 使用 47a 和吗啉, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.16 (4H, brm), 3.76 (4H, brm), 7.11 (1H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.79Hz), 7.41 (2H, m), 7.93 (1H, dd, J = 8.79, 1.33Hz), 8.17 (2H, m), 8.42 (1H, s). m/z 365.3 (MH⁺).

[0567] 实施例 51

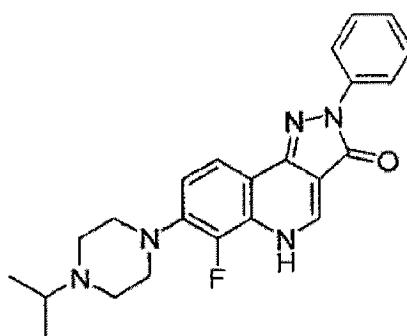
[0568]

**48d**

[0569] 6-氟-7-(全氢化[1,4]-二氮杂卓-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(48d):使用47a和全氢化[1,4]-二氮杂卓,根据19b的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):1.96(2H, brm),2.98(2H, brm),3.10(2H, brm),3.53(4H, brm),7.10(2H, m),7.39(2H, m),7.78(1H, d, J = 8.79Hz),8.23(2H, m),8.36(1H, s). m/z 378.3(MH⁺).

[0570] 实施例 52

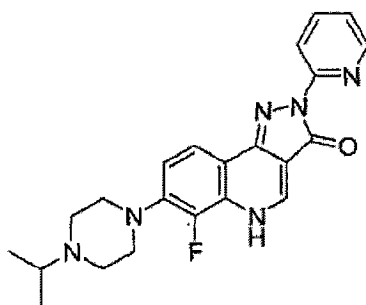
[0571]

**48e**

[0572] 6-氟-7-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(48e):使用47a和1-异丙基哌嗪,根据19b的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):1.02(6H, d, J = 6.59Hz),2.75(4H, brm),2.82(1H, m),3.24(4H, brm),7.12(1H, m),7.41(3H, m),8.08(1H, m),8.18(2H, m),8.42(1H, s). m/z 406.3(MH⁺).

[0573] 实施例 53

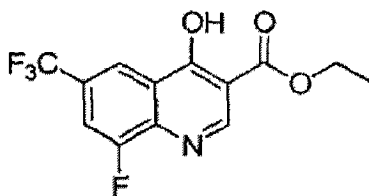
[0574]



48f

[0575] 6-氟-7-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-(2'-吡啶基)-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (48f): 使用 47b 和吗啉, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.18 (4H, brm), 3.80 (4H, brm), 7.19 (1H, dd, J = 7.2, 4.9 Hz), 7.25 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.6, 2.07 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, s), 8.47 (1H, m). m/z 365.3 (MH⁺).

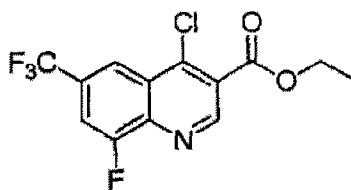
[0576]



49

[0577] 8-氟-4-羟基-6-三氟甲基-喹啉-3-羧酸乙酯 (49): 使用 2-氟-4-三氟甲基-苯胺代替 4-硝基苯胺, 根据步骤 1 中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.25 (3H, t, J = 7.14 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.14 Hz), 8.00 (2H, m), 8.70 (1H, s). m/z 304.2 (MH⁺).

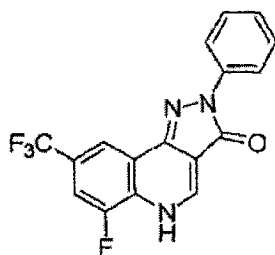
[0578]



50

[0579] 4-氯-8-氟-6-三氟甲基-喹啉-3-羧酸乙酯 (50): 使用 49 代替 3, 根据步骤 2 中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.47 (3H, t, J = 7.14 Hz), 4.56 (2H, q, J = 7.14 Hz), 8.16 (1H, d, J = 10.89 Hz), 8.48 (1H, d, J = 6.59 Hz), 9.24 (1H, s). m/z 322.7 (MH⁺).

