



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119013279 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 22

(21) 申请号 202380026468.5

(22) 申请日 2023.02.23

(66) 本国优先权数据

202210260944.7 2022.03.11 CN

202210448803.8 2022.04.24 CN

202211219599.9 2022.09.30 CN

202211505904.0 2022.11.28 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/077988 2023.02.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/169226 EN 2023.09.14

(71) 申请人 上海瑛派药业有限公司

地址 201210 上海市浦东新区中国(上海)
自由贸易试验区祥科路111号3号楼
603室

(72) 发明人 蔡遂雄 田野 王晓珠 张乐天

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

专利代理师 韦东

(51) Int. Cl.

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 491/147 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 471/00 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

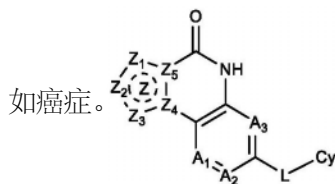
权利要求书23页 说明书104页

(54) 发明名称

作为PARP抑制剂的取代的三环类化合物及其应用

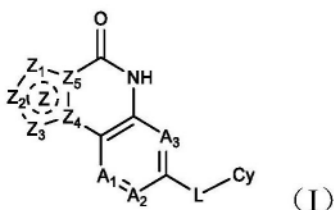
(57) 摘要

提供作为PARP抑制剂的取代的三环类化合物及其用途。该具有下式(I)所示的结构,其中,环Z、Z1、Z2、Z3、Z4、Z5、A1、A2、A3、L和Cy为本文所定义。式I的化合物是PARP抑制剂,因而可用于治疗对PARP活性抑制有响应的疾病、障碍和病症,



(I)

1. 下式I所示的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药:



其中, A_1 、 A_2 和 A_3 各自独立选自N和 CR_1 ;

Z环为如 所示的任选取代的5元杂芳基、任选取代的5元碳环基或任选取代的5元

杂环基,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置,虚线表示任选地存在不饱和键,其中当Z环为任选取代的5元杂芳基时, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自独立为 CR_2 、 NR_3 、O、N或S, Z_4 和 Z_5 各自独立为C或N,且 Z_4 和 Z_5 不同时为N;当Z环为任选取代的5元碳环基或任选取代的5元杂环基时, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自独立为 CR_2R_2' 、 CR_2 、 NR_3 、O或S, Z_4 和 Z_5 各自独立为C、CH或N;

且满足:当 Z_5 为N时, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中至少一个为N;或者当 Z_5 为N、且 Z_1 - Z_3 为 CR_2 或 CR_2R_2' 时, A_1 为 CR_1 ;

L选自键和任选被 R_4 和/或 R_5 取代的亚烷基;

Cy选自任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

R_1 选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基和任选取代的碳环基;

R_2 和 R_2' 各自独立选自氢、羟基、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基;

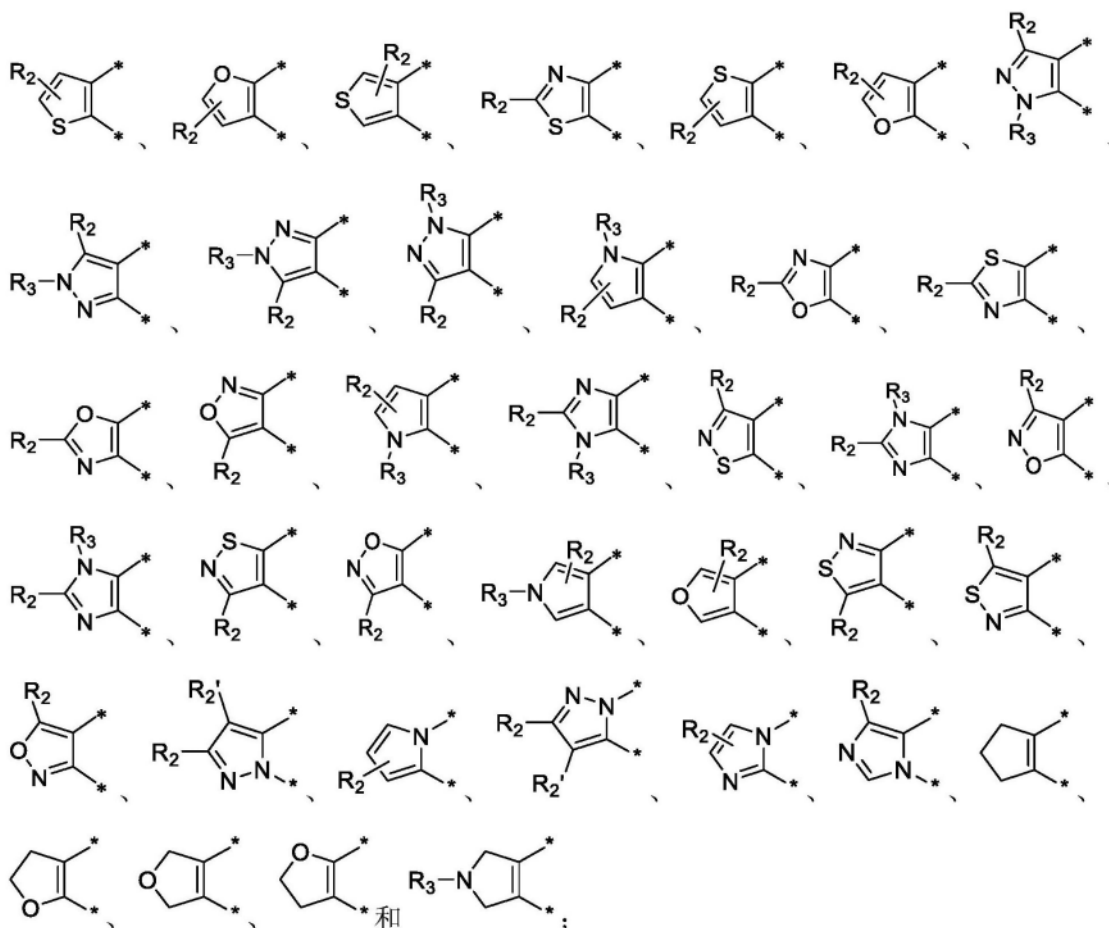
R_3 选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基;

