



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111747952 A

(43) 申请公布日 2020.10.09

(21) 申请号 202010644109.4

A61P 35/00 (2006.01)

(22) 申请日 2016.03.31

A61P 35/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

15000968.6 2015.04.02 EP

(62) 分案原申请数据

201680031887.8 2016.03.31

(71) 申请人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 T.富克斯 K.席曼

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 彭昶

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

权利要求书31页 说明书107页

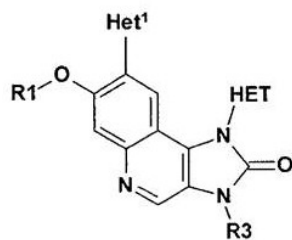
(54) 发明名称

咪唑酮基喹啉和其作为ATM激酶抑制剂的用途

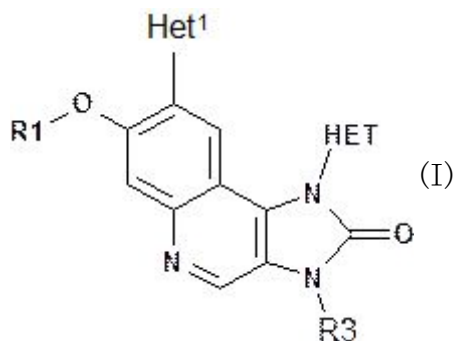
(57) 摘要

本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹、R³、Het¹和HET具有权利要求1中指定的含义,是ATM激酶抑制剂和可特别用于治疗癌症。

(I)



1. 式 (I) 的化合物



其中

R1表示A,

R3表示A或H,

A在各情况下独立地表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子的非支链或支链的烷基,其中彼此独立地,1、2、3、4、5、6或7个H原子可被Ha1置换,

Het¹表示具有2、3、4、5、6、7、8或9个C原子和1、2、3或4个N、O和/或S原子的单环或双环杂芳基,其可以是未被取代的或彼此独立地被Ha1、A、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY、-Het²和/或-SO₂-Het²单、二或三取代,

Het²表示具有2、3、4、5、6或7个C原子和1、2、3或4个N、O和/或S原子的单环饱和的杂环,其可以是未被取代的或被A单取代,

HET表示具有1、2或3个N原子和任选地O原子或S原子的5-或6-元芳族杂环,其中该杂环通过环C原子与骨架的N原子连接,和其中该杂环可以是未被取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Ha1、A、Het²、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-OZ、-(CY₂)_p-O-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-NYY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY、-SO₂-Het²、CyA、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-SO₂-Y、-(CY₂)_p-NY-SO₂-Y和-(CY₂)_p-SO₂-Y,和其中该杂环可以是双环11-或12-元芳族杂环的一部分,其中该双环芳族杂环可以是全部未被取代的或被1、2、3或更多个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Ha1、A、Het²、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-OZ、-(CY₂)_p-O-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-NYY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY、-SO₂-Het²和CyA、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-SO₂-Y、-(CY₂)_p-NY-SO₂-Y和-(CY₂)_p-SO₂-Y,

Y表示H或A,

Z表示具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子的非支链或支链的烯基,其中彼此独立地,1、2、3、4、5、6或7个H原子可被Ha1置换,

CyA表示具有3、4、5、6、7或8个环C原子的环烷基,其是未被取代的或彼此独立地被Ha1、A、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY和/或-(CY₂)_p-NY-COY单或多取代,

Ha1表示F、Cl、Br或I,和

p表示0、1、2、3、4、5或6

t表示1、2、3、4、5或6,

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

2. 权利要求1的式(I)的化合物

其中

Het¹表示具有2、3、4、5、6、7、8或9个C原子和1、2、3或4个N、O和/或S原子的单环或双环杂芳基,其可以是未被取代的或彼此独立地被Hal、A、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY和/或-SO₂-Het²单、二或三取代,

HET表示具有1、2或3个N原子和任选地O原子或S原子的5-或6-元芳族杂环,其中该杂环通过环C原子与骨架的N原子连接和其中该杂环可以是未被取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Hal、A、Het²、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY或-SO₂-Het²;和可以是双环11-或12-元芳族杂环的一部分,其中该双环芳族杂环可以是全部未被取代的或被1、2、3或更多个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Hal、A、Het²、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY或-SO₂-Het²,

Hal表示F、Cl、Br或I,

p彼此独立地表示0、1、2、3、4、5或6,和

t表示1、2、3、4、5或6,

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

3. 权利要求1或2的式(I)的化合物,其中HET选自以下芳族杂环,其可以在各情况下是未被取代的或被取代的,如权利要求1或2所定义:

吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、1-氧杂-2,3-二唑基、1-氧杂-2,4-二唑基、1-氧杂-3,4-二唑基、1-氧杂-2,5-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基和四唑基;吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基;吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡唑并[4,3-d]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、嘌呤基、吡嗪基(indoziliny1)、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹噁啉基、酞嗪基、1,6-萘啶基、1,7-萘啶基、1,8-萘啶基、1,5-萘啶基、2,6-萘啶基、2,7-萘啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[4,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]吡嗪基、吡啶并[3,4-b]吡嗪基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、嘧啶并[5,4-d]嘧啶基、嘧啶并[4,5-d]嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、咪唑并吡啶基和噻吩并吡啶基,

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

4. 权利要求1、2或3的式(I)的化合物,其中HET选自以下5-或6-元单环芳族杂环,其可

以在各情况下是未被取代的或被取代的,如权利要求1或2所定义:吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、咪唑基,

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

5. 权利要求1、2或3的式(I)的化合物,其中HET选自吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基和喹啉基,其可以在各情况下是未被取代的或被取代的,如权利要求1或2所定义,优选地1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基或5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基,

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

6. 权利要求3、4或5的式(I)的化合物,其中芳族杂环HET可以被1、2、3或更多个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:F、Cl、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、哌嗪基、四氢吡喃基、-CN、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、N-甲基氨基甲酰基(-C(=O)-NH-CH₃)、2-甲基氨基乙氧基、1-甲基-氮杂环丁烷-3-基甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲氧基、甲基磺酰基甲氧基、甲基磺酰基、环丙基、烯丙氧基、哌嗪基和氮杂环丁烷基氧基,

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

7. 权利要求1、2、3或4 6的式(I)的化合物,其中HET选自以下5-或6-元单环芳族杂环:吡啶-2-基、吡啶-4-基、5-烯丙氧基-3-氟吡啶-2-基、5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-氟吡啶-2-基、5-氯-3-氟吡啶-2-基、3-环丙基吡啶-4-基、3-环丙基-5-氟吡啶-4-基、3,5-二氟吡啶-2-基、3,5-二氟吡啶-4-基、5-二氟甲氧基-3-氟吡啶-2-基、3-二氟甲氧基-5-氟吡啶-4-基、5-乙氧基-3-氟吡啶-2-基、3-氟-5-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-2-基、3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基、3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基、3-氟-5-氟甲氧基吡啶-2-基、3-氟-5-氟甲氧基吡啶-4-基、3-氟吡啶-2-基、3-氟-5-甲基磺酰基甲氧基吡啶-2-基、3-氟-5-甲基磺酰基吡啶-2-基、3-氟-5-(2-甲基氨基-乙氧基)吡啶-2-基、3-氟-5-甲基吡啶-4-基、3-氟-5-甲基吡啶-2-基、3-氟吡啶-4-基、3-氟吡啶-2-基、3-氟-5-哌嗪-1-基吡啶-2-基、3-氯-吡啶-4-基、3-乙基吡啶-4-基、3-乙基-5-氟吡啶-4-基、3-乙基-5-甲基吡啶-4-基、5-氟吡啶-2-基、3-甲基吡啶-4-基、3-甲氧基吡啶-4-基、2-氰基-吡啶-4-基、3-氰基吡啶-4-基、3-氰基吡啶-6-基、3-氰基-5-氟吡啶-4-基、3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基、3-氟-5-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基、3-氟-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基、3-氟-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基、5-氟-3-(N-甲基氨基甲酰基)吡啶-6-基、5-氟嘧啶-2-基、5-氟嘧啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-5-基、1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-(四氢吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-吡唑-3-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基噻唑-4-基、3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、3-氟-1-甲基吡唑-4-基、噻唑-2-基和1-甲基-1H-咪唑基,

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

8. 权利要求1、2、3、4、5、6或7的式(I)的化合物,其中R₁是甲基,和/或其药学上可用的

衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

9. 权利要求1、2、3、4、5、6、7或8的式(I)的化合物,其中Het¹是具有2、3或4个C原子和1、2或3个N原子的单环杂芳基、其可以是未被取代的或被取代的,如权利要求1或2所定义,和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

10. 权利要求9的式(I)的化合物,其中Het¹选自吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基和咪唑基,其可以是未被取代的或被取代的,如权利要求1或2所定义,和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

11. 权利要求10的式(I)的化合物,其中Het¹是吡唑基,其可以是未被取代的或被取代的,如权利要求1或2所定义,和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

12. 权利要求10的式(I)的化合物,其中Het¹是三唑基,优选地1,2,3-三唑基,其可以是未被取代的或被取代的,如权利要求1或2所定义,

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

13. 权利要求9、10、11或12的式(I)的化合物,其中Het¹是未被取代的或被一个或两个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自烷基,其可以是未被取代的或被卤素、特别是F单或多取代;或选自-OY、-NYY、卤素和-Het²,特别优选地甲基、乙基、氨基、甲氧基、氟甲基、二氟甲基、氟、氮杂环丁烷基,

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

14. 权利要求10的式(I)的化合物,其中Het¹选自:1H-吡唑-4-基、2H-吡唑-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、5-甲基-1H-吡唑-3-基、4-甲基-1H-吡唑-3-基、1-氟甲基-1H-吡唑-4-基、1-二氟甲基-1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑基、3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-氨基-1H-吡唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、3H-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基、2-氨基-1H-咪唑-4-基、6-甲氧基吡啶-3-基和1-(氮杂环丁烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基,

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

15. 权利要求1、2、3、4、5、6、7或8的式(I)的化合物,其中Het¹是具有6、7或8个C原子和1、2或3个N原子的双环杂芳基,其可以是未被取代的或被取代的,如权利要求1或2所定义,

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

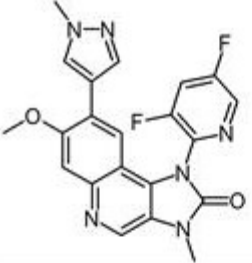
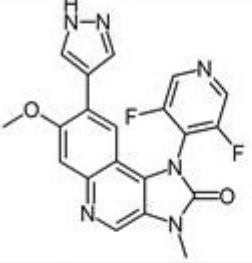
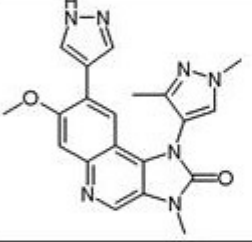
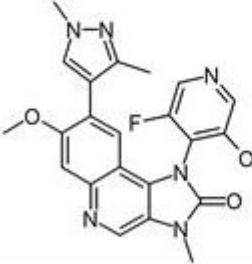
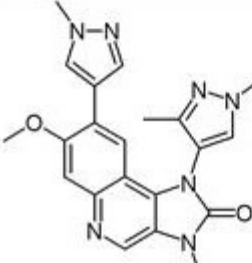
16. 权利要求15的式(I)的化合物,其中Het¹选自苯并咪唑基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、苯并二唑基,其可以是未被取代的或被取代的,如权利要求1或2所定义,优选地2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基、2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,

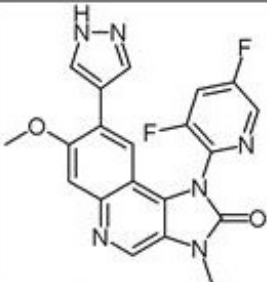
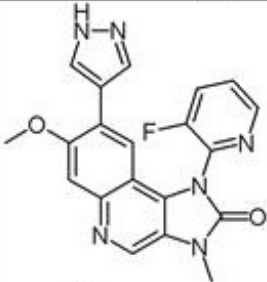
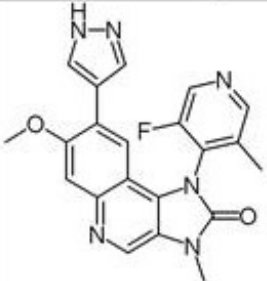
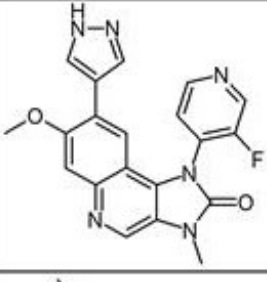
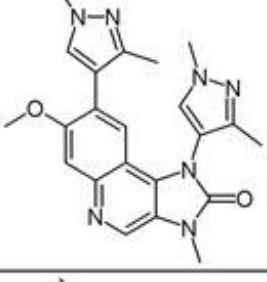
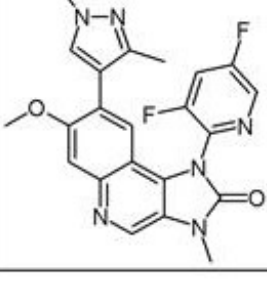
和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

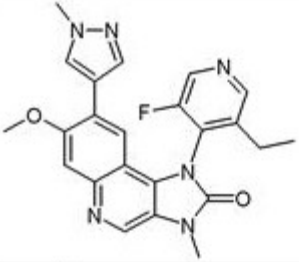
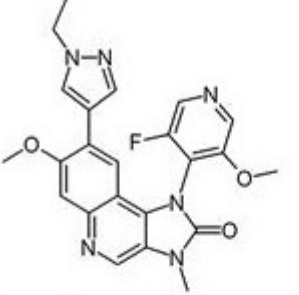
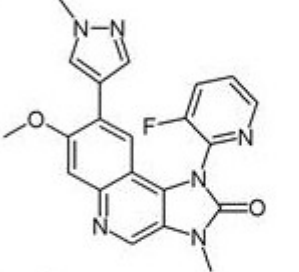
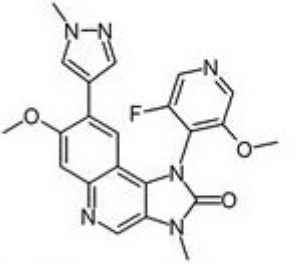
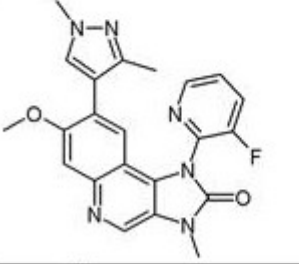
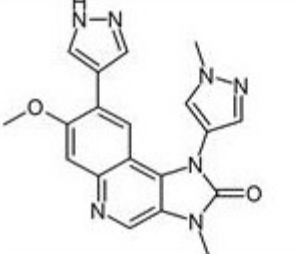
17. 权利要求1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16的式(I)的化合物,其中R₃表示具有1、2或3个C原子的非支链或支链的烷基,其中1、2、3、4或5个H原子可彼此独立地被Hal置换,和特别优选地表示甲基,

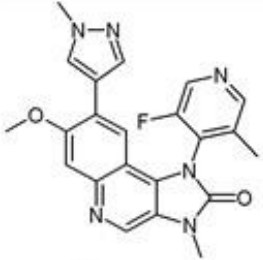
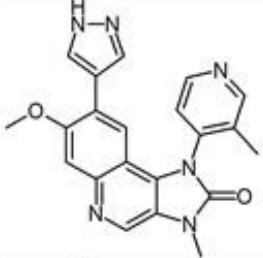
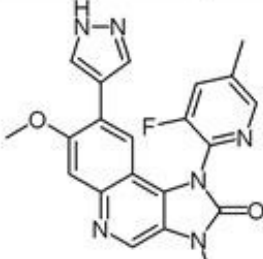
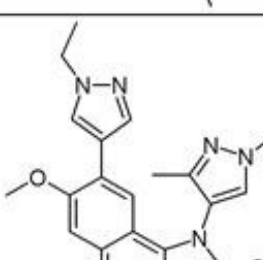
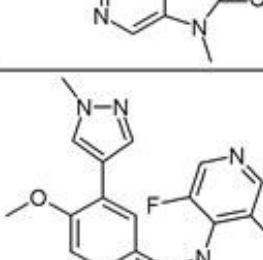
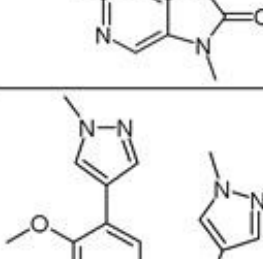
和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

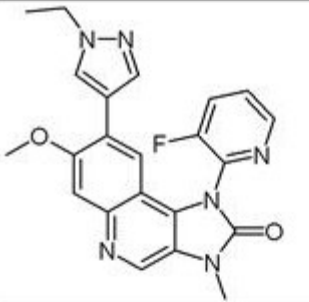
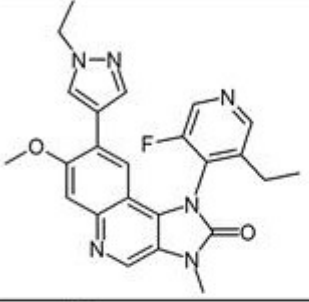
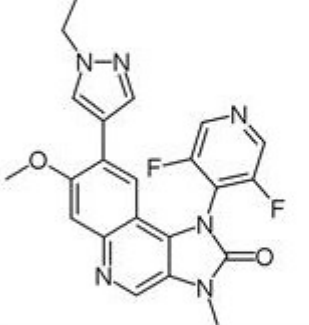
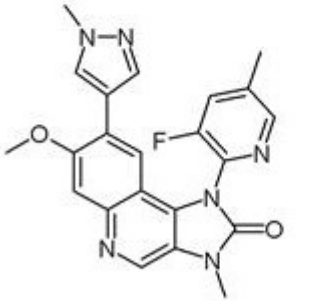
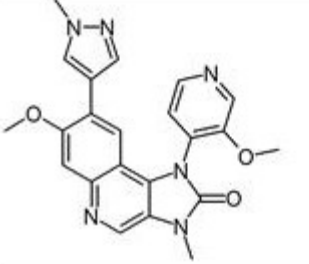
18. 权利要求1的化合物,其选自:

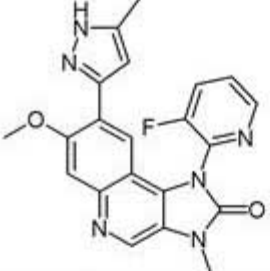
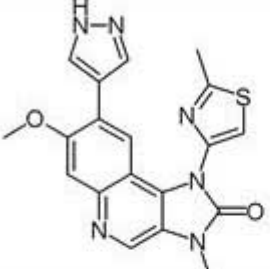
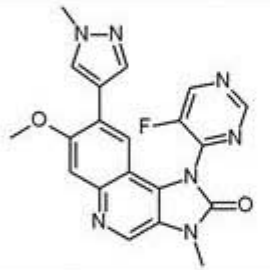
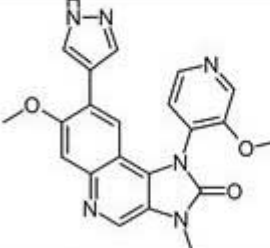
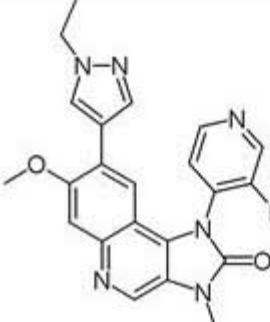
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

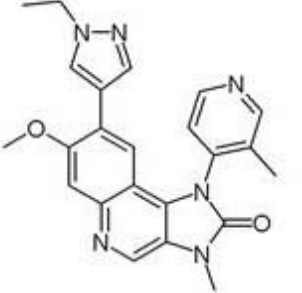
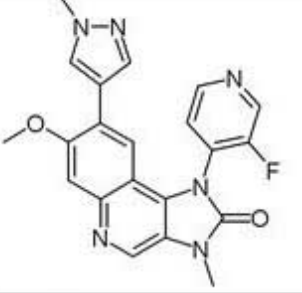
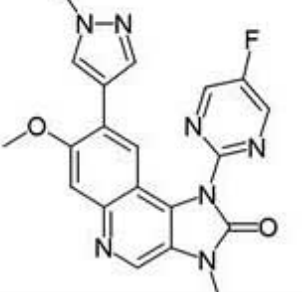
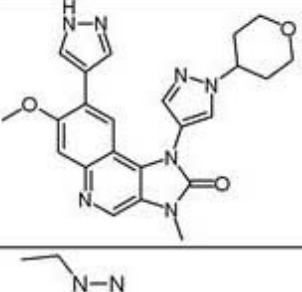
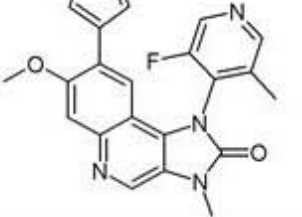
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1,8-双-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

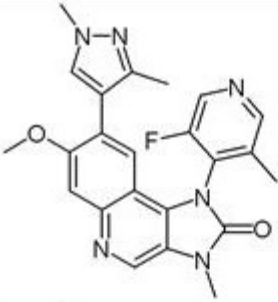
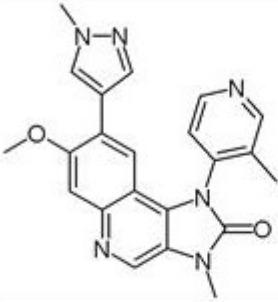
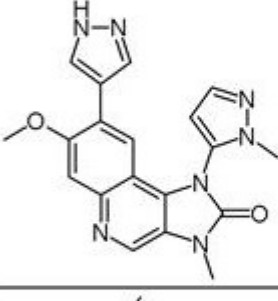
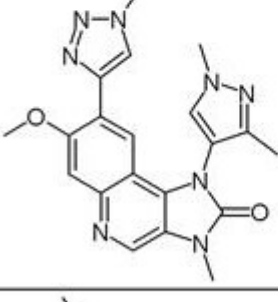
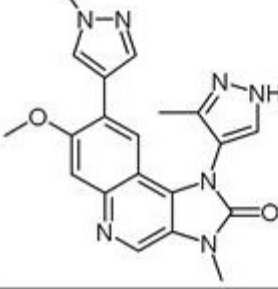
	1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

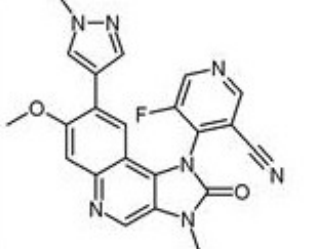
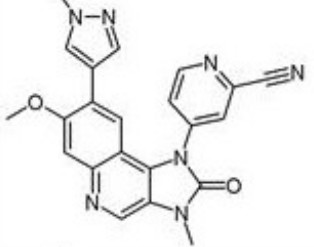
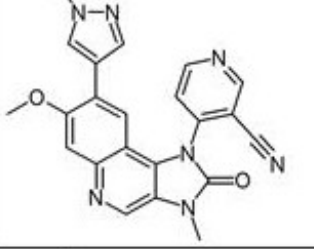
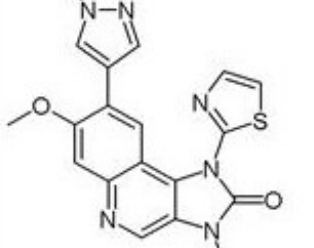
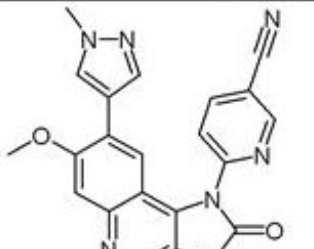
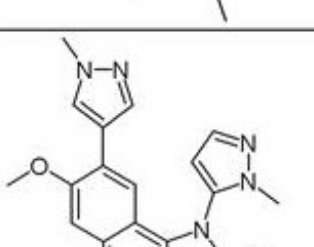
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1-(3-甲基吡啶-4-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1,8-双-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

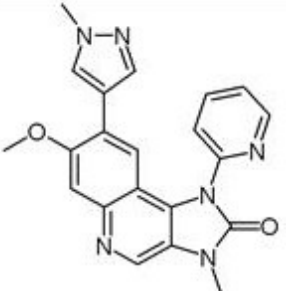
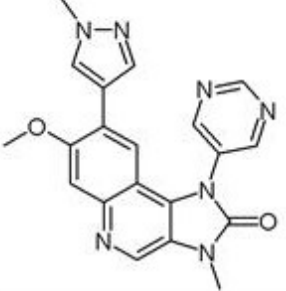
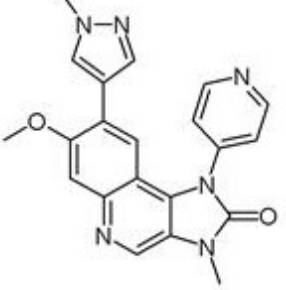
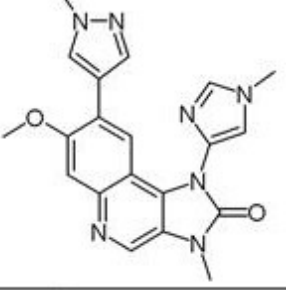
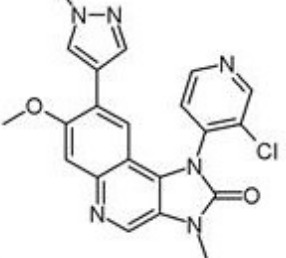
	1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1-(2-甲基噻唑-4-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(5-氟嘧啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

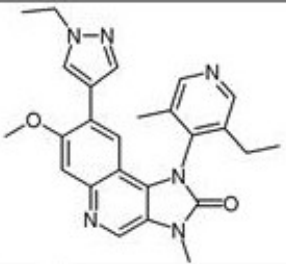
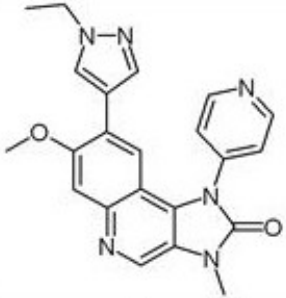
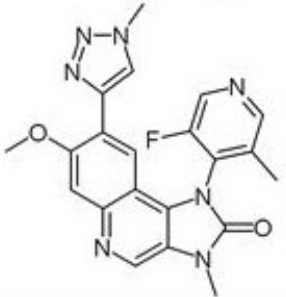
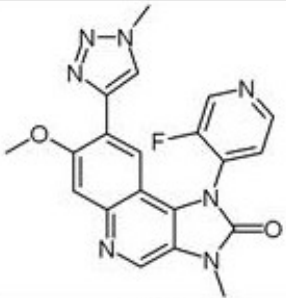
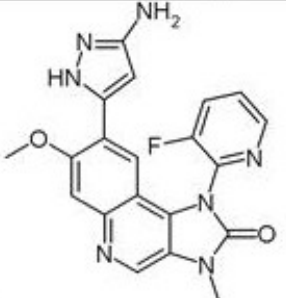
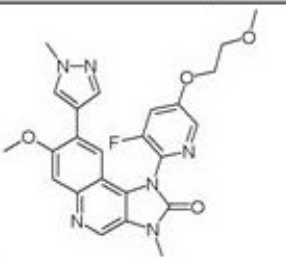
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1-(3-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(5-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1-[1-(四氢吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

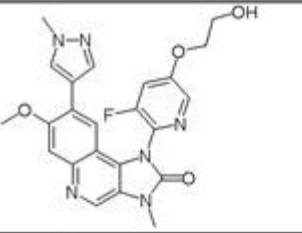
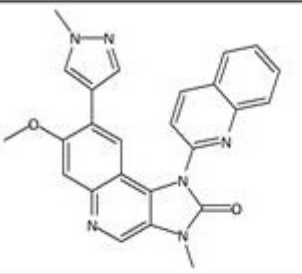
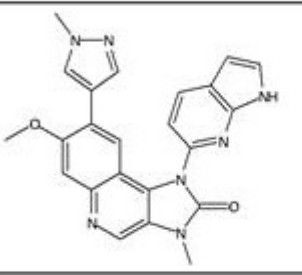
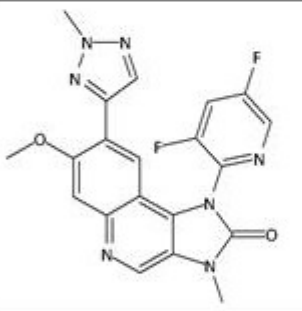
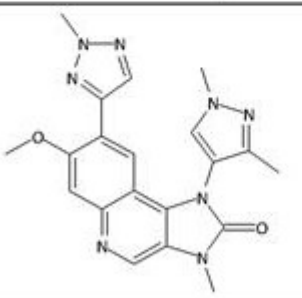
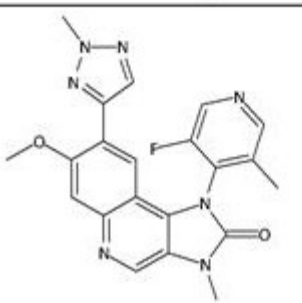
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

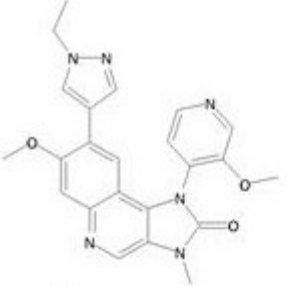
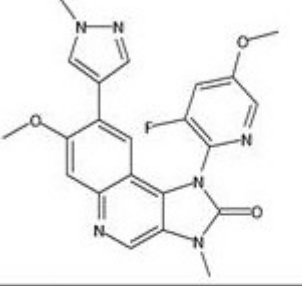
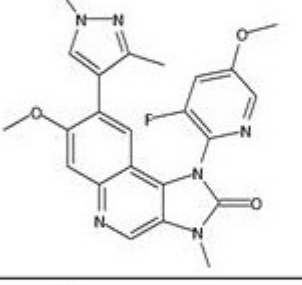
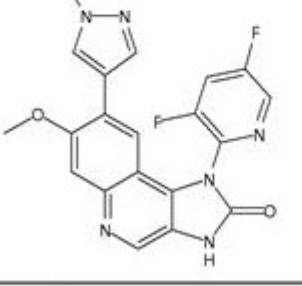
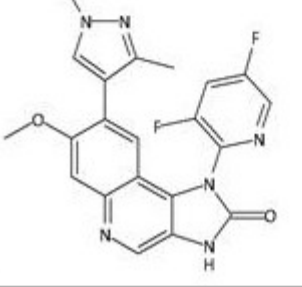
	5-氟-4-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]烟碱腈
	4-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]吡啶-2-甲腈
	4-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]烟碱腈
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-噻唑-2-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]烟碱腈
	7-甲氧基-3-甲基-1-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

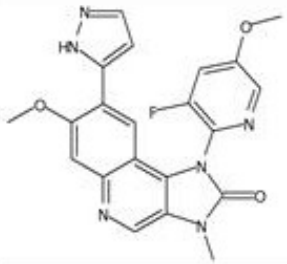
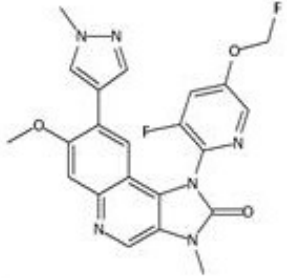
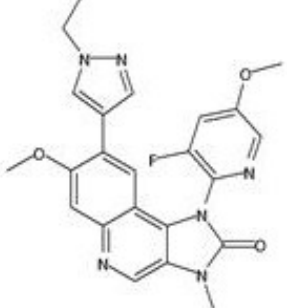
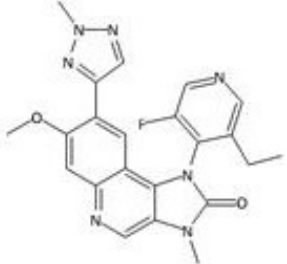
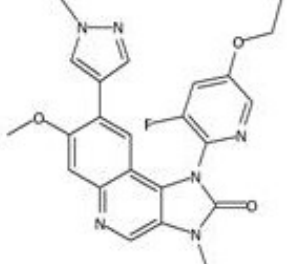
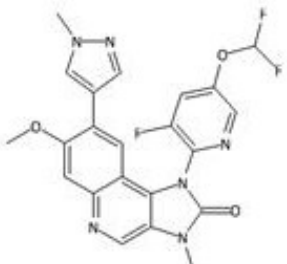
	1-(5-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-咪唑-2-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-[1-(四氢吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-吡啶-2-基-1,3-二氢咪唑并-[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-咪唑-5-基-1,3-二氢咪唑并-[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-吡啶-4-基-1,3-二氢咪唑并-[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氯吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

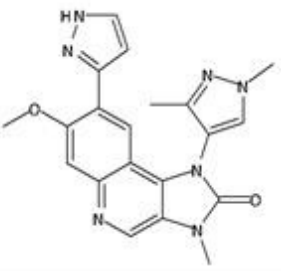
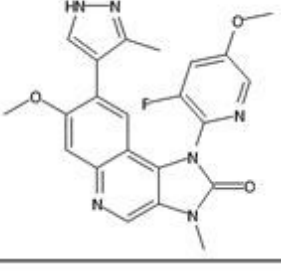
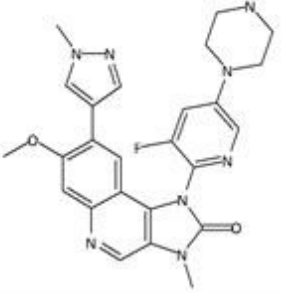
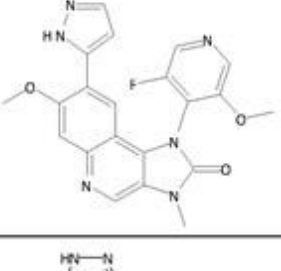
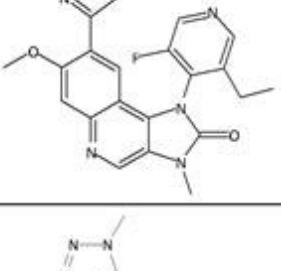
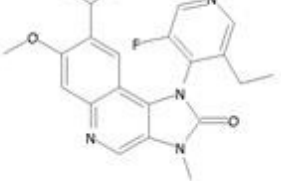
	1-(3-乙基-5-甲基吡啶-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1-吡啶-4-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

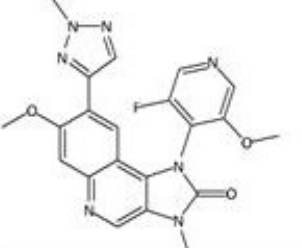
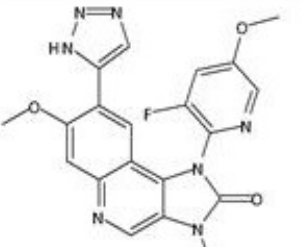
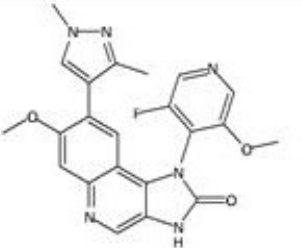
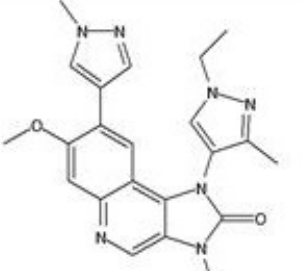
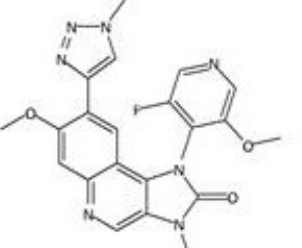
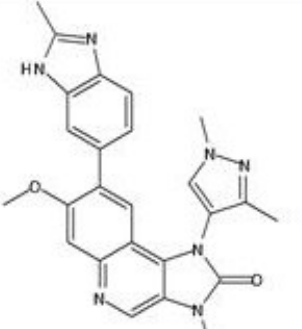
	1-[3-氟-5-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡啶-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-喹啉-2-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