[0580]

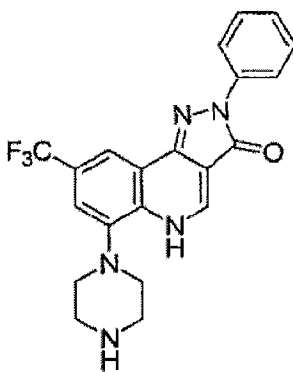


51

[0581] 6-氟-2-苯基-8-三氟甲基-2,5-二氢-吡啶并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (51): 使用 50, 根据对于 4a 所描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.18 (1H, m), 7.21 (2H, m), 8.17 (4H, m), 8.88 (1H, s). m/z 348.3 (MH⁺).

[0582] 实施例 54

[0583]

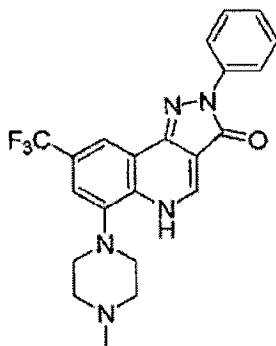


52a

[0584] 2-苯基-6-哌嗪-1-基-8-三氟甲基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮 (52a): 使用 51 和哌嗪, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.04 (4H, brm), 3.31 (4H, brm), 7.07 (1H, m), 7.40 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.28 (2H, m), 8.61 (1H, s). m/z 414.3 (MH⁺).

[0585] 实施例 55

[0586]



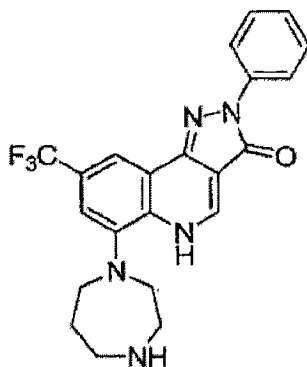
52b

[0587] 2-苯基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-8-三氟甲基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]

喹啉-3-酮 (52b) :使用 51 和 4-甲基哌嗪,根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) :2.25(3H, s),2.55(4H, brm),3.01(4H, brm),7.16(1H, m),7.45(2H, t, $J = 7.96\text{Hz}$),8.01(1H, s),8.19(1H, s),8.22(2H, m),8.80(1H, s). m/z 428.3(MH^+).

[0588] 实施例 56

[0589]

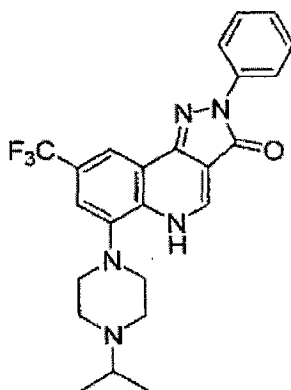


52c

[0590] 2-苯基-6-(全氢化[1,4]-二氮杂卓-1-基)-8-三氟甲基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (52c) :使用 51 和全氢化[1,4]-二氮杂卓,根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) :1.94(2H, brm),2.20(2H, brm),3.17(4H, brm),3.38(2H, brm),7.17(1H, m),7.43(2H, t, $J = 7.96\text{Hz}$),8.04(1H, s),8.20(1H, m),8.26(2H, s),8.80(1H, s). m/z 428.3(MH^+).

[0591] 实施例 57

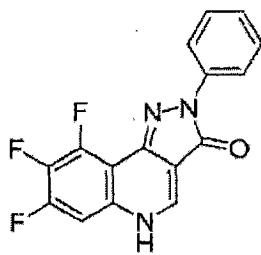
[0592]



52d

[0593] 2-苯基-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-8-三氟甲基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (52d) :使用 51 和 1-异丙基哌嗪,根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm) :2.05(4H, brm),2.50(6H, brd),2.94(4H, brm),3.24(1H, m),7.30(1H, m),7.48(2H, m),7.95(2H, m),8.04(1H, s),8.36(1H, s),8.75(1H, s). m/z 456.3(MH^+).