R_4 和 R_5 各自独立选自卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基;或者 R_4 和 R_5 与连接的C形成环。

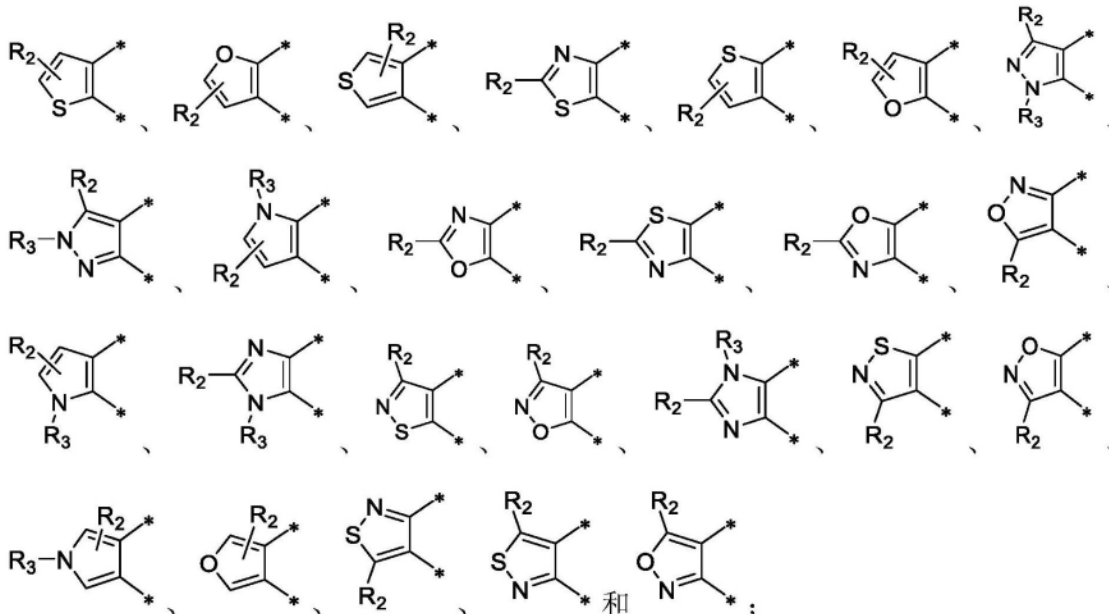
2. 如权利要求1所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药,其中,

R_1 为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基;优选地, R_1 为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基;优选地, A_1 和 A_3 中至少一个为 CR_1 ,且 R_1 为卤素,如氟;或 A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 ,且 R_1 是卤素;或 A_2 和 A_3 都是 CR_1 ,且至少有一个 R_1 是卤素;或 A_3 是 CR_1 ,且 R_1 是卤素;或 A_1 、 A_2 和 A_3 均为 CR_1 , R_1 各自独立为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基;或 A_1 和 A_3 中至少一个为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素,优选至少 A_3 为 CR_1 ,且 R_1 为卤素,如氟;或 A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为CH;或 A_1 为CH, A_2 为 CR_1 , A_3 为CH;或 A_1 和 A_2 均为CH, A_3 为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素或 C_{1-3} 烷基;和/或

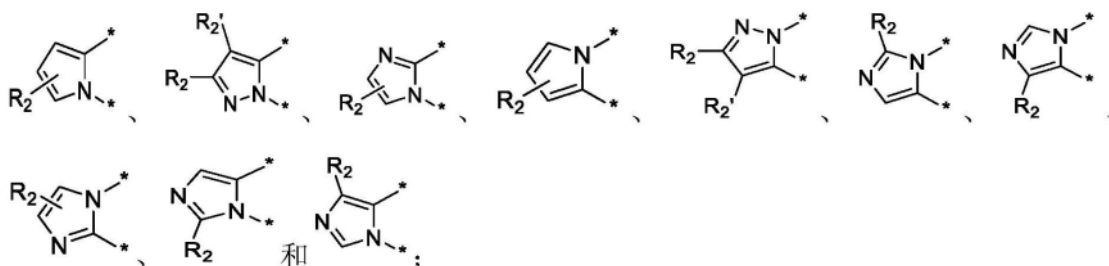
所述Z环选自下述基团:



优选选自:



更优选选自:



其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置;R₂选自氢、卤素、氰基、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₃烷氧基和任选取代的C₃₋₆环烷基,优选选自氢、卤素和任选取代的C₁₋₃烷基;R₂'选自氢、卤素、氰基、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₃烷氧基和任选取代的C₃₋₆环烷基,优选选自氢、卤素和任选取代的C₁₋₃烷基;R₃选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基,优选为氢或任选取代的C₁₋₃烷基;和/或