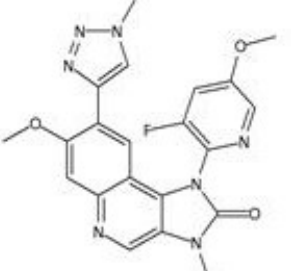
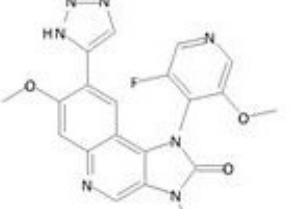
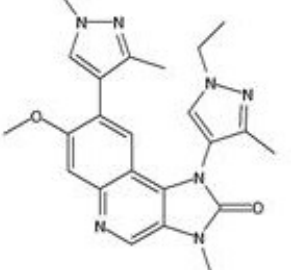
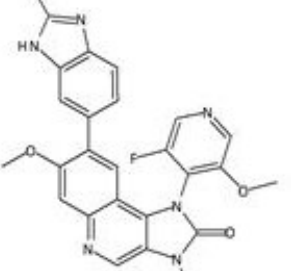
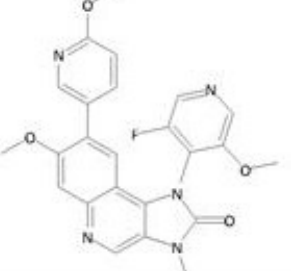
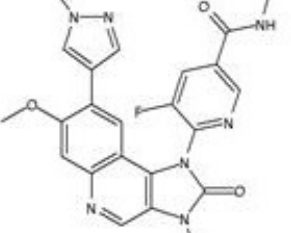
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

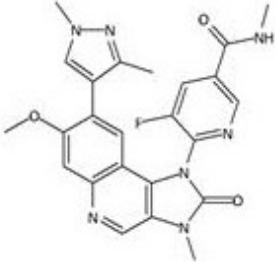
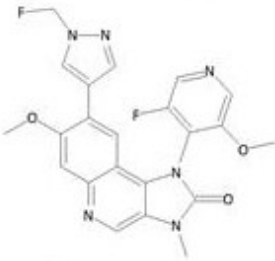
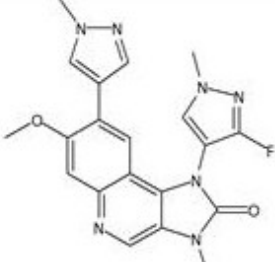
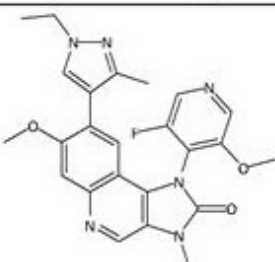
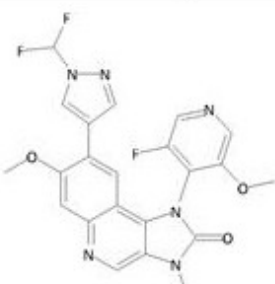
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2H-吡啶-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-氟甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(5-乙氧基-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(5-二氟甲氧基-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

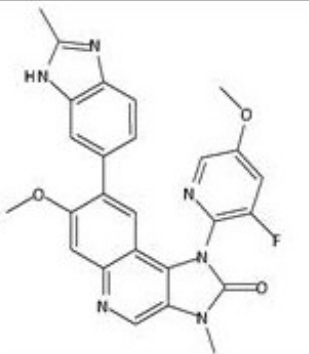
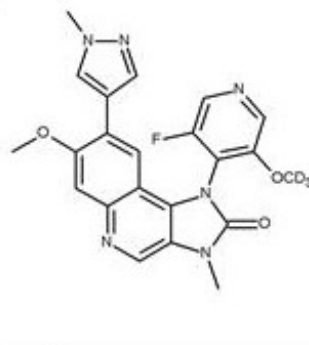
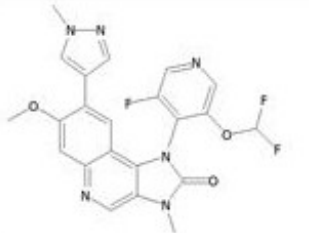
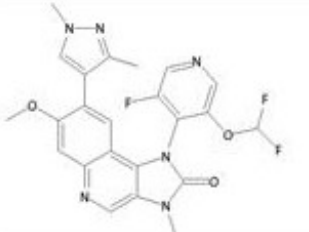
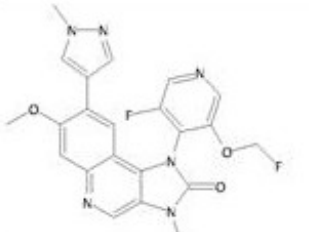
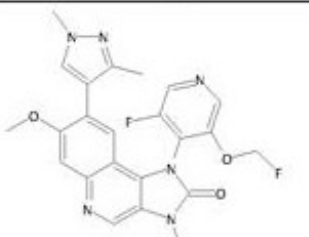
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

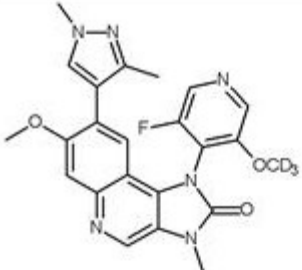
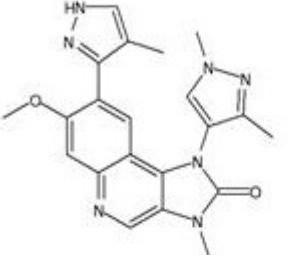
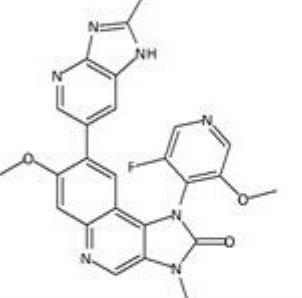
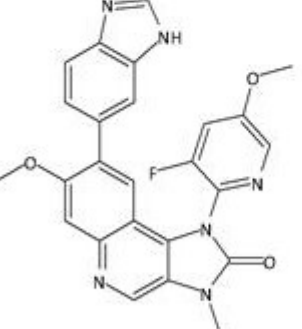
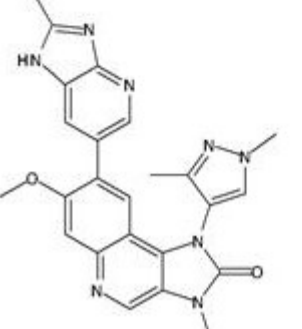
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-吡嗪-1-基-吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮

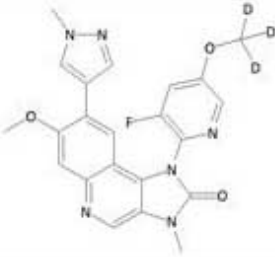
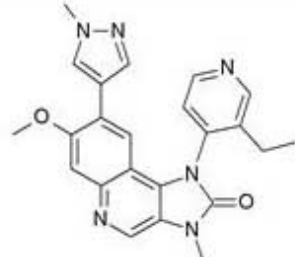
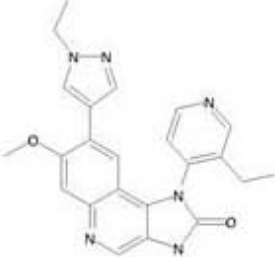
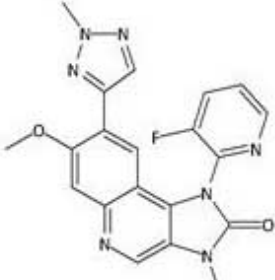
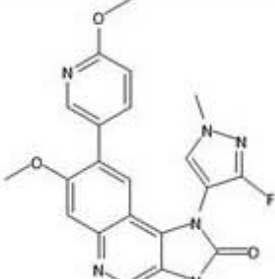
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

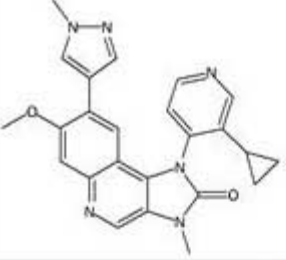
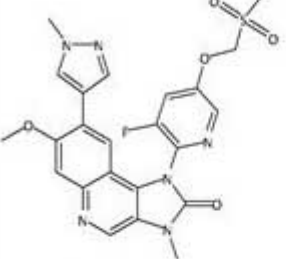
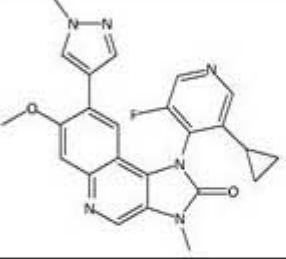
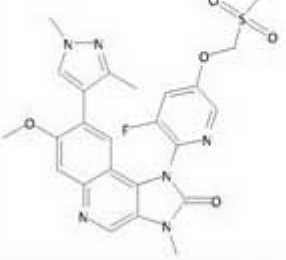
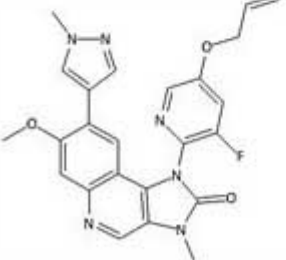
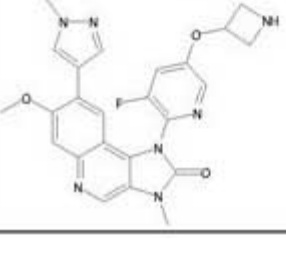
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-N-甲基烟酰胺

	6-[8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-5-氟-N-甲基烟酰胺
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-8-(1-氟甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-二氟甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

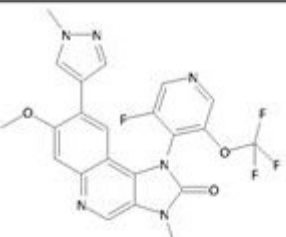
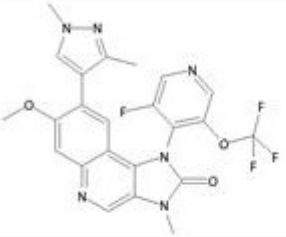
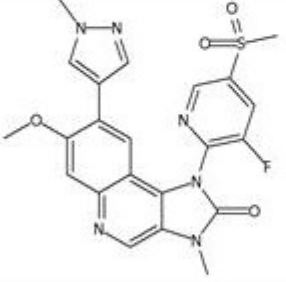
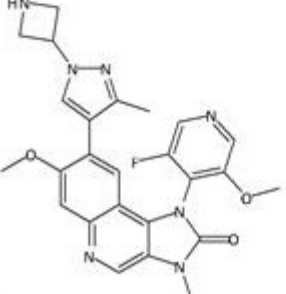
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-二氟甲氧基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-二氟甲氧基-5-氟吡啶-4-基)-8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-氟甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-氟甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

	8-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1,3-二氢咪唑并-[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(3H-苯并咪唑-5-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1,3-二氢咪唑并-[4,5-c]喹啉-2-酮

	1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-乙基-吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

	1-(3-环丙基-吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基磺酰基甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-环丙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲基磺酰基甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(5-烯丙氧基-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-氟吡啶-2-基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

	1-[3-氟-5-(2-甲基氨基-乙氧基)-吡啶-2-基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并-[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基-甲氧基)-吡啶-2-基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-[1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1H,2H,3H-咪唑并-[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

	1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基磺酰基-吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-[1-(氮杂环丁烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,包括其所有比例的混合物。

19. 权利要求1-18中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,用作药物。

20. 权利要求1-18中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,用于治疗其中ATM激酶信号转导的抑制/调控和/或调节起作用的疾病,或用于治疗受ATM激酶抑制的影响的疾病。

21. 权利要求1-18中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,用于治疗癌症、肿瘤和/或转移。

22. 权利要求1-21中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,与放射疗法组合用于治疗癌症、肿瘤和/或转移。

23. 权利要求1-21中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,与至少一种抗癌剂组合用于治疗癌症、肿瘤和/或转移。

24. 权利要求1-18中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,用于使癌细胞对抗癌剂和/或电离辐射敏化。

25. 权利要求1-18、21、22或23中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体,其中所述肿瘤选自鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头、颈、食管、宫颈、甲状腺、肠、骨、肝、脑、前列腺、尿生殖道、淋巴系统、喉、肺、皮肤、血液和免疫系统的疾病,和/或所述癌症选自单核细胞性白血病、肺腺癌、小细胞性肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、肠癌、乳腺癌、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

26. 药物组合物,其包含有效量的至少一种权利要求1-18中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,任选地以及至少一种药学上耐受的赋形剂。

27. 权利要求26的药物组合物,进一步包含至少一种另外的药物活性化合物,优选地至少一种抗癌剂。

28. 药盒,其由以下单独包装组成

(a) 有效量的权利要求1-18中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,和

(b) 有效量的另外的药物活性化合物,优选地抗癌剂。

29. 权利要求1-18中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体用于体外抑制蛋白激酶、优选地ATM激酶的用途。

30. 制备药物的方法,所述药物优选地用于治疗癌症和/或肿瘤,包括:

i. 确定权利要求1-18中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体实现ATM激酶的活性的50%抑制的浓度是500 nM或更小、优选地100 nM或更小,和

ii. 制备包含所述化合物的药物组合物。

31. ATM抑制剂,其选自权利要求1-18中任一项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体。

咪唑酮基喹啉和其作为ATM激酶抑制剂的用途

[0001] 发明背景

本发明涉及特定的咪唑酮基喹啉化合物和其在抑制、调控和/或调节通过激酶、特别是ATM激酶的信号转导中的用途,还涉及包含这些化合物的药物组合物,和所述化合物用于治疗涉及ATM激酶的疾病、特别是癌症的用途。

[0002] 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶ATM (共济失调性毛细血管扩张突变激酶)属于PIKK激酶家族,具有与磷酸-肌醇-3激酶(PI3激酶、PI3K)同源的催化结构域。这些激酶参与多种关键的细胞功能,例如细胞生长、细胞增殖、迁移、分化、存活和细胞粘附。特别是,这些激酶通过激活细胞周期停止和DNA修复程序对DNA损伤做出反应(DDR:DNA损伤反应)。ATM是ATM基因的产物和通过同源重组和非同源的末端对末端连接(NHEJ)在修复对DNA双链的损伤(DSB:双链打开)中起重要作用。该类型的双链损伤特别是具有细胞毒性的。

[0003] 在人中肿瘤的一致特征之一是它们的基因组不稳定性,其中在大多数类型的癌症中DNA修复机制的特定缺陷迄今是未知的。这种不稳定性代表了化学疗法的治疗起点,所述化学疗法已经占优势地实践了一段时间。此外,存在若干综合征,其中基本的遗传影响因素可归因于调节对DNA双链损伤的反应的基因的突变,伴有其功能损失。这包括共济失调性毛细血管扩张,其由缺陷的ATM基因引起。所有这些综合征的共同特征是它们导致极度辐射敏感性(Lavin & Shiloh (1997) *Annu. Rev. Immunol.* 15: 177; Rotman & Shiloh (1998) *Hum. Mol. Genet.* 7: 1555,通过引用以其整体结合到本文中)。ATM-缺陷的细胞因此对引起对DNA双链损伤的试剂和措施敏感,这使得ATM成为在癌症治疗中化学和辐射敏化的有吸引力的靶标。

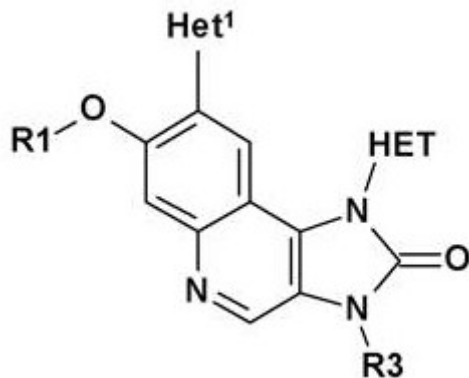
[0004] 尽管最初针对该背景研究的分子咖啡因和渥曼青霉素显示辐射敏化,特别归因于ATM的抑制,然而对于可能的治疗用途,它们具有太高的体内毒性。基于PI3K抑制剂LY294002的化学结构,KuDOS Pharmaceuticals开发了第一种有效和选择性的ATM抑制剂:KU-55933 (2-吗啉代-6-(噻蒎-1-基)-4H-吡喃-4-酮)。这促进对电离辐射和DNA双链损伤化学治疗剂的敏化(Hickson, I.等(2004). *Cancer Res* 64,9152-9159,通过引用以其整体结合到本文中)。然而,KU-55933经证实不适合于体内应用,推测由于其高的亲油性。根据KU-55933,开发了KU-60019 (2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-N-(5-(6-吗啉代-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-9H-噻吨-2-基)乙酰胺)和KU-559403 (2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-[5-(6-吗啉代-4-氧代吡喃-2-基)噻吨-2-基]乙酰胺),其中略微改良了基础结构,使得能够提高溶解性和功效。同时,已报道例如,对于辐射,通过KU-60019安全 and 有效地敏化成胶质细胞瘤-起始细胞是可能的,从中得出结论,对于全系列的脑肿瘤的辐射敏化,KU-60019能够发挥功能(Vecchio D.等(2015). *Int. J. Cancer* 136: 1445,通过引用以其整体结合到本文中)。

[0005] 需要提供有效地抑制、调控和/或调节通过激酶、特别是ATM激酶的信号转导的小分子,并且这是本发明的目标。

[0006] 另外需要的是,该类型的激酶抑制剂是选择性的,即没有或具有显著较低的针对其它激酶的活性。因此,可降低脱靶作用或相关的毒性。

[0007] 发明描述

令人惊讶的是,该目标通过式(I)的化合物实现



(I)

其中

R1表示A,

R3表示A或H,

A在各情况下独立地表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子的非支链或支链的烷基,其中彼此独立地,1、2、3、4、5、6或7个H原子可被Hal置换,

Het¹表示具有2、3、4、5、6、7、8或9个C原子和1、2、3或4个N、O和/或S原子的单环或双环杂芳基,其可以是未被取代的或彼此独立地被Hal、A、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY、-Het²和/或-SO₂-Het²单、二或三取代,

Het²表示具有2、3、4、5、6或7个C原子和1、2、3或4个N、O和/或S原子的单环饱和的杂环,其可以是未被取代的或被A单取代,

HET表示具有1、2或3个N原子和任选地O原子或S原子的5-或6-元芳族杂环,其中该杂环通过环C原子与骨架的N原子连接和其中该杂环可以是未被取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Hal、A、Het²、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-OZ、-(CY₂)_p-O-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-NYY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY、-SO₂-Het²、CyA、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-SO₂-Y、-(CY₂)_p-NY-SO₂-Y和-(CY₂)_p-SO₂-Y,和其中该杂环可以是双环11-或12-元芳族杂环的一部分,其中该双环芳族杂环可以是全部未被取代的或被1、2、3或更多个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Hal、A、Het²、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-OZ、-(CY₂)_p-O-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-NYY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY、-SO₂-Het²、CyA、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-SO₂-Y、-(CY₂)_p-NY-SO₂-Y和-(CY₂)_p-SO₂-Y,

Y表示H或A,

Z表示具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子的非支链或支链的烯基,其中彼此独立地,1、2、3、4、5、6或7个H原子可被Hal置换,

CyA表示具有3、4、5、6、7或8个环C原子的环烷基,其是未被取代的或彼此独立地被Hal、A、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY和/或-(CY₂)_p-NY-COY单或多取代,

Hal表示F、Cl、Br或I,和

p表示0、1、2、3、4、5或6

t表示1、2、3、4、5或6，

和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体、立体异构体，包括其所有比例的混合物。

[0008] 如下文更详细描述，应以原子例如H、C、N在各情况下还包括这些原子的更重同位素的方式理解化合物。特别是，这适用于H，其中可有利地使用氘，如实施例所示的。

[0009] 根据本发明的化合物已令人惊讶地证明了是ATM激酶的有效抑制剂。甚至更令人惊讶的是对其它相关激酶、例如mTOR（雷帕霉素的哺乳动物靶标）激酶（一种来自PIK激酶家族的另外蛋白激酶（亦称为IV类PI3K））的选择性。

[0010] 与本发明完全相反，国际专利申请W0 2010/139731公开了其中描述和要求保护的咪唑酮基喹啉化合物优选地是I类PI3激酶和/或mTOR激酶的抑制剂。I类PI3激酶是脂质激酶。相应地，实验数据显示降至小于3 nM的范围的对mTOR的IC₅₀值，即非常强的抑制。

[0011] 印象深刻的是，根据本发明的化合物再次证实，初看起来似乎相对小的结构差异如何对生物学活性产生至关重要的影响。

[0012] 此外，根据本发明的化合物的特征还在于缺少心脏离子通道、特别是Kv1.11 hERG的经常观察到的不需要的抑制，所述离子通道的阻断可导致威胁生命的心律失常。

[0013] 因此，根据本发明的化合物开辟了完全新的癌症疗法可能性，例如在具有缺陷的DNA双链修复能力的肿瘤的情况下作为单一疗法，或与辐射或化学疗法组合，特别是在治疗癌症中作为辐射和化学致敏剂，特别优选地作为辐射致敏剂。

[0014] 因此，式(I)的化合物可用于抑制癌症和用于使癌细胞对抗癌剂和/或电离辐射敏化。本发明还涉及式(I)的化合物，与放射疗法和/或抗癌剂、优选地放射疗法组合，在治疗癌症、肿瘤和/或转移中的用途。

[0015] 在上文和下文中，基团R1、R3、Y、A、Z、CyA、Het¹、Het²、HET和Hal以及p和t具有上文在式(I)的情况下指定的含义，除非另外明确指明。在化合物或基团内多次出现各个残基的情况下，残基彼此独立地采用指定的含义，除非另外明确指明。例如，在基团-NYY中的残基YY，其中它们可以多次出现，是相同或不同的，但在各情况下优选地彼此独立地选自上文和/或下文指定的含义（例如甲基和/或乙基），除非另外明确指明。在多次出现Y的情况下，该基团也可备选地由Y'、Y''、Y'''和Y''''表示。相应的情形适用于其它残基或数量变量。相应地，表述“未被取代的或彼此独立地被Hal、A、...和/或-(CY₂)_p-NY-COY单或多取代的环烷基”意指该环烷基基团可以被所述取代基之一单取代，或可以具有多个取代基，其彼此独立地选自所述取代基，在环烷基的情况下为Hal、A、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY和/或-(CY₂)_p-NY-COY，即例如，具有三个取代基氟、氯和-CH₂-NH₂的环己基。

[0016] 本文用于定义化合物的术语通常基于IUPAC组织对于化学化合物和特别是有机化合物的规则。用于解释本发明的上述化合物的术语总是具有以下含义，除非在说明书或权利要求书中另外指明。

[0017] 术语“未被取代的”意指基团、基或残基未带有取代基。术语“取代”意指基团、基或残基带有一个或多个取代基。如果对于关于上式(I)明确定义了其取代的某一基或某一基团，下文仅提及“取代”，则无需说明而知道该取代对应于上述取代，除非另外明确指明。在

本发明的意义上,此处还无需说明而知道,通过提及“上述含义”,基团可采用之前在描述中对于相应的基团提及的所有含义,无需对其更加详细地说明。

[0018] “A”表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子的非支链或支链的烷基,其中彼此独立地,1、2、3、4、5、6或7个H原子可被Ha1置换。“A”特别优选地是具有1、2、3、4、5或6个C原子的非支链或支链的烷基,其中彼此独立地,1、2、3、4或5个H原子可被Ha1,即F、Cl、Br和/或I置换。无需说明而知道在这方面Ha1可表示各种卤素F、Cl、Br、I,即例如一个H可被F置换,另一个H可被Cl置换。特别提到的是C₁₋₄-烷基,其中彼此独立地,1、2或3个H原子可被Ha1置换。该类型的C₁₋₄-烷基是例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1,1-三氟乙基或溴甲基,最优选地是甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。无需说明而知道,在根据本发明的式的基团中“A”的各个含义彼此独立。

[0019] 本文的“烷基”表示饱和的烃基团,其是非分支(线性)或分支的,和优选地具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子,即C₁₋₁₀-烷基。烷基基团的实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、1,1-、1,2-或2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1-、2-或3-甲基丁基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-、2-、3-或4-甲基戊基、己基。

[0020] 本文的“Z”表示非支链或支链的烯基,具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子,其中彼此独立地,1、2、3、4、5、6或7个H原子可被Ha1置换。烯基具有至少一个C-C双键,特别是还可以具有两个双键(二烯)。合适的烯基的实例是乙烯基、烯丙基、丙烯基-(CH₂CH=CH₂; -CH=CH-CH₃; -C(=CH₂)-CH₃)、1-、2-或3-丁烯基、异丁烯基、2-甲基-1-或2-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1,3-丁二烯基、2-甲基-1,3-丁二烯基、2,3-二甲基-1,3-丁二烯基、1-、2-、3-或4-戊烯基和己烯基,特别优选地烯丙基。

[0021] 本文的术语“CyA”表示环烷基,特别是具有3、4、5、6、7或8个环C原子的环烷基,即C₃₋₆-环烷基,其可以是未被取代的或彼此独立地被Ha1、A、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY和/或-(CY₂)_p-NY-COY单或多取代,例如二或三取代。未被取代的环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。本文优选未被取代的环烷基,特别是环丙基。

[0022] 本文的“Het¹”表示单环或双环芳族杂环,即杂芳基(hetaryl或heteroaryl),具有2、3、4、5、6、7、8或9个C原子和1、2、3或4个N、O和/或S原子,即至少一个杂原子,其可以是未被取代的或彼此独立地被Ha1、A、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY、-Het²和/或-SO₂-Het²单、二或三取代。

[0023] 因此“Het¹”表示5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15,优选地5-10元单环或双环芳族烃基团,其包括至少1个,如果合适,也包括2、3、4或5个杂原子,特别是氮、氧和/或硫,其中杂原子可以是相同或不同的。氮原子的数量优选地是0、1、2、3或4个,和氧和硫原子的数量彼此独立地是0或1,其中必须存在至少一个杂原子。包含氮原子的杂环是优选的。不管是否进一步取代,“Het¹”可选自例如:呋喃基、特别是2-或3-呋喃基、噻吩基、特别是2-或3-噻吩基、吡咯基、特别是1-、2-或3-吡咯基、咪唑基、特别是1-、2-、4-或5-咪唑基、吡唑基、特别是1-、3-、4-或5-吡唑基、噁唑基、特别是2-、4-或5-噁唑基、异噁唑基、特别是3-、4-或5-异噁

唑基、噻唑基、特别是2-、4-或5-噻唑基、异噻唑基、特别是3-、4-或5-异噻唑基、吡啶基、特别是2-、3-或4-吡啶基,其中吡啶基(pyridyl)和吡啶基(pyridinyl)在本文可同义使用,噻啶基、特别是2-、4-、5-或6-噻啶基、三唑基、特别是1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基、三嗪基、四唑基、特别是1-或5-四唑基、噁二唑基、特别是1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、噻二唑基、特别是1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、哒嗪基、特别是3-或4-哒嗪基、吡嗪基、𧄂𧄂基、特别是1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-𧄂𧄂基、异𧄂𧄂基、特别是4-或5-异𧄂𧄂基、苯并咪唑基、特别是1-、2-、4-或5-苯并咪唑基、𧄂𧄂基、特别是1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-𧄂𧄂基、苯并吡唑基、特别是1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基、苯并噁唑基、特别是2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、苯并异噁唑基、特别是3-、4-、5-、6-或7-苯并异噁唑基、苯并噻唑基、特别是2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、苯并异噻唑基、特别是2-、4-、5-、6-或7-苯并异噻唑基、4-、5-、6-或7-苯并-2,1,3-噁二唑基、喹啉基、特别是2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、异喹啉基、特别是1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、噌啉基、特别是3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、喹唑啉基、特别是2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、喹噁啉基、特别是5-或6-喹噁啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-2H-苯并[1,4]-噁嗪基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基、1,4-苯并二噁烷-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基、2,1,3-苯并噻二唑-5-基、酞嗪基、𧄂𧄂基和蝶啶基。连接“-”Het¹可通过杂芳基的任何环成员发生,只要它在化学上是合适的,其中通过C原子键合是优选的。如果双环芳族杂环(稠合环)的两个环中仅一个包含一个或多个杂原子,则连接优选地通过包含杂原子的环发生。如果形成一个环的原子中没有一个是杂原子(包括被指派至两个环的原子),则该环不包含杂原子。Het¹的特别优选的实施方案在下文提及。

[0024] 本文的“Het²”是单环饱和的杂环,具有2、3、4、5、6或7个C原子和1、2、3或4个N、O和/或S原子,其可以是未被取代的或被A单取代。“Het²”优选地表示单环饱和的杂环,具有3、4或5个C原子和1或2个N和/或O原子。Het²的实例是氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、二氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二硫杂环戊烷基、噁唑烷基、哌啶基、四氢吡喃基、哌嗪基、二噁烷基、硫代吗啉基、吗啉基、氧杂环戊烷基、硫杂环戊烷基和氮杂环戊烷基。含N的单环饱和的杂环是优选的,例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基,其中根据一般性定义这些可以是未被取代的或被A单取代。未被取代的氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基是优选的实施方案,特别优选地是氮杂环丁烷基和哌嗪基。此外,四氢吡喃基也是优选的。在基团-SO₂-Het²中连接“-”Het²通常通过C原子发生。另外,即例如作为HET的取代基,连接可通过杂环的任何环成员发生,只要其显示在化学上是合适的,其中通过C原子键合是优选的。

[0025] 为本发明的目的,“HET”表示5-或6-元芳族杂环,具有1、2或3个N原子和任选地O原子或S原子,其中该杂环通过环C原子与骨架的N原子连接和其中该杂环可以是未被取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Hal、A、Het²、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-OZ、-(CY₂)_p-O-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-NYY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY、-SO₂-Het²、CyA、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-SO₂-Y、-(CY₂)_p-NY-SO₂-Y和-(CY₂)_p-SO₂-Y,和其中该杂环可以是双环11-或12-元芳族杂环的一部分,其中该双环芳族杂环可以是全部未被取代的或被1、2、3或更多个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Hal、A、Het²、CN、-

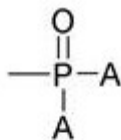
(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-OZ、-(CY₂)_p-O-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-NYY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY、-SO₂-Het²、CyA、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-SO₂-Y、-(CY₂)_p-NY-SO₂-Y和-(CY₂)_p-SO₂-Y。换句话说,双环芳族杂环的第二个环也可以相应地被取代。在第一个实施方案中,“HET”因此是单环5-或6-元芳族杂环,在第二个实施方案中是双环11-或12-元芳族杂环,其中应理解与咪唑酮基喹啉骨架的连接通过双环杂环的对应于单环HET的环发生。特别地,这意指在例如苯并稠合系统的情况下,连接通过包含杂原子的环发生,只要杂原子仅被指定至一个环(并且不参与第二个环的连接)。在双环11-或12-元芳族杂环中,两个环均是芳族的。双环杂环可以全部被1、2、3或更多个取代基取代的事实因此等同于这些取代基能够总体位于杂环的任何需要的点(即,按需要在环部分的任何一个上)。

[0026] 术语“Hal”或“卤素”、“卤素原子”、“卤素取代基”在本文表示氟(F)、溴(Br)、氯(Cl)或碘(I)的一个或多个原子。术语“二卤素”、“三卤素”和“全卤素”涉及两个、三个或四个取代基,其中每个取代基可以彼此独立地选自F、Cl、Br或I。“卤素”优选地意指F、Cl或Br。F和Cl是特别优选的,特别是如果卤素是烷基(卤代烷基)或烷氧基上的取代基(例如CF₃和CF₃O)。

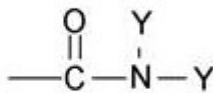
[0027] “CN”可表示氰基以及异氰基,其中含义氰基(-CN)是优选的。

[0028] -POAA、-COOY、-CO-NYY、-COOY和-NY-COY是以下基团的常规表示法:

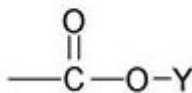
-POAA



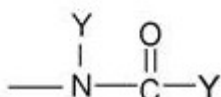
-CO-NYY



-COOY



-NY-COY



下标p优选地表示0、1、2或3,特别优选地0。

[0029] 下标t优选地表示1、2、3或4,特别优选地2。

[0030] -(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-OZ、-(CY₂)_p-O-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-Het²、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-NYY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-SO₂-Y、-(CY₂)_p-NY-SO₂-Y和-(CY₂)_p-SO₂-Y的实例因此是:-OY、-OH、-O-A、-O-CH₃、-O-CHF₂、-O-CH₂F、-O-CH₂CH₃、-(CH₂)_p-OY、-CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-CH₂CH₃、-O-CH=CH₂、-CH₂-O-CH=CH₂、-O-CH₂-CH=CH₂、-CH₂-O-CH₂-CH=CH₂、-O-Het²、-O-CH₂-Het²、-O-CH₂CH₂-Het²、-O-CH₂-NYY、-O-CH₂CH₂-NYY、-O-CH₂-NH₂、-O-CH₂CH₂-NH₂、-O-CH₂-NHCH₃、-O-CH₂CH₂-NHCH₃、-O-CH₂-OY、-O-CH₂CH₂-OY、-O-CH₂CH₂CH₂-OY、-O-CH₂-OH、-O-CH₂CH₂-OH、-O-CH₂CH₂CH₂-OH、-O-CH₂-OA、-O-CH₂CH₂-OA、-O-CH₂CH₂CH₂-OA、-O-CH₂-OCH₃、-O-CH₂CH₂-OCH₃、-O-CH₂CH₂CH₂-OCH₃、-O-CH₂-SO₂-Y、-O-CH₂-SO₂-CH₃、-NYY、-NH₂、-NHA、-

NAA、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CH₂-NYY、-CH₂-NH₂、-CH₂-NHA、-CH₂-NAA、-CH₂-NHCH₃、-CH₂-N(CH₃)₂、-COOY、-COOA、-CH₂-COOY、-CH₂-COOA、-CH₂-COOCH₃、-CO-NYY、-CO-NAA、-CO-NHA、-CO-NH-CH₃、-CH₂-CO-NYY、-CH₂-CO-NAA、-(CH₂)_p-NY-COY、-(CH₂)_p-NY-COA。

[0031] 因此,本发明涉及式(I)的化合物,其中至少一个所述基团具有上述含义之一。在式(I)之一、其子式或其中的任何残基的情况下未更详细指出的基团意欲具有在本文公开的式(I)的情况下指定的含义,以实现本发明的目标。这意味着所述基团可采用上文和下文描述的属于它们的所有含义,包括所有优选的实施方案,不限于和不依赖于它们在另一特定背景下的出现。特别是,无需说明而知道某一基团的每个实施方案可与一个或多个其它基团的每个实施方案组合。

[0032] 在说明性的实施方案中:

Het¹表示具有2、3、4、5、6、7、8或9个C原子和1、2、3或4个N、O和/或S原子的单环或双环杂芳基,其可以是未被取代的或彼此独立地被Hal、A、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY和/或-SO₂-Het²单、二或三取代,

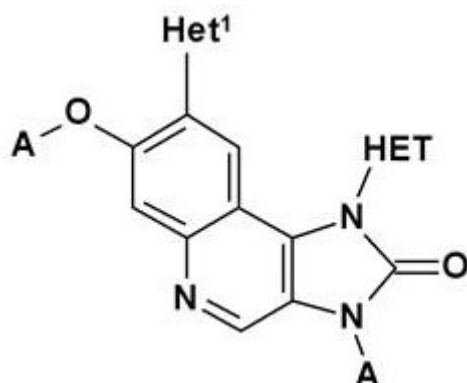
HET表示具有1、2或3个N原子和任选地O原子或S原子的5-或6-元芳族杂环,其中该杂环通过环C原子与骨架的N原子连接和其中该杂环可以是未被取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Hal、A、Het²、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY或-SO₂-Het²;和可以是双环11-或12-元芳族杂环的一部分,其中该双环芳族杂环可以是全部未被取代的或被1、2、3或更多个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Hal、A、Het²、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY或-SO₂-Het²,

Hal表示F、Cl、Br或I,

P彼此独立地表示0、1、2、3、4、5或6,和

t表示1、2、3、4、5或6。

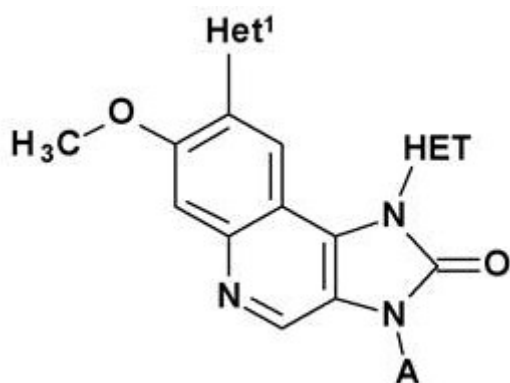
[0033] 其中R₃ = A的式(I)的化合物也可如下描述:



(IA),

其中应理解,基团A可具有相同或不同的含义。

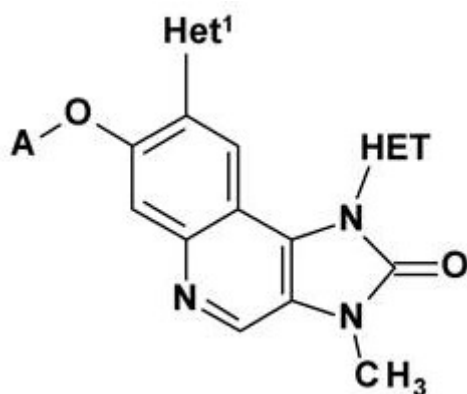
[0034] 在式(I)或(IA)的化合物的优选的实施方案中,R₁表示未被取代的或被取代的C₁-C₃-烷基,特别优选地甲基。因此,本发明提供了下式(II)的优选的化合物:



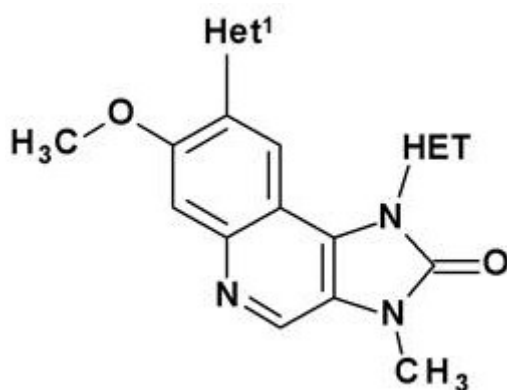
(II)

和其中R3 = H的可选形式。

[0035] 在式(I)或(IA)和(II)的化合物的优选的实施方案中,R3表示H或者更优选地,具有1、2或3个C原子的非支链或支链的烷基,其中1、2、3、4或5个H原子可彼此独立地被Ha1置换。R3特别优选地表示甲基。本发明因此还提供下式(III)和(IV)的化合物:



(III)



(IV)

在每个式(I)、(II)、(III)和(IV)中,Het¹优选地是具有2、3或4个C原子和1、2或3个N原子的单环杂芳基,其可以是未被取代的或按具有式(I)的化合物中指定的被取代。Het¹ (在所示的每个式中)进一步特别优选地选自吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基和咪唑基,其可以是未被取代的或如上所定义的被取代,其中吡唑基和三唑基,特别是1,2,3-三唑基是特别优选的。

[0036] Het¹可以是例如未被取代的或被一个或两个取代基取代,所述取代基优选地彼此

独立地选自:Hal、A、 $-(CY_2)_p-OY$ 、 $-(CY_2)_p-NYY$ 和 $-Het^2$,特别优选地烷基,其可以是未被取代的或被卤素、特别是F单或多取代; $-OY$ 、 $-NYY$ 、卤素和 $-Het^2$,特别优选地甲基、乙基、氨基、甲氧基、氟甲基、二氟甲基、氟、氮杂环丁烷基,其中甲基和乙基是特别优选的。

[0037] Het^1 (在所示的每个式中)特别优选地选自:1H-吡唑-4-基、2H-吡唑-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、5-甲基-1H-吡唑-3-基、4-甲基-1H-吡唑-3-基、1-氟甲基-1H-吡唑-4-基、1-二氟甲基-1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑基、3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-氨基-1H-吡唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、3H-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基、2-氨基-1H-咪唑-4-基、6-甲氧基吡啶-3-基和1-(氮杂环丁烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基。 Het^1 特别优选地是吡唑基,其可以是未被取代的或如上所定义的被取代,和可选自例如,1H-吡唑-4-基、2H-吡唑-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、5-甲基-1H-吡唑-3-基、4-甲基-1H-吡唑-3-基、1-氟甲基-1H-吡唑-4-基、1-二氟甲基-1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑基、3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-氨基-1H-吡唑-5-基,其中1H-吡唑-4-基、2H-吡唑-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、5-甲基-1H-吡唑-3-基、4-甲基-1H-吡唑-3-基、1-氟甲基-1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基是特别优选的。或者, Het^1 优选地是三唑基,其可以是未被取代的或如上所定义的被取代,和可选自例如2H-1,2,3-三唑-4-基、3H-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基,特别优选地2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基。

[0038] 在每个式(I)、(II)、(III)和(IV)之一的化合物的其它实施方案中, Het^1 可以是具有6、7或8个C原子和1、2或3个N原子的双环杂芳基,其可以是未被取代的或如上所定义的被取代。优选的取代基类似于单环杂芳基,Hal、A、 $-(CY_2)_p-OY$ 、 $-(CY_2)_p-NYY$ 和 $-Het^2$,特别优选地烷基。例如, Het^1 可选自苯并咪唑基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、苯并二唑基,其可以是未被取代的或如涉及式(I)和上文优选而提及的取代,优选地例如2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基、3H-苯并咪唑-5-基、2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基。

[0039] 在每个式(I)、(II)、(III)和(IV)之一的化合物的优选的实施方案中,HET选自以下芳族杂环,其在各情况下可以是未被取代的或如上所定义的被取代:

不管是否可能取代,HET表示吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、1-氧杂-2,3-二唑基、1-氧杂-2,4-二唑基、1-氧杂-3,4-二唑基、1-氧杂-2,5-二唑基、1-噻-2,3-二唑基、1-噻-2,4-二唑基、1-噻-3,4-二唑基、1-噻-2,5-二唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基和四唑基;吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基;吡咯基、异吡咯基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、吡唑并[4,3-d]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、嘌呤基、吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹噁啉基、酞嗪基、1,6-萘啶基、1,7-萘啶基、1,8-萘啶基、1,5-萘啶基、2,6-萘啶基、2,7-萘啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[4,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并

[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]吡嗪基、吡啶并[3,4-b]吡嗪基、吡嗪并[2,3-b]吡嗪基、嘧啶并[5,4-d]嘧啶基、嘧啶并[4,5-d]嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、呋喃并吡啶基和噻吩并吡啶基。

[0040] HET特别优选地选自以下5-或6-元单环芳族杂环,其在各情况下可以是未被取代的或如上所定义的被取代:吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、咪唑基。

[0041] HET的这些优选特征也可特别适用于式(I)、(II)、(III)、(IV)的化合物,结合Het¹的优选的实施方案,特别是Het¹选自吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基和咪唑基以及苯并咪唑基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、苯并二唑基,其可以在各情况下是未被取代的或如上所定义被取代,例如1H-吡唑-4-基、2H-吡唑-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、5-甲基-1H-吡唑-3-基、4-甲基-1H-吡唑-3-基、1-氟甲基-1H-吡唑-4-基、1-二氟甲基-1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑基、3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-氨基-1H-吡唑-5-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、3H-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基、2-氨基-1H-咪唑-4-基、6-甲氧基吡啶-3-基和1-(氮杂环丁烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基、3H-苯并咪唑-5-基、2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基,和尤其和特别是其中Het¹表示吡唑基的实施方案,其可以是未被取代的或如上所定义的被取代,和可选自例如1H-吡唑-4-基、2H-吡唑-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、5-甲基-1H-吡唑-3-基、4-甲基-1H-吡唑-3-基、1-氟甲基-1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基。

[0042] HET上的可能的取代基中优选:Hal,特别是F、Cl;A,特别是甲基、乙基、丙基;Het²,特别是氮杂环丁烷基、四氢吡喃基、哌嗪基;CN;- (CY₂)_p-OY、- (CY₂)_p-OA、- (CY₂)_p-OH,优选地在各情况下其中p = 0、1、2、3;- (CY₂)_p-OZ、- (CY₂)_p-O-Het²、-O-Het²、- (CY₂)_p-O- (CY₂)_t-Het²、-O- (CY₂)_t-Het²、-O- (CH₂)_t-Het²、- (CY₂)_p-O- (CY₂)_t-NYY、-O- (CY₂)_t-NYY、- (CY₂)_p-O- (CY₂)_t-OY、-O- (CY₂)_t-OY、-O- (CY₂)_t-OA、-O- (CY₂)_t-OH、-O- (CH₂)_t-OA、-O- (CH₂)_t-OH、- (CY₂)_p-CO-NYY、- (CY₂)_p-CO-NHA、CyA、- (CY₂)_p-O- (CY₂)_t-SO₂-Y、-O- (CY₂)_t-SO₂-Y、-O- (CY₂)_t-SO₂-A、- (CY₂)_p-SO₂-Y、- (CY₂)_p-SO₂-A。例如,通常芳族杂环HET,和特别是,优选的实施方案例如吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、咪唑基,可在各情况下被1、2、3或更多个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:F、Cl、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、哌嗪基、四氢吡喃基、-CN、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、N-甲基氨基甲酰基(-C(=O)-NH-CH₃)、2-甲基氨基-乙氧基、1-甲基-氮杂环丁烷-3-基甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲氧基、甲基磺酰基甲氧基、甲基磺酰基、环丙基、烯丙氧基、哌嗪基和氮杂环丁烷基氧基。没有取代、单或二取代是优选的。

[0043] HET的优选的实施方案是未被取代的或取代的吡啶基,例如单或二取代的吡啶基。被单取代的吡啶基优选地在吡啶环的3位上取代和通过2或4位连接,二取代的吡啶基优选地在吡啶环的3和5位上取代和通过2或4位连接。该优选的实施方案可有利地与Het¹的优选的实施方案,特别是其中Het¹是未被取代的或取代的吡唑基或未被取代的或取代的三唑基的优选的实施方案组合,和特别是与上述特别优选的实施方案组合。

[0044] 在其它优选的实施方案中,HET是未被取代的,但优选地单或二取代的吡唑。该实施方案也可有利地与Het¹的优选的实施方案,特别是其中Het¹是未被取代的或取代的吡唑

基或未被取代的或取代的三唑基的优选的实施方案组合,和特别是与上述特别优选的实施方案组合。

[0045] 在进一步优选的实施方案中,HET是未被取代的,但优选地是被单取代的嘧啶,其中嘧啶优选地在5位取代和通过2或4位连接。该实施方案也可有利地与Het¹的优选的实施方案,特别是其中Het¹是未被取代的或取代的吡唑基或未被取代的或取代的三唑基的优选的实施方案组合,和特别是与上述特别优选的实施方案组合。

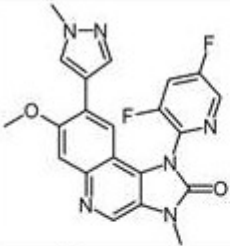
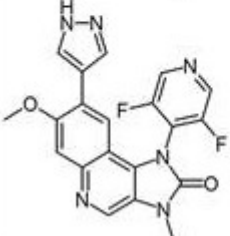
[0046] 在每个式(I)、(II)、(III)、(IV)之一的优选的实施方案中,HET可以选自例如以下5-或6-元单环芳族杂环:吡啶-2-基、吡啶-4-基、5-烯丙氧基-3-氟吡啶-2-基、5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-氟吡啶-2-基、5-氯-3-氟吡啶-2-基、3-环丙基吡啶-4-基、3-环丙基-5-氟吡啶-4-基、3,5-二氟吡啶-2-基、3,5-二氟吡啶-4-基、5-二氟甲氧基-3-氟吡啶-2-基、3-二氟甲氧基-5-氟吡啶-4-基、5-乙氧基-3-氟吡啶-2-基、3-氟-5-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-2-基、3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基、3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基、3-氟-5-氟甲氧基吡啶-2-基、3-氟-5-氟甲氧基吡啶-4-基、3-氟吡啶-2-基、3-氟-5-甲基磺酰基甲氧基吡啶-2-基、3-氟-5-甲基磺酰基吡啶-2-基、3-氟-5-(2-甲基氨基乙氧基)吡啶-2-基、3-氟-5-甲基吡啶-4-基、3-氟-5-甲基吡啶-2-基、3-氟吡啶-4-基、3-氟吡啶-2-基、3-氟-5-哌嗪-1-基吡啶-2-基、3-氯吡啶-4-基、3-乙基吡啶-4-基、3-乙基-5-氟吡啶-4-基、3-乙基-5-甲基吡啶-4-基、5-氟吡啶-2-基、3-甲基吡啶-4-基、3-甲氧基吡啶-4-基、2-氰基吡啶-4-基、3-氰基吡啶-4-基、3-氰基吡啶-6-基、3-氰基-5-氟吡啶-4-基、3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基、3-氟-5-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基、3-氟-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基、3-氟-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基、5-氟-3-(N-甲基氨基甲酰基)吡啶-6-基、5-氟嘧啶-2-基、5-氟嘧啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-5-基、1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-1H-吡唑-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-(四氢吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-吡唑-3-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、3-氟-1-甲基吡唑-4-基、噻唑-2-基、2-甲基噻唑-4-基和1-甲基-1H-咪唑基。特别优选的是:5-氯-3-氟吡啶-2-基、3,5-二氟吡啶-2-基、3,5-二氟吡啶-4-基、5-二氟甲氧基-3-氟吡啶-2-基、3-二氟甲氧基-5-氟吡啶-4-基、5-乙氧基-3-氟吡啶-2-基、3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基、3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基、3-氟-5-氟甲氧基吡啶-2-基、3-氟-5-氟甲氧基吡啶-4-基、3-氟吡啶-2-基、3-氟-5-甲基磺酰基甲氧基吡啶-2-基、3-氟-5-甲基吡啶-4-基、3-氟-5-甲基吡啶-2-基、3-氟吡啶-4-基、3-乙基吡啶-4-基、3-乙基-5-氟吡啶-4-基、3-甲基吡啶-4-基、3-甲氧基吡啶-4-基、3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基、3-氟-5-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基、3-氟-5-(三氟甲氧基)吡啶-4-基、3-氟-5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基、5-氟嘧啶-2-基、5-氟嘧啶-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-(四氢吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基和2-甲基噻唑-4-基。

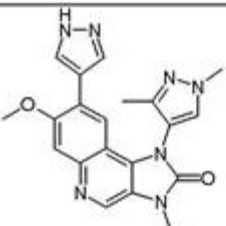
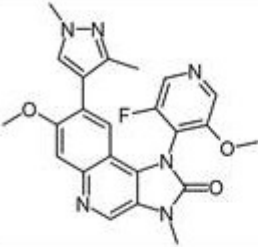
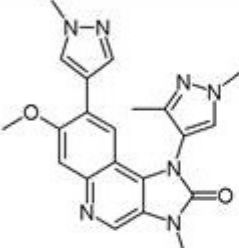
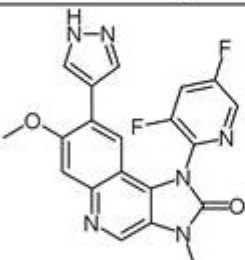
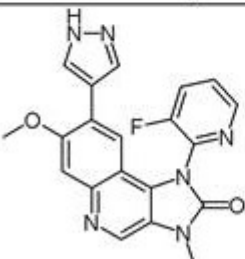
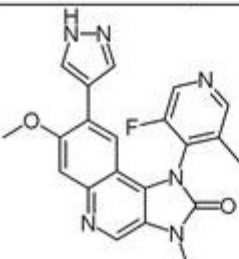
[0047] 上述5-或6-元单环芳族或杂环的优选特征,与Het¹的优选的实施方案组合,也特别适用于式(I)、(II)、(III)、(IV)的化合物,特别是Het¹选自吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基和咪唑基,其可以是未被取代的或如上所定义的被取代,和尤其和特别还适用于其中Het¹表示吡唑基的实施方案,其可以是未被取代的或如上所定义的被取代,和可选自例如,上文明确提及的实例。它们也特别适用于其中Het¹表示三唑基的实施方案,和可选自例如,上文明确提及的实例。

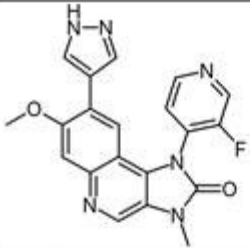
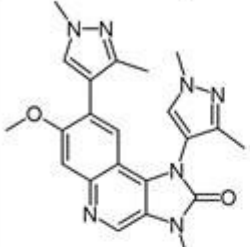
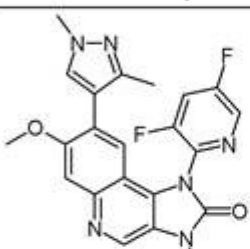
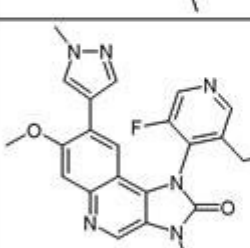
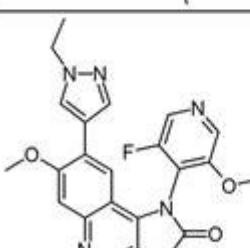
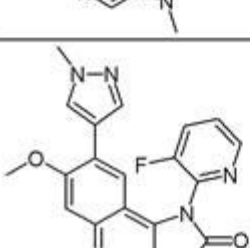
[0048] 在每个(I)、(II)、(III)、(IV)之一的其它说明性的实施方案中,HET可选自吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基和喹啉基,其可以在各情况下是未被取代的或如上对于化合物(I)和特别是对于单环优选的实施方案所述被取代。实例是1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基或5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基,在各情况下,特别是还在各情况下与上述的Het¹的优选的实施方案之一组合。

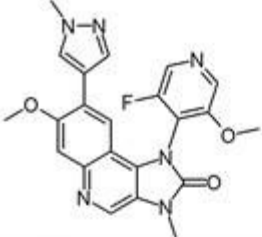
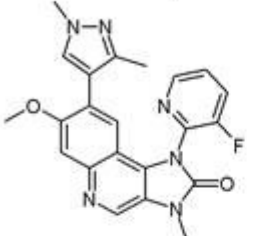
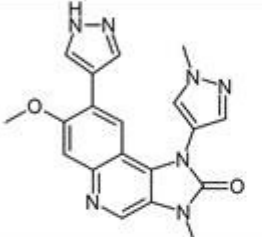
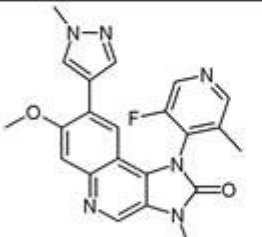
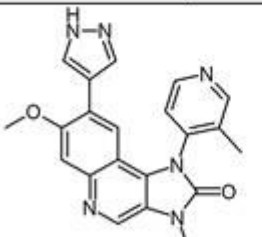
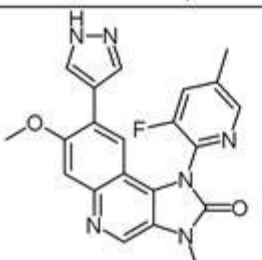
[0049] 下表1显示了特别优选的化合物,和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体和/或立体异构体,或游离形式,包括其所有比例的混合物。

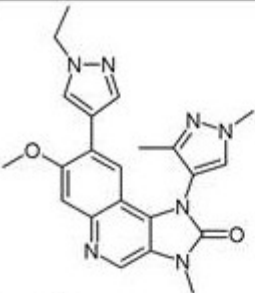
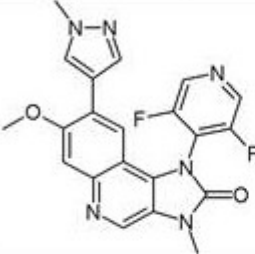
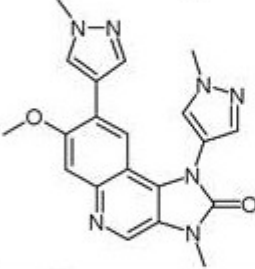
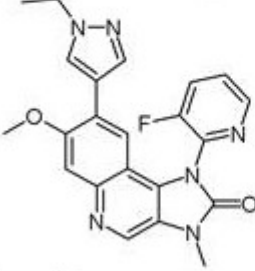
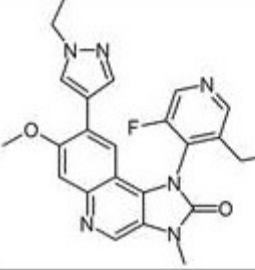
[0050] 表1:特别优选的化合物

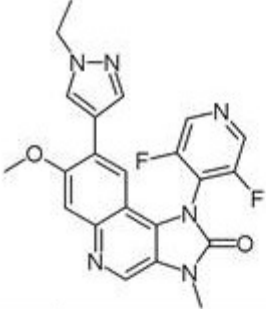
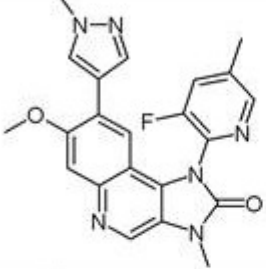
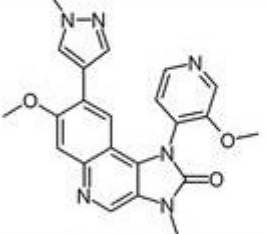
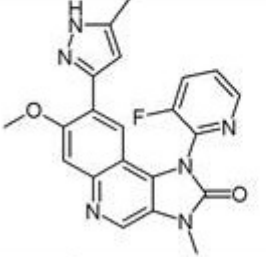
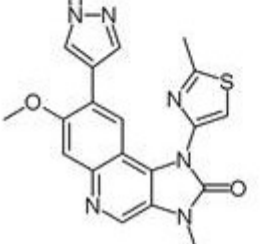
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

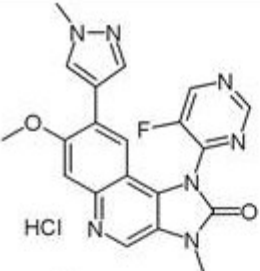
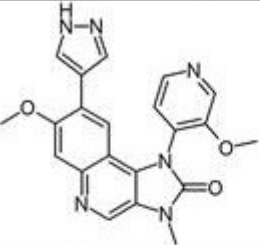
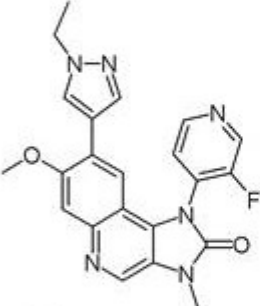
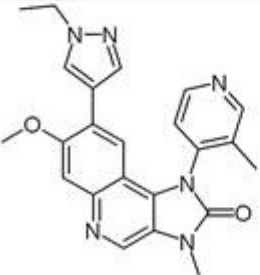
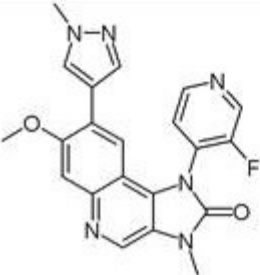
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

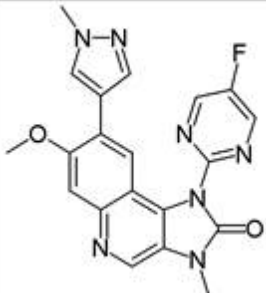
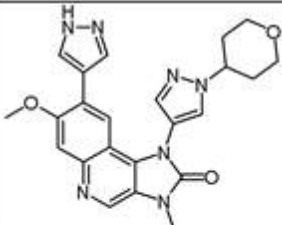
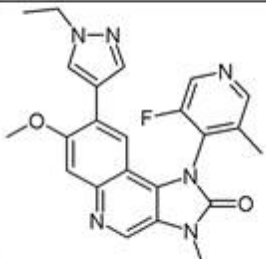
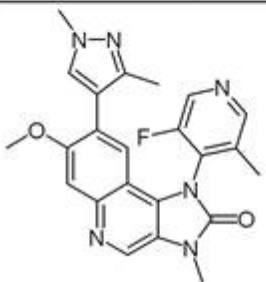
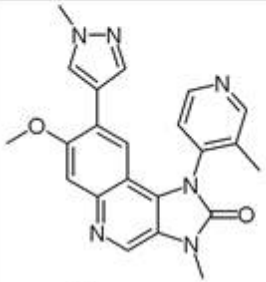
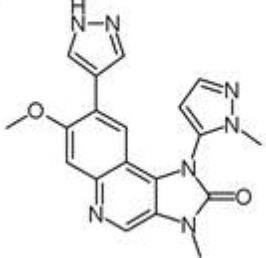
	1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1,8-双(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

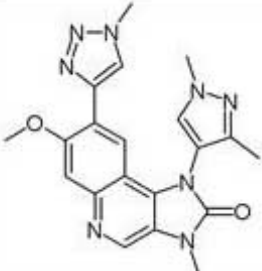
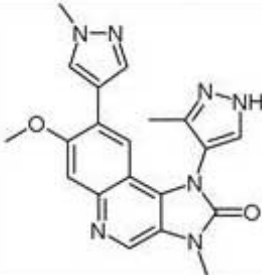
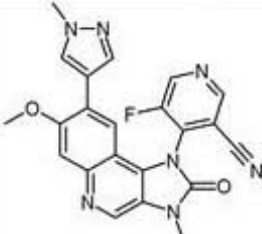
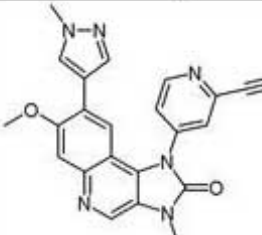
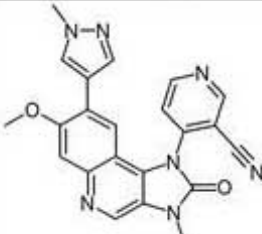
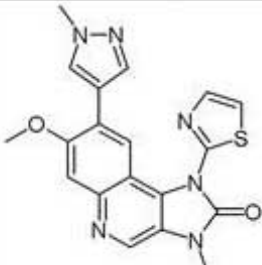
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1-(3-甲基吡啶-4-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

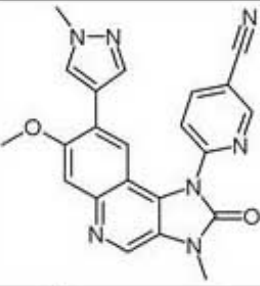
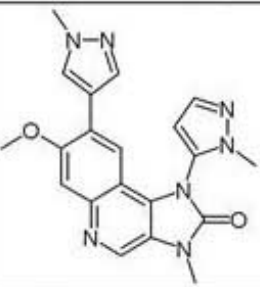
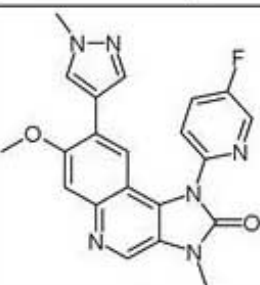
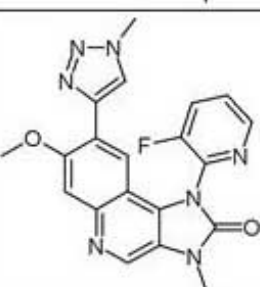
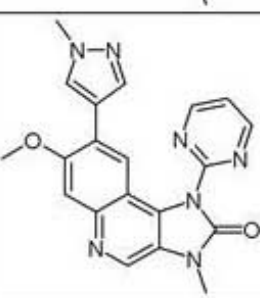
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1,8-双(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

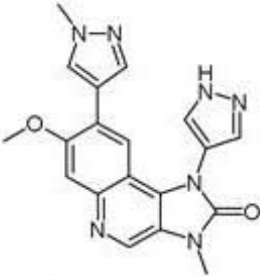
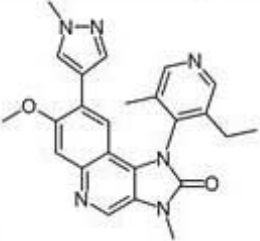
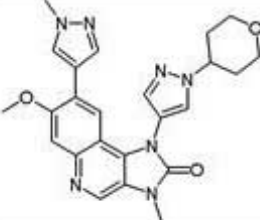
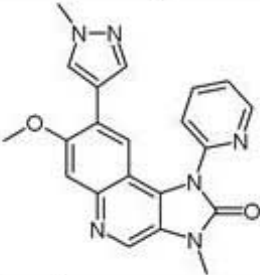
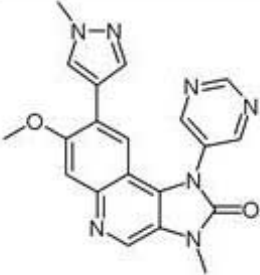
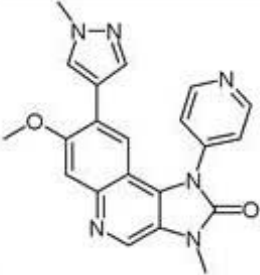
	1-(3,5-二氟吡啶-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1-(2-甲基噻唑-4-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

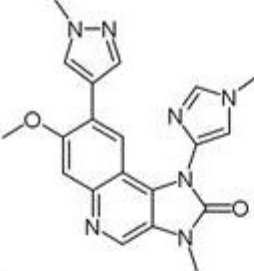
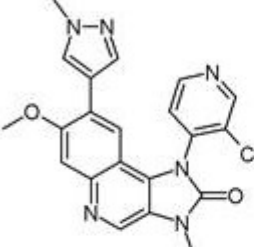
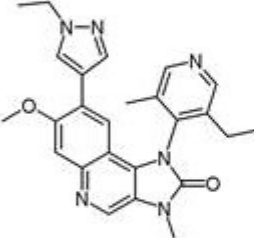
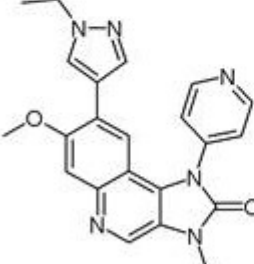
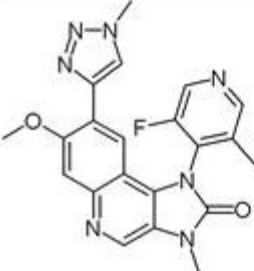
	1-(5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮盐酸盐
	7-甲氧基-1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1-(3-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

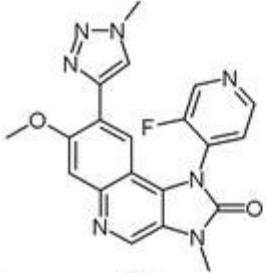
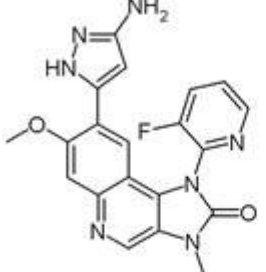
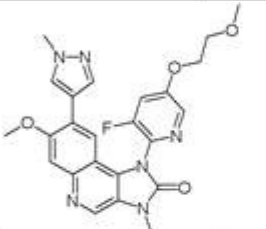
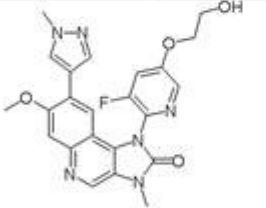
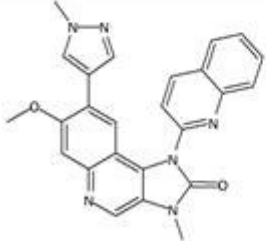
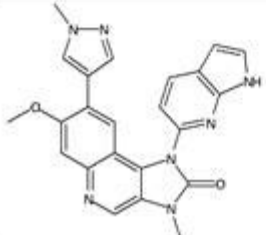
	1-(5-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1-[1-(四氢吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-1-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	5-氟-4-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]烟碱腈
	4-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]吡啶-2-甲腈
	4-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]烟碱腈
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-噻唑-2-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

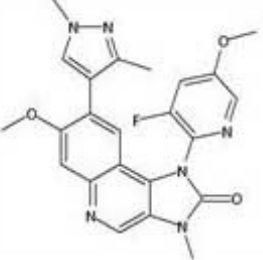
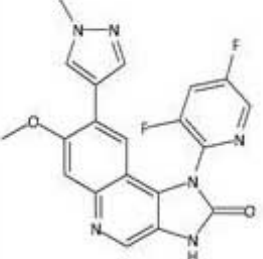
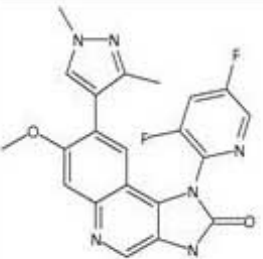
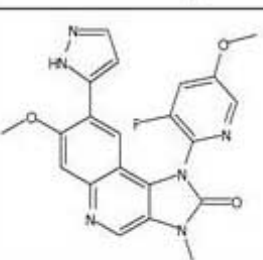
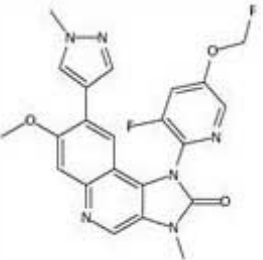
	6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]烟碱腈
	7-甲氧基-3-甲基-1-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(5-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-嘧啶-2-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

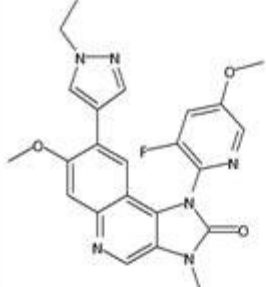
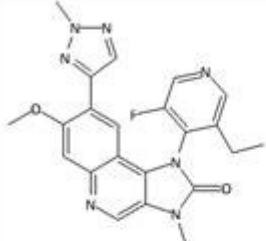
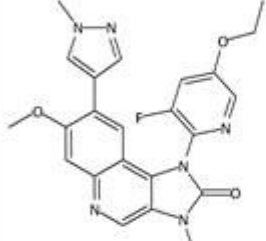
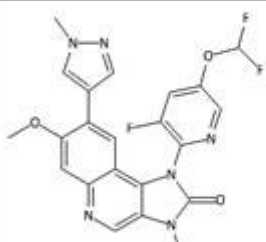
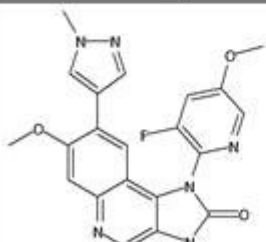
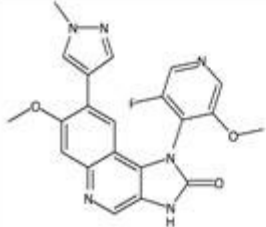
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-[1-(四氢吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-吡啶-2-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-吡啶-5-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-吡啶-4-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

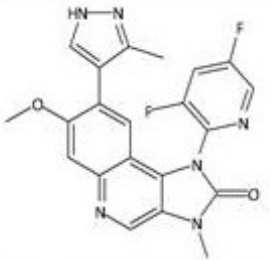
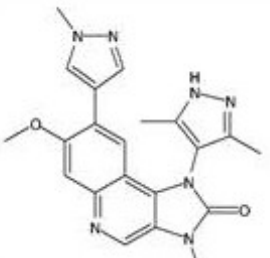
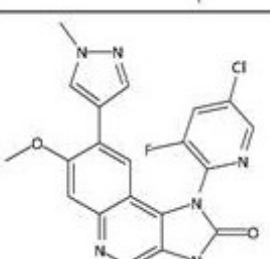
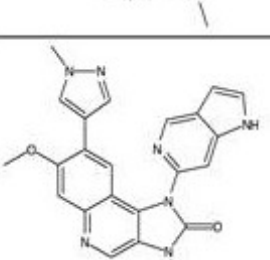
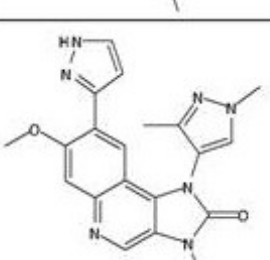
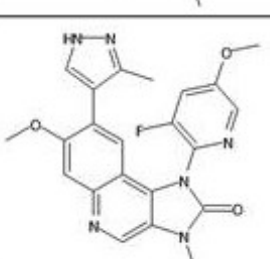
	7-甲氧基-3-甲基-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氯吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-甲基吡啶-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1-吡啶-4-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