[0594]

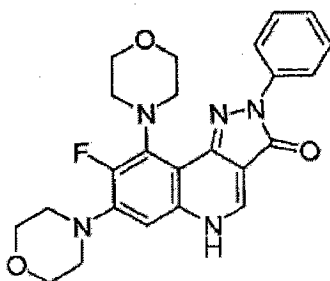


54

[0595] 7,8,9-三氟-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (54): 由 3,4,5-三氟苯胺开始, 根据对于 4a 所描述的操作, 以四个步骤制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.15(1H, t, J = 7.82Hz), 7.42(2H, m), 7.51(1H, m), 8.15(2H, m), 8.77(1H, s). m/z 316.3(MH⁺).

[0596] 实施例 58

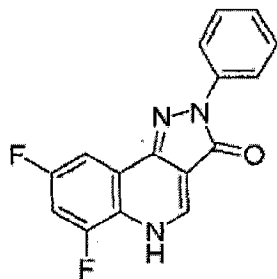
[0597]



55

[0598] 7,9-双(吗啉-4-基)-8-氟-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并[4,3-c]喹啉-3-酮 (55): 使用 53 和吗啉, 根据 19b 的合成中描述的操作获得标题化合物。¹H-NMR(DMSO) δ (ppm): 3.06(4H, brm), 3.22(4H, brm), 3.76(4H, brm), 3.86(4H, brm), 6.81(1H, d, J = 6.7Hz), 7.15(1H, m), 7.46(2H, m), 8.18(2H, m), 8.57(1H, s). m/z 450.3(MH⁺).

[0599]

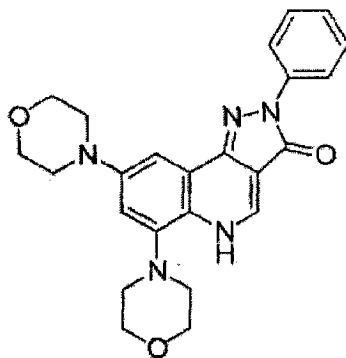


57

[0600] 6,8-二氟-2-苯基-2,5-二氢-吡啶并-[4,3-c]喹啉-3-酮 (57): 由 2,4-二氟苯胺开始, 根据对于 4a 所描述在操作, 以四个步骤制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.17(1H, dt, J = 0.8, 7.7Hz), 7.42(2H, t, J = 7.7Hz), 7.74(2H, m), 8.18(2H, dd, J = 7.8, 0.7Hz), 8.52(1H, s). m/z 298.2(MH⁺).

[0601] 实施例 59

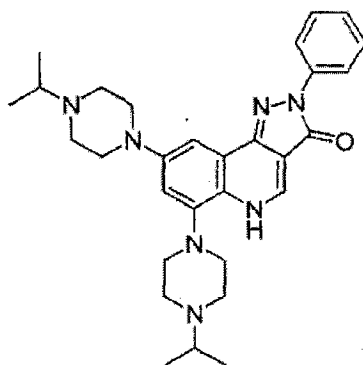
[0602]

**58a**

[0603] 6,8-双(吗啉-4-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(58a): 使用 53 和吗啉, 根据 19b 的合成中描述的操作获得标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.83(4H, brm), 3.22(4H, brm), 3.56(4H, brm), 3.77(4H, brm), 7.11(1H, m), 7.26(2H, dd, $J = 6.2, 1.9\text{Hz}$), 7.41(2H, dd, $J = 7.8, 7.6\text{Hz}$), 8.20(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.26(1H, s). m/z 432.4(MH^+).