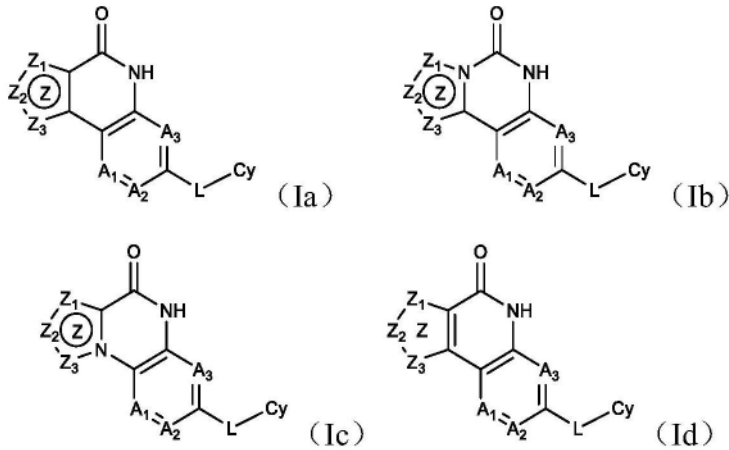
L为C₁₋₃亚烷基;和/或

Cy为任选被1-5个选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷氧基、任选取代的6-14元芳基、任选取代的5-10元杂芳基、任选取代的4-10元杂环基和任选取代的C₃₋₈环烷基的取代基取代的5-7元含氮杂环基,其中,所述6-14元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基和C₃₋₈环烷基各自任选地被1-5个选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷氧基、-NR'R''、-C(O)-NR'R''和羧基的取代基取代,其中,R'和R''各自独立为氢、任选取代的C₁₋₁₀烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,优选R'和R''各自独立为H、任选取代的C₁₋₄烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基或任选取代的3-6元杂环基;优选地,所述6-14元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基和C₃₋₈环烷基上的所述取代基至少包括-C(O)-NR'R'',任选还包括卤素、C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基中的任意一个或两个;

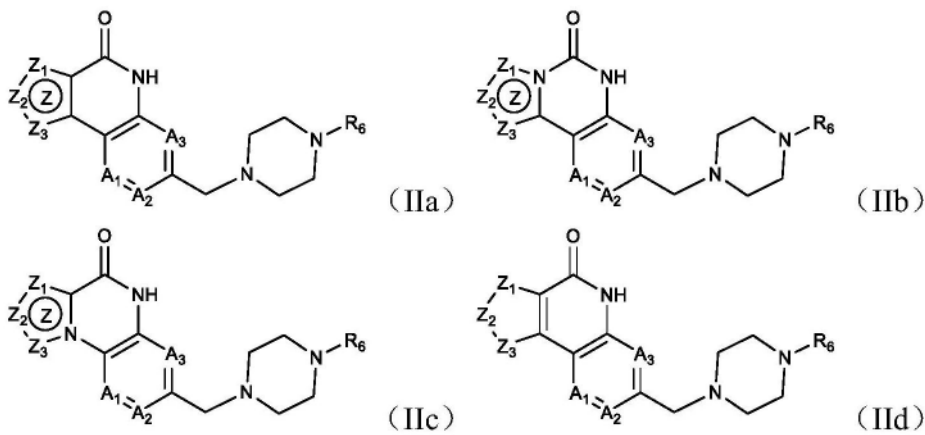
优选地,Cy被任选取代的5-10元杂芳基所取代,优选被任选取代的5-10元含氮杂芳基所取代,优选地,该5-10元杂芳基或5-10元含氮杂芳基至少被所述-C(O)-NR'R''取代,并任选地还被卤素、C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基中的任意一个或两个所取代,进一步优选地,该-C(O)-NR'R''位于对位;

优选地,Cy是被任选取代的吡啶基取代的哌嗪基或二氢吡啶基,且所述吡啶基至少被所述-C(O)-NR'R''取代;且优选地,Cy通过其环氮原子与L共价连接。

3.如权利要求1-2中任一项所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药,其特征在于,所述式I化合物具有下式Ia、Ib、Ic或Id所示的结构:



其中, A_1 、 A_2 、 A_3 、Z环、L和Cy如在权利要求1-2中任一项所述;或所述式I化合物具有下式IIa、IIb、IIc或IId所示的结构:

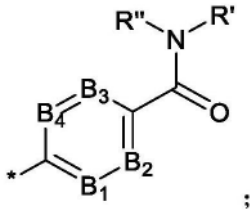


其中, A_1 、 A_2 、 A_3 和Z环如权利要求1-2中所述; R_6 选自任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

4. 如权利要求3所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药,其中,

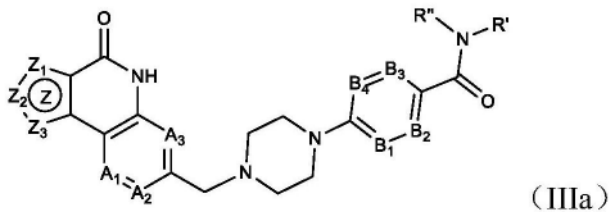
R_6 为任选取代的6-14元芳基或任选取代的5-10元杂芳基,其中所述6-14元芳基和5-10元杂芳基各自任选地被1-5个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR'R''$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 和羧基的取代基取代,其中, R' 和 R'' 各自独立为氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,优选 R' 和 R'' 各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基;优选地, R_6 的取代基至少包括所述 $-C(O)-NR'R''$,任选还包括卤素、 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基中的任意一个或两个;优选地, R_6 为取代的5-10元杂芳基,优选为取代的5-10元含氮杂芳基,优选地,该5-10元杂芳基或5-10元含氮杂芳基至少被所述 $-C(O)-NR'R''$ 取代,并任选地还被卤素、 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基中的任意一个或两个所取代;

优选地, R_6 为如下基团:

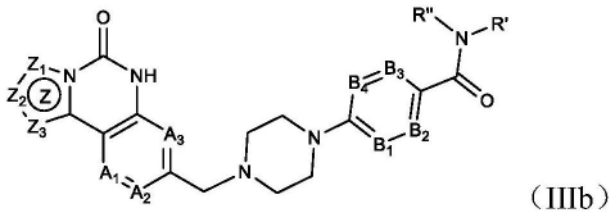


其中, B₁、B₂、B₃和B₄各自独立选自N和CR₇; R₇选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的碳环基、任选取代的烯基和任选取代的炔基; R'和R''各自独立选自氢、任选取代的C₁₋₁₀烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 优选R'和R''各自独立为H、任选取代的C₁₋₄烷基或任选取代的C₃₋₆环烷基; *表示所述基团与化合物其它部分连接的位置; 优选地, 含B₁、B₂、B₃和B₄的基团为苯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基; 优选地, R₇为H、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或卤代C₁₋₃烷基; 优选地, B₃为N, B₄为CR₇, B₁和B₂为CH, 其中R₇为H、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或卤代C₁₋₃烷基; R'为氢, R''为氢、C₁₋₃烷基、氘代C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基或卤代C₁₋₃烷基。