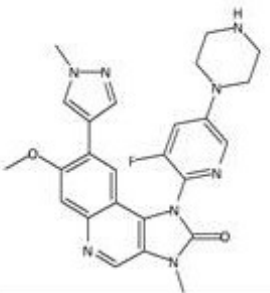
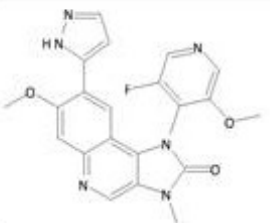
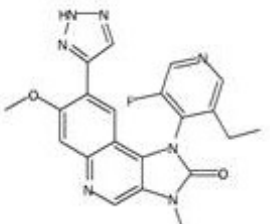
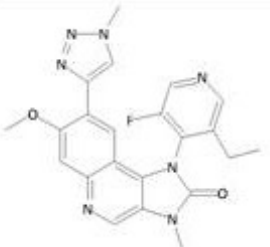
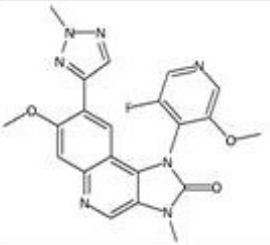
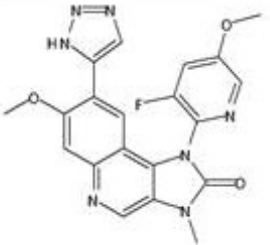
	1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(3-氨基-1H-咪唑-5-基)-1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基咪唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基咪唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1-喹啉-2-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

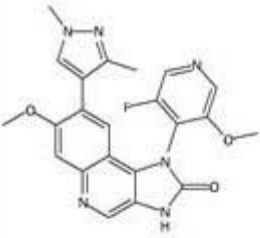
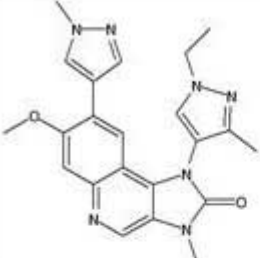
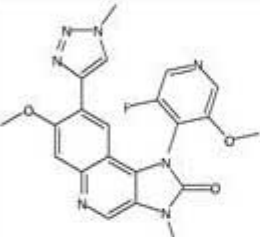
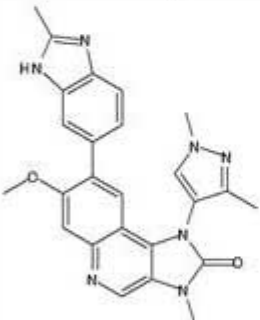
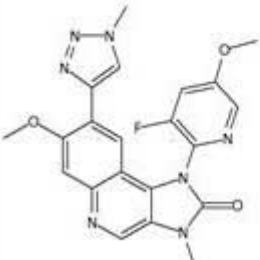
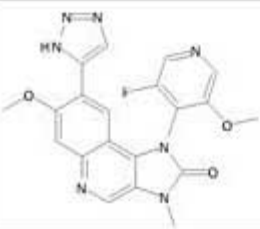
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

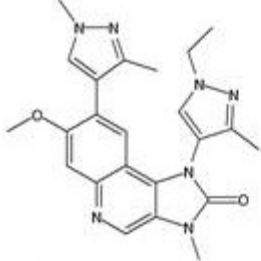
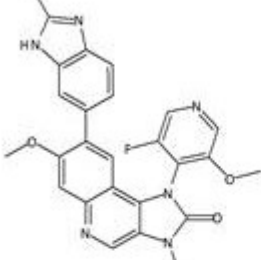
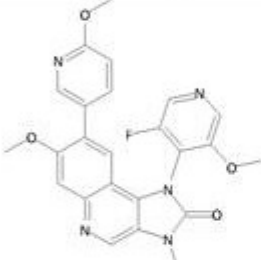
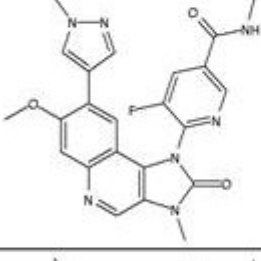
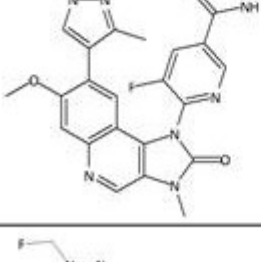
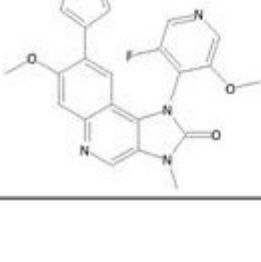
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-氟甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

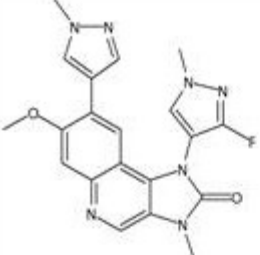
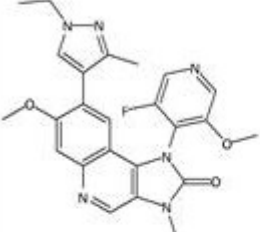
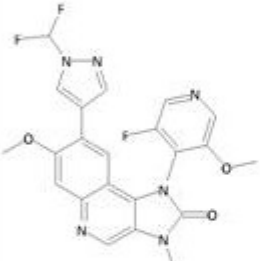
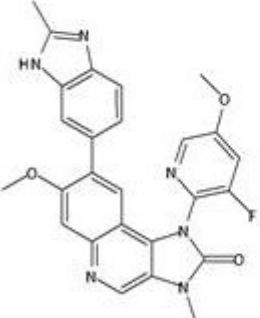
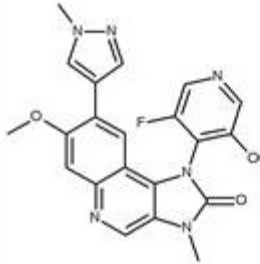
	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(5-乙氧基-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(5-二氟甲氧基-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

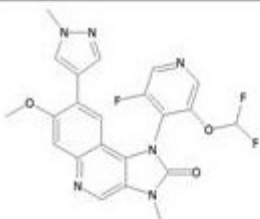
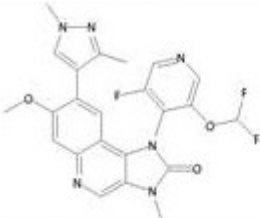
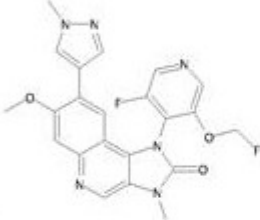
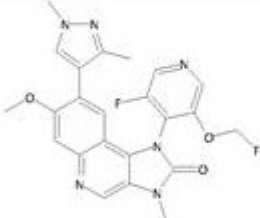
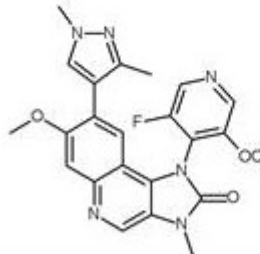
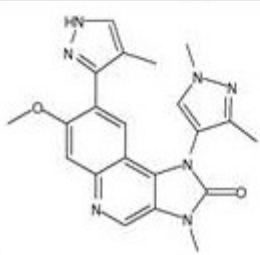
	1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

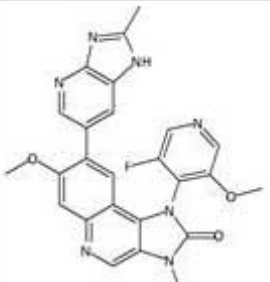
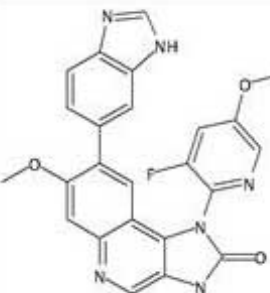
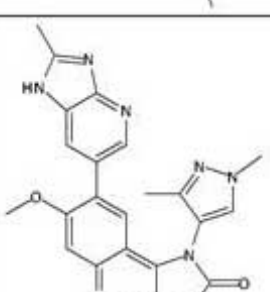
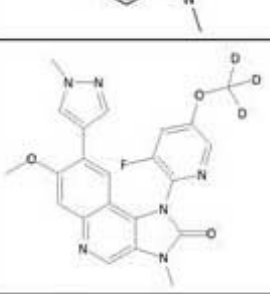
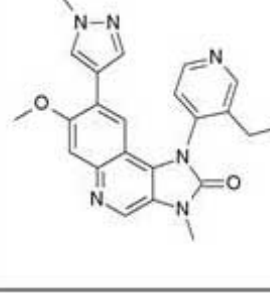
	1-(3-氟-5-吡嗪-1-基-吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮

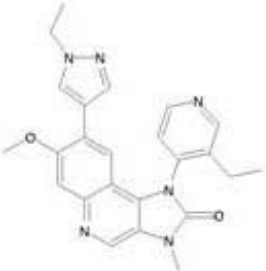
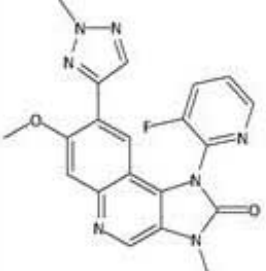
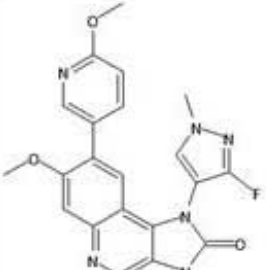
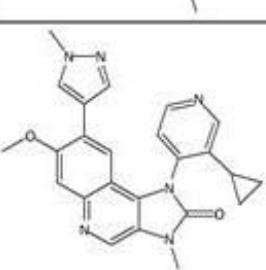
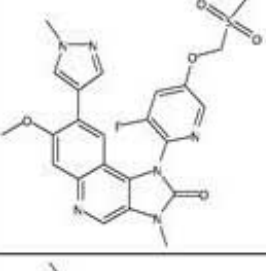
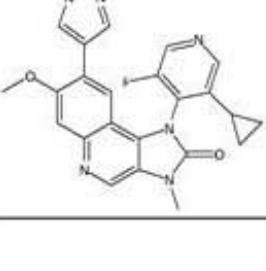
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮

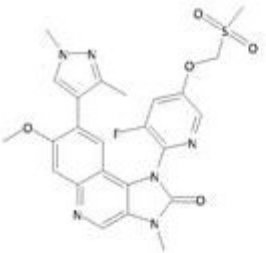
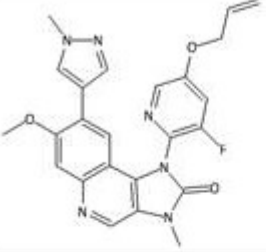
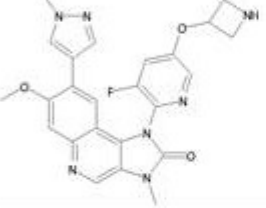
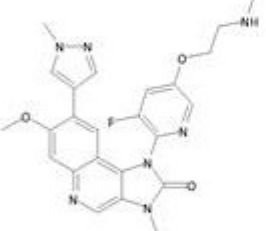
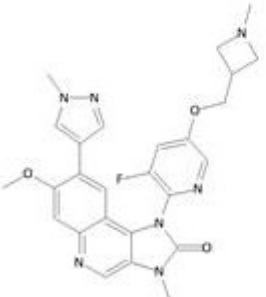
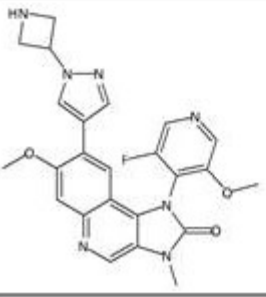
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-N-甲基-烟酰胺
	6-[8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-5-氟-N-甲基烟酰胺
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-8-(1-氟甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

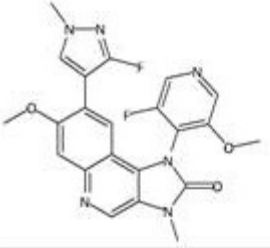
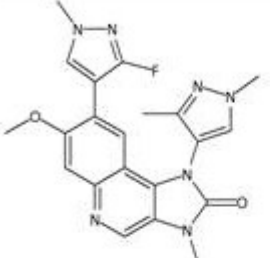
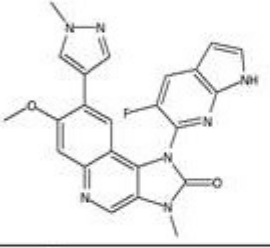
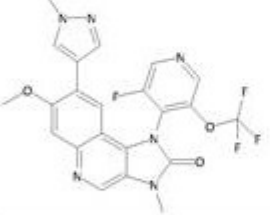
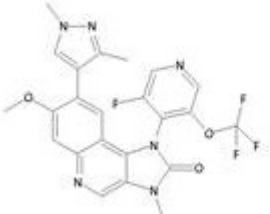
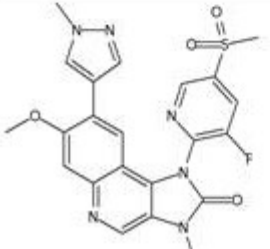
	1-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

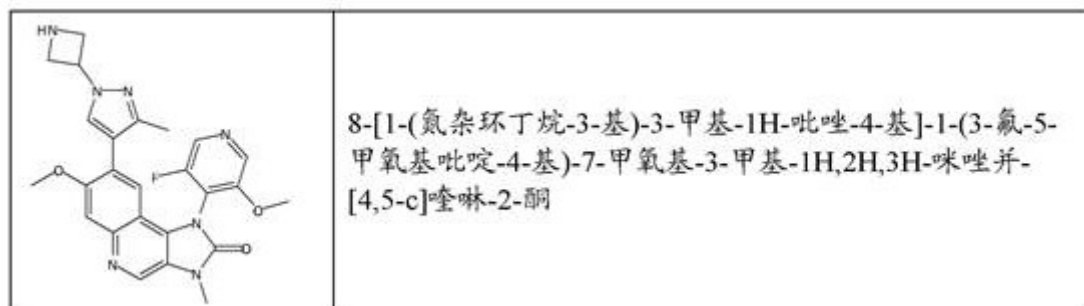
	1-(3-二氟甲氧基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-二氟甲氧基-5-氟吡啶-4-基)-8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-氟甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-氟甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-(3H-苯并咪唑-5-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-乙基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

	8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-乙基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-环丙基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基磺酰基甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-环丙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲基磺酰基甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(5-烯丙氧基-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-氟吡啶-2-基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(2-甲基氨基乙氧基)-吡啶-2-基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-2-基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	8-[1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

	1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮
	1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
	1-(3-氟-5-甲基磺酰基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮



上述优选的化合物的情况下公开的R1、R3、HET和Het1的含义各自还应视为相应基团的优选含义,而不管分子的基本结构的其它取代如何,即在各请情况下彼此独立地作为R1、R3、HET和Het1的可能的含义。

[0051] 制备

式(I)的化合物以及用于它们制备的起始材料通过本身已知的方法,如文献中所述描述的(例如标准著作,例如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)和/或是本领域技术人员已知的,并且在对所述反应是已知和合适的反应条件下制备。也可利用本身已知的各种变型,此处未更详细地提及。根据本发明的化合物可通过或类似于在实施例1-13中详细描述的合成法,通过合适选择或改变起始材料制备。对于大多数根据本发明的化合物,实施例1中描述的合成法可经合适地修改,并因此类似地使用。可用于相应的合成法的胺衍生物和硼酸酯或类似物概述于下文方案4中。此外,还参考公开W0 2010/139731,其通过引用以其整体结合到本公开内容中。

[0052] 反应混合物的处理和后续后处理(work-up)可基本上作为分批反应或连续反应程序进行。连续反应程序包括,例如在连续搅动池反应器、搅动池级联、环流或交叉流动反应器、流动管或微反应器中的反应。如果需要,反应混合物任选地通过固相过滤、色谱、不相混相之间分离(例如萃取)、吸附到固体支持物、馏出溶剂和/或共沸混合物、选择性蒸馏、升华、结晶、共结晶或通过膜上纳米过滤而后处理。

[0053] 起始化合物通常是已知的。如果它们是新的,它们可通过本身已知的方法制备。如果需要,起始材料可通过不从反应混合物中分离它们,而是直接将它们进一步转化为根据本发明的化合物来原位形成。同样可能逐步进行反应。

[0054] 药学上可用的形式

为本发明的目的,根据本发明的化合物以它们还包括药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物(包括水合物)、化合物的前体、互变异构体和光学活性形式(例如立体异构体、非对映体、对映体、外消旋物)的方式定义。本发明还涉及式(I)的化合物的混合物、例如两种非对映体的混合物的应用,例如比率为1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000。它们特别优选地是立体异构体化合物的混合物。

[0055] 化合物的溶剂合物意指惰性溶剂分子加合到化合物上,其由于它们相互的吸引力而形成。溶剂合物是例如单或二水合物或醇合物。

[0056] 药学上可用的衍生物意指例如,根据本发明的化合物的盐和所谓的化合物的前体或前药。前药或前体意指例如被烷基或酰基、糖或寡肽修饰的式(I)的化合物,其在生物体中快速裂解,产生有效的根据本发明的化合物。这些还包括根据本发明的化合物的生物可

降解的聚合物衍生物,如描述于例如Int. J. Pharm. 115、61-67 (1995)。在本发明的意义上,可体内转化为生物活性剂,即式(I)的化合物的任何化合物是前体。在本发明的意义上,自根据本发明的化合物的体内代谢产生的任何生物学活性化合物是代谢物。

[0057] 根据本发明的所述化合物可以它们最终的非盐形式使用。另一方面,本发明还包括呈药学上可接受的盐的形式的这些化合物的应用,其可通过本领域已知的程序源自各种有机和无机酸和碱。根据本发明的化合物的药学上可接受的盐形式通常通过常规方法制备。如果化合物包含羧基,其合适的盐之一可通过使化合物与合适的碱反应以得到相应的碱加成盐来形成。这样的碱是例如,碱金属氢氧化物(例如氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂)、碱土金属氢氧化物(例如氢氧化钡和氢氧化钙)、碱金属醇盐(例如乙醇钾和丙醇钠)和各种有机碱,例如哌啶、二乙醇胺和N-甲基谷氨酰胺。使用酸,例如通过等量的碱和酸在惰性溶剂例如乙醇中反应和随后蒸发,碱可以转化为相关的酸加成盐。用于该反应的合适的酸特别地是产生生理学上可接受的盐的那些,例如卤化氢(例如氯化氢、溴化氢或碘化氢)、其它无机酸和其相应的盐(例如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等)、烷基和单芳基磺酸盐(例如乙烷磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐)和其它有机酸和其相应的盐(例如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。生理学上不可接受的酸的盐,例如苦味酸盐,可用于分离和/或纯化根据本发明的化合物。

[0058] 关于上述内容,可见在本发明的情况下,表述“药学上可用的盐”或“药学上可接受的盐”意指呈其盐之一的形式的根据本发明的化合物,特别是如果与其游离形式相比,化合物的该盐形式产生改进的药代动力学性质。化合物的药学上可接受的盐形式还可首次给该化合物提供需要的药代动力学性质,并且关于其在体内的治疗功效,甚至可对化合物的药理学具有积极影响。

[0059] 根据本发明的化合物由于其分子结构而可以是手性的,因此以各种对映体形式存在。因此它们可以外消旋物形式或以光学活性形式存在。因为式I的化合物的外消旋物或立体异构体的药学活性可不同,使用对映体可能是期需的。在这些情况下,终产物或甚至中间体可通过本领域技术人员已知的或甚至在合成中原样使用的化学或物理手段分离成对映体化合物。

[0060] 通常已知原子可具有可不同于通常天然存在的原子量或质量数的原子量或质量数。可市售获得的和可通过已知的方法掺入根据本发明的化合物的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。较重的同位素,特别是氘(²H)掺入根据本发明的化合物具有治疗益处,原因在于该同位素标记的化合物的较高的代谢稳定性。较高的代谢稳定性直接导致体内半寿期增加,这使得较低剂量成为可能。

[0061] 根据本发明的化合物中使用的原子H、C、N等的定义因此还涉及这些原子的较重同位素。

[0062] 本发明特别优选使用D(氘、²H)而不是氢(¹H)。氘可掺入本发明的化合物,例如通过HET上的合适的取代基,例如三氘甲基或三氘甲氧基。

[0063] 用途

令人惊讶地发现,根据本发明的化合物实现蛋白激酶、尤其是ATM激酶的特异性抑制。因此,本发明提供选自根据本发明的化合物的ATM抑制剂。

[0064] 作为此处提供的发明的一部分,首次提供了新的2,3-二氢-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉化合物。根据本发明的化合物亲和性和/或选择性地控制丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、特别是ATM激酶。式(I)的化合物和其衍生物的特征在于高特异性和稳定性、低制备成本和容易处理。这样的性质形成了可再现的作用方式以及相应的靶结构的可靠和安全相互作用的基础。本发明还包括本发明的2,3-二氢-1*H*-咪唑[4,5-*c*]喹啉衍生物用于抑制、调控和/或调节丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、特别是ATM激酶的信号传导级联的用途,因此提供了用于研究和/或诊断的新工具。

[0065] 因此本发明进一步涉及根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的溶剂合物、盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,用于抑制丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、特别是ATM激酶的用途。术语“抑制”涉及基于本发明的特定化合物的作用的任何活性减少,因为本发明的特定化合物能够以识别、结合和阻断是可能的方式与靶分子相互作用。化合物的特征在于与ATM激酶的高亲和力,确保可靠的结合和优选地激酶活性的完全阻断。此外,化合物极具选择性,因此能够专门和直接识别ATM激酶。术语“识别”在此处涉及在化合物和所述靶分子之间的任何类型的相互作用,特别是共价或非共价键,例如共价键、疏水/亲水相互作用、范德华力、离子吸引力、氢键、配体/受体相互作用、核苷酸碱基对或表位和抗体结合位点之间的相互作用。

[0066] 根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,可适合用于治疗通过丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、特别是ATM的活性引起、介导和/或传播的疾病。

[0067] 本发明涉及根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的衍生物、溶剂合物、盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,用作药物。

[0068] 本发明公开了根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,用于治疗通过丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、特别是ATM激酶的活性引起、介导和/或传播的疾病。

[0069] 本发明因此还涉及根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的衍生物、溶剂合物、盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,用于治疗通过丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、特别是ATM激酶的活性引起、介导和/或传播的疾病。本发明相应地还涉及根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的衍生物、溶剂合物、盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,用于制备用于治疗通过丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、特别是ATM激酶的活性引起、介导和/或传播的疾病的药物的用途。换句话说,本发明还公开了根据本发明的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,用于治疗受ATM激酶的抑制影响的疾病。

[0070] 为了鉴定相应的信号传导途径和为了检测各种信号传导途径之间的相互作用,已开发了合适的模型或模型系统,例如细胞培养模型(Khwaja等(1997) EMBO 16: 2783)和转基因动物模型(White等(2001) Oncogene 20: 7064)。为了检测信号传导级联的某些阶段,可使用相互作用化合物以调节信号(Stephens等(2000) Biochemical J 351: 95)。此外,根据本发明的化合物还可用于在动物和/或细胞培养模型中或在本申请提及的临床疾病中测试激酶依赖性信号传导途径的试剂。如本文所述的,这些信号传导途径涉及各种疾病。因此,根据本发明的化合物可用于依赖于由丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、优选地ATM激酶参

与的信号传导途径的疾病的预防、治疗和/或进展控制。

[0071] 本发明还涉及根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的衍生物、溶剂合物、盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,用于治疗癌症、肿瘤和/或转移,和其在制备准确用于这些应用的药物中的用途。

[0072] 具体而言,肿瘤选自鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头、颈、食管、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、尿生殖道、淋巴系统、喉、肺、皮肤、血液和免疫系统的疾病,和/或癌症选自单核细胞性白血病、肺腺癌、小细胞性肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、肠癌、乳腺癌、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

[0073] 本发明另外涉及制备药物的方法,所述药物优选地用于治疗癌症和/或肿瘤,优选地上述类型的癌症或肿瘤,所述方法包括:

i. 确定根据本发明的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体实现ATM激酶的活性的50%抑制的浓度是500 nM或更小、优选地100 nM、10 nM、1 nM或更小,和

ii. 制备包含所述化合物的药物组合物。

[0074] 确定ATM激酶的活性的50%抑制,此处优选地借助于本文所述的测定法(IC₅₀ ATM)进行。

[0075] 根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的衍生物、溶剂合物、盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,还可适合用于减慢老化过程,其中所述减慢参考治疗的宿主或其细胞、细胞培养物、组织或器官的寿命与相应的正或负对照的比较和/或统计学而发生。

[0076] 本发明进一步教导了用于治疗癌症、肿瘤和/或转移的方法,其中有效量的至少一种根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的衍生物、溶剂合物、盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,给予待治疗的受试者。在本发明的意义上优选的受试者是人或动物,特别优选地是人。本领域技术人员已知,可以各种剂量给予根据本发明的化合物(其当然也可以用作本发明的药物组合物)至生物体,特别是人患者。本领域技术人员通过常规实验可确定给药的有效量和类型。本发明和其实施方案的之前的教导是有效的,并且可不受限地适用于治疗方法,如果显示合适的话。

[0077] 根据本发明的化合物、其盐、异构体、互变异构体、对映体、非对映体、外消旋物、衍生物、前药和/或代谢物不仅在所述临床情景的情况下有效,而且同样在与ATM信号传导级联有关的所有疾病的诊断和治疗中有效,特别是考虑到细胞增殖和迁移的抑制。

[0078] 此外,本发明的抑制剂通过抑制逆转录病毒整合,可用于治疗逆转录病毒疾病(R. Daniel (1999) Science 284: 644)。最后,本发明的抑制剂可用作免疫调节剂和端粒维持的调节剂。

[0079] 本发明进一步涉及根据本发明的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体用于体外抑制蛋白激酶、特别是ATM激酶的用途。

[0080] 根据本发明的化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂合物、盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,用于抑制丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、特别是ATM激酶的所述用途,可在体外或体内模型中发生。特定细胞对用根据本发明的化合物的治疗的

易感性可通过体外测试来确定。通常,将细胞培养物与各种浓度的本发明的化合物孵育足以能够使活性剂诱导细胞死亡或抑制细胞增殖、细胞活力或迁移的一段时间,通常约1小时至1周。对于体外测试,使用来自活检样品的培养细胞。然后测定治疗后保持的细胞的量。特别是在哺乳动物物种的样品上进行体外应用,所述哺乳动物物种患有癌症、肿瘤、转移、血管发生病症、逆转录病毒疾病、免疫疾病和/或病理性老化过程。宿主或患者可属于任何哺乳动物物种,例如灵长类动物物种,特别是人,还有啮齿动物(包括小鼠、大鼠和仓鼠)、兔、马、牛、狗、猫等。动物模型具有实验研究中的价值,提供了用于治疗人类疾病的模型。

[0081] 多种特定化合物的测试使得能够选择显示最适合治疗患者的化合物或活性化合物。考虑到体外数据,选择的化合物的体内剂量有利地与激酶的易感性和/或患者的疾病的严重性匹配,结果是治疗功效明显增加。剂量根据使用的特定化合物、特定疾病、患者状态等而改变。治疗剂量通常足以显著减少靶组织中不需要的细胞群体,而患者的存活力得到保持。

[0082] 本文公开的发明和其实施方案涉及化合物作用于治疗的药物或用于制备用于治疗的药物的教导是有效的,如果显示合适的话,可不受限地适用于化合物用于抑制激酶活性的用途。

[0083] 通常持续治疗,直至出现显著减少,例如细胞载荷至少约50%减少,和可继续进行,直至基本上在体内不再检出不需要的细胞。在该类型的测试中,根据本发明的化合物显示和引起抑制效果,其通常通过合适范围内、优选地微摩尔范围内和更优选地纳摩尔范围内的 IC_{50} 值记载。具体而言,如果化合物的浓度小于1 μM 、优选地等于或小于0.5 μM 、特别优选地小于0.1 μM 、0.05 μM 或0.001 μM ,激酶被抑制至50%的程度。该浓度称为 IC_{50} 值,和优选地借助于本文所述的测定法(IC_{50} ATM)测定。根据常用的命名法," μM "表示微摩尔/升,"nM"表示纳摩尔/升。

[0084] 测定法

根据本发明的化合物显示有利的生物学活性,其可在本文所述的测试,例如基于酶的测定法中证实。

[0085] 激酶活性的测量是本领域技术人员众所周知的技术。使用底物例如组蛋白(Alessi等(1996) FEBS Lett. 399 (3): 333)或碱性髓磷脂蛋白测定激酶活性的一般性测试系统描述于文献中(Campos-González & Glenney (1992) JBC 267: 14535)。各种测定系统可用于鉴定激酶抑制剂。在闪烁逼近测定法(Sorg等(2002) J Biomolecular Screening 7: 11)和闪烁板(flashplate)测定法中,蛋白或肽作为底物的放射性磷酸化使用ATP测量。在抑制性化合物的存在下,可检出降低的放射性信号或根本没有放射性信号。此外,均质时间解析荧光共振能量转移(HTR-FRET)和荧光极化(FP)技术可用作测定方法(Sills等(2002) J Biomolecular Screening 191)。其它非放射性ELISA方法使用特异性磷酸-抗体(磷酸-AB)。磷酸-AB仅结合磷酸化的底物。这种结合可使用第二过氧化物酶缀合的抗-绵羊抗体通过化学发光检测。

[0086] 为本发明的目的,ATM的活性抑制优选地借助于以下测定法检测:

ATM激酶测定法- ATM抑制的检测(IC_{50} ATM):

IC_{50} 值借助于生物化学ATM激酶测定法来检测。该测定法由两个步骤组成:酶促反应和检测步骤。首先,ATM (共济失调性毛细血管扩张突变的)蛋白和测试物质在不同浓度下与

加入的底物蛋白p53和ATP一起孵育。ATM介导p53在数个位置,包括氨基酸S15的磷酸化。磷酸化的p53的量借助于特异性抗体和TR-FRET技术测定。酶促ATM测定法按基于TR-FRET (HTRF™, Cisbio Bioassays) 的384-孔测定法进行。在第一步骤中,纯化的人重组ATM (人ATM, 全长, GenBank ID NM_000051, 在哺乳动物细胞系中表达) 在测定缓冲液中与各种浓度的ATM抑制剂一起孵育15分钟, 并且不含测试物质作为阴性或中性对照。测定缓冲液包含25 mM HEPES pH 8.0、10 mM Mg(CH₃COO)₂、1 mM MnCl₂、0.1% BSA和0.01% Brij® 35、5 mM二硫苏糖醇(DTT)。使用ECHO 555 (Labcyte) 将测试物质溶液分配到微量滴定板中。在第二步骤中, 加入纯化的人重组cmyc-标记的p53 (人p53, 全长, GenBank ID BC003596, 在Sf21昆虫细胞中表达) 和ATP, 和反应混合物在22℃下孵育30 - 35分钟。药理学相关的测定体积是5 μl。在反应混合物孵育期间测定法中的最终浓度是0.3 - 0.4 nM ATM、50 - 75 nM p53和10 μM ATP。酶促反应通过加入EDTA停止。在ATP存在下因为ATM-介导的反应而导致的磷酸化p53的形成通过特异性抗体[用荧光团销(Eu)作为供体和d2作为受体(Cisbio Bioassays) 标记]来检测, 所述抗体使得能够进行FRET。2 μl的含抗体终止溶液(12.5 mM HEPES pH 8.0、125 mM EDTA、30 mM氯化钠、300mM氟化钾、0.1006% Tween-20、0.005% Brij® 35、0.21 nM抗-磷酸-p53(ser15)-Eu 抗体和15 nM抗-cmyc-d2抗体) 加入反应混合物。为了信号显色而孵育后, 通常2小时(介于1.5和15h之间), 使用TRF模式(并且用激光激发), 在读板器(EnVision, PerkinElmer) 上分析板。在波长340 nm下激发供体销后, 测量在665 nm处受体d2和在615 nm处供体Eu的发射荧光。磷酸化p53的量与发射的光的量的商(即665 nm和615 nm的相对荧光单位(RFU)) 成正比。测量数据通过Genedata Screener软件处理。进行IC₅₀测定, 特别是通过非线性回归分析, 将剂量/作用曲线拟合至数据点。

[0087] IC₅₀ = 半-最大抑制浓度

ATP = 腺苷三磷酸

TR-FRET = 时间解析荧光共振能量转移

HTRF® = 均质时间解析荧光

HEPES = 2-(4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪基) 乙磺酸

Mg(CH₃COO)₂ = 乙酸镁

MnCl₂ = 氯化锰(II)

BSA = 牛血清白蛋白

EDTA = 乙二胺四乙酸

TRF = 时间解析荧光

在细胞环境中根据本发明的物质的活性可借助于以下测定法测定:

细胞pCHK2测定法:

为鉴定抑制蛋白激酶CHK2在氨基酸苏氨酸68处磷酸化的物质, 在HCT116细胞中使用基于免疫荧光的“高含量”分析测定法。

[0088] 用于在人结肠癌细胞系HCT116中鉴定博来霉素诱导的CHK2磷酸化(磷酸-Thr68)的抑制剂的体外基于细胞的免疫荧光测定法:

HCT116细胞以确定的细胞密度接种在384-孔板中的培养基(DMEM高葡萄糖、2 mM GlutaMax、1 mM丙酮酸钠、10% FCS) 中并在37℃和10%的CO₂中孵育过夜。第二天, 与10 μM博来霉素组合加入确定的浓度范围(1 nM-30 μM) 的测试物质, 其中溶剂DMSO的浓度保持在

0.5%恒定。在37℃和10%的CO₂中孵育4小时后,将细胞固定(5 min,4%甲醛/PBS),渗透(10 min,0.2% Triton X-100/PBS),并且在封闭非特异性结合位点后(10%山羊血清、1% BSA/PBS),在4℃用特异性抗-pCHK2抗体(cell signalling #2661)孵育过夜。pCHK2 (Thr68)使用Alexa488-标记的第二抗-兔IgG抗体测定。DNA用碘化丙啶平行染色能够确定细胞计数。pCHK2信号使用高含量成像仪(Molecular Devices IMX Ultra)测定,和使用属于该仪器的MetaXpress软件进行自动图像分析。确定具有高于定义的背景的pCHK2信号的细胞核的数量。

[0089] 此外,其它激酶的作用、特别是抑制,和因此根据本发明的化合物的选择性可借助于以下测定法测定:

mTOR (人)

mTOR (人)用50 mM HEPES pH 7.5、1 mM EGTA、0.01% Tween 20、2 mg/ml的底物、3 mM MnCl₂和[γ -³³P-ATP] (比活性大约500 cpm/pmol浓度,按需要)孵育。通过加入MgATP溶液开始反应。在室温下孵育40分钟后,通过加入3%磷酸停止反应。然后将10 μ l的反应溶液逐滴转移至P30滤垫上和用75 mM磷酸洗涤三次5分钟,和用甲醇洗涤一次,干燥和通过液体闪烁计数评价。

[0090] PI3K p110 α /p85 α (人),非放射性测定法

PI3K p110 α /p85 α (人)在包含10 μ M磷脂酰肌醇4,5-二磷酸和MgATP (浓度按需要)的测定缓冲液中孵育。通过加入MgATP溶液开始反应。在室温下孵育40分钟后,通过加入由EDTA和生物素化的磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸组成的溶液停止反应。最后,加入由铈-标记的抗-GST单克隆抗体、GST-标记的GRP1 PH结构域和链霉亲和素别藻蓝蛋白组成的检测缓冲液。通过均质时间解析荧光(HTRF)将板读数和通过公式 $HTRF = 10000 \times (Em665nm/Em620nm)$ 评价相应的信号。

[0091] PI3K p110 β /p85 α (人),非放射性测定法

PI3K p110 β /p85 α (人)在包含10 μ M磷脂酰肌醇4,5-二磷酸和MgATP (浓度按需要)的测定缓冲液中孵育。通过加入MgATP溶液开始反应。在室温下孵育30分钟后,通过加入由EDTA和生物素化的磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸组成的溶液停止反应。最后,加入由铈-标记的抗-GST单克隆抗体、GST-标记的GRP1 PH结构域和链霉亲和素别藻蓝蛋白组成的检测缓冲液。通过均质时间解析荧光(HTRF)将板读数和通过公式 $HTRF = 10000 \times (Em665nm/Em620nm)$ 评价相应的信号。