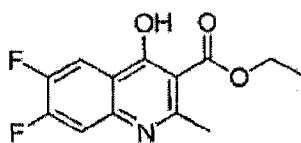
[0604] 实施例 60

[0605]

**58b**

[0606] 6,8-双(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(58b): 使用 53 和 1-异丙基哌嗪, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.99(6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.01(6H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.72(4H, brm), 2.83(6H, brm), 2.92(4H, brm), 3.22(4H, brm), 7.19(3H, m), 7.41(2H, m), 8.24(3H, m). m/z 514.4(MH^+).

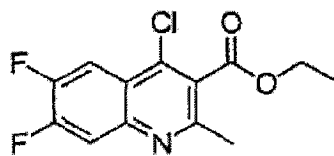
[0607]

**60**

[0608] 6,7-二氟-4-羟基-2-甲基-喹啉-3-羧酸乙酯(60): 在室温下搅拌的同时, 将

二氟-靛红酸酐的N,N-二甲基乙酰胺溶液添加至氢氧化钠(1.1当量)和乙酰乙酸乙酯(1.1当量)的N,N-二甲基乙酰胺溶液中。在120℃下将混合物加热10分钟。在真空中除去溶剂,用水沉淀6,7-二氟-4-羟基-2-甲基-喹啉-3-羧酸乙酯(2g),然后过滤。¹H NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.21(3H, t, J = 7.14Hz), 2.30(3H, s), 4.10(2H, q, J = 7.14Hz), 7.43(1H, dd, J = 10.71, 7.69Hz), 7.82(1H, dd, J = 10.69, 8.24Hz). m/z 268.7 (MH⁺).

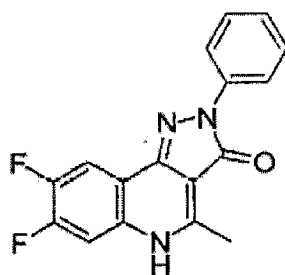
[0609]



61

[0610] 4-氯-6,7-二氟-2-甲基-喹啉-3-羧酸乙酯(61):将4-羟基喹啉60的悬浮液与磷酰氯一起回流30分钟。向冷却的反应混合物中添加氨水并通过用二氯甲烷萃取、用硫酸钠干燥和在真空中浓缩来获得产物。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.44(3H, t, J = 7.14Hz), 2.70(3H, s), 4.50(2H, q, J = 7.14Hz), 7.62(1H, t, J = 7.69Hz), 7.78(1H, dd, J = 10.71, 7.69Hz), 7.95(2H, d, J = 10.72, 8.24Hz). m/z 286.7 (MH⁺).

[0611]

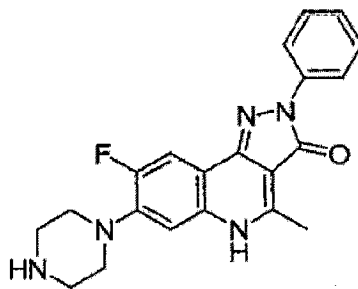


62

[0612] 7,8-二氟-4-甲基-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮(62):使用61和苯肼,根据4a的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.80(3H, s), 6.87(1H, m), 7.19(1H, m), 7.34(1H, m), 7.42(1H, m), 7.61(1H, m), 8.17(1H, m). m/z 312.2 (MH⁺).

[0613] 实施例 61

[0614]

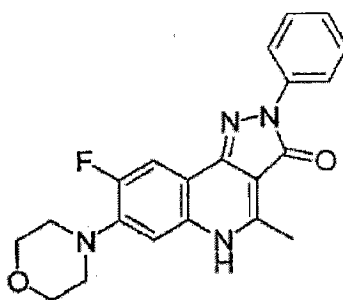


63a

[0615] 8-氟-4-甲基-2-苯基-7-哌嗪-1-基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (63a): 使用 62 和哌嗪, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.76 (3H, s), 2.87 (4H, brm), 3.01 (4H, brm), 7.10 (2H, m), 7.40 (2H, dd, J = 8.24, 7.69Hz), 7.72 (1H, d, J = 13.19Hz), 8.19 (2H, dd, J = 8.79, 1.10Hz), m/z 378.4 (MH⁺).