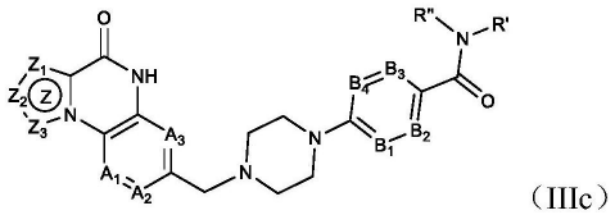
5. 如权利要求1所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐, 或其混合物, 或其前药, 其特征在于, 所述式I化合物具有下式IIIa、IIIb、IIIc或III d所示结构:



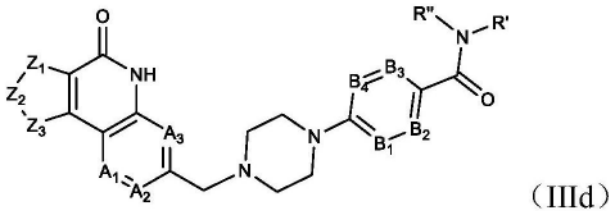
(IIIa)



(IIIb)



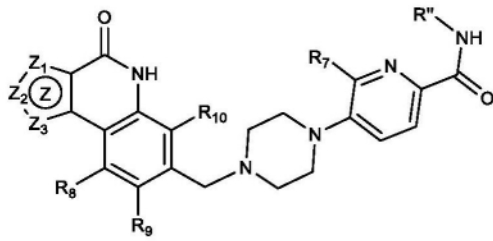
(IIIc)



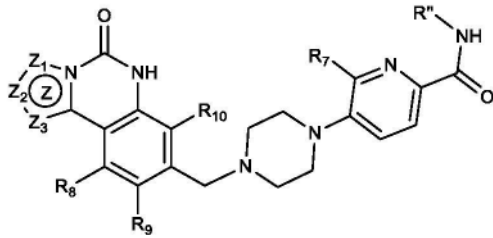
(III d)

其中, Z环、A₁、A₂和A₃如权利要求1-2中任一项所述; B₁、B₂、B₃、B₄、R'和R''如权利要求4所述。

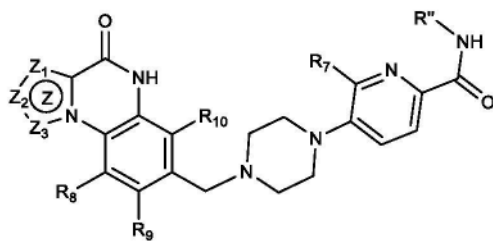
6. 如权利要求1所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐, 或其混合物, 或其前药, 其特征在于, 所述式I化合物具有下式IVa、IVb、IVc或IVd所示结构:



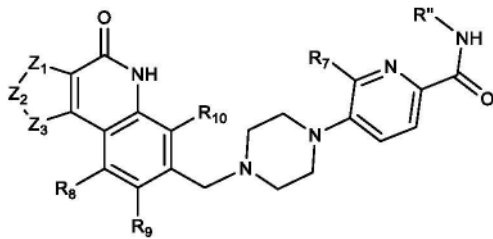
(IVa)



(IVb)



(IVc)



(IVd)

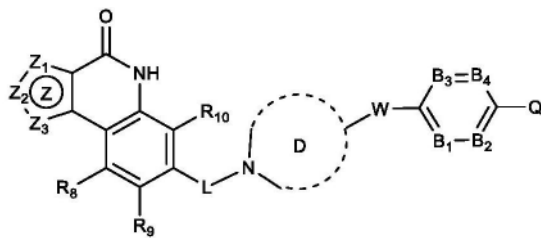
其中, Z环如权利要求1或2所述, R''如权利要求2或4所述; R₇如权利要求4所述;

R₈、R₉和R₁₀各自独立选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基和任选取代的碳环基;

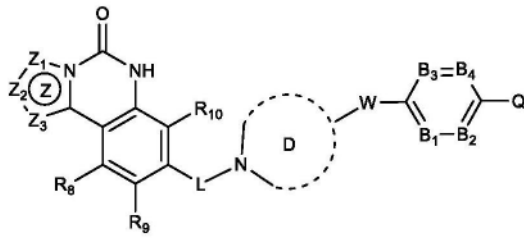
优选地, R₈、R₉和R₁₀各自独立为氢、卤素、任选取代的C₁₋₃烷基、或任选取代的C₁₋₃烷氧基; 优选地, R₈、R₉和R₁₀各自独立为氢、卤素或C₁₋₃烷基; 优选地, R₈为卤素或C₁₋₃烷基、R₉和R₁₀均为CH, 或R₈为H、R₉为卤素或C₁₋₃烷基、R₁₀为CH, 或R₈和R₉均为CH、R₁₀为卤素或C₁₋₃烷基;

优选地, R₉和R₁₀中至少一个是卤素。

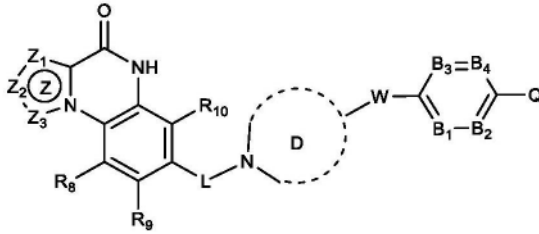
7. 如权利要求1所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐, 或其混合物, 或其前药, 其特征在于, 所述式I化合物具有下式Va、Vb、Vc或Vd所示结构:



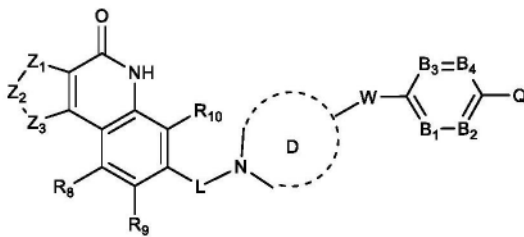
(Va)



(Vb)



(Vc)



(Vd)

其中, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 如权利要求1-2中任一项所述; R_8 、 R_9 和 R_{10} 如前述权利要求6所述; B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 如权利要求4所述;

环D为任选取代的4至12元含N杂环基;所述含N杂环基选自含有至少1个N原子的4-12元单环基团或5-12元螺环基团,所述的含N杂环基还可以包括1-4个选自N、O或者S的杂原子,且可以任选地进一步被1个或者多个 R'' 取代;

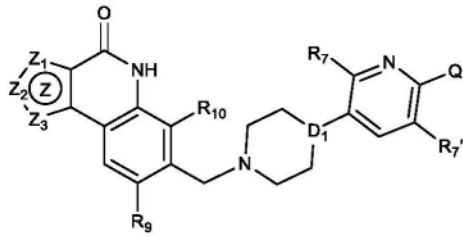
W为键、O或 $-NR'$;

Q为任选取代的氨基酰基($-C(O)-NR''$)或任选取代的杂芳基;

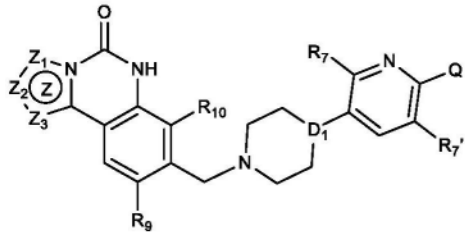
R' 和 R'' 各自独立选自氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

R'' 选自卤素、羟基、氰基或 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被1个或者多个选自羟基、卤素或者氰基的取代基取代;或者,任意两个 R'' 可以形成3-8元环。

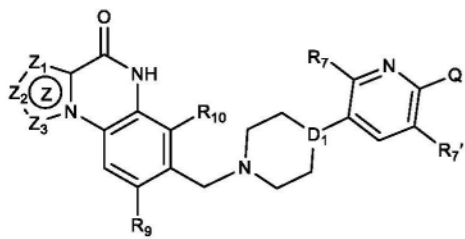
8. 如权利要求1所述的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药,其特征在于,所述式I化合物具有下式VIa、VIb或VIc所示结构:



(VIa)



(VIb)



(VIc)

其中, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 如权利要求1-2中任一项所述; R_7 和 Q 如权利要求7所述;

R_7' 为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基;

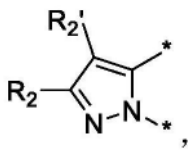
R_9 和 R_{10} 各自独立为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,且 R_9 和 R_{10} 中至少有一个不为氢;

D_1 为N或 CR_{11} ;

R_{11} 为H、卤素、氰基、羟基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基。

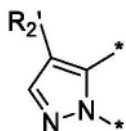
9. 如权利要求6-8中任一项所述的化合物,其中,

Z环为:



其中, R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;且 R_2 和 R_2' 中至少一个为非氢取代基,优选地,该非氢取代基为卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;且式IVa-IVd和Va-Vd中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的任意一个为卤素或 C_{1-3} 烷基、其余为H,式VIa-VId中, R_9 和 R_{10} 中一个为卤素或 C_{1-3} 烷基、另一个为H;或

Z环为:



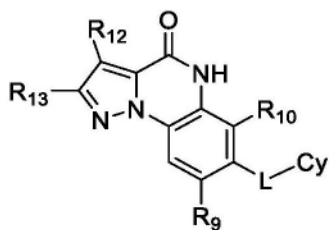
其中, R_2' 选自卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 优选为卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; 式 IVa-IVd 和 Va-Vd 中, R_8 为 H, R_9 和 R_{10} 中的任意一个为卤素或 C_{1-3} 烷基、另一个为 H, 式 VIa-VId 中, R_9 和 R_{10} 中一个为卤素或 C_{1-3} 烷基、另一个为 H。

10. 如权利要求 8 所述的化合物, 其特征在于,

式 VIa 中, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中一个为 O, 另外两个为 CR_1 , 其中, R_1 选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基; 优选地, Z_1 为 O, Z_2 和 Z_3 为 CH; 优选地, R_9 为非氢取代基, 如为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 优选为卤素, 更优选为 F; 优选地, R_{10} 为 H、卤素或 C_{1-3} 烷基, 优选为 H; D_1 为 N 或 CH; R_7 为 H、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基, 优选为 H 或卤素; 优选地, Q 为所述 -C(O)-NR'R'' 或任选被 1 或 2 个选自取代卤素和 C_{1-3} 烷基取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基或三氮唑基, 其中, R' 和 R'' 各自独立选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基; 或

式 VIa 中, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中一个为 O, 另外两个为 CR_1 , 优选地, Z_1 为 O, Z_2 和 Z_3 均为 CH; R_1 选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基; R_{10} 为非氢取代基, 如为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 优选为卤素, 更优选为 F; R_9 为 H、卤素或 C_{1-3} 烷基, 优选为 H; D_1 为 N 或 CH; R_7 为 H、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基, 优选为 H、卤素、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基; R_7' 为 H、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基, 优选为 H 或卤素; Q 为所述 -C(O)-NR'R'' 或任选被 1 或 2 个选自取代卤素和 C_{1-3} 烷基取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基或三氮唑基, 其中, R' 和 R'' 各自独立选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基; 优选地, 式 VIa 中不包括 R_9 为 H、 R_{10} 为 F、 R_7 为甲基、 D_1 为 N、 R_7' 为 H、Q 为 -C(O)-NH(CH₃) 或 -C(O)-NH(CD₃) 的化合物, 以及 R_9 为 H、 R_{10} 为 F、 R_7 为 F、 D_1 为 N、 R_7' 为 H、Q 为 -C(O)-NH(CH₃) 或 -C(O)-NH(CD₃) 的化合物。