[0092] PI3K p110 δ /p85 α (人),非放射性测定法

PI3K p110 δ /p85 α (人)在包含10 μ M磷脂酰肌醇4,5-二磷酸和MgATP (浓度按需要)的测定缓冲液中孵育。通过加入MgATP溶液停止反应。在室温下孵育30分钟后,通过加入由EDTA和生物素化的磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸组成的溶液停止反应。最后,加入由铈-标记的抗-GST单克隆抗体、GST-标记的GRP1 PH结构域和链霉亲和素别藻蓝蛋白组成的检测缓冲液。通过均质时间解析荧光(HTRF)将板读数,和通过公式 $HTRF = 10000 \times (Em665nm/Em620nm)$ 评价相应的信号。

[0093] PI3K (p120 γ) (人),非放射性测定法

PI3K (p120 γ) (人)在包含10 μ M磷脂酰肌醇4,5-二磷酸和MgATP (浓度按需要)的测定缓冲液中孵育。通过加入MgATP溶液停止反应。在室温下孵育30分钟后,通过加入由EDTA

和生物素化的磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸组成的溶液停止反应。最后,加入由铈-标记的抗-GST单克隆抗体、GST-标记的GRP1 PH结构域和链霉亲和素别藻蓝蛋白组成的检测缓冲液。通过均质时间解析荧光 (HTRF) 将板读数和通过公式 $HTRF = 10000 \times (Em665nm/Em620nm)$ 评价相应的信号。

[0094] MgATP = 5'-O-[羟基 ({[(羟基磷酸合) 氧基] 磷酸合} 氧基) 磷酰基] 腺苷镁

MgCl₂ = 氯化镁

EGTA = 乙二醇双(氨基乙基醚) N,N,N',N'-四乙酸

Tween 20 = 聚山梨醇酯20

药物/药物组合物

本发明还涉及药剂或药物,其包含至少一种根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的衍生物、溶剂合物、盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物。

[0095] 本发明还涉及药物组合物,其包含有效量的至少一种根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体和/或立体异构体之一,包括其所有比例的混合物,任选地与至少一种药学上耐受的助剂或任选地赋形剂和/或助剂一起。

[0096] “药剂”、“药物”和“药物组合物”或“药物制剂”应意指可用于患者的预防、治疗、进展控制或后处理的任何组合物,所述患者至少临时显示总体情况或患者生物体的各个部分的情况的致病性改变,优选地作为癌症、肿瘤和/或转移的后果。

[0097] 为了增加根据本发明的化合物的保护性或治疗性作用,可加入药学上耐受的助剂。为本发明的目的,促进、增强或修改根据本发明的化合物的效果的任何物质是“助剂”。已知的助剂是例如,铝化合物,例如氢氧化铝或磷酸铝;皂苷,例如QS21、胞壁酰二肽或胞壁酰三肽;蛋白,例如 γ -干扰素或TNF;MF 59、磷脂酰胆碱、鲨烯或多元醇。卵白蛋白与弗氏完全佐剂的共同施用可同样导致细胞介导的免疫性增加,从而支持形成的中和抗体的作用。此外,具有免疫刺激性质或编码具有助剂效果的蛋白例如细胞因子的DNA可平行地或在构建体中施用。

[0098] 引入药物组合物至细胞或生物体中可根据本发明以任何方式进行,所述方式能够使激酶与组合物中存在的化合物接触,其后果是诱导反应。本发明的药物组合物可口服、经皮、经粘膜、经尿道、阴道、直肠、肺、肠内和/或胃肠外给予。选择的给药类型取决于适应症、给予的剂量、个体特异性参数等。特别是,各种类型的给药有利于位点特异性治疗,其将副作用最小化和减少活性化合物剂量。非常特别优选的注射是皮内、皮下、肌肉或静脉内注射。给药可例如借助于所谓的接种枪或通过注射器进行。还可能提供作为气溶胶的物质,其由生物体,优选地人患者吸入。

[0099] 药物组合物的给药形式使用常规固体或液体赋形剂和/或稀释剂,和通常对应于所需类型的给药使用的辅助剂,以合适的剂量和本身已知的方式制备。因此,本领域技术人员已知的药学上可接受的赋形剂可基本上形成根据本发明的药物组合物的一部分,其中为制备单一剂量而与活性化合物组合的赋形剂材料的量根据待治疗的个体和给药类型而改变。这些药学上耐受的添加剂包括盐、缓冲剂、填充剂、稳定剂、络合剂、抗氧化剂、溶剂、粘合剂、润滑剂、片剂包衣、矫味剂、染料、防腐剂、调节剂等。这种类型的赋形剂的实例是水、植物油、苯甲醇、烷撑二醇、聚乙二醇、Kolliphor、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物例如乳糖或淀粉、羟基丙基甲基纤维素 (HPMC)、硬脂酸镁、滑石粉和凡士林。药物制剂可以为片剂、

薄膜片剂、糖锭剂、锭剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、浆汁、滴剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、栓剂、乳剂、植入剂、霜剂、凝胶、软膏剂、糊剂、洗剂、精华素 (serum)、油剂、喷雾剂、气溶胶、粘合剂、石膏或绷带的形式。制备的口服给药形式优选地是片剂、薄膜片剂、糖锭剂、锭剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、浆汁、滴剂、溶液剂、分散剂或混悬剂 - 包括贮库形式。此外,应考虑胃肠外药物形式例如栓剂、混悬剂、乳剂、植入剂或溶液剂,优选地油性或水性溶液剂。对于局部施用,药物活性化合物以常规方式与至少一种药学上可接受的媒介例如,微晶纤维素和任选地另外的辅助剂例如,湿润剂一起配制,以得到可施用于皮肤的固体制剂,例如霜剂、凝胶、软膏剂、糊剂、粉剂或乳剂,或得到可施用于皮肤的液体制剂,例如溶液剂、混悬剂、洗剂、精华素、油剂、喷雾剂或气溶胶。药物组合物优选地为注射溶液的形式。为制备注射溶液,可使用水性介质,例如蒸馏水或生理盐溶液,其中后者包括酸性和碱性加成盐。药物组合物还可为固体组合物的形式,例如呈冻干状态,然后在使用前通过加入溶解剂例如,蒸馏水制备。本领域技术人员熟悉冻干物的制备的基本原理。

[0100] 制剂中的活性化合物的浓度可以是0.1-100%重量。关键的是,药物组合物包含有效量的化合物作为活性化合物,以及药学上耐受的辅助剂。术语“有效量”或“有效剂量”在本文中可互换使用,和表示对细胞、组织、器官或哺乳动物中疾病或病理学改变具有预防或治疗相关作用的药物活性化合物的量。“预防作用”防止疾病发作,或甚至防止在侵入个体代表后被病原体感染,其方式使得极大降低后续的繁殖或甚至完全失活。“预防作用”还包括正常生理功能的增加。特别是如果个体具有发生上述疾病的倾向,例如家族史、基因缺陷或最近幸免的疾病,预防是可取的。“治疗相关作用”部分或全部免除一种、超过一种或所有疾病症状,或导致关联到或因果上涉及疾病或病理变化的一个、超过一个或所有生理或生物化学参数的部分或完全逆转为正常状态。如果化合物以一定时间间隔给予,例如以完全消除疾病的症状,则进展控制也被认为是一种类型的治疗性治疗。给予根据本发明的化合物的相应剂量或剂量范围足够大,以实现需要的诱导生物学或医学反应的预防或治疗作用。通常,剂量随患者的年龄、体质和性别而变化,和应考虑疾病的严重性。无需说明而知道,给药的特定剂量、频率和持续时间另外取决于多种因素,例如化合物的靶向和结合能力、待治疗个体的摄食习性、给药类型、排泄速率和与其它药物的组合。对于原发疾病以及对于任何并发症的发生,可调整个体剂量。本领域技术人员使用已知的工具和方法,可建立精确剂量。本发明的这种教导是有效的,并且可不受限地应用于包含根据本发明的化合物的药物组合物,只要其显得是合适的。

[0101] 在本发明的实施方案中,化合物以0.01 mg-1 g/剂量单位、优选地1-700 mg、特别优选地5-100 mg的剂量给予。每日剂量特别地是0.02-100 mg/kg体重。

[0102] 由于其令人惊讶地强的和/或选择性的激酶抑制、特别是ATM激酶的抑制,其通过修复双链DNA调节细胞过程,本发明的化合物可以有利地低剂量给予,同时与较低效力或较低选择性的抑制剂相比,它们实现类似或甚至优越的生物学功效。降低的剂量通常伴随降低的医学副作用。此外,高选择性抑制通常还反映了不需要的副作用的降低。

[0103] 药物或药物制剂的所有所述和另外的成分或组分是本领域技术人员所熟悉的,和可在常规实验中经过本发明的教导的特别配制。

[0104] 组合法

包含根据本发明的化合物的药物和药物组合物,和这些化合物用于治疗激酶-介导的

病症的用途是各种疗法的高度有前景的方法,其能够实现人和动物的症状的直接和即刻改善。对于有效对抗严重疾病例如癌症,作为上述的单一疗法或与其它疗法例如化学或放射疗法组合,这是特别有利的。在DNA修复过程中ATM的关键参与和ATM激酶缺陷使哺乳动物细胞成为更加放射性敏感的证据,使ATM-特异性抑制剂作为通过优选地靶向DNA双链损伤的辐射疗法和/或化学疗法的治疗(例如实体癌症肿瘤治疗)的一部分的治疗用途成为可能。

[0105] 为了支持医学作用,在本发明的实施方案中药物组合物还可相应包含一种或多种另外的活性化合物,例如抗癌剂,其中同时或连续给药是可能的。本发明的药物组合物的治疗作用可包括例如,某些抗癌剂通过激酶抑制而具有更好作用,或这些药物的副作用的量通过剂量减少而降低。因此,根据本发明的化合物可与其它活性化合物,包括抗癌剂组合给予。

[0106] 在本发明的优选的实施方案中,根据本发明的药物组合物与抗癌剂组合,或包含抗癌剂。相对地,本发明还涉及根据本发明的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,与至少一种抗癌剂组合,用于治疗癌症、肿瘤和/或转移。

[0107] 如本文所用的术语“抗癌剂”涉及为治疗癌症的目的而给予具有癌症、肿瘤和/或转移的患者的任何药剂。

[0108] 抗癌剂特别优选地选自细胞因子、趋化因子、促凋亡剂、干扰素、放射性化合物、雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类维生素A受体调节剂、细胞毒性剂、细胞生长抑制剂、异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂和血管发生抑制剂或其组合。抗癌剂优选改变,特别是降低,核酸和/或蛋白代谢、细胞分裂、DNA复制、嘌呤、嘧啶和/或氨基酸生物合成、基因表达、mRNA加工、蛋白合成、凋亡或其组合。

[0109] 本发明优选的抗癌剂是破坏肿瘤细胞的DNA从而参与DNA复制、DNA转录或基因表达的那些。以下试剂特别适合于此目的:

- 烷基化剂,例如六甲蜜胺、苯达莫司汀、白消安、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氮芥(chlormethine)、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺、英丙舒凡甲苯磺酸盐、洛莫司汀、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、尼莫司汀、雷莫司汀、替莫唑胺、塞替派、曲奥舒凡、氮芥(mechlorethamine)、卡波醌、apaziquone、莫司汀、葡磷酰胺、palifosfamide、哌泊溴烷、曲磷胺、乌拉莫司汀;

- 铂化合物,例如卡铂、顺铂、依他铂、米铂(miriplatin)水合物、奥沙利铂、洛铂、奈达铂、吡铂(picoplatin)、沙铂;

- DDR (DNA损伤反应) 抑制剂,例如拓扑异构酶抑制剂,例如依托泊苷、伊立替康、雷佐生、索布佐生、拓扑替康、喜树碱、多柔比星、安吖啶;聚-(ADP-核糖)-聚合酶(PARP)抑制剂,例如talazoparib、olaparib、veliparib、rucaparib、CEP 9722、MK4827、BGB-290;ATR (共济失调性毛细血管扩张和Rad3相关的) 抑制剂,例如VE-822、AZ20、AZD6738;

- DNA-改变剂,例如氨柔比星、比生群、地西他滨、米托蒽醌、丙卡巴肼、曲贝替定、氟达拉滨、安吖啶、brostallicin、pixantrone、laromustine;

- 抗癌抗生素,例如博来霉素、更生霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、左旋咪唑、米替福新、丝裂霉素C、罗米地辛、链脲菌素、戊柔比星、净司他丁、佐柔比星、柔红霉素、普卡霉素、阿柔比星、培罗霉素、吡柔比星;

- α 发射体,例如alpharadin ($^{223}\text{RaCl}_2$, Xofgio)、 ^{211}At 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、 ^{227}Th ;

特别优选博来霉素、alpharadin和DDR抑制剂,例如依托泊苷、伊立替康、雷佐生、索布佐生、拓扑替康、喜树碱、多柔比星、安吡啶、talazoparib、olaparib、veliparib、rucaparib、CEP 9722、MK4827、BGB-290、VE-822、AZ20、AZD6738。

[0110] 本发明还可作为包含根据本发明的化合物的药盒实施。药盒由有效量的根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的衍生物、盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物;和(b) 有效量的另外的活性化合物的单独包装组成。另外的活性化合物优选地是抗癌剂。

[0111] 药盒包含合适的容器,例如盒或纸箱、单个瓶、包或安瓿。药盒可包含例如,单独的安瓿,各自包含有效量的根据本发明的化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂合物、盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,或有效量的另外的药物活性化合物,呈溶解形式或冻干形式。本发明的药盒还可包含制品,其包含书面说明书或向使用者指出书面说明书,所述说明书解释了本发明的化合物的处理。

[0112] 本发明的另外的实施方案涉及根据本发明的化合物与放射疗法和/或与至少一种另外的活性化合物的组合,优选地与放射疗法和/或抗癌剂组合。换句话说,本发明的另外的实施方案涉及根据本发明的化合物与放射疗法组合,用于治疗癌症、肿瘤和/或转移。本发明还涉及根据本发明的化合物或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体和/或立体异构体,用于使癌细胞对抗癌剂和/或电离辐射敏化。

[0113] 临床上使用的工业辐射方法优选地包括光子辐射(经典电磁X-射线/ γ 辐射)、质子辐射、重离子辐射(电离的碳)和中子辐射,但不限于此。在本发明的意义上,这些放射疗法和其它合适的辐射疗法是本领域技术人员已知的,例如Herrmann等(2006) *Klinische Strahlenbiologie [Clinical Radiation Biology]*, Elsevier Munich, 第4版, 67-68; Bhide & Nutting (2010) *BMC Medicine* 8: 25; Choi & Hung (2010) *Current Urology Reports* 11 (3): 172。作为最常见的应用,光子辐射对于最精确的聚焦可能性,在辐射方案和性能方面,在技术上已通过IMRT(强度-调节的放射疗法)方法和成像方法(三维投影放射疗法)精制。根据本发明的化合物在现有疗法和辐射中实现协同效果,和/或恢复现有疗法和辐射的功效。本发明的还另外的实施方案涉及至少一种化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,用于使癌细胞对抗癌剂和/或电离辐射(放射疗法)敏化的用途,条件是对人或动物体,在体内不发生敏化。

[0114] 敏化优选地通过给予化合物至包含丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的细胞、细胞培养物、组织或器官,离体或体外进行。离体应用特别用于源自受选自癌症、肿瘤、转移和/或血管发生病症的疾病影响的动物生物体的动物细胞的情况。离体处理的细胞可继续保持在培养中用于后续研究,或转移至动物中,所述动物可以是宿主动物或另一种动物。根据本发明的离体敏化对于测试化合物的特定作用是特别有利的,以致体内剂量可根据这些离体数据的评价相应地进行预调整。作为其结果,治疗效果明显增加。或者,本发明还经设计用于体内使用,和涉及至少一种根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的盐、互变异构体和/或立体异构体,包括其所有比例的混合物,用于使癌细胞对抗癌剂和/或电离辐射敏化。

[0115] 总之,应注意根据本发明的化合物可单独使用,和/或其它治疗措施组合使用,例如手术干预、免疫疗法、放射疗法和/或化学疗法。后者涉及用任何需要的NME(即NCE和/

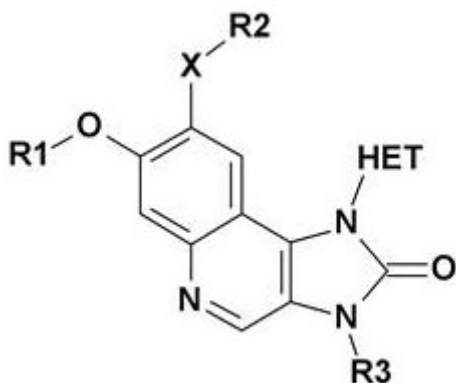
或NBE) 作为单一疗法和/或在靶/脱靶组合疗法的靶向治疗。

[0116] 说明书中引用的所有文件由此意欲通过引用以其整体结合到本发明的公开内容中。

[0117] 无需说明而知道, 本发明不限于本文描述的具体化合物、药物组合物、用途和方法, 因为这样的事情可变化。进一步无需说明而知道, 本文使用的术语专门用于描述具体的实施方案的目的, 和不意图限制本发明的保护范围。如在说明书 (包括随附权利要求书) 中使用的, 单数形式的词语, 例如“一个”或“所述”, 包括复数的等效物, 只要上下文没有明确另外指明。例如, 提及“化合物”包括单一化合物或多个化合物, 其可进而是相同的或不同的, 或提及“方法”包括本领域技术人员已知的等效步骤和方法。

[0118] 另外的化合物

除了上述式 (I) 的化合物, 本发明还包括以下通式 (X) 的化合物:



(X)

其中

R1表示A或 $-(CY_2)_n-Ar$,

R2表示Y、 $-(CY_2)_p-(C[YR4])_s-R5$ 或 $-Alk-R5$,

R3表示Y、 $-(CY_2)_p-CO_2Y$ 或 $-(CY_2)_p-CO-NYY$,

R4表示Y、Ha1、 $-(CY_2)_n-NYY$ 、 $-(CY_2)_n-NY-CO_2-$ 、 $-(CY_2)_n-SiA_3$ 、 $-(CY_2)_n-CO_2Y$ 、 $-CO-NYY$ 、 $-CO-NY-(CY_2)_n-OY$ 、 $-CO-NY-(CY_2)_n-NYY$ 或 $-SO_2A$,

R5表示 $-(CY_2)_p-Ar$ 或 $-(CY_2)_p-Het^1$,

X表示 CH_2 、O、S或单键,

Y表示H或A,

A表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子的非支链或支链的烷基, 其中1、2、3、4、5、6或7个H原子可彼此独立地被Ha1置换,

Alk表示具有2、3、4、5或6个C原子的亚烷基, 其中1、2、3或4个H原子可彼此独立地被Ha1和/或OY置换,

CyA表示具有3、4、5、6、7或8个环C原子的环烷基, 其是未被取代的或彼此独立地被Ha1、A、CN、 $-(CY_2)_p-OY$ 、 $-(CY_2)_p-NYY$ 、 $-(CY_2)_p-CO_2Y$ 、 $-(CY_2)_p-CO-NYY$ 和/或 $-(CY_2)_p-NY-CO_2Y$ 单或多取代,

Ar表示苯基, 其是未被取代的或彼此独立地被Ha1、A、CN、 $-NO_2$ 、 $-(CY_2)_p-OY$ 、 $-(CY_2)_p-NYY$ 、 $-(CY_2)_p-CO_2Y$ 、 $-(CY_2)_p-CO-NYY$ 和/或 $-(CY_2)_p-NY-CO_2Y$ 单、二或三取代,

Het¹表示具有2、3、4、5、6、7、8或9个C原子和1、2、3或4个N、O和/或S原子的单环或双环杂芳基,其可以是未被取代的或彼此独立地被Ha1、A、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY和/或-SO₂-Het²单、二或三取代,

Het²表示具有2、3、4、5、6或7个C原子和1、2、3或4个N、O和/或S原子的单环饱和的杂环,其可以是未被取代的或被A单取代,

HET表示具有1、2或3个N原子和任选地O原子或S原子的5-或6-元芳族杂环,其中该杂环通过环C原子与骨架的N原子连接和其中该杂环可以是未被取代的或被1、2或3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Ha1、A、Het²、-CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY或-SO₂-Het²;和可以是双环11-或12-元芳族杂环的一部分,其中该双环芳族杂环可以是全部未被取代的或被1、2、3或更多个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自:Ha1、A、Het²、CN、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-OY、-(CY₂)_p-O-(CY₂)_t-POAA、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY、-(CY₂)_p-NY-COY或-SO₂-Het²,

Ha1表示F、Cl、Br或I,

m表示0、1、2、3或4,

n、p、s彼此独立地表示0、1、2、3、4、5或6,和

t表示1、2、3、4、5或6,

和/或其药学上可用的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,

其中除了式(I)之外或与式(I)形成对比,以下不可能同时出现:

R1和R3表示A和X表示单键,R2表示-(CY₂)_p-(C[YR4])_s-R5,其中p和s = 0和R5表示-(CY₂)_p-Het¹,其中p=0。

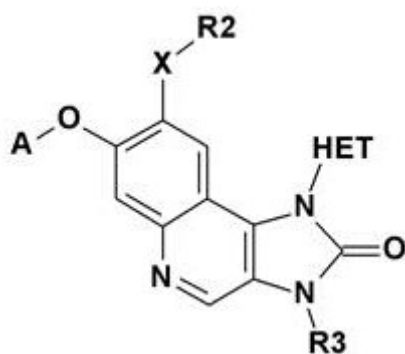
[0119] 术语“A1k”在此处表示具有2、3、4、5或6个C原子的非支链或支链的亚烯基,即C₂₋₆烯基,其中彼此独立地,1、2、3或4个H原子可被Ha1和/或OY置换。烯基具有至少一个C-C双键,特别地也可以具有两个双键(二烯)。合适的亚烯基的实例是基于乙烯基、烯丙基、丙烯基(-CH₂CH=CH₂;-CH=CH-CH₃;-C(=CH₂)-CH₃)、1-、2-或3-丁烯基、异丁烯基、2-甲基-1-或2-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1,3-丁二烯基、2-甲基-1,3-丁二烯基、2,3-二甲基-1,3-丁二烯基、1-、2-、3-或4-戊烯基和己烯基的二价烯基团、即-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-C(=CH₂)-CH₂-、-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-、-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-、-CH=C(CH₃)-CH₂-、-CH₂-C(CH₃)=CH-、-CH=CH-CH(CH₃)-、-C(CH₃)=CH-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=C(CH₃)-CH=CH-、-CH=C(CH₃)-C(CH₃)=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-。 “A1k”特别优选地表示具有2或3个C原子的亚烯基,其中1或2个H原子可被Ha1和/或OH置换。其非常特别优选的实例是亚乙烯基(-CH=CH-)和亚丙烯基(丙烯二基、-CH=CH-CH₂-)。无需说明而知道,在根据本发明的式的基团中,“A1k”的各个含义彼此独立。

[0120] 在本文中“Ar”表示苯基,其是未被取代的或彼此独立地被Ha1、A、CN、NO₂、-(CY₂)_p-OY、-(CY₂)_p-NYY、-(CY₂)_p-COOY、-(CY₂)_p-CO-NYY或-(CY₂)_p-NY-COY单、二或三取代。“Ar”特别优选地表示苯基,其是未被取代的或被Ha1单或二取代。无需说明而知道,在根据本发明的

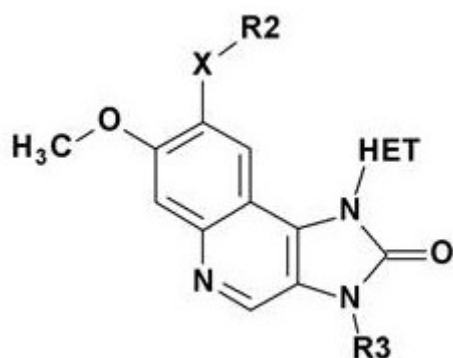
式的基团中,“Ar”的各个含义彼此独立。合适的“Ar”的实例特别地是(未被取代的)、苯基、邻、间或对甲苯基、邻、间或对乙基苯基、邻、间或对丙基苯基、邻、间或对异丙基苯基、邻、间或对叔丁基苯基、邻、间或对三氟甲基苯基、邻、间或对氟苯基、邻、间或对溴苯基、邻、间或对氯苯基、邻、间或对羟基苯基、邻、间或对甲氧基苯基、邻、间或对硝基苯基、邻、间或对氨基苯基、邻、间或对甲基氨基苯基、邻、间或对二甲基氨基苯基、邻、间或对氨基羰基苯基、邻、间或对羧基苯基、邻、间或对甲氧基羰基苯基、邻、间或对乙氧基羰基苯基、邻、间或对乙酰基苯基、邻、间或对甲酰基苯基、邻、间或对氰基苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氟苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氯苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二溴苯基、2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或3,4,5-三氯苯基、对碘苯基、4-氟-3-氯苯基、2-氟-4-溴苯基、2,5-二氟-4-溴苯基或2,5-二甲基-4-氯苯基。

[0121] 结合式(I)的化合物提及的定义和优选含义或实施方案适用于其它变量、基团和取代基。

[0122] 在式(X)的化合物中,R1可表示A,优选地未被取代的或取代的C₁-C₃-烷基、特别优选地甲基。相应地,本发明提供了下式的化合物:



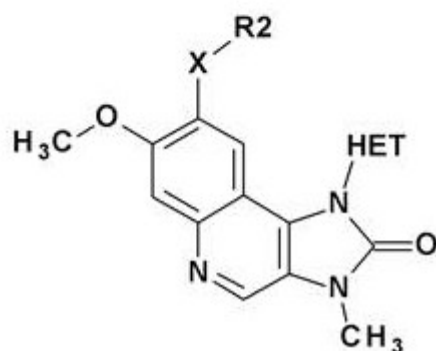
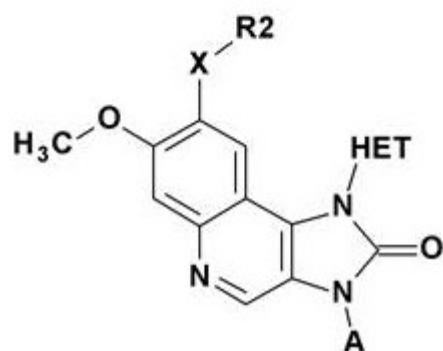
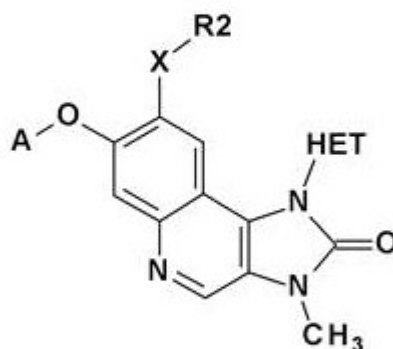
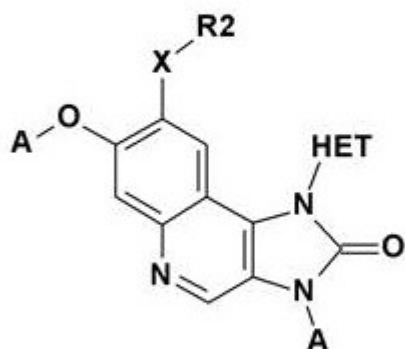
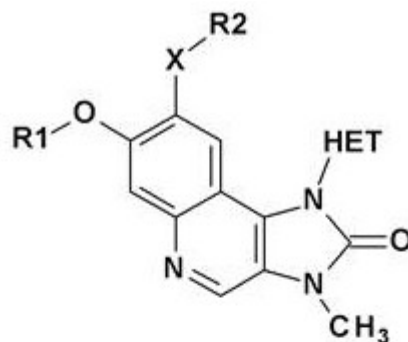
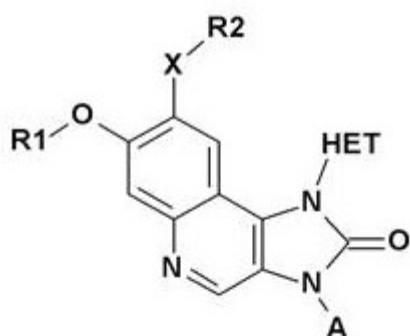
(Xa)



(Xb)

进一步优选地,R3表示Y,即H或A,或Ha1。R3特别优选地表示A,特别是具有1、2或3个C原子的非支链或支链的烷基,其中1、2、3、4或5个H原子可彼此独立地被Ha1置换。R3特别优选地表示未被取代的C₁₋₃烷基和特别优选地甲基。

[0123] 相应地,本发明提供了下式的化合物:



实施例

[0124] 本发明在下文参照特定实施方案的非限制性实施例更加详细地说明。实施例(特别是化合物实施例)应特别地以这样的方式解释,即它们不限于特别说明的特征组合,而是说明性的特征可进而自由组合,只要实现本发明的目标。

[0125] 分析方法

NMR (^1H) 以下列参数进行。

[0126] 仪器: Bruker Avance DRX 500、Bruker Avance 400、Bruker DPX 300

标准条件(在各情况下不同)

参比: TMS

TD (时间结构域 = 数据点的数量或数字分辨率): 65536

溶剂: DMSO-d₆

NS (= 扫描数): 32

SF (光谱频率): 见上文

TE (温度): 297 K

耦合常数(J)以赫兹(Hz)表示

HPLC-MS以下列参数进行。

[0127] 仪器:

- Shimadzu LCMS-2020,
- Shimadzu SP-M20A 2010EV
- Shimadzu UFLC-MS 2010EV

使用的柱:

- Shim-pack VP-ODS,
- Shim-pack XR-ODS,
- Kinetex XB-C18 100A,
- Xbridge BEH C18,
- Gemini-NX 3u C18 110A
- ACE UltraCore 2.5 SuperC18

方法: 溶剂梯度为

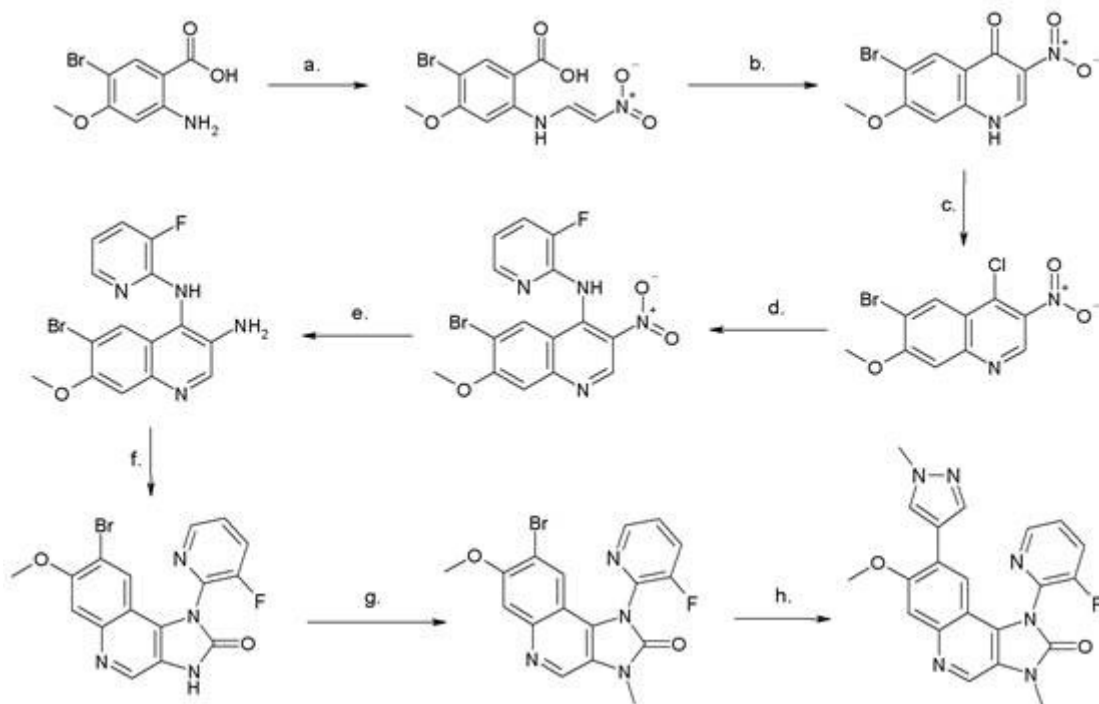
- A: 水 + 0.1%的甲酸, B: 乙腈 + 0.1%的甲酸;
- A: 水 + 0.05%的三氟乙酸, B: 乙腈 + 0.05%的三氟乙酸
- A: 水 + 5mM碳酸铵, B: 乙腈

检测波长: 220 nm

MS类型: API-ES

合成的描述

实施例1: 合成1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例14)



方案1: 合成化合物实施例14

a. 合成5-溴-4-甲氧基-2-[[(E)-2-硝基乙烯基]氨基]苯甲酸

将硝基甲烷 (0.63 ml、11.7 mmol) 在室温下滴加至氢氧化钠的水 (33 ml) 溶液 (14.7 g、368 mmol) 中,同时搅拌。混合物随后在45℃慢慢温热5分钟,同时搅拌。然后将反应溶液冷却至室温,和再次滴加硝基甲烷 (0.63 ml、11.7 mmol)。随后将反应混合物搅拌另外10分钟,期间形成澄清的微红溶液。在50℃短暂温热 (5分钟) 后,将混合物冷却至室温,和倾析到冰上 (11 g)。使用浓盐酸将水溶液小心酸化至pH < 2,和随后立即加入至2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯甲酸 (8.00 g、32.5 mmol) 的水 (259 ml) 溶液,使用浓盐酸 (126 ml、2.75 mol) 酸化,同时搅拌。将获得的悬浮液搅拌过夜,和随后过滤。将残余物在50℃干燥,得到9.60 g (93%) 5-溴-4-甲氧基-2-[[(E)-2-硝基乙烯基]氨基]苯甲酸,为无色固体。

[0128] b. 合成6-溴-7-甲氧基-3-硝基-1H-喹啉-4-酮

将5-溴-4-甲氧基-2-((E)-2-硝基乙烯基氨基)苯甲酸 (4.0 g、12.6 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (150 ml)。随后在室温下加入1,1'-羰基二咪唑 (3.07 g、18.9 mmol),同时搅拌。将反应溶液在室温下搅拌过夜。随后加入乙腈 (120 ml)。将获得的悬浮液冷却,然后滤出。黄色残余物用乙醚洗涤,和在40℃干燥过夜,得到3.0 g (80%) 的6-溴-7-甲氧基-3-硝基-1H-喹啉-4-酮,为无色固体。

[0129] c. 合成6-溴-4-氯-7-甲氧基-3-硝基喹啉

在干燥氮气氛下初始引入6-溴-7-甲氧基-3-硝基-1H-喹啉-4-酮 (2.50 g、8.36 mmol)。随后加入磷酰氯 (20 ml、215 mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (0.13 ml、1.68 mmol)。将反应溶液在115℃加热12小时,同时搅拌。随后将混合物真空蒸发,和得到的残余物通过硅胶色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯= 87:13,体积比例),得到2.40 g (90%) 6-溴-4-氯-7-甲氧基-3-硝基喹啉,为无色固体。

[0130] d. 合成6-溴-N-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-硝基喹啉-4-胺

将溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10 ml) 的3-氟吡啶-2-胺 (390 mg、3.48 mmol) 在干燥氮气氛下初始引入。随后将氢化钠 (630 mg、26.3 mmol) 加入溶液,和混合物在室温下搅拌另外5分钟。然后将6-溴-4-氯-7-甲氧基-3-硝基喹啉 (1.00 g、3.15 mmol) 加入反应混合物,将混合物在室温下搅拌30分钟,和随后通过加入冰水 (100 ml) 终止反应。水溶液用每次100 ml 的乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤和真空蒸发至干,得到1.0 g (81%) 6-溴-N-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-硝基喹啉-4-胺,为黄色固体。

[0131] e 合成6-溴-N-4-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基喹啉-3,4-二胺

将溶于甲醇 (50 ml) 的6-溴-N-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-硝基喹啉-4-胺 (1.0 g、2.54 mmol) 在氮保护性气氛下初始引入。随后将阮内镍 (100 mg、1.17 mmol) 加入溶液,和反应混合物在氢气气氛下在大气压下搅拌30分钟。用氮通气后,将悬浮液过滤,和将滤液真空蒸发至干,得到0.8 g (87%) 6-溴-N-4-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基喹啉-3,4-二胺,为黄色固体。