[0616] 实施例 62

[0617]



63b

[0618] 8-氟-4-甲基-7-吗啉-4-基-2-苯基-2,5-二氢-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-酮 (63b): 使用 62 和吗啉, 根据 19b 的合成中描述的操作制备标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.74 (3H, s), 3.11 (4H, brm), 3.77 (4H, brm), 7.15 (2H, m), 7.41 (2H, dd, m), 7.76 (1H, d, J = 12.91Hz), 8.18 (2H, d, J = 8.51Hz), m/z 379.4 (MH⁺).

[0619] 生物学实施例

[0620] 能够使用本领域公知的药理学模型, 采用以下测定法测定本文公开的化合物用作 GABA_A 的苯并二氮杂卓位点的配体的能力。在 3- 浓度剂量响应曲线中, 所例示的化合物的 IC₅₀ 值为低于 nM 至 10 μM。

[0621] 苯并二氮杂卓结合测定法

[0622] 使用重 175 ± 25g 的雄性 Wistar 来源大鼠的全脑 (除了小脑) 制备 GABA_A 中枢苯并二氮杂卓受体在 pH 7.4 的 Na-K 磷酸盐缓冲液中的溶液。在 25°C 下用 1nM (³H)-氟硝西洋孵育 5mg 等分试样 60 分钟。在存在或不存在 30 μM GABA 下进行实验。在 10 μM 地西洋的存在下评估非特异性结合。将膜过滤并洗涤, 然后对过滤器进行计数以测定 (³H)-氟硝西洋特异性结合。根据所需浓度测试两份受试化合物 (Damm, H. W., et al. (1978) Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 22 :597-560, 其整体并入本文; Speth, R. C, et al. (1979) Life Sci. 24 :

351-357, 其整体并入本文)。

[0623] 活性实施例：

[0624] 其中：

[0625] A 表示 $IC_{50} > 1mM$

[0626] B 表示 $IC_{50} < 1mM$

[0627] C 表示 $IC_{50} < 1nM$

[0628] 假定表 1 中公开的所有化合物为中性。如果没有指出, 则假定氮原子上存在氢原子以提供中性化合物。表 1 的化合物能够以其它异构形式存在, 例如化合物能够以所画结构的互变异构体存在。表 1 中公开的化合物涵盖所画结构的所有可能的互变异构体。本领域技术人员应该理解, 取决于化合物所处的环境, 化合物能够以不同的互变异构形式或其混合物的形式存在, 即, 在化合物的不同互变异构形式之间能够存在平衡, 并且所述形式之间的平衡能够受外部因素的影响。应当注意, 还考虑了盐, 包括酸加成盐。

[0629] 表 1

[0630]

编号	结构	BZ 结合测定 (IC_{50})	EP 结果	编号	结构	BZ 结合测定 (IC_{50})	EP 结果
7a		B	正	28i		B	
7b		B	正	28j		B	
7c		B	正	28k		B	

[0631]

7d		B	正	28l		B	
7e		B	正	28m		B	
7f		B	正	28n		A	
14a		A	负	28o		B	
14b		B	负	28p		B	负
14c		B	负	28q		A	
14d		B	负	28r		B	

[0632]

14e		B	负	39		A	
14f		A	负	44a		B	负
19a		C	正	44b		B	正
19b		B	正	44c		B	正
19c		B	负	44d		B	正
19d		B	负	48a		A	
19e		B	负	48b		A	

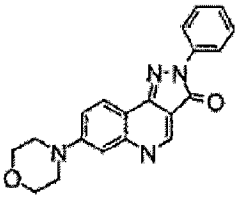
[0633]