11. 如权利要求 1 所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐, 或其混合物, 或其前药, 其特征在于, 所述式 I 化合物具有下式 VII 所示结构:

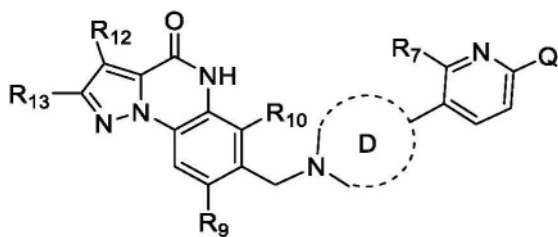


(VII)

其中, R_9 和 R_{10} 如权利要求 8 所述; L 和 Cy 如权利要求 1-3 任一项所述;

R_{12} 和 R_{13} 各自独立选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 并且 R_{12} 和 R_{13} 至少有一个不是氢。

12. 如权利要求 1 所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐, 或其混合物, 或其前药, 其特征在于, 所述式 I 化合物具有下式 VIII 所示结构:



(VIII)

其中, R_9 和 R_{10} 如权利要求8和12所述; R_{12} 和 R_{13} 如权利要求12所述; 环D和Q如权利要求7和8任一项所述; R_7 如权利要求6和8任一项所述。

13. 如权利要求11所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐, 或其混合物, 或其前药, 其中,

R_{12} 和 R_{13} 各自独立为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基; 优选地, R_{12} 是氢, R_{13} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基; 更优选地, R_{12} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, R_{13} 是氢; 优选地, R_{12} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, R_{13} 是氢; 更优选地, R_{12} 是卤素、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基; R_{13} 是氢;

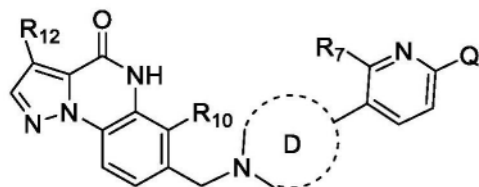
R_9 是氢, R_{10} 是卤素或 C_{1-3} 烷基; R_9 是卤素或 C_{1-3} 烷基, R_{10} 是氢; 更优选地, R_9 是氢, R_{10} 是卤素; 或 R_9 是卤素, R_{10} 是氢;

环D为任选取代的含有至少1个N原子的4-7元单环; 优选地, 环D为任选取代的哌嗪基、任选取代的哌啶基或任选取代的二氢吡啶基。当环D被取代时, 其取代基数量可为1-3个, 可选自卤素、羟基、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基;

R_7 为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 优选地, R_7 为氢、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

Q为 $-C(O)-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 各自独立选自氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基; Q为任选被1-3个选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的5元杂芳基, 该5元杂芳基优选为吡咯基、吡唑基、咪唑基或三氮唑基。

14. 如权利要求1所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐, 或其混合物, 或其前药, 其特征在于, 所述式I化合物具有下式IX所示结构:



(IX)

其中, 环D和Q如权利要求7和8的任一项所述; R_7 如权利要求6和8的任一项所述;

R_{10} 是卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基;

R_{12} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基。

15. 如权利要求14所述的化合物, 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶

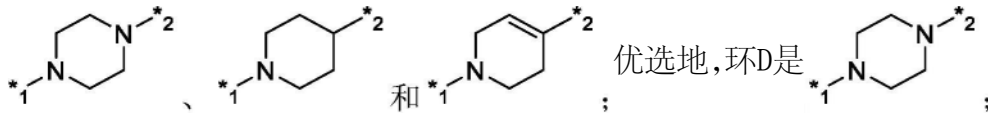
剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药,其特征在于,

R_{10} 为卤素或 C_{1-3} 烷基。优选地, R_{10} 为卤素,优选为F;

R_{12} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基。优选地, R_{12} 是卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基;

环D为任选取代的含有至少1个N原子的4-7元单环;优选地,环D为任选取代的哌嗪基、任选取代的哌啶基或任选取代的二氢吡啶基。当环D被取代时,其取代基数量可为1-3个,可选自卤素、羟基、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基;或

环D选自如下基团:



其中,*1表示环D与亚甲基的连接位置;*2表示环D与与吡啶基的连接位置;

R_7 为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选地, R_7 为氢、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

Q为-C(O)-NR'R'',其中R'和R''各自独立选自氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基。

16. 如权利要求1的化合物,其特征在于,所述化合物选自:

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮;

- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟噁吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟噁吩并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑并[5,4-c]

喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[3,4-c]

喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[4,3-c]

喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[4,5-c]

喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,5-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮;

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮;

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡咯并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮;

- 8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟-2-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟-2-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟咪唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟咪唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-氯-吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-氯-吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;
- 8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;
- 8-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;
- 8-((4-(2-甲基-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;
- 8-((4-(2-氟-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;
- 8-((4-(2-甲基-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二

氢-4H-吡唑并[3,4-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]喹啉-4-酮;

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡唑并[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮;

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡唑并[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氢-4H-环戊烯并[c]喹啉-4-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氢-4H-环戊烯并[c]喹啉-4-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氢咪喃并[3,2-c]喹啉-4(2H)-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氢咪喃并[3,2-c]喹啉-4(2H)-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氢咪喃并[3,4-c]喹啉-4(1H)-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氢咪喃并[3,4-c]喹啉-4(1H)-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2-二氢咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2-二氢咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;