[0132] f. 合成8-溴-1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

将溶于四氢呋喃的6-溴-N-4-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基喹啉-3,4-二胺 (0.8 g、2.20 mmol) 初始引入。随后加入1,1'-羰基二咪唑 (1.78 g、11.0 mmol) 和Hünig碱 (1.42 g、11.0 mmol)。将反应溶液在40℃温热,同时搅拌2小时。然后通过加入冰水 (200 ml) 终止反应。水相用每次50 ml的乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤和真空

蒸发至干,得到0.8 g (93%) 8-溴-1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为浅黄色固体。

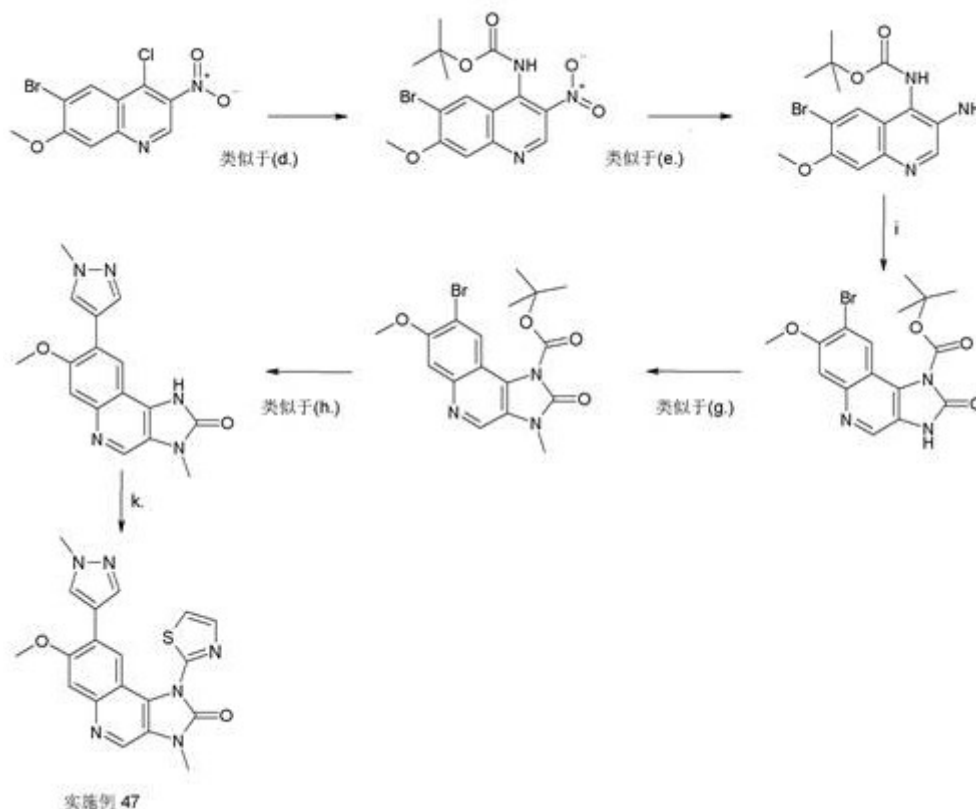
[0133] g 合成8-溴-1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

在干燥的氮保护性气氛下将溶于N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)的8-溴-1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(0.8 g、2.06 mmol)初始引入。随后加入氢化钠(412 mg、17.2 mmol)和甲基碘(1.46 g、10.3 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。随后通过加入冰水(100 ml)终止反应。得到的沉淀经过滤和真空干燥,得到0.6 g (72%) 8-溴-1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为浅黄色固体。

[0134] h. 合成1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例14)

在氩惰性气氛下将在1,4-二噁烷(10 ml)和水(3 ml)中的8-溴-1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(150 mg、0.37 mmol)、1-甲基-4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(93 mg、0.45 mmol)、Pd(PPh₃)₄(43 mg、0.04 mmol)和碳酸钾(103 mg、0.75 mmol)初始引入密封装置。将反应混合物在80℃加热2小时,同时搅拌。随后将混合物冷却至室温,并将反应混合物真空蒸发至干。残余物通过硅胶色谱预纯化(乙酸乙酯/甲醇= 10:1,体积比例)。将洗脱液蒸发至干,和得到的粗产物通过制备型RP-HPLC(水/乙腈)进行最终纯化。蒸发产物级分,得到1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(60 mg、40%、化合物实施例14),为无色固体。

[0135] 实施例2:合成7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)-1-噻唑-2-基-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例47)



方案2:合成化合物实施例47

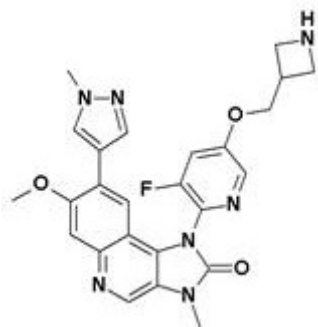
i. 合成8-溴-7-甲氧基-2-氧代-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-甲酸叔丁酯

将N-(3-氨基-6-溴-7-甲氧基喹啉-4-基)氨基甲酸叔丁酯(50.0 mg、0.14 mmol)、二氯甲基碳酸酯(119 mg、0.40 mmol)和三乙胺(0.18 ml、1.29 mmol)溶于二氯甲烷(3 ml)和在25℃搅拌2小时。将混合物真空蒸发至干,和残余物通过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯:甲醇 = 10:1,体积比例),得到50.0 mg (93%) 8-溴-7-甲氧基-2-氧代-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-甲酸叔丁酯,为无色固体。

[0136] k. 合成7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)-1-噻唑-2-基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

在氩气下在密封反应容器中将7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(20 mg、0.06 mmol)、2-溴-1,3-噻唑(20 mg、0.12 mmol)、CuI (20.00 mg、0.11 mmol)、K₃PO₄ (50 mg、0.24 mmol)溶于甲苯(4 ml)。随后在室温下加入(1S,2S)-1-N,2-N-二甲基环己烷-1,2-二胺(30 mg、0.21 mmol)。将混合物在100℃加热18小时,同时搅拌。将冷却的溶液真空蒸发至干,和残余物通过硅胶色谱纯化(水/0.05%的NH₄HCO₃: 乙腈 = 10:1),得到10 mg (43%)的7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)-1-噻唑-2-基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为无色固体。

[0137] 实施例3:合成1-[5-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-3-氟吡啶-2-基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮



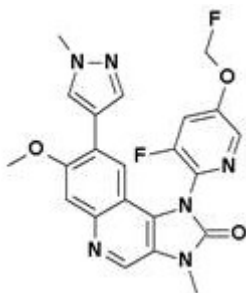
i. 将1-(5-苄基氧基-3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(1.1 g、2.15 mmol)、MeOH (200 ml),和Pd/C (229 mg、2.15 mmol)初始引入500 ml圆颈烧瓶,烧瓶用H₂吹洗和维持H₂气氛。将溶液在室温下搅拌8小时。将固体过滤,和将混合物真空蒸发,得到740 mg (80%)的1-(3-氟-5-羟基-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为白色固体。

[0138] ii. 将1-(3-氟-5-羟基-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(100 mg、0.23 mmol、98%)、3-(溴甲基)氮杂环丁烷1-叔丁基氨基甲酸酯(80 mg、0.32 mmol)、碳酸钾(66.2 mg、0.48 mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)初始引入30 ml反应容器。将溶液在50℃搅拌过夜。然后通过加入10 ml水终止反应。然后用每次10 ml的乙酸乙酯萃取溶液三次,合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤和真空蒸发,得到160 mg (>100%)的3-[[5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)-2-氧代咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-3-吡啶基]氧基甲基]氮杂环丁烷1-叔丁基氨基甲酸酯,为黄色油。

[0139] iii. 将3-[[5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)-2-氧代咪唑并

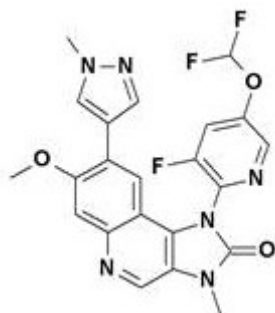
[4,5-c]喹啉-1-基]-3-吡啶基]氧基甲基]氮杂环丁烷1-叔丁基氨基甲酸酯(160 mg、0.27 mmol、99%)、二氯甲烷(5 ml)和三氟乙酸(1 ml)初始引入50 ml圆底烧瓶。将溶液在25℃搅拌过夜。得到的粗产物通过制备型HPLC纯化,得到30 mg (21%)的1-[5-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-3-氟吡啶-2-基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为黄色固体。

[0140] 实施例4:合成1-(3-氟-5-氟甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例110)



将1-(3-氟-5-羟基-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(80 mg、0.19 mmol、98%)、碳酸钾(52.4 mg、0.38 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(5 ml)和溴氟甲烷(43.0 mg、0.36 mmol、95%)初始引入密封的30 ml反应容器。将溶液在室温下搅拌2小时。然后通过加入水终止反应。溶液然后用每次10 ml的乙酸乙酯萃取三次,和合并有机相。残余物在硅胶上用EtOAc/MeOH (97/3)预纯化。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到45 mg (53%)的1-(3-氟-5-氟甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为白色固体。

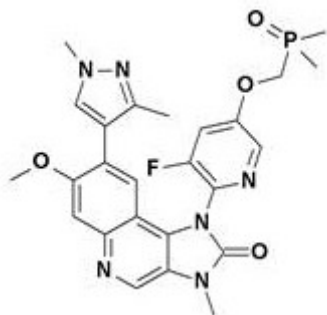
[0141] 实施例5:合成1-(5-二氟甲氧基-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例114)



将1-(3-氟-5-羟基-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(80 mg、0.18 mmol、95%)、碳酸钾(52.5 mg、0.36 mmol、95%)、*N,N*-二甲基甲酰胺(5 ml)初始引入密封的8 ml反应容器,容器用氯二氟甲烷冲洗,和在-30℃维持氯二氟甲烷气氛。将溶液在40℃搅拌2天。然后通过加入20 ml的冰水终止反应。溶液用每次50 ml的乙酸乙酯萃取三次,和合并有机相。混合物用20 ml的盐溶液洗涤一次,经无水硫酸钠干燥和真空蒸发。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到27.7 mg (32%)的1-(5-二氟甲氧基-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为白色固体。

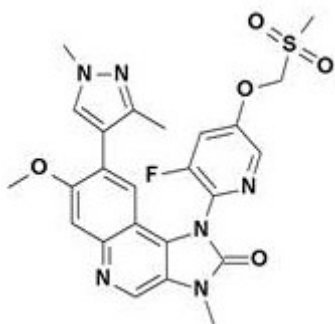
[0142] 实施例6:合成1-[5-(二甲基膦酰基甲氧基)-3-氟吡啶-2-基]-8-(1,3-二甲基-

1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮



将8-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-羟基-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(80 mg、0.18 mmol、98%)、氯(二甲基磷酰基)甲烷(76.3 mg、0.54 mmol、90%)、碳酸钾(50 mg、0.36 mmol)和*N,N*-二甲基甲酰胺(5 ml)初始引入8 ml反应容器,其已用氩气冲洗,和在氩惰性气氛下保持。将反应混合物在180℃加热2小时(微波)。将得到的固体过滤。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到11.7 mg (12%)的1-[5-(二甲基磷酰基甲氧基)-3-氟吡啶-2-基]-8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为固体。

[0143] 实施例7:合成8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲基磺酰基甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例201)

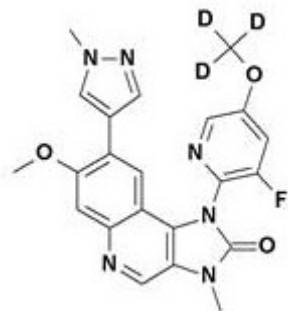


i. 将8-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-羟基-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(80 mg、0.18 mmol、98%)、*N,N*-二甲基甲酰胺(5 ml)、碳酸钾(50 mg、0.36 mmol)和氯(甲基磺烷基)甲烷(110 mg、1.09 mmol、95%)初始引入25 ml圆底烧瓶。将溶液在25℃搅拌过夜。然后通过加入50 ml的水终止反应。将溶液用每次30 ml的乙酸乙酯萃取四次,和合并有机相。混合物真空蒸发。残余物在硅胶上用MeOH:EtOAc (6:94)预纯化,得到80 mg (85%)的8-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-[3-氟-5-(甲基磺烷基甲氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为黄色固体。

[0144] ii. 将8-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-[3-氟-5-(甲基磺烷基甲氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(80 mg、0.15 mmol、95%)、MeOH (5.00 ml)和过氧硫酸氢钾的水溶液(220 mg、0.77 mmol、95%) (0.5 ml)初始引入25 ml圆底烧瓶。将溶液在25℃搅拌3小时。残余物在硅胶上用EtOAc:MeOH (70:30)预纯化,和粗产物通过制备型HPLC纯化,得到15 mg (18%)的8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲基磺酰基甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为白色固体。

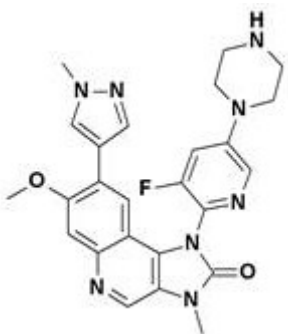
[0145] 实施例8:合成1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲

基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例155)



将1-(3-氟-5-羟基-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(80 mg、0.19 mmol、98%)、N,N-二甲基甲酰胺(5.00 ml)、碳酸钾(51.7 mg、0.37 mmol)和碘(D3)甲烷(57.1 mg、0.37 mmol、95%)初始引入25 ml圆底烧瓶。将溶液在室温下搅拌30分钟。通过LCMS (二氯甲烷/MeOH = 10:1)跟踪反应进展。然后通过加入50 ml的冰水终止反应。溶液用每次20 ml的乙酸乙酯萃取三次,和合并有机相。将混合物真空蒸发,得到38.5 mg (47%)的1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为白色固体。

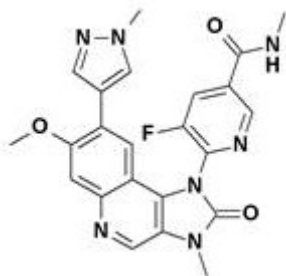
[0146] 实施例9:合成1-(3-氟-5-哌嗪-1-基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例123)



将1-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(100 mg、0.22 mmol、95%)、哌嗪1-叔丁基氨基甲酸酯(128 mg、0.65 mmol、95%)、Pd₂(dba)₃ (21 mg、0.02 mmol)、Xantphos (27 mg、0.05 mmol)、Cs₂CO₃ (150 mg、0.46 mmol)和甲苯(10 ml)初始引入密封的30 ml反应容器,其已用氩气冲洗,和保持在氩惰性气体气氛下。将混合物在90℃搅拌过夜,和随后真空蒸发。残余物在硅胶上用EtOAc/MeOH (95:5,体积单位)纯化,得到120 mg (94%)的4-[5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)-2-氧代咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-3-吡啶基]哌嗪1-叔丁基氨基甲酸酯,为黄色固体。

[0147] ii. 将4-[5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)-2-氧代咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-3-吡啶基]哌嗪1-叔丁基氨基甲酸酯(115 mg、0.18 mmol、92%)、二氯甲烷(10 ml)和三氟乙酸(4 ml)初始引入25 ml圆底烧瓶。将混合物在0℃在水/冰浴中搅拌30分钟和真空蒸发。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到50 mg (55%)的1-(3-氟-5-哌嗪-1-基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为白色固体。

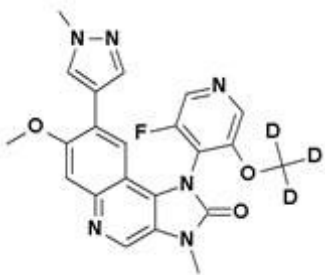
[0148] 实施例10:合成5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-N-甲基烟酰胺(化合物实施例138)



i. 将硫酸(2 ml、98%)的水溶液(2 ml)和5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)-2-氧代咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]吡啶-3-甲腈(110 mg、0.26 mmol)初始引入8 ml反应容器。将混合物在80℃搅拌过夜。氢氧化钠(4 mol/l)用于调节pH至8。将混合物真空蒸发,和残余物在硅胶上用0.5%NH₄HCO₃水溶液和CH₃CN (82/18)纯化,得到70 mg (61%)的5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)-2-氧代咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]吡啶-3-甲酸,为白色固体。

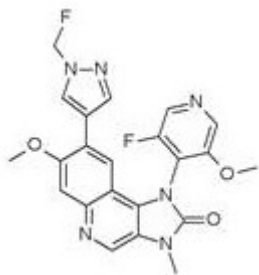
[0149] ii. 将5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)-2-氧代咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]吡啶-3-甲酸(65.0 mg、0.14 mmol)、甲胺(10 mg、0.32 mmol)的四氢呋喃溶液(0.5 ml)、三乙胺(44 mg、0.43 mmol)、BOP (64.9 mg、0.15 mmol)和四氢呋喃(5 ml)初始引入密封的30 ml反应容器。将溶液在室温下搅拌18小时和真空蒸发,残余物用10 ml的EtOAc稀释。混合物经无水硫酸钠干燥和真空蒸发。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到20 mg (30%)的5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-N-甲基烟酰胺,为白色固体。

[0150] 实施例11:合成1-[3-氟-5-(三氘甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例145)



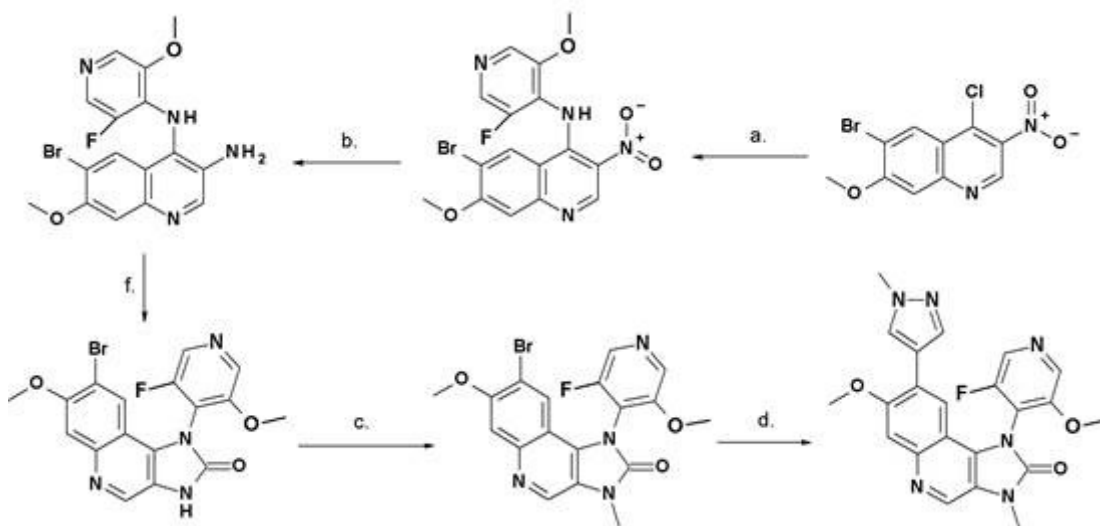
将1-(3-氟-5-羟基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(145 mg、0.33 mmol、97%)、CD₃OD (0.3 ml)、碳酸钾(143 mg、1.03 mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(3 ml)初始引入密封的8 ml反应容器。将混合物在100℃搅拌过夜。然后通过加入10 ml的水终止反应。溶液用每次10 ml的乙酸乙酯萃取三次。合并有机相,经无水硫酸钠干燥和真空蒸发。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到20 mg (14%)的1-[3-氟-5-(三氘甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为白色固体。

[0151] 实施例12:合成1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-8-(1-氟甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例140)



将1-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(60 mg、0.14 mmol、97%)、碳酸钾(57.6 mg、0.42 mmol)和*N,N*-二甲基甲酰胺(5 ml)初始引入密封的30 ml反应容器。将混合物在室温下搅拌5分钟和冷却至0℃。加入溴氟甲烷(165 mg、1.39 mmol、95%)。将混合物升温至室温,和搅拌另外1小时。然后通过加入50 mL的水终止反应。溶液用每次30 mL的乙酸乙酯萃取三次,合并有机相和真空蒸发。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到5 mg (8%)的1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-8-(1-氟甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为白色固体。

[0152] 实施例13:合成1-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例4)



方案3:合成化合物实施例4

a. 合成6-溴-N-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3-硝基喹啉-4-胺

在干燥氮气氛围下将溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(5 ml)的3-氟-5-甲氧基吡啶-4-胺(447 mg、3.02 mmol)初始引入。随后将氢化钠(504 mg、12.6 mmol、60%)加入溶液,和将混合物在室温下搅拌另外5分钟。然后将6-溴-4-氯-7-甲氧基-3-硝基喹啉(800 mg、2.52 mmol)加入反应混合物,将混合物在室温下搅拌15分钟,和随后通过加入冰水(100 ml)终止反应。将沉积的沉淀物过滤,用冰水洗涤,和干燥,得到1.0 g (94%)的6-溴-N-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3-硝基喹啉-4-胺,为黄色固体。

[0153] b. 合成6-溴-N-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基喹啉-3,4-二胺

在氮保护性气体氛围下将溶于甲醇(100 ml)的6-溴-N-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3-硝基喹啉-4-胺(990 mg、2.20 mmol)初始引入。随后加入阮内镍(100 mg、1.17 mmol),和将反应混合物在氢气氛围下在大气压下搅拌30分钟。用氮通气后,过滤悬浮液,和将

滤液真空蒸发至干。残余物从乙酸乙酯/石油醚结晶,得到0.86 g (99%)的6-溴-N4-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基喹啉-3,4-二胺,为黄色固体。

[0154] c. 合成8-溴-1-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

将溶于四氢呋喃(20 mL)的6-溴-N4-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基喹啉-3,4-二胺(0.85 g、2.20 mmol)初始引入。随后加入1,1'-羰基二咪唑(1.84 g、11.3 mmol)和Hünig碱(1.46 g、11.3 mmol)。将反应溶液在40℃温热16小时,同时搅拌。然后通过加入冰水(200 mL)终止反应。将沉积的沉淀物过滤,用冰水洗涤,和干燥,得到0.87 g (94%)的8-溴-1-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为浅黄色固体。

[0155] d. 合成8-溴-1-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

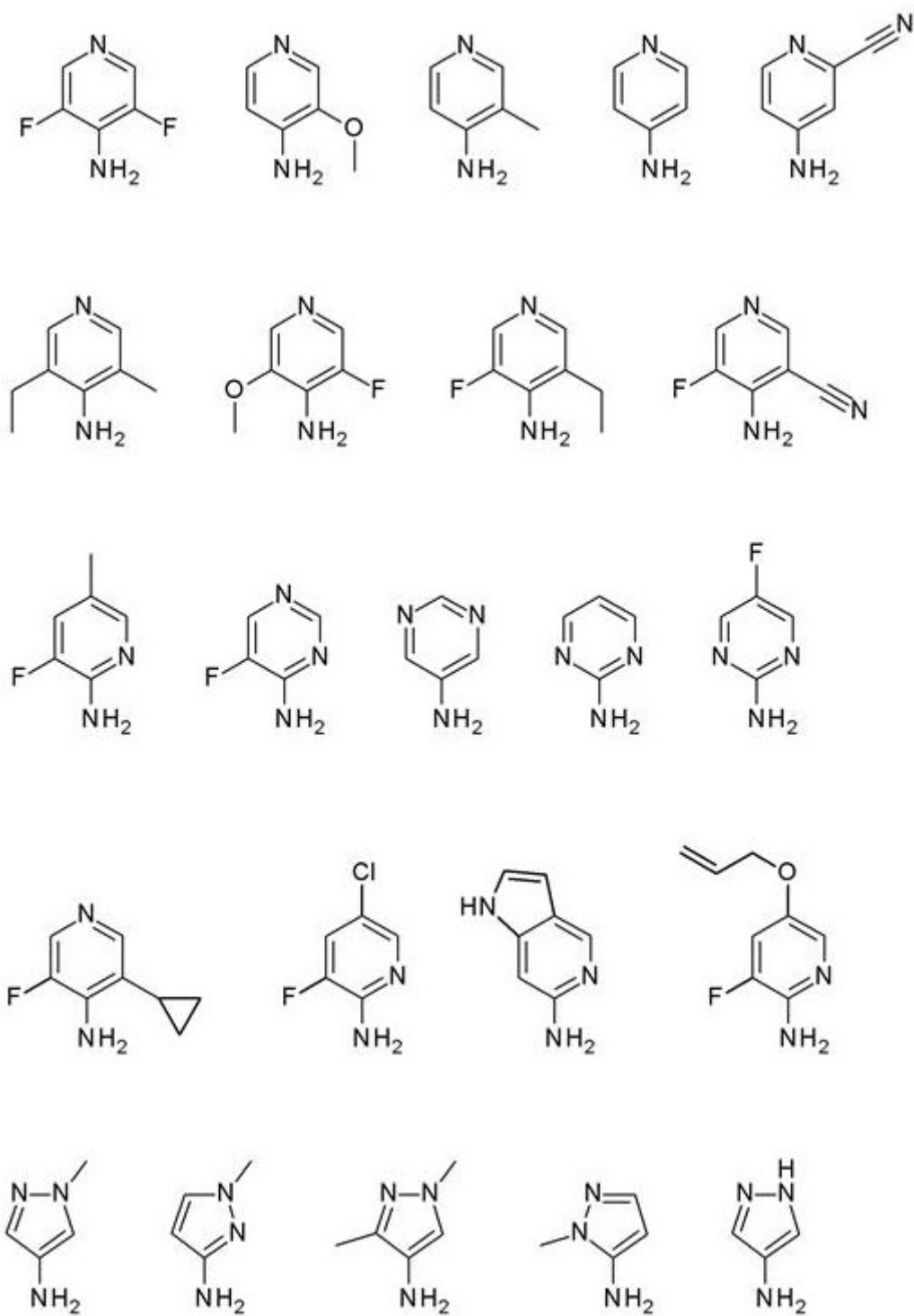
在干燥的氮保护性气氛下将溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)的8-溴-1-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(0.86 g、1.94 mmol)初始引入。随后加入氢化钠(388 mg、9.71 mmol、60%)和甲基碘(2.76 g、19.4 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟。随后通过加入冰水(100 mL)终止反应。将得到的沉淀物过滤和真空干燥,得到0.70 g (80%)的8-溴-1-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮,为浅黄色固体。

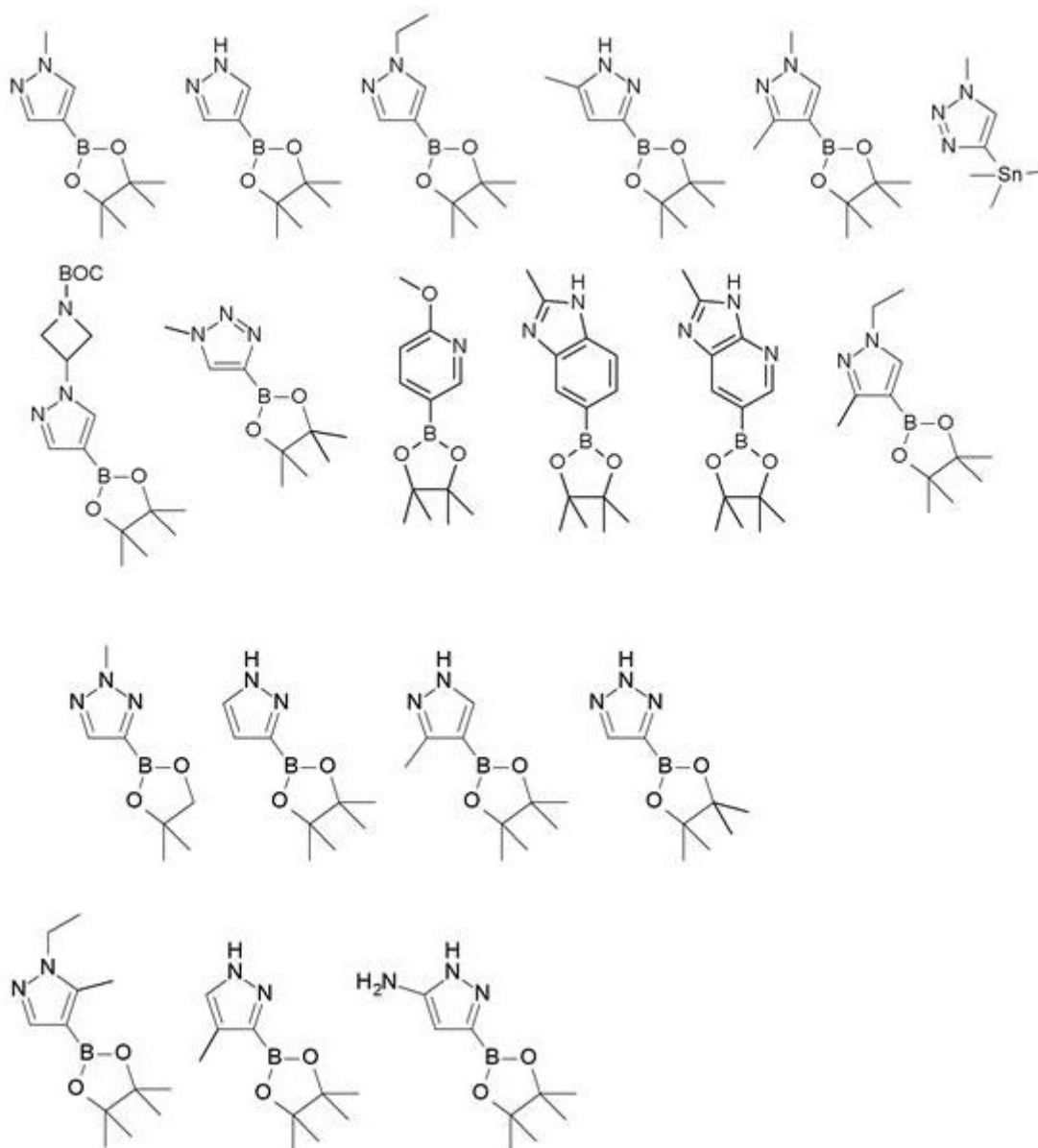
[0156] e. 合成1-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物实施例4)

在惰性气体气氛下将在1,4-二噁烷(15 mL)和水(5 mL)中的8-溴-1-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(150 mg、0.33 mmol)、1-甲基-4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(88.4 mg、0.44 mmol)、Pd(PPh₃)₄(76.6 mg、0.07 mmol)和碳酸钾(91.6 mg、0.66 mmol)初始引入密封装置。将反应混合物在80℃加热2小时,同时搅拌。随后将反应混合物冷却至室温和真空蒸发至干。残余物通过硅胶色谱(乙酸乙酯/甲醇 = 97:3,体积比例)预纯化。将洗脱液蒸发至干,和得到的粗产物通过制备型RP-HPLC(水/乙腈)进行最终纯化。蒸发产物级分,得到1-(3-氟-5-甲氧基-4-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(70 mg、47%、化合物实施例4),为无色固体。

[0157] 上文使用的在专家领域常见的缩写,具有以下含义:MeOH: 甲醇; Pd(PPh₃)₄: 四(三苯基膦)钯; EtOAc: 乙酸乙酯; BOP: 苯并三唑基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐; Pd₂(dba)₃: 三(二亚苄基丙酮)二钯。

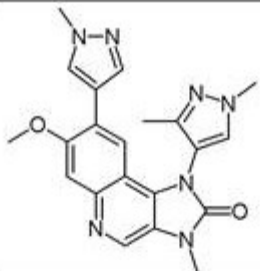
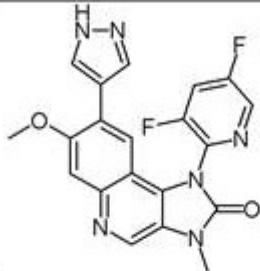
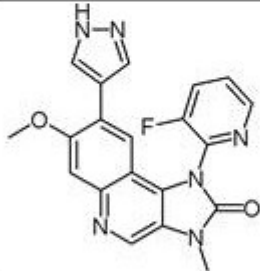
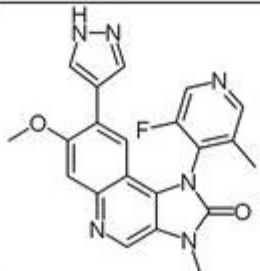
[0158] 实施例14: 与实施例1-13对应或类似制备的化合物实施例显示在下表2中。使用的胺衍生物、硼酸酯或类似物在下文方案4中概述。

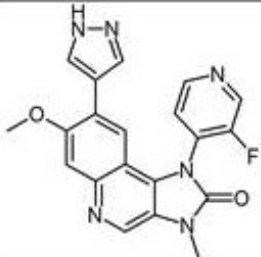
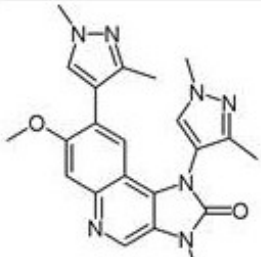
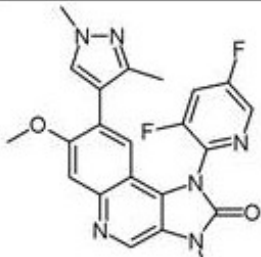
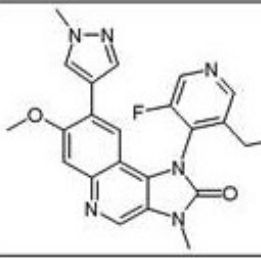


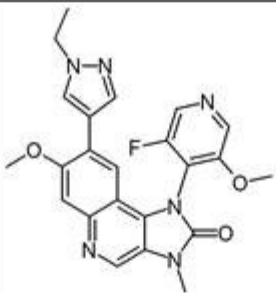
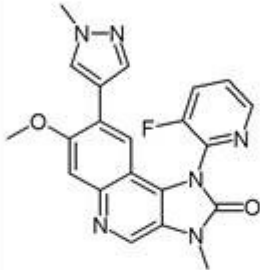
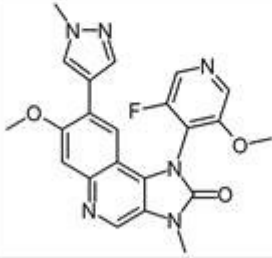
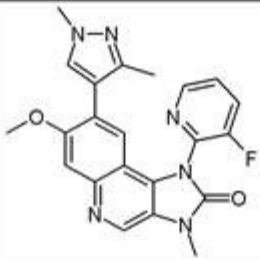


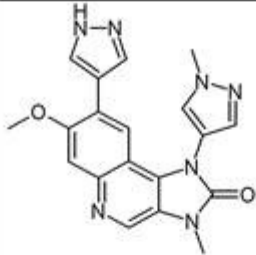
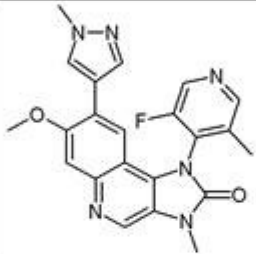
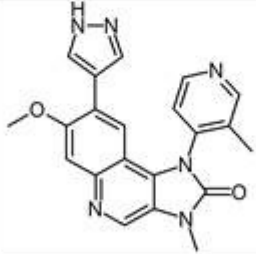
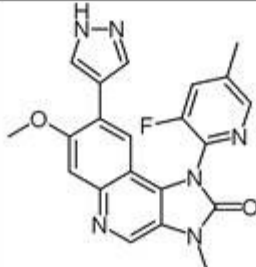
[0159] 方案4:胺衍生物、硼酸酯或类似物
表2