19f		B	正	48c		B	
19g		B	正	48d		B	
19h		B		49e		B	
19i		B	正	48f		B	
19j		B	负	52a		B	
19k		B	正	52b		B	
28a		B	正	52c		B	

[0634]

28b		B	正	52d		B	
28c		B	正	55		B	
28d		B	负	58a		B	负
28e		B	正	58b		B	负
28f		B	正	63a		A	
28g		B	正	63b		A	

[0635]

28h		B	正	
-----	---	---	---	--

[0636] GABA_A 功能的调节通过电生理学测定法中测定的电流变化来测定,详述如下。

[0637] 电生理学测定法

[0638] RNA 的制备

[0639] 由包含编码特异性 GABA_A 受体亚基的 cDNA 插入物的冻干质粒沉淀制备 mRNA。将编码 α 2、α 3 和 γ 3 亚基的 cDNA 亚克隆入 pBluescript, SK⁻ 中。将编码 α 1 和 α 5 亚基的 cDNA 亚克隆入 pRc 中,而将编码 β 2 亚基的 cDNA 亚克隆入 pcDNA1 中。编码 g2s 亚基的 cDNA 构建体在 pGH19 表达构建体之中。将转化的 DH5a 细菌细胞进行过夜培养以生长足以大量 (maxiprep) 分离质粒 cDNA 的量。通过用适当的在 cDNA 插入物的末端 [XbaI (α 1, β 2)、NotI (α 3, γ 2s)、SacII (α 2) 或 ApaI (α 5)] 切断的限制酶消化来使所得质粒 cDNA 线性化。消化后,用蛋白酶 K 处理质粒 cDNA 并用苯酚 / 氯仿 / 异戊醇提取,然后用乙醇沉淀。通过琼脂糖 - 凝胶电泳 (1.5% 琼脂糖凝胶) 评估 cDNA 质量。在 -20°C 下储存样品直到使用。用 T7 RNA 聚合酶进行体外转录。然后将 mRNA 在 -80°C 下储存直到使用。在使用 Message Machine 试剂盒 (Ambion, Austin, TX) 进行体外转录前,用适当的限制酶使质粒线性化。非洲爪蟾卵母细胞中的 GABA_A 受体表达。

[0640] 非洲爪蟾卵母细胞中的 GABA_A 受体表达:在 0.15% 三卡因 (Tricaine) 麻醉 45min 后,将包含卵泡卵母细胞的卵巢部分通过侧剖腹术从蛙中除去。立即将卵母细胞放置在无钙溶液中 (NaCl 96mM、MgCl₂ 1mM、KCl 2mM、Hepes 50mM、丙酮酸盐 2.5mM、庆大霉素 100 μg/mL、青霉素 - 链霉素 50U/mL, pH 7.4)。于室温在 0.2% 胶原酶 (II 型, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 中孵育 1.5 小时至 2 小时后,将单个 Dumont V 期和 VI 期卵母细胞转移至培养箱中并在 18°C 至 20°C 下在 Barth 溶液 (NaCl 84mM、NaHCO₃ 2.4mM、MgSO₄ 0.82mM、KCl 1mM、Ca(NO₃)₂ 0.33mM、CaCl₂ 0.41mM、Tris/HCl 7.5mM、丙酮酸盐 2.5mM、庆大霉素 50 μg/mL、青霉素 - 链霉素 100 单位/mL, pH 7.4) 中维持过夜,并用于注射后 1 天至 5 天的实验。使用电子微量注射器 (Drummond, Broomall, PA) 将具有 50nL RNA 的溶液注入卵母细胞,所述 RNA 溶液以 1 : 1 : 2 的比率包含 0.3ng 至 0.5ng 各亚基 RNA。在 18°C 至 20°C 下在 Barth 溶液中孵育 1 天至 5 天后,将被注射的卵母细胞用于实验。

[0641] 电生理学:

[0642] 使用 Warner 二电极电压箝放大器 (Warner Instruments, Inc., Foster City, CA) 测量来自表达 GABA_A 受体的卵母细胞的离子电流 (Park-Chung, M., et al. (1999) Brain Res. 830 :72-87, 其整体并入本文)。使用可编程拉针器 (Sutter Instrument Co., CA), 由硼硅酸盐玻璃毛细管制造微电极。当填充有 3M KCl 时,微电极的电阻为 1MΩ 至 3MΩ。用 ND-96 溶液连续灌注卵母细胞记录槽。在数据采集期间将卵母细胞在 -70mV 的保持电位下夹紧。在 10Hz 下过滤膜电流并在 100Hz 下取样。通过重力驱动外灌注系统 (gravity-driven

external perfusionsystem) 应用化合物。记录槽的工作容积为 30mL, 灌注率约为 50mL/sec。化合物应用为 20-25sec, 然后最低洗涤 150sec。数据采集和外灌注通过用户开发的软件由计算机控制。所有实验在室温 (22°C 至 24°C) 下进行。将每一卵母细胞的剂量 - 响应数据使用以下方程通过非线性回归来拟合至希尔方程:

$$[0643] \quad I_{\text{GABA}} = E_{\text{max}} / (1 + (EC_{50}/c)^{nH})$$

[0644] E_{max} 是最大响应, EC_{50} 是产生 50% 最大响应的浓度, nH 是希尔系数, 以及 c 是激动剂浓度。基于 GABA 浓度 - 响应曲线拟合, 测定每一亚基组合的 GABA 的 EC_{20} , 并且将该浓度用于随后的调节剂浓度 - 响应研究。将峰电流测量值归一化, 并以峰值控制电流测量值的分数表示。在每 2 次至 4 次应用调节剂后重新测定对 GABA 的 EC_{20} 浓度的控制电流响应。调节百分数通过以下方程确定:

$$[0645] \quad \% \text{变化} = (I' / I - 1) \times 100$$

[0646] 其中 I 是在 GABA EC_{20} 处的控制响应, 并且 I' 是在调节剂存在下的响应 (Lippa A, et al. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci USA 102 (20) :7380-7385, 其整体并入本文)。

[0647] 在筛选浓度为 10 μ M 时, 某些化合物显示正性调节, 某些化合物显示负性调节。

[0648] 物体识别测定法

[0649] 对动物行为的影响, 特别是认知功能的改善 (包括但不限于短期 / 工作记忆和长期记忆), 能够使用多种已确立方案来测定。一种方法, 新物体识别, 如下所述。

[0650] 物体识别测定法

[0651] 物体识别是啮齿类动物的行为学相关任务, 这并非起因于消极强化 (足部电击)。该任务依赖于啮齿类动物的天生的好奇心以在其环境中更多地探索除了熟悉物体以外的新物体。显然, 对于待“熟悉”物体, 动物应该在之前已经注意到它并记住该经历。因此, 记忆较好的动物将更注意并探索除了它们熟悉的物体以外的新物体。在测试期间, 向动物出示训练物体和另一个新物体。训练物体的记忆使动物对其熟悉, 然后动物花费更多时间探索新物体而不是熟悉物体 (Bourtchouladze, R., et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci USA 100 :10518-10522, 其整体并入本文)。最近的人类神经成像研究证实, 物体识别中的记忆取决于前额皮质 (PFC) (Deibert, E., et al. (1999) Neurology 52 :1413-1417, 其整体并入本文)。与这些发现一致, 当需要辨别熟悉物体和新物体时, PFC 损伤的大鼠显示出很差的工作记忆 (Mitchell, J. B. and Laiacona, J. (1998) Behav. Brain Res. 97 :107-113, 其整体并入本文)。对猴类和啮齿类动物的其它研究表明海马对新物体识别很重要 (Teng, E. et al. (2000) J. Neuroscience 20 :3853-3863, 其整体并入本文; Mumby, D. G. (2001) Behavioural Brain Research 127 :159-181, 其整体并入本文)。因此, 物体识别提供优异的行为模型以评估药物 - 化合物对与海马和皮质的功能相关的认知任务的影响。