- 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- 6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- 6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡啶并[3,4-c]喹啉-4-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟恶唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟恶唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-6-氟异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-8-氟异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1-甲基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮;
- 7-((4-(2-(二氟甲基)-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-甲基呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 7-((4-(2-氟-6-氨基甲酰基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 6-氟-7-((4-(5-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;
- 6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃

并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-6-氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪喃并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,6-二氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡唑并[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮;

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟吡唑并[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(5-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-二氟甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-三氟甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

(R)-6-氟-3-甲基-7-((3-((6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

(R)-6-氟-7-((3-((2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-10-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-10-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,7-二氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,7-二氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

(R)-7-((3-((6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-6-氟呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃

并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-3-甲基-7-((6-(甲基氨基甲酰基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-3-甲基-7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(2-氯-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

(R)-6-氟-7-((4-(2-氟-6-((四氢呋喃-3-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-3-甲基-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(6-(1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(2-氟-6-((甲基-d3)氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-环丙基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-6-氟吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(2-氟-6-氰基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((2-氟-6-甲基氨基甲酰基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

(R)-6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹恶啉-4(5H)-酮;

(R)-6-氟-3-甲基-7-((8-甲基氨基甲酰基-1,2,4a,5-四氢吡嗪并[1,2-d]吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3(4H)-基)甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

8-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

8-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

8-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氯-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氯-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氯-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

3,9-二氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基-6-氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-((甲基-d3)氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟

吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氰基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例188);

3-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

3-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

3-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

3-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

3-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

3-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-氰基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

(R)-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((2-氟-6-甲基氨基甲酰基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

(R)-7-((8-甲基氨基甲酰基-1,2,4a,5-四氢吡嗪并[1,2-d]吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3(4H)-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-3-氯吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,3-二甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氰基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氰基-6-氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-异丙基-6-氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

6-氟-7-(1-(4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮;

7-氟-8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪唑并[1,5-c]喹唑啉-5(6H)-酮;

或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药。

17. 权利要求1~16中任一项所述的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药在制备治疗或预防对PARP活性抑制有响应的疾病或病症的药物中的用途;

优选地,所述疾病或病症是癌症;优选地,所述癌症选自肝癌、黑素瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴白血病、慢性淋巴白血病、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、维尔姆斯瘤、子宫颈癌、睾丸癌、软组织肉瘤、原发性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性粒细胞白血病、原发性脑癌、恶性黑素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胃癌、结肠癌、恶性胰腺腺岛瘤、恶性类癌性癌症、绒毛膜癌、蕈样肉芽肿、头颈癌、骨原性肉瘤、胰腺癌、急性粒细胞白血病、毛细胞白血病、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、泌尿生殖系统肿瘤病、甲状腺癌、食管癌、恶性高钙血症、子宫颈增生症、肾细胞癌、子宫内膜癌、真性红细胞增多症、特发性血小板增多症、肾上腺皮质癌、皮肤癌和前列腺癌;

优选地,所述药物还包括至少一种已知的抗癌药物,或所述抗癌药物的可药用盐;优选地,所述抗癌药物选自下组中的一种或多种:伏立诺他、罗咪地辛、帕比司他、贝利司他、帕博西尼、白消安、马法兰、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺、苯达莫司汀、顺铂、丝裂霉素C、博莱霉素、卡铂、喜树碱、伊立替康、托泊替康、阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、米托蒽醌、甲基羟基玫瑰树碱、铭托泊普、5-氮杂胞苷、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、5-氟-2'-去氧尿苷、氟达拉滨、奈拉滨、阿糖胞苷、普拉曲沙、培美曲塞、羟基脲、硫代鸟嘌呤、秋水仙碱、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、伊沙匹隆、卡巴他赛、多西他赛、单抗、帕尼单抗、耐措妥珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、雷莫芦单抗、贝伐珠单抗、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、西妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法木单抗、利妥昔单抗、阿仑单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、本妥昔单抗、达雷木单抗、埃罗妥珠单抗、Ofatumumab、Dinutuximab、Blinatumomab、易普利姆玛、阿瓦斯丁、赫赛汀、美罗华、曲妥珠单抗-美坦新偶联物T-DM1、人源化抗HER2抗体-药物偶联物Trastuzumab Deruxtecan、Trastuzumab Emtansine、人源化抗TROP2单克隆抗体-药物偶联物Datopotamab Deruxtecan、Gemtuzumab Ozogamicin、CD30-导向抗体药物偶联物Brentuximab Vedotin、Inotuzumab Ozogamicin、Sacituzumab govitecan、Enfortumab Vedotin、Belantamab Mafodotin、伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、奥斯替尼、阿法替尼、赛立替尼、艾乐替尼、克唑替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、索拉非尼、瑞格非尼、维罗非尼、达拉非尼、阿柏西普、舒尼替尼、尼罗替尼、达沙替尼、博舒替尼、普拉替尼、依鲁替尼、卡博替尼、乐伐替尼、凡德他尼、曲美替尼、卡比替尼、阿昔替尼、替西罗莫司、Idelalisib、帕唑帕尼、特癌适、依维莫司、他莫昔芬、来曲唑、氟维司群、米托蒽醌、奥曲肽、视黄酸、砒霜、唑来膦酸、硼替佐米、卡非佐米、Ixazomib、维莫德吉、索尼德吉、狄诺塞麦、萨力多胺、来那度胺、Venetoclax、Aldesleukin(重组人白介素-2)和Sipueucel-T(前列腺癌治疗疫苗);

优选地,所述药物与放射治疗联用。

18. 一种药用组合物,包括权利要求1~16中任一项所述的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药与可药用载体。