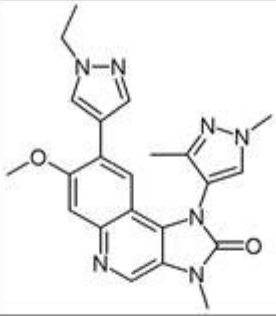
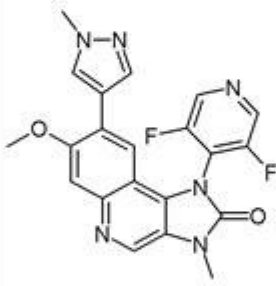
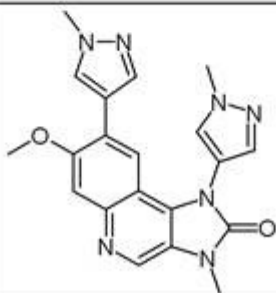
实施例	结构式	名称	IC ₅₀ (pCHK2)	IC ₅₀ (ATM) [μM]
1		1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
	MS: 423 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): 8.915 (s, 1H), 8.855-8.849 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.544-8.495 (m, 1H), 8.016 (s, 1H), 7.538 (s, 1H), 7.339 (s, 1H), 6.944 (s, 1H), 4.005 (s, 3H), 3.864 (s, 3H), 3.597 (s, 3H)		
2		1-(3,5-二氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 409 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 13.036 (s, 1H), 9.050 (s, 2H), 8.944 (s, 1H), 7.992 (s, 1H), 7.563 (s, 1H), 7.440 (s, 1H), 7.281(s, 1H), 4.012 (s, 3H), 3.613 (s, 3H)		
3		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 390 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 13.03(s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (br, 1H), 7.45 (d, 3H), 3.97 (m, 6H), 3.53 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)		
4		8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 449 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.912 (s, 1H), 8.707-8.681 (m, 2H), 7.822 (s, 1H), 7.527 (s, 1H), 6.985 (s, 1H), 3.927 (s, 3H), 3.861 (s, 3H), 3.766(s, 3H), 3.595 (s, 3H), 1.744 (s, 3H)		

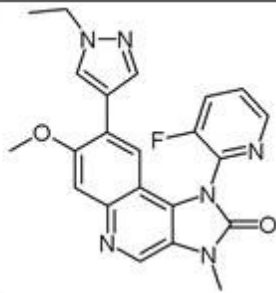
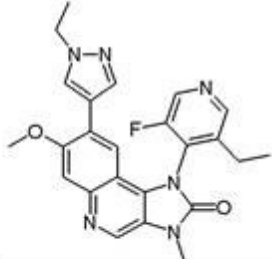
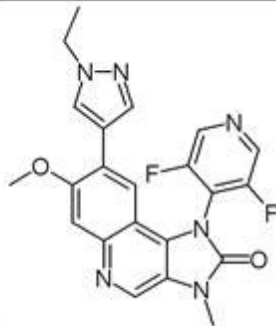
5		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 404 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.80 (s,1H), 8.13 (s,1H), 8.00 (s,1H), 7.41(m,3H), 3.97 (m,6H), 3.87 (d,3H), 3.54 (s,3H), 1.94 (s,3H)		
6		1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 410 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 12.95 (br,1H), 8.86 (d,2H), 8.51 (m,1H), 7.71 (s,2H), 7.52 (s,1H), 6.96 (s,1H), 3.99 (s,3H), 3.29 (s,3H)		
7		1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 391 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz,DMSO,ppm): 13.007 (s,1H), 8.907 (s,1H), 8.727 (s,1H), 8.305-8.241 (m,1H), 7.981-7.939 (m,2H), 7.526 (s,1H), 7.321 (s,1H), 6.934 (s,1H), 3.997 (s,3H), 3.597 (s,3H)		
8		1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 405 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 13.035 (s,1H), 8.930 (s,1H), 8.901 (s,1H), 8.805 (s,1H), 7.920 (s,1H), 7.544 (s,1H), 7.271 (s,1H), 7.030 (s,1H), 3.999 (s,3H), 3.615 (s,3H), 2.220 (s,3H)		

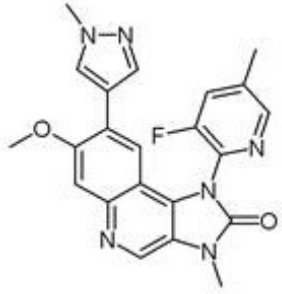
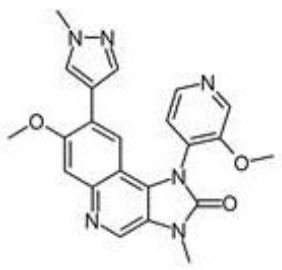
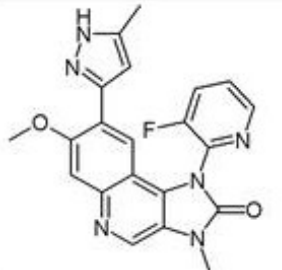
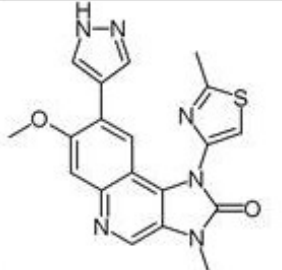
9		1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 391 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 13.023 (s,1H), 9.075 (s,1H), 8.908 (s,1H), 8.838-8.825 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.997-7.940 (m,2H), 7.537 (s,1H), 7.337 (s,1H), 7.195 (s,1H), 4.000 (s,3H), 3.589 (s,3H)		
10		1,8-双-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 418 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 8.82 (s,1H), 8.08 (s,1H), 7.86 (s,1H), 7.48 (s,1H), 7.35 (s,1H), 3.92 (d,3H), 3.87 (s,3H), 3.78 (s,3H), 3.54 (s,3H), 1.90 (d,6H)		
11		1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 437 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 8.829 (s,1H), 8.605-8.599 (d, J=2.4Hz,1H), 8.133-8.085 (m,1H), 7.700 (s,1H), 7.499 (s,1H), 6.874 (s,1H), 3.985 (s,3H), 3.852 (s,3H), 3.680 (s,3H), 1.948 (s,3H)		
12		1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 433 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.935 (s,2H), 8.853 (s,1H), 7.986 (s,1H), 7.545 (s,1H), 7.062 (s,1H), 6.960 (s,1H), 3.994 (s,3H), 3.844 (s,3H), 3.618 (s,3H), 2.672-2.600 (m,2H),1.069-1.002 (m,3H)		

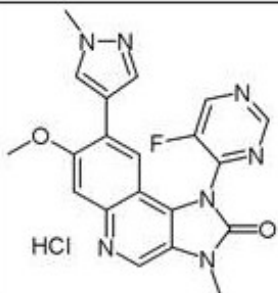
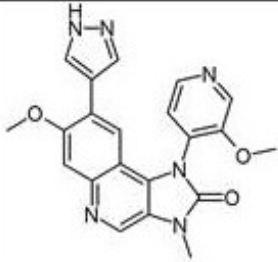
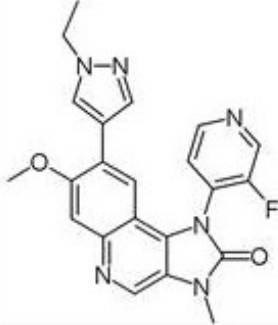
13		8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 449 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.896 (s,1H), 8.789 (s,1H), 8.744 (s,1H), 8.024 (s,1H), 7.527 (s,1H), 7.206 (s,1H), 7.158 (s,1H), 4.175-4.120 (m,2H), 4.002 (s,3H), 3.877 (s,3H), 3.333 (s,3H), 1.390-1.354 (m,3H)		
14		1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 405 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.908 (s,1H), 8.719-8.708 (m,1H), 8.295-8.271 (m,1H), 7.977-7.930 (m,2H), 7.525 (s,1H), 7.195-7.194 (s,1H), 6.896 (s,1H), 4.033 (s,3H), 3.994 (s,3H), 3.595 (s,3H)		
15		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 435 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.896 (s,1H), 8.780 (s,1H), 8.739 (s,1H), 8.007 (s,1H), 7.528 (s,1H), 7.176-7.149 (m,2H), 3.998 (s,3H), 3.870 (s,6H), 3.596 (s,3H)		
16		8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001

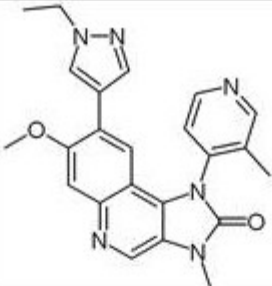
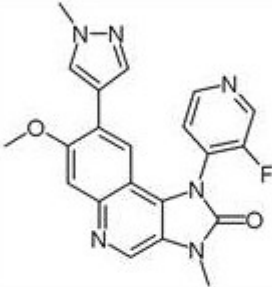
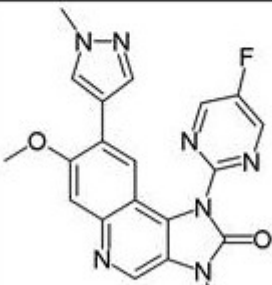
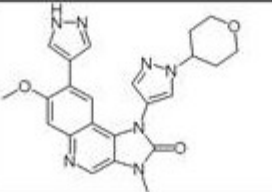
		MS: 419 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.93 (s, 1H), 8.63-8.62 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)		
17			7-甲氧基-3-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
		MS: 375 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz,DMSO,ppm): 13.009 (s,1H), 8.802 (s,1H), 8.239 (s,1H), 7.818 (s,1H), 7.729 (s,2H), 7.476 (m,2H), 4.034 (s,3H), 3.987 (s,3H), 3.532 (s,3H)		
18			1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
		MS: 419 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.930 (s,1H), 8.895 (s,1H), 8.800 (s,1H), 7.981 (s,1H), 7.544 (s,1H), 7.109 (s,1H), 6.999 (s,1H), 3.996 (s,3H), 3.844 (s,3H), 3.613 (s,3H), 2.215 (s,3H)		
19			7-甲氧基-3-甲基-1-(3-甲基吡啶-4-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
		MS: 387 (M+H ⁺)	1H NMR (400Hz, DMSO, ppm): 2.141 (s, 3H), 3.596 (s, 3H), 3.991 (s, 3H), 6.970 (s, 1H), 7.202 (s, 1H), 7.517 (s, 1H), 7.682-7.695 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.883 (s, 1H), 8.777-8.789 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.900 (s, 2H), 13.016 (s, 1H)		
20			1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001

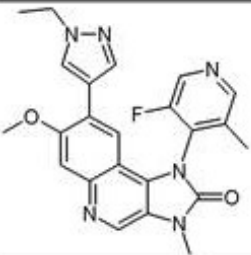
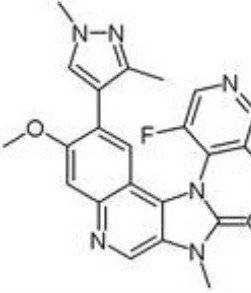
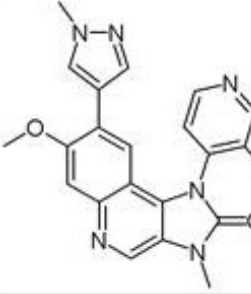
	MS: 405 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, MeOD, ppm): 8.747 (s, 1H), 8.514 (s, 1H), 7.941-7.914 (d, J=10.8, 2H), 7.422 (s, 2H), 6.947 (s, 1H), 4.019 (s, 3H), 3.654 (s, 3H), 2.618 (s, 3H)		
21		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 418 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 8.81 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78-7.38 (m, 3H), 4.16 (m, 2H), 3.99 (d, 6H), 3.55 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.40 (m, 3H)		
22		1-(3,5-二氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 423 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 9.050 (s, 2H), 8.499 (s, 1H), 8.030 (s, 1H), 7.562 (s, 1H), 7.312-7.254 (d, J=23.2, 2H), 4.010 (s, 3H), 3.854 (s, 3H), 3.611 (s, 3H).		
23		7-甲氧基-3-甲基-1,8-双-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
	MS: 390 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz, DMSO, ppm): 8.798 (s, 1H), 8.241 (s, 1H), 8.005 (s, 1H), 7.811 (s, 1H), 7.471-7.462 (d, J=2.7Hz, 2H), 7.348 (s, 1H), 4.037 (s, 3H), 3.984 (s, 3H), 3.874 (s, 3H), 3.525 (s, 3H)		

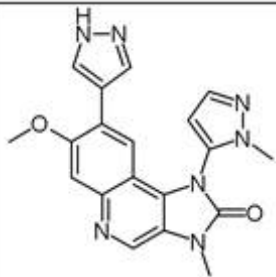
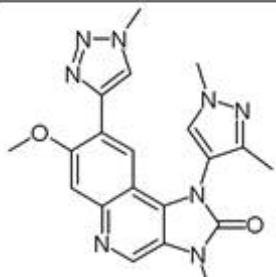
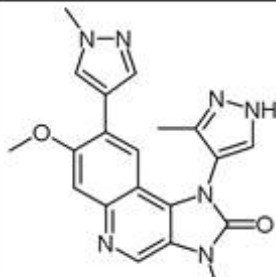
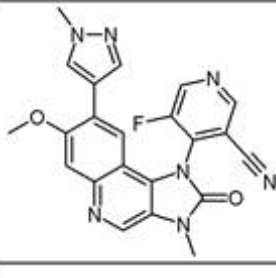
24		8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 419 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.907 (s,1H), 8.732-8.721 (m,1H), 8.300-8.252 (m,1H), 7.997-7.936 (m,2H), 7.524 (s,1H), 7.226 (s,1H), 6.907 (s,1H), 4.165-4.0125 (m,2H), 3.998 (s,3H), 3.596 (s,3H), 1.387-1.350 (m,3H)		
25		1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 447 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.934 (s,2H), 8.860 (s,1H), 8.001 (s,1H), 7.544 (s,1H), 7.098 (s,1H), 6.973 (s,1H), 4.165-4.111 (m,2H), 3.999 (s,3H), 3.619 (s,3H), 2.678-2.605 (m,2H), 1.384-1.348 (m,3H), 1.045-1.007 (m,3H)		
26		1-(3,5-二氟吡啶-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 437 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz,DMSO,ppm): 9.162 (s,1H), 9.078 (s,2H), 8.101 (s,1H), 7.618 (s,1H), 7.380 (s,2H), 4.192-4.120 (m,2H), 4.062 (s,3H), 3.631 (s,3H), 1.398-1.351 (m,3H).		

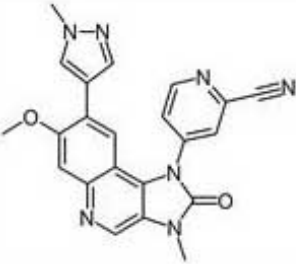
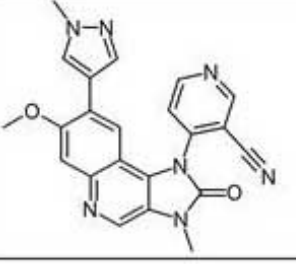
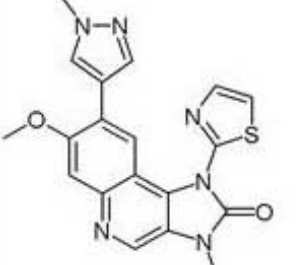
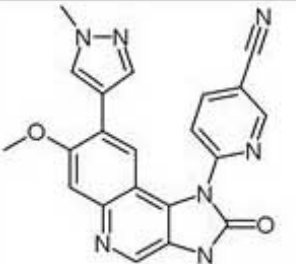
27		1-(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 419 (M+H ⁺)	¹ H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.896 (s,1H), 8.577 (s,1H), 8.144-8.118 (d, J=10.4,1H), 7.948 (s,1H), 7.517 (s,1H), 7.218 (s,1H), 6.857 (s,1H), 3.992 (s,3H), 3.852 (s,3H), 3.588 (s,3H), 2.672 (s,3H)		
28		7-甲氧基-1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
	MS: 417 (M+H ⁺)	¹ H NMR (300MHz,DMSO,ppm): 8.855 (m,2H), 8.581 (s,1H), 7.973 (s,1H), 7.758 (s,1H), 7.492 (s,1H), 7.093 (s,2H), 4.021 (s,3H), 3.843 (m,3H), 3.570 (s,3H), 3.319 (s,3H)		
29		1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
	MS: 405 (M+H ⁺)	¹ H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.936 (s,1H), 8.628 (s,1H), 8.263-8.239 (m,1H), 7.891-7.841 (m,2H), 7.541 (s,1H), 7.376 (s,1H), 6.319 (s,1H), 5.980 (s,1H), 4.016 (s,3H), 3.595 (s,3H), 2.220 (s,3H)		
30		7-甲氧基-3-甲基-1-(2-甲基噻唑-4-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01

	MS: 393 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 12.96 (br,1H), 8.84 (s,1H), 8.00 (s,1H), 7.73 (s,2H), 7.48 (s,1H), 7.15 (s,1H), 3.99 (s,3H), 3.55 (s,3H), 2.79 (s,3H)		
31	 HCl	1-(5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮盐酸盐	+++	< 0.01
	MS: 406 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 9.43-9.31 (m,3H), 8.14 (s,1H), 7.75 (s,1H), 7.56 (d,2H), 4.08 (s,3H), 3.88 (s,3H), 3.62 (s,3H)		
32		7-甲氧基-1-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
	MS: 403 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz,DMSO,ppm): 13.016 (s,1H), 8.856 (s,2H), 8.584 (s,1H), 7.908 (s,1H), 7.766 (s,1H), 7.492 (s,1H), 7.255 (s,1H), 7.119 (s,1H), 3.986 (s,3H), 3.801 (s,3H), 3.571 (s,3H)		
33		8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 419 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 9.076 (s,1H), 8.908 (s,1H), 8.842-8.829 (d, J=5.2Hz,1H), 8.009 (s,1H), 7.997-7.969 (m,1H), 7.535 (s,1H), 7.217 (s,1H), 7.175 (s,1H), 4.166-4.112 (m,2H), 4.000 (s,3H), 3.587 (s,3H), 1.383-1.347 (m,3H)		

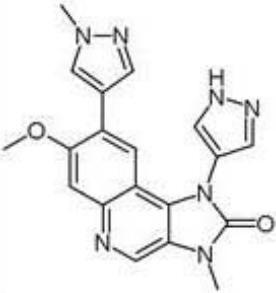
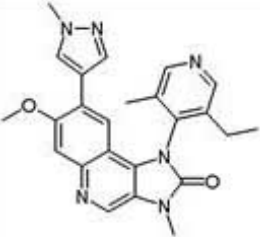
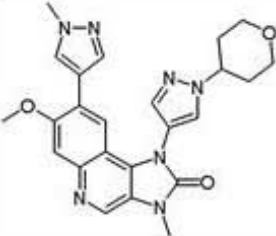
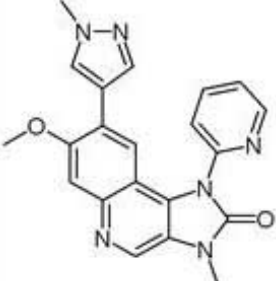
34		8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1-(3-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
	MS: 415 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 1.349-1.386 (t, J=7.4Hz, 3H), 2.139 (s, 3H), 3.597 (s, 3H), 3.994 (s, 3H), 4.1-4.2 (m, 2H), 6.949 (s, 1H), 7.066 (s, 1H), 7.517 (s, 1H), 7.682-7.695 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.968 (s, 1H), 8.780-8.793 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.900 (s, 2H)		
35		1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
	MS: 405 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 9.073-9.070 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.901 (s, 1H), 8.838-8.825 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.993-7.964 (m, 2H), 7.532 (s, 1H), 7.185 (s, 1H), 7.164 (s, 1H), 3.995 (s, 3H), 3.847 (s, 3H), 3.583 (s, 3H)		
36		1-(5-氟嘧啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
	MS: 406 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 9.33 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.57 (s, 3H)		
37		7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-1-[1-(四氢吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01

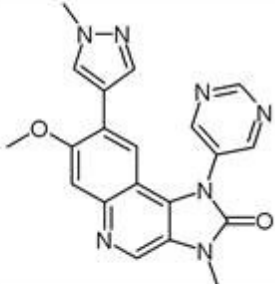
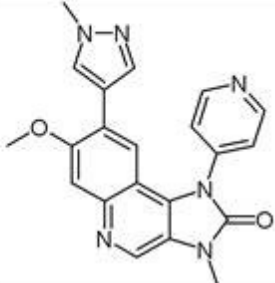
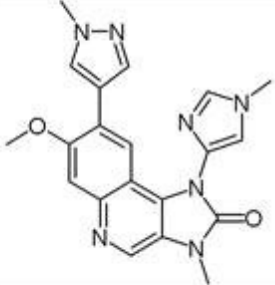
	MS: 446 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 12.98 (br,1H), 8.79 (s,1H), 8.35 (s,1H), 7.84 (s,1H), 7.69 (s,2H), 7.44 (d,2H), 4.58 (m,1H), 4.00 (m,5H), 3.52 (m,5H), 2.07 (m,4H)		
38		8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 433 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.929 (s,1H), 8.904 (s,1H), 8.806 (s,1H), 7.993 (s,1H), 7.543 (s,1H), 7.144 (s,1H), 7.010 (s,1H), 4.165-4.111 (m,2H), 4.000 (s,3H), 3.614 (s,3H), 2.218 (s,3H), 1.384-1.348 (m,3H)		
39		8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 433 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.948 (s,1H), 8.833 (s,1H), 8.732 (s,1H), 7.824 (s,1H), 7.545 (s,1H), 6.874 (s,1H), 3.929 (s,3H), 3.759 (s,3H), 3.611 (s,3H), 2.189 (s,3H), 1.702 (s,3H)		
40		7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-甲基吡啶-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 401 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 2.128 (s, 3H), 3.589 (s, 3H), 3.833 (s, 3H), 3.982 (s, 3H), 6.933 (s, 1H), 7.018 (s, 1H), 7.511 (s, 1H), 7.665-7.678 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.953 (s, 1H), 8.764-8.777 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.886-8.893 (d, J=2.8Hz, 2H).		

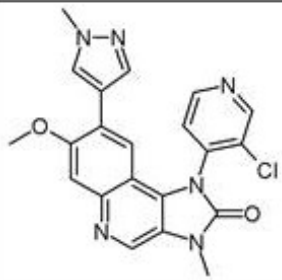
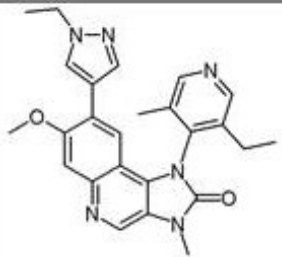
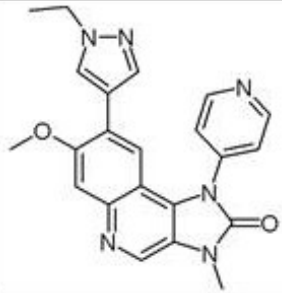
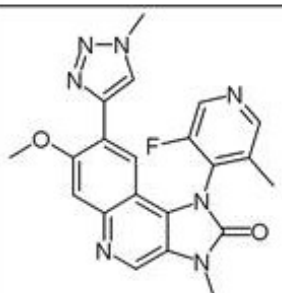
41		7-甲氧基-3-甲基-1-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-8-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并-[4,5-c] 喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 376 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.77 (s,1H), 7.85 (s,1H), 7.73 (s,2H), 7.50 (s,1H), 6.92 (s,1H), 6.71 (s,1H), 6.04 (s,1H), 3.99 (s,3H), 3.73 (s,3H), 3.62 (s,3H)		
42		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]-喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 405 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.85 (s,1H), 8.40 (s,1H), 8.28 (s,1H), 8.08 (s,1H), 7.52 (s,1H), 4.07 (s,3H), 4.01 (s,3H), 3.91 (s,3H), 3.54 (s,3H), 1.93 (s,3H)		
43		7-甲氧基-3-甲基-1-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 390 (M+H ⁺)	1H NMR 1H NMR (400 MHz, DMSO): 13.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.98 (d, J = 25.3 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).		
44		5-氟-4-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]烟碱腈	++	< 0.01
	MS: 430 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 9.399 (s,1H), 9.346 (s,1H), 8.968 (s,1H), 8.036 (s,1H), 7.578 (s,1H), 7.404 (s,1H), 7.215 (s,1H), 4.020 (s,3H), 3.851 (s,3H), 3.636 (s,3H)		

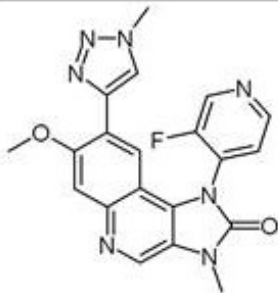
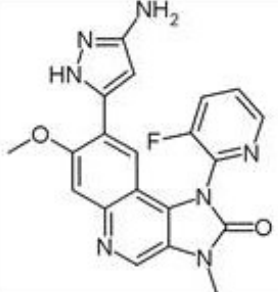
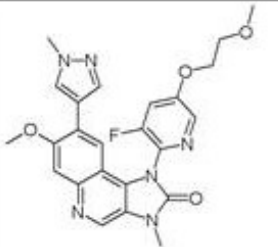
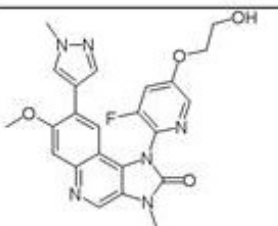
45		4-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]吡啶-2-甲腈	++	< 0.05
	MS: 412 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 9.099 (s,1H), 8.913 (s,1H), 8.497 (s,1H), 8.106 (s,1H), 8.097 (s,1H), 7.549 (s,1H), 7.332 (s,1H), 7.269 (s,1H), 4.007 (s,3H), 3.857 (s,3H), 3.574 (s,3H)		
46		4-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]烟碱腈	++	< 0.05
	MS: 412 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,CDCl3,ppm): 9.219 (s,1H), 9.122 (s,1H), 8.718 (s,1H), 7.767 (s,1H), 7.689 (s,2H), 7.300 (s,1H), 7.140 (s,1H), 4.071 (s,3H), 3.924 (s,3H), 3.686 (s,3H)		
47		7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-噻唑-2-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]-喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 393 (M+H ⁺)	1H NMR (400HMz,DMSO,ppm): 8.82 (s,1H), 8.04 (s,2H), 7.98 (s,1H), 7.60 (s,1H), 7.40 (d,2H), 3.94 (s,3H), 3.81 (s,3H), 3.50 (s,3H)		
48		6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]烟碱腈	++	< 0.01
	MS: 412 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz,DMSO,ppm): 9.308 (s,1H), 8.909 (s,1H), 8.744 (m,1H), 8.090 (m,1H), 8.009 (s,1H), 7.524 (s,1H), 7.402 (s,1H), 7.242 (s,1H), 4.003 (s,3H), 3.865 (s,3H), 3.576 (s,3H)		

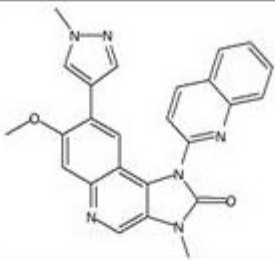
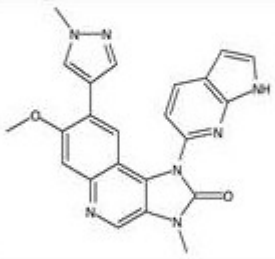
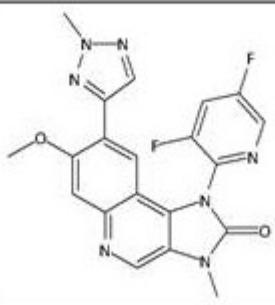
49		7-甲氧基-3-甲基-1-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 390 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz, MeOD, ppm): 8.79 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)		
50		1-(5-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 405 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 8.916 (m, 2H), 8.240 (m, 1H), 7.963 (m, 2H), 7.515 (s, 1H), 7.258 (m, 1H), 6.993 (s, 1H), 4.174 (s, 3H), 3.854 (s, 3H), 3.523 (s, 3H)		
51		1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 406 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 8.964 (s, 1H), 8.643 (s, 1H), 8.424 (s, 1H), 8.287-8.239 (m, 1H), 7.939-7.907 (m, 1H), 7.769 (s, 1H), 7.593 (s, 1H), 4.057 (s, 6H), 3.606 (s, 3H)		
52		7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01

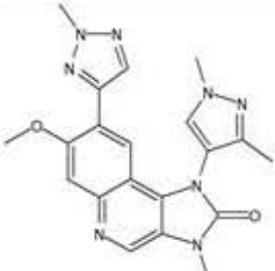
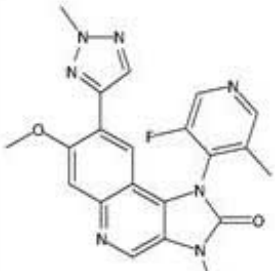
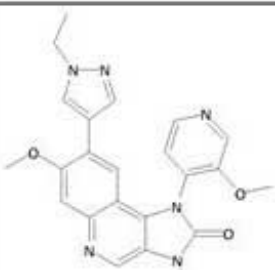
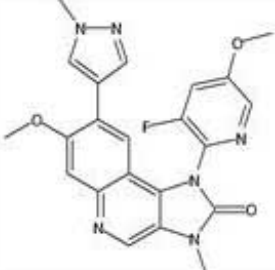
	MS: 388 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz,DMSO): 3.57 (s,3H), 3.85 (s,3H), 3.99 (s,3H), 6.83 (s,1H), 7.26 (s,1H), 7.51 (s,1H), 7.93 (t, J=4.8,1H), 7.98 (s,1H), 8.89 (s,1H), 9.23 (d, J=4.8,2H).		
53		7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 376 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO): 8.80 (s,1H), 8.03 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 7.46 (s,1H), 7.39 (s,1H), 7.29 (s,1H), 3.97 (s,3H), 3.85 (s,3H), 3.53 (s,3H).		
54		1-(3-乙基-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 429 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.918 (s,1H), 8.751 (s,1H), 8.714 (s,1H), 7.952 (s,1H), 7.514 (s,1H), 6.963 (s,1H), 6.831 (s,1H), 3.982 (s,3H), 3.833 (s,3H), 3.681 (s,3H), 2.469-2.329 (m,3H), 1.977 (s,3H), 0.966-0.928 (m,3H)		
55		7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-[1-(四氢吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 460 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz,DMSO,ppm): 8.80 (s,1H), 8.35 (s,1H), 7.96 (s,1H), 7.83 (s,1H), 7.40 (m,3H), 4.60 (m,1H), 3.97 (m,5H), 3.84 (s,3H), 3.53 (m,5H), 2.07 (m,4H)		
56		7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-吡啶-2-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01

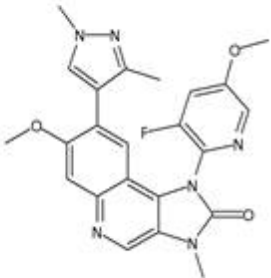
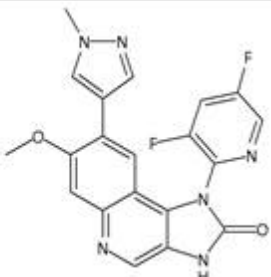
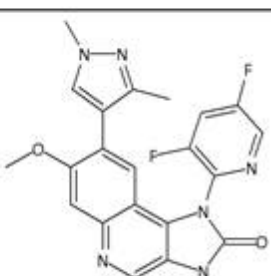
		1H NMR (DMSO, 400MHz, ppm): 8.874 (s,1H), 8.816-8.832 (m,1H), 8.2-8.3 (t,1H), 7.964 (s,1H), 7.822-7.842 (d, J=8.0Hz,1H), 7.758-7.789 (m,1H), 7.494 (s,1H), 7.160 (s,1H), 6.984 (s,1H), 3.986 (s,3H), 3.842 (s,3H), 3.575 (s,3H)		
57		7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-嘧啶-5-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]-喹啉-2-酮	++	< 0.05
	MS: 388 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 9.512 (s,1H), 9.241 (s,2H), 8.906 (s,1H), 7.991 (s,1H), 7.541 (s,1H), 7.247 (s,1H), 7.134 (s,1H), 4.035-4.004 (s,3H), 3.884-3.857 (s,3H), 3.590 (s,3H)		
58		7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-吡啶-4-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]-喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 387 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHZ,DMSO): 3.57 (s,3H), 3.84 (s,3H), 3.99 (s,3H), 7.11 (s,1H), 7.20 (s,1H), 7.50 (s,1H),7.75 (d, J=6.0Hz,2H), 8.00 (s,1H), 8.90 (s,1H), 8.99 (d, J=6.0Hz,2H)		
59		7-甲氧基-3-甲基-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮	+	< 0.01
	MS: 390 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO,ppm): 8.79 (s,1H), 7.96 (1d,2H), 7.58 (s,1H), 7.45 (s,1H), 7.39 (d,2H), 4.00 (s,3H), 3.88 (m,6H), 3.53 (s,3H)		

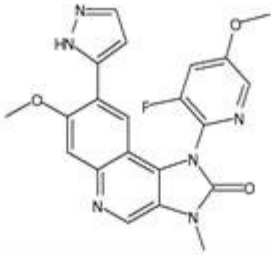
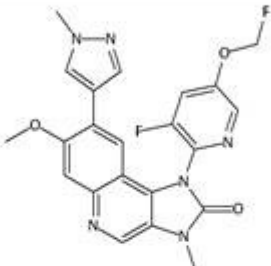
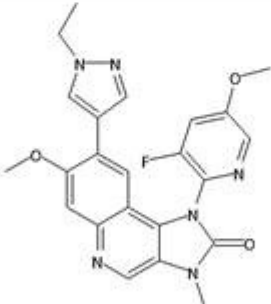
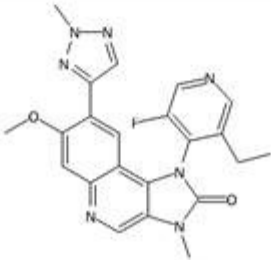
60		1-(3-氯吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并-[4,5-c] 喹啉-2-酮	+	< 0.01
	MS: 421 (M+H ⁺)	1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 9.43 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)		
61		1-(3-乙基-5-甲基吡啶-4-基)-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮	+	< 0.01
	MS: 443 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 8.918 (s, 1H), 8.760 (s, 1H), 8.723 (s, 1H), 7.963 (s, 1H), 7.516 (s, 1H), 7.009 (s, 1H), 6.847 (s, 1H), 4.156-4.102 (m, 2H), 3.989 (s, 3H), 3.622 (s, 3H), 2.514-2.458 (m, 2H), 2.004 (s, 3H), 1.382-1.345 (m, 3H), 0.973-0.936 (m, 3H)		
62		8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1-吡啶-4-基-1,3-二氢咪唑并-[4,5-c]喹啉-2-酮	+	< 0.01
	MS: 401 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO, ppm): 1.35 (t, J=7.6Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.12 (q, J=7.6, 2H), 7.17 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.74 (d, J=6Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.95 (br, 2H)		
63		1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮	++	< 0.01

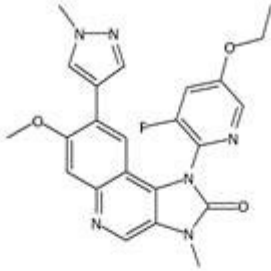
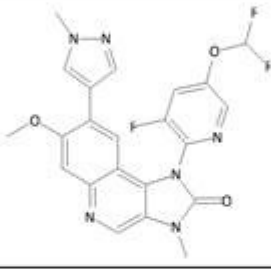
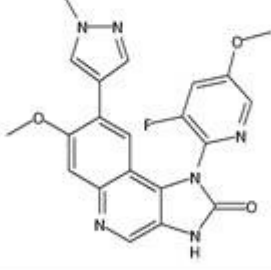
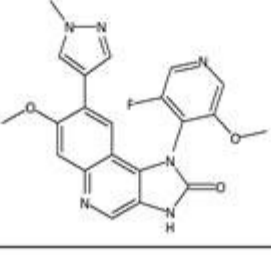
	MS: 420 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.10 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)		
64		1-(3-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 406 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.01 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.78-8.77 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.05 (s, 6H), 3.58 (s, 3H)		
65		8-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-1-(3-氟-2-吡啶基)-7-甲氧基-3-甲基-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 406 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO) ppm = 11.3 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).		
66		1-[3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 479 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO) ppm = 8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.43 (d, J = 4, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.37 (s, 3H)		
67		1-[3-氟-5-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001