[0652] 在大部分情况下, 记忆保持的增强取决于训练量 (外显和内隐试验的重复)。该“记忆习得曲线”能够受多种实验和物理变量的影响, 包括但不限于温度、湿度、环境噪声、照明水平、训练场尺寸、物体的大小和尺寸、训练场的物质结构和颜色以及动物的应激水平、训练前的运动状态或经历。为了评估 NOR 的记忆增强化合物, 实验者应该确定训练持续时间的参数以规定 (i) 达到渐进 (高) 水平记忆保持所需的持续时间 (训练量) 和 (ii) 记忆保持是次最大时的较短持续时间。在次最大训练时, 记忆增强化合物将产生更高的记忆保持 (但是在渐进 (“最大”) 训练时的可能不具有可测量效果)。通常, 次最大和渐进

记忆之间的差异应该足够大以获得适当统计功效。实例如下：

[0653] 在开始训练之前,处理动物并使其习惯于训练场。对不同物种使用适当尺寸的场地(例如,对于小鼠:树脂玻璃箱 $L = 48\text{cm}$; $W = 38\text{cm}$ 且 $H = 20\text{cm}$;对于大鼠:树脂玻璃箱 $L = 70\text{cm}$; $W = 60\text{cm}$ 且 $H = 35\text{cm}$)。在训练前一天,将单个动物放入位于灯光昏暗的房间中的训练设备中,并使其习惯环境 15 分钟(还参见 Pittenger, C, et al. (2002) *Neuron* 34 :447-462,其整体并入本文;Bourtchouladze, R., et al. (2003) *Proc. Natl Acad. Sci USA* 100 :10518-10522,其整体并入本文)。在适应后 24 小时开始训练。将动物放回到训练箱中,该训练箱包含两个相同物体(例如小圆锥形物体),并使其探索这些物体。将物体放入箱的中央区域并使物体的空间位置(左-右侧)在个体间平衡。训练动物 15 分钟。为了测试记忆保持,在训练后 24 小时观察动物 10 分钟。向啮齿类动物出示两个物体,其中一个在训练期间使用,因此“熟悉”,而另一个是新的(例如小棱锥形物体)。为了确保分辨目标在气味上无差别,在每次实验个体后将设备和物体用 90%乙醇彻底清洁,干燥并通风几分钟。

[0654] 经由高架摄像机系统录像实验。然后由不知情的观察者评论类型并确定以下行为参数:探索每一物体的时间;探索物体的总时间;接近物体的次数;以及第一次接近物体的时间(等待时间)。如先前所述(Ennaccur, A. and Aggleton, J. P. (1997) *Behav. Brain Res.* 88 :181-193,其整体并入本文;Bourtchouladze, R., et al. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 100 :10518-10522,其整体并入本文)确定辨别指数-记忆得分。通过 Student's 非配对 t 检验,使用软件包(Statview 5.0.1;SAS Institute, Inc)分析该数据。正文和附图中的所有值均以平均值 \pm SEM 表示。

[0655] 对于 NOR, 1 小时记忆保持表示减退的短期记忆的量度(通常不依赖于转录),这有助于认知功能,例如工作记忆(放射臂迷宫、延迟样本配对等等)、执行功能(任务切换等等)和注意过程(启动等等)。24 小时记忆保持表示长期记忆的量度,通过记忆巩固的分子和细胞过程将 STM 转化为所述量度。LTM 有助于使诸如参考记忆的认知功能持久。

[0656] 本领域技术人员应该理解,能够对上述实施方案进行改变而不偏离其宽的发明概念。因此,应该理解,本发明不限于所公开的具体实施方案,而旨在覆盖所附权利要求书所定义的本发明精神和范围内的修改。