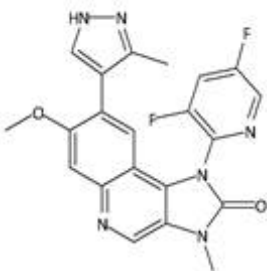
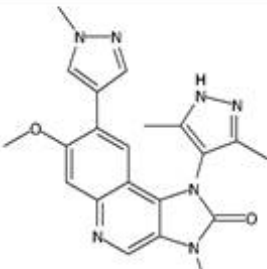
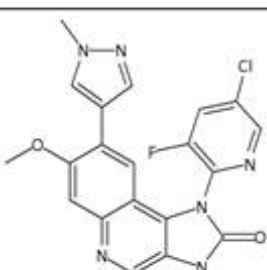
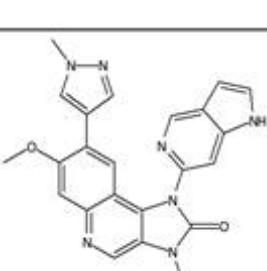
	MS: 465 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO) ppm = 8.89 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85-3.82 (m, 5H), 3.58 (s, 3H)		
68		7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-喹啉-2-基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]-喹啉-2-酮	+	< 0.01
	MS. 437 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.905 (s, 1H), 8.801-8.780 (m, 1H), 8.254-8.235 (m, 1H), 8.0-8.032 (m, 1H), 7.949-7.928 (s, 2H), 7.850-7.829 (m, 1H), 7.829 (s, 1H), 7.700 (s, 1H), 7.113 (s, 1H), 6.674 (s, 1H), 3.965 (s, 3H), 3.671 (s, 3H), 3.596 (s, 3H)		
69		7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1H-吡唑并[2,3-b]吡啶-6-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS. 426 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.85 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 6.75-6.67 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (s, 3H)		
101		1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.05
	MS: 424 (M+H ⁺)	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.61 (s, 3H)		

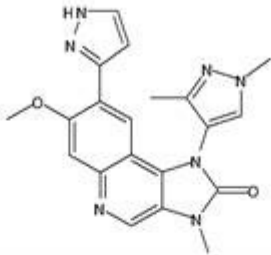
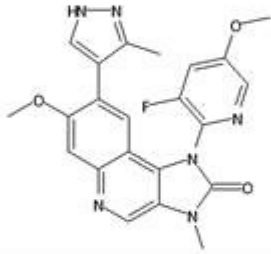
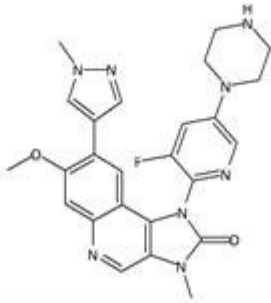
102		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]-喹啉-2-酮	+++	< 0.05
	MS: 405 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.88 (s, 1H), 8.14-8.11 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.03-3.99 (d, 6H), 3.56 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)		
103		1-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.05
	MS: 420 (M+H ⁺)	1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.04 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.40 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)		
104		8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-1-(3-甲氧基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基)-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 431 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz,DMSO) ppm = 8.85 -8.84 (d, J=4.5, 2H), 8.58-8.57 (d,J=4.8, 1H), 7.98 (s,1H), 7.76-7.74 (d, J=5.1, 1H), 7.49 (s,1H), 7.12-7.10 (d, J=6.6, 2H), 4.17 (m,2H), 3.98 (s,3H), 3.57 (s,3H), 3.36 (s,3H), 1.39 (m,3H)		
105		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001

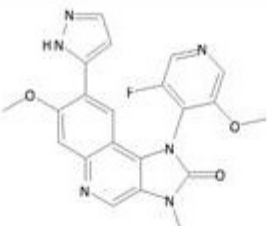
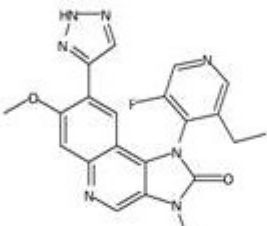
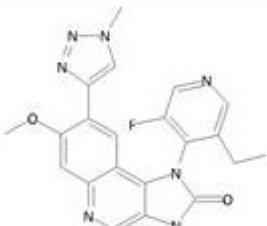
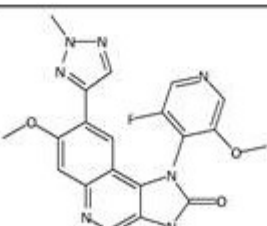
	MS: 435 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 8.89 (s,1H), 8.45 (s,1H), 7.98 (m,2H), 7.51 (s,1H), 7.25 (s,1H), 6.88 (s,1H), 4.04 (s,3H), 3.99 (s,3H), 3.85 (s,3H), 3.58 (s,3H)		
106		8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 449 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 8.89 (s,1H), 8.35 (s,1H), 7.94 (s,1H), 7.78 (s,1H), 7.50 (s,1H), 6.78 (s,1H), 3.98 (m,3H), 3.90 (s,3H), 3.75 (s,3H), 3.63 (s,3H), 1.78 (s,3H)		
107		1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 409 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 11.81 (s,1H), 8.84 (d, J= 2.6Hz, 1H), 8.68 (s,1H), 8.00 (s,1H), 7.49 (s,1H), 7.33 (d, J= 0.8Hz, 1H), 6.93 (s,1H), 3.99 (s,3H), 3.85 (s,3H).		
108		1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 423 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 11.84 (s,1H), 8.77 (d, J= 2.5Hz, 1H), 8.70 (s,1H), 8.48 (m,1H), 7.79 (s,1H), 7.50 (s,1H), 6.76 (s,1H), 3.91 (s,3H), 3.77 (s,3H), 1.82 (s,3H).		

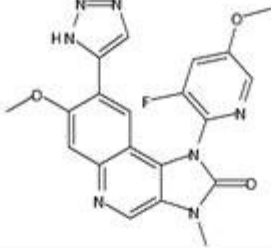
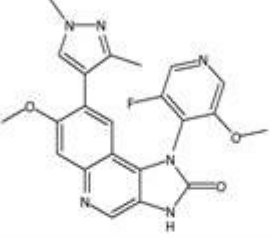
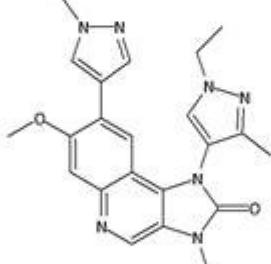
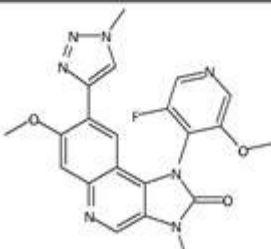
109		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2H-吡啶-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
	MS: 421 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 8.91 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).		
110		1-(3-氟-5-氟甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 453 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 8.90 (s, 1H), 8.65-8.62 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.23-6.20 (m, 1H), 6.10-6.01 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)		
111		8-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 449 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 8.87 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.36 (m, 3H)		
112		1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01

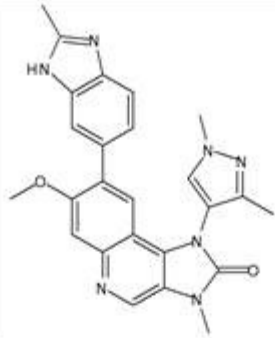
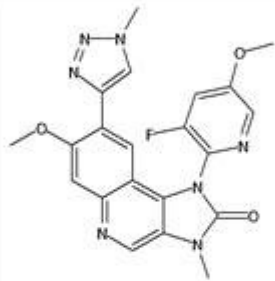
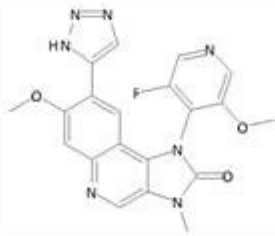
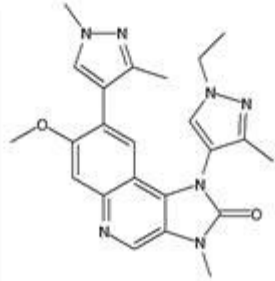
	MS: 434 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 9.00 (s,1H), 8.88 (s,1H), 8.82 (s,1H), 8.08 (s,1H), 7.64-7.06 (d, J=16, 2H), 4.08 (s,3H), 4.03 (s,3H), 3.62 (s,3H), 2.57-2.55 (m,2H), 1.03-1.00 (m,3H)		
113		1-(5-乙氧基-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 449 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 8.87 (s,1H), 8.43 (s,1H), 7.94 (m,2H), 7.50 (s,1H), 7.24 (s,1H), 6.87 (s,1H), 4.32 (m,2H), 3.98 (s,3H), 3.84 (s,3H), 3.57 (s,3H), 1.44 (m,3H)		
114		1-(5-二氟甲氧基-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 471 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 8.92 (s,1H), 8.71 (s,1H), 8.35 (m,1H), 7.96 (s,1H), 7.78 (s,2H), 7.34 (s,1H), 6.94 (s,1H), 4.00 (s,3H), 3.84 (s,3H), 3.32 (s,3H)		
115		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 421 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 11.71 (s,1H), 8.65 (s,1H), 8.46 (s,1H), 7.98 (m,2H), 7.47 (s,1H), 7.24 (s,1H), 6.87 (s,1H), 4.04 (s,3H), 3.98 (s,3H), 3.85 (s,3H)		
116		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+	< 0.01

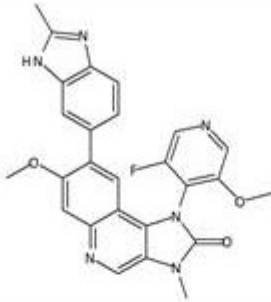
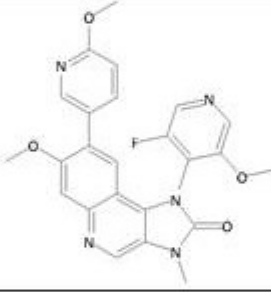
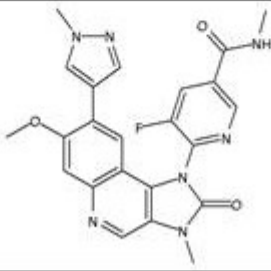
	MS: 421 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.77 (s, 1H), 8.72 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (d, J = 8.0 Hz, 6H).		
117		1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 423 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz, DMSO) ppm = 12.34-12.31 (s, 1H), 8.64-8.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67-8.59 (m, 1H), 7.52-7.44 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.91-3.82 (s, 3H), 3.57-3.49 (s, 3H), 2.02-1.87 (m, 3H)		
118		1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 404 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO) ppm = 12.9 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, J=0.8Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.98 (s, 6H).		
119		1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 440 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO) ppm = 8.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)		
120		7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1H-吡唑-6-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001

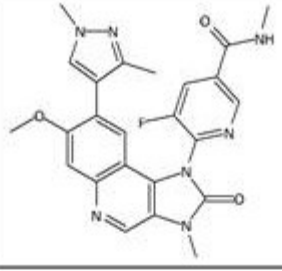
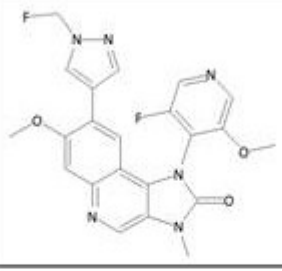
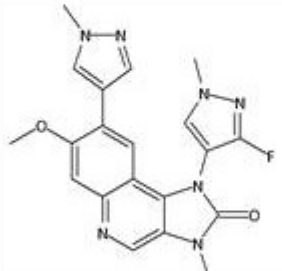
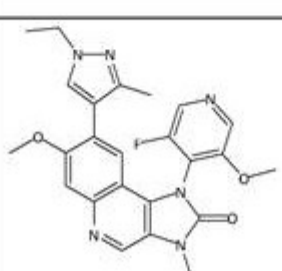
		MS: 426 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO) ppm = 11.97 (s,1H), 9.00 (s,1H), 8.84 (s,1H), 7.78 (s,2H), 7.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.44 (s,1H), 6.84 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.80 (d,1H), 6.73 (s,1H), 3.95 (s,3H), 3.74 (s,3H), 3.57 (s,3H)		
121			1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01
		MS: 390 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO) ppm = 12.97 (s,1H), 8.84 (d, J=40, 1H), 8.07-7.72 (m,2H), 7.54-6.72 (m,2H), 6.15 (s,1H), 4.00-3.92 (m,6H), 3.55 (s,3H), 1.95 (s,3H)		
122			1-(3-氟-5-甲氧基吡唑-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
		MS: 435 (M+H ⁺)	1H NMR (300MHz,DMSO) ppm = 8.84 (s, 1H), 8.31-8.30 (s,1H), 7.81-7.77 (d, J=12, 1H), 7.50 (s,2H), 6.76 (s,1H), 3.99 (s,3H), 3.90 (s,3H), 3.56 (s,3H), 1.93 (s,3H)		
123			1-(3-氟-5-哌嗪-1-基-吡唑-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
		MS: 490(M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO) ppm = 8.85 (s,1H), 8.36 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.95 (s,1H), 7.64 (dd, J = 12.7, 2.6Hz, 1H), 7.48 (s,1H), 7.28 (s,1H), 6.89 (s,1H), 3.97 (s,3H), 3.84 (s,3H), 3.56 (s,3H), 3.36 (dd, J = 6.1,3.8Hz, 4H), 2.88 (t, J = 5.0Hz, 4H)		

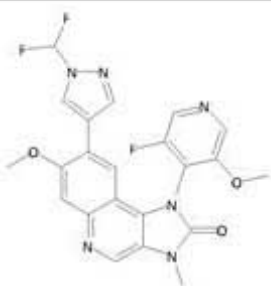
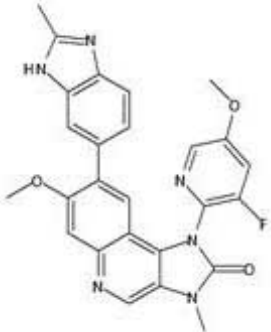
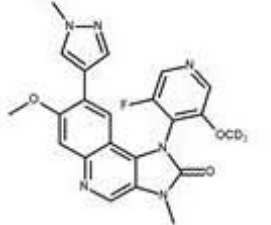
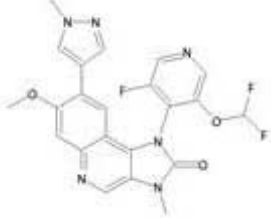
124		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.05
	MS: 421 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 13.0 (d, J = 22.4Hz, 1H), 8.92 (d, J = 16.3Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 15.0, 10.1Hz, 2H), 7.82 (s,1H), 7.70 (t, J = 1.9Hz, 1H), 7.61-7.45 (m,1H), 6.73 (t, J = 2.1Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.6Hz, 3H), 3.84 (d, J = 12.8Hz, 3H), 3.58 (s,3H).		
125		1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 420 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 15.25 (s,1H), 9.00 (s,1H), 8.88 (s,1H), 8.82 (s,1H), 8.26 (s,1H), 7.83 (s,1H), 7.62 (s,1H), 4.05 (s,3H), 3.64 (s,3H), 2.67 - 2.51 (m,2H), 1.03 (m,3H).		
126		1-(3-乙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 434 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 9.00 (s,1H), 8.87 (s,1H), 8.82 (s,1H), 8.44 (s,1H), 7.92 (s,1H), 7.62 (s,1H), 4.06 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 3.64 (s,3H), 2.59 (m,2H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H)		
127		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 436 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.94 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s,1H), 8.08 (s,1H), 7.81 (s,1H), 7.57 (s,1H), 4.11 (s,3H), 4.02 (s,3H), 3.86 (s,3H), 3.59 (s,3H).		

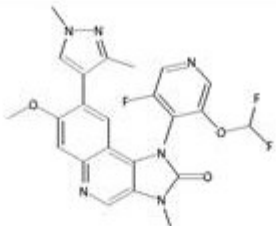
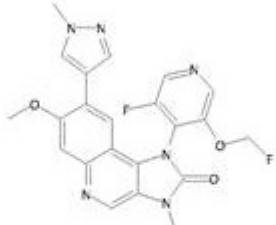
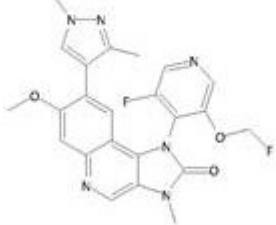
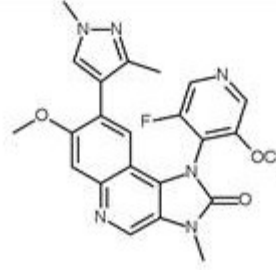
128		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 422 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 15.16 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.02 (s, 6H), 3.58 (s, 3H).		
129		8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+	< 0.001
	MS: 435 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.8 (s, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).		
130		1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 418 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO) ppm = 8.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.50 (m, 3H)		
131		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 436 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.93 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.80 Hz, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).		

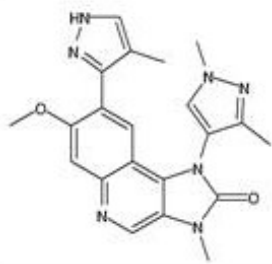
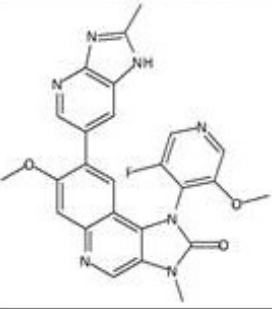
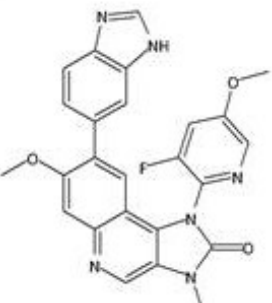
132		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]-喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 455 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 12.24 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 3.94 - 3.77 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).		
133		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 436 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.92 (s, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.04 (d, J = 13.4 Hz, 9H), 3.58 (s, 3H)		
134		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 422 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 15.11 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.70 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.06 (s, 1H).		
135		8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001

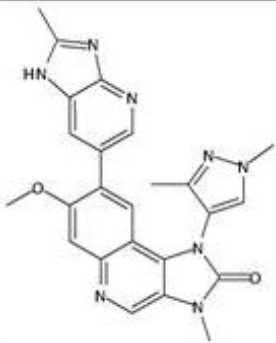
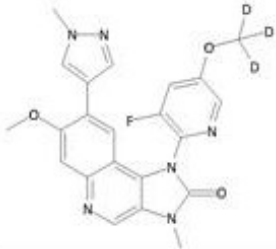
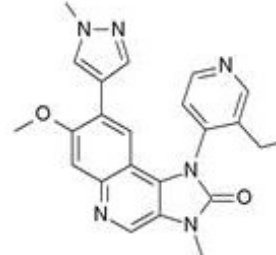
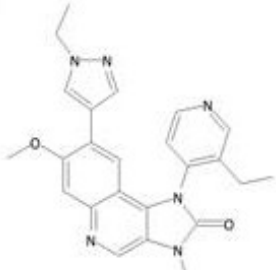
		MS: 432 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 8.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.91 (d, J = 15.3 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H).		
136			1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]-喹啉-2-酮	+++	< 0.001
		MS: 485 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 12.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.28 (m, 2H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 3.89 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 3.59 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).		
137			1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
		MS: 462 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz, DMSO) ppm = 8.95 (s, 1H), 8.65 (d, J = 15.8Hz, 2H), 8.00 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 2.5Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.6Hz, 1H), 3.87 (d, J = 15.0Hz, 9H), 3.59 (s, 3H)		
138			5-氟-6-[7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-N-甲基-烟酰胺	++	< 0.01
		MS: 462 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 9.08 - 8.96 (m, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 9.6, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.5 Hz, 3H)		

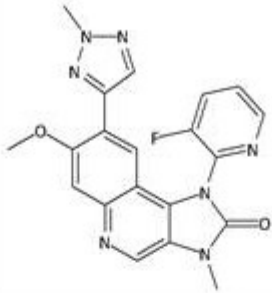
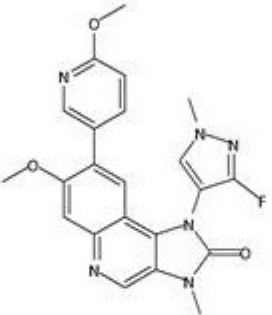
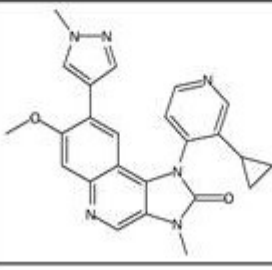
139		6-[8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢咪唑并-[4,5-c]喹啉-1-基]-5-氟-N-甲基-烟酰胺	++	< 0.001
	MS: 476 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 9.02 - 8.93 (m, 3H), 8.52 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H)		
140		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-8-(1-氟甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 453 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.91 (s, 1H), 8.74 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).		
141		1-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 408 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 8.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).		
142		8-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 463 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 8.92 (s, 1H), 8.71 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).		

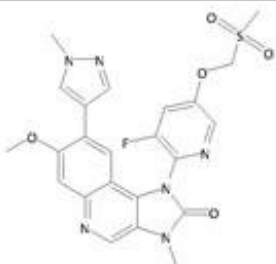
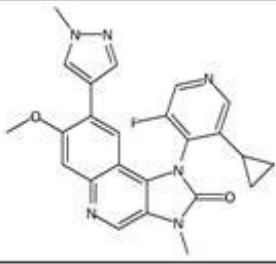
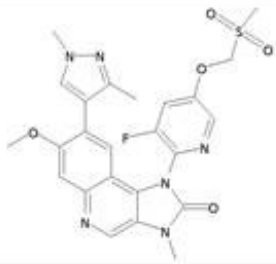
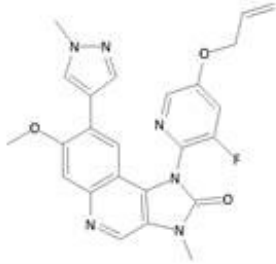
143		8-(1-(2,2-二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 471 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.93 (s, 1H), 8.72 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.83 (t, J = 58.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).		
144		1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]-喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 485 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 12.21 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (d, J = 21.1 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 32.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.93 (d, J = 27.1 Hz, 6H), 3.58 (s, 3H), 2.48 (d, J = 1.9 Hz, 3H).		
145		1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 438 (M+H ⁺)	1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.89 (s, 1H), 8.75 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).		
146		1-(3-二氟甲氧基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]-喹啉-2-酮	+++	< 0.001

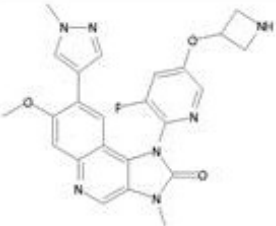
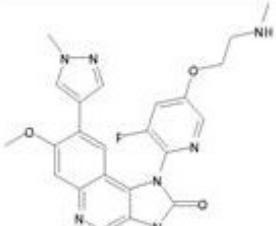
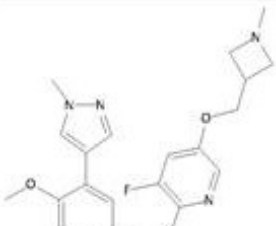
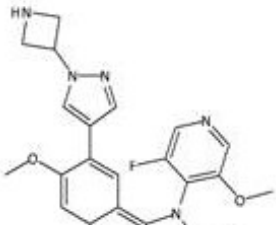
		MS: 471 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.06 (s, 1H), 8.93 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (s, 0H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 0H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)		
147			1-(3-二氟甲氧基-5-氟吡啶-4-基)-8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
		MS: 485 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.03 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 0H), 7.00 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)		
148			1-(3-氟-5-氟甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
		MS: 453 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.04 - 8.79 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 5.95 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).		
149			8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-氟甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
		MS: 467 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.00 - 8.75 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.93 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)		
150			8-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001

	MS: 452 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.92 (s, 1H), 8.70 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).		
151		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.05
	MS: 404 (M+H ⁺)			
152		1-(3-氟-5-甲氧基吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 486 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12.87 - 12.50 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.65 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 23.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (d, J = 20 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.55 (d, J = 14.3 Hz, 3H).		
153		8-(3H-苯并咪唑-5-基)-1-(3-氟-5-甲氧基吡唑-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 471 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12.47 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 3H), 7.19 - 7.00 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).		

154		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+	< 0.001
	MS: 455 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).		
155		1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 438 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 8.89 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)		
156		1-(3-乙基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 415 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.93 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 3H)		
157		8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-乙基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.01

	MS:429 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.88 (s,1H), 8.14-8.11 (s,2H), 8.04 (s,1H), 7.54 (s,1H), 4.19 (s,3H), 4.03-3.99 (d,6H), 3.56 (s,3H), 1.56 (s,3H)		
158		1-(3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.5
	MS: 406 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.96 (s,1H), 8.68 (s,1H), 8.27-8.23 (m,1H), 8.07 (s,1H), 7.96-7.92 (m,1H), 7.57 (s,1H), 7.51 (s,1H), 4.10 (s,3H), 4.02 (s,3H), 3.59 (s,3H)		
159		1-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+	< 0.01
	MS: 435 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.90 (s,1H), 8.19 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s,1H), 7.42 (s,1H), 6.92 - 6.84 (m,1H), 3.89 (d, J = 8.2 Hz, 6H), 3.82 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.55 (s,3H).		
200		1-(3-环丙基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.05
	MS: 427 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 8.87 (s,1H), 8.73 (d, J= 5.1, 1H), 8.61 (s,1H), 7.95 (s,1H), 7.64 (d, J= 5.1Hz, 1H), 7.49 (s,1H), 6.98-6.92 (m,2H), 3.97 (s,3H), 3.82 (s,3H), 3.58 (s,3H), 1.59 (m,1H), 0.91 (m,1H), 0.82-0.73 (m,1H), 0.62-0.49 (m,2H).		

201		1-(3-氟-5-甲基磺酰基甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+++	< 0.001
	MS: 514 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 8.91 (s,1H), 8.66 (s,1H), 8.28 (m,1H), 7.89 (s,1H), 7.53 (s,1H), 7.41 (s,1H), 6.95 (s,1H), 5.70 (s,2H), 4.02 (s,3H), 4.00 (s,3H), 3.59 (s,3H), 3.21 (s,3H)		
202		1-(3-环丙基-5-氟吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 445 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 8.91 (s,1H), 8.83 (s,1H), 8.50 (s,1H), 7.98 (s,1H), 7.52 (s,1H), 7.08-6.99 (m,2H), 3.98 (s,3H), 3.83 (s,3H), 3.60 (s,3H), 1.71-1.61 (m,1H), 1.04-0.95 (m,1H), 0.87 (m,1H), 0.37-0.62 (m,2H).		
203		8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-5-甲基磺酰基甲氧基吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 528 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 8.92 (s,1H), 8.56 (s,1H), 8.22 (m,1H), 7.75 (s,1H), 7.53 (s,1H), 6.83 (s,1H), 5.64 (s,2H), 3.92 (s,3H), 3.76 (s,3H), 3.58 (s,3H), 3.17 (s,3H), 1.826(s,3H)		
204		1-(5-烯丙氧基-3-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 461 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz,DMSO) ppm = 8.87 (s,1H), 8.46 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.01-7.93 (m,2H), 7.50 (s,1H), 7.24 (d, J = 0.8Hz, 1H), 6.87 (s,1H), 6.11 (ddt, J = 17.2, 10.6, 5.3Hz, 1H), 5.51 (dq, J = 17.3, 1.6Hz, 1H), 5.38 (dq, J = 10.5, 1.4Hz, 1H), 4.88		

205		1-[5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-氟吡啶-2-基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.001
	MS: 476 (M+H ⁺)	1H NMR (400MHz,DMSO) ppm = 8.87 (s,1H), 8.40 (s,1H), 7.98 (s,1H), 7.84 (m,1H), 7.50 (s,1H), 7.27 (s,1H), 6.89 (s,1H), 5.28 (m,1H), 3.98 (s,3H), 3.85 (s,2H), 3.84 (s,3H), 3.62 (s,2H), 3.57 (s,3H)		
206		1-[3-氟-5-(2-甲基氨基-乙氧基)-吡啶-2-基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	< 0.01
	MS: 478 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.87 (s,1H), 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 7.50 (s,1H), 7.26 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.89 (s,1H), 4.36 - 4.27 (m,2H), 3.97 (s,3H), 3.84 (s,3H), 3.57 (s,3H), 2.97 - 2.89 (m,2H), 2.37 (s,3H).		
207		1-[3-氟-5-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-吡啶-2-基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	++	<0.01
	MS: 505 (M+H ⁺)	1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm = 8.87 (s,1H), 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.50 (s,1H), 7.25 (s,1H), 6.86 (s,1H), 4.42 - 4.35 (m,2H), 3.97 (s,3H), 3.84 (s,3H), 3.57 (s,3H), 3.35 (s,2H), 3.02 (t, J = 6.20 Hz, 2H), 2.84 (m,1H), 2.22 (s,3H).		
208		8-[1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮	+	< 0.01

	MS: 476 (M+H ⁺)	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.90 (s,1H), 8.78 (s,1H), 8.74 (s,1H), 8.11 (s,1H), 7.53 (s,1H), 7.28 (s,1H), 7.17 (s,1H), 5.21 (m,1H), 4.00 (s,3H), 3.96 - 3.84 (m,5H), 3.71 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.59 (s,3H)
--	-----------------------------	--

+++ : 0.2 μM或更小

++ : > 0.2 μM-1 μM

+: > 1 μM-2 μM

根据本发明的化合物不仅具有非常好的ATM激酶抑制,它们还对其它激酶(例如mTOR、PIK3α、PI3Kβ、PI3Kδ和PI3K γ)非常具有选择性,这参考下表3中显示的实验数据得到证实:

表3

实施 例	IC ₅₀ (ATM) [μM]	IC ₅₀ (PI3Kα) [μM]	IC ₅₀ (PI3Kβ) [μM]	IC ₅₀ (PI3Kδ) [μM]	IC ₅₀ (PI3Kγ) [μM]	IC ₅₀ (mTOR) [μM]
1	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
2	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 5
3	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 5
4	< 0.001	> 5	> 30	> 10	> 30	> 30
5	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
6	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
7	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
8	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 5
9	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 10
10	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
11	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
12	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
13	< 0.001	> 5	> 30	> 10	> 30	> 10
14	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
15	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
16	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
17	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 10
18	< 0.001	> 10	> 30	> 30	> 5	> 5
19	< 0.01	> 30		> 30	> 30	> 5
20	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
21	< 0.001	> 20	> 30	> 30	> 300	> 5
22	< 0.001	> 30		> 30	> 30	> 30
23	< 0.01	> 20	> 30	> 30	> 30	> 20

实施 例	IC ₅₀ (ATM) [μM]	IC ₅₀ (PI3Kα) [μM]	IC ₅₀ (PI3Kβ) [μM]	IC ₅₀ (PI3Kδ) [μM]	IC ₅₀ (PI3Kγ) [μM]	IC ₅₀ (mTOR) [μM]
24	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
25	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
26	< 0.001	> 30		> 30	> 30	> 30
27	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
28	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
29	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
30	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
31	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
32	< 0.01	> 30		> 30	> 30	> 10
33	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
34	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
35	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
36	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
37	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 10
38	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
39	< 0.001	> 30		> 30	> 30	> 30
40	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
41	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 10
43	< 0.001	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
44	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
45	< 0.05	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
46	< 0.05	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
47	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
49	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
51	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
53	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
54	< 0.01	> 30		> 30	> 30	> 30
55	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
57	< 0.05	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
58	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
59	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
60	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
61	< 0.01	> 30		> 30		> 30
62	< 0.01	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30

对于其它化合物实施例,已经测定了以下有利的值:

关于mTOR,以下化合物实施例具有至少2000倍的IC₅₀ (ATM) (与IC₅₀ (mTOR) 相比), 其中在一些化合物实施例的情况下比率IC₅₀ (ATM) : IC₅₀ (mTOR) 甚至超过100,000:114、118、120、121、122、125、126、136、138、140、141、145、147、149、157、159、201。

[0160] 关于PI3Kα,以下化合物实施例具有至少2000倍的IC₅₀ (ATM) :66、67、105、108、110、114、117、120、122、123、125、126、155、201、205。

[0161] 关于PI3Kβ,以下化合物实施例具有至少2000倍的IC₅₀ (ATM) (与IC₅₀ (PI3Kβ) 相比), 其中在一些化合物实施例的情况下比率IC₅₀ (ATM) : IC₅₀ (PI3Kβ) 超过10,000:

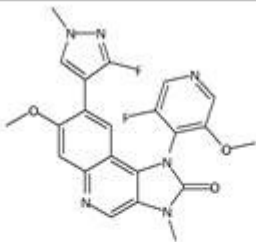
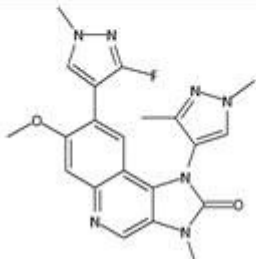
108、118、125、136、137、140、145、149、159、201。

[0162] 关于PI3K δ ,以下化合物实施例具有至少2000倍的IC₅₀ (ATM):66、67、105、108、110、114、117、120、122、123、125、126、145、155、201、205。

[0163] 关于PI3K γ ,以下化合物实施例具有至少2000倍的IC₅₀ (ATM):66、67、105、108、110、114、117、120、122、123、125、126、136、145、149、155、201、205。

[0164] 实施例15:可对应或类似于实施例1-12制备的其它化合物在下表4中显示。

[0165] 表4

300		1-(3-氟-5-甲氧基吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并-[4,5-c]喹啉-2-酮
301		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并-[4,5-c]喹啉-2-酮

302		1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
303		1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
304		1-[3-氟-5-(三氟甲氧基)-4-吡啶基]-7-甲氧基-3-甲基-8-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
400		1-(3-氟-5-甲基磺酰基-吡啶-2-基)-7-甲氧基-3-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮
401		8-[1-(氮杂环丁烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-(3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲氧基-3-甲基-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

实施例16: 药物组合物

实施例A: 注射小瓶

使用2 N盐酸将100 g的根据本发明的活性化合物和5 g的磷酸氢二钠在3 l双蒸水中的溶液调节至pH 6.8, 无菌过滤, 转移至注射小瓶, 在无菌条件下冻干和在无菌条件下密封。各注射小瓶包含5 mg的根据本发明的活性化合物。

[0166] 实施例B: 栓剂

将20 g的根据本发明的活性化合物与100 g的大豆卵磷脂和1400 g的可可脂的混合物熔化, 倾入模具中并让其冷却。各栓剂包含20 mg的根据本发明的活性化合物。

[0167] 实施例C: 溶液

从1 g的根据本发明的活性化合物、9.38 g的 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 和0.1 g的苯扎氯铵在940 ml的双蒸水中制备溶液。将pH调节至6.8, 并将溶液补充至1

1和通过辐射灭菌。该溶液可以滴眼液的形式使用。

[0168] 实施例D:软膏剂

将500 mg的根据本发明的活性化合物与99.5 g的凡士林在无菌条件下混合。

[0169] 实施例E:片剂

将1 kg的根据本发明的活性化合物、4 kg的乳糖、1.2 kg的马铃薯淀粉、0.2 kg的滑石粉和0.1 kg的硬脂酸镁的混合物以常规方式压制,得到片剂,其方式使得各片剂包含10 mg的根据本发明的活性化合物。

[0170] 实施例F:糖锭剂

类似于实施例E压制片剂,然后以常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、西黄蓍胶和颜料的包衣料包衣。

[0171] 实施例G:胶囊剂

将2 kg的根据本发明的活性化合物以常规方式引入硬明胶胶囊,其方式使得各胶囊包含20 mg的根据本发明的活性化合物。

[0172] 实施例H:安瓿

将1 kg的根据本发明的活性化合物在60 l的双蒸水中的溶液无菌过滤,转移至安瓿,在无菌条件下冻干和在无菌条件下密封。各安瓿包含10 mg的根据本发明的活性化合物。

[0173] 实施例I:吸入喷雾剂

将14 g的根据本发明的活性化合物溶于10 l的等渗NaCl溶液,并将溶液转移至标准市售的带泵机械装置的喷雾容器。溶液可喷雾至口或鼻中。一次喷雾(约0.1 ml)对应于约0.14 mg的剂量。