19. 如权利要求18所述的药用组合物,其特征在于,所述药用组合物还含有至少一种已

知的抗癌药物,或所述抗癌药物的可药用盐;优选地,所述至少一种已知的抗癌药物选自下组:伏立诺他、罗咪地辛、帕比司他、贝利司他、帕博西尼、白消安、马法兰、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺、苯达莫司汀、顺铂、丝裂霉素C、博莱霉素、卡铂、喜树碱、伊立替康、托泊替康、阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、米托蒽醌、甲基羟基玫瑰树碱、铭托泊普、5-氮杂胞苷、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、5-氟-2'-去氧尿苷、氟达拉滨、奈拉滨、阿糖胞苷、普拉曲沙、培美曲塞、羟基脲、硫代鸟嘌呤、秋水仙碱、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、伊沙匹隆、卡巴他赛、多西他赛、单抗、帕尼单抗、耐措妥珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、雷莫芦单抗、贝伐珠单抗、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、西妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法木单抗、利妥昔单抗、阿仑单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、本妥昔单抗、达雷木单抗、埃罗妥珠单抗、Ofatumumab、Dinutuximab、Blinatumomab、易普利姆玛、阿瓦斯丁、赫赛汀、美罗华、曲妥珠单抗-美坦新偶联物T-DM1、人源化抗HER2抗体-药物偶联物Trastuzumab Deruxtecan、Trastuzumab Emtansine、人源化的抗TROP2单克隆抗体-药物偶联物Datopotamab Deruxtecan、Gemtuzumab Ozogamicin、CD30-导向抗体药物偶联物Brentuximab Vedotin、Inotuzumab Ozogamicin、Sacituzumab govitecan、Enfortumab Vedotin、Belantamab Mafodotin、伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、奥斯替尼、阿法替尼、赛立替尼、艾乐替尼、克唑替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、索拉非尼、瑞格非尼、维罗非尼、达拉非尼、阿柏西普、舒尼替尼、尼罗替尼、达沙替尼、博舒替尼、普拉替尼、依鲁替尼、卡博替尼、乐伐替尼、凡德他尼、曲美替尼、卡比替尼、阿昔替尼、替西罗莫司、Idelalisib、帕唑帕尼、特癌适、依维莫司、伏立诺他、罗咪地辛、帕比司他、贝利司他、他莫昔芬、来曲唑、氟维司群、米托胍脞、奥曲肽、视黄酸、砒霜、唑来膦酸、硼替佐米、卡非佐米、Ixazomib、维莫德吉、索尼德吉、狄诺塞麦、萨力多胺、来那度胺、Venetoclax、Aldesleukin(重组人白介素-2)和Sipueuce1-T(前列腺癌治疗疫苗)。

作为PARP抑制剂的取代的三环类化合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及作为PARP抑制剂的取代的三环类化合物及其应用。

背景技术

[0002] Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 是指一组蛋白,它们的功能是以NAD⁺为底物催化向受体蛋白添加ADP-ribose的修饰反应。这是蛋白质转译后修饰的多种方式中的一种。因此它们也可被称为是ADP-ribose转移酶。

[0003] 根据蛋白的催化区域的氨基酸序列的相似性,在人类细胞中已发现有17种不同的PARP酶(Vyas等,2013Nature Communication,4:3240/1-3240/13)。这些PARP酶或者催化对受体蛋白的单一ADP-ribose修饰,或者催化对受体蛋白进行多个ADP-ribose转移形成多聚ADP-ribose,也称poly(ADP-ribose)修饰。PARP的家族成员可以根据催化转移的ADP-ribose是单一还是多个而分为两大亚型。PARP酶对受体蛋白进行的ADP-ribose修饰所导致的生物学功能涵盖非常广泛,许多功能也还不清楚。

[0004] PARP1是PARP大家族中细胞内含量最高、被研究的最多的一个。PARP1是一个由1014个氨基酸组成的蛋白(NCBI Accession P09874),分子量大约为116kDa,其结构包括DNA结合和催化等区域。目前所知PARP1参与细胞多项功能,在基因扩展、转录、细胞分裂、细胞分化、细胞凋亡以及DNA损伤应答及修复等机制中都起着重要作用。当DNA损伤发生时,PARP1被激活。碱基切除修复(BER,Base Excision Repair)机制是DNA单链损伤修复的一个主要机制,PARP1是BER机制的一个重要组成部分。当损伤发生时,PARP1结合到DNA单链损伤(SSB,Single Strand Break)部位,通过参与BER对DNA进行修复。其活性主要体现在对组蛋白、核蛋白的ADP-ribose修饰及对自身的ADP-ribose修饰。细胞应对DNA损伤除了单链损伤BER修复机制外还有修复双链损伤的同源重组(HR,Homologous Recombination)和非同源重组末端连接(NHEJ,Non-homologous Recombination End Joining)两个重要的修复机制。结果显示具有同源重组修复机制缺陷的癌细胞对PARP1抑制剂敏感,即同源重组缺陷和PARP1抑制形成合成致死(Synthetic Lethality)的一对。这个发现在临床上得到验证,多个PARP抑制剂得以获得批准上市用于治疗具有DNA损伤修复缺陷如BRCA1/2突变的卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌和胰腺癌等。

[0005] PARP2是一个有559个氨基酸组成的蛋白(NCBI Accession NP_005475),分子量大约为62kDa,其结构包括DNA结合和催化等区域(Ame et al.,1999 J Biol Chem274:17860-17868)。PARP2的催化区域和PARP1的有极高的相似性。研究显示PARP2有和PARP1相似的功能,参与BER机制对DNA损伤的修复(Schreiber et al.,2002 J Biol Chem 277:23028-23036)。目前已上市的PARP抑制剂,包括Olaparib、Niraparib、Talazoparib和Rucaparib等,除了抑制PARP1外都对PARP2有相似的抑制活性。从临床试验结果看,这些已上市的PARP抑制剂有着类似的药效,然而它们的毒性却有着较大的区别。比如,Talazoparib有着和化疗药类似的脱发的副作用。最近一项比较多个PARP抑制剂选择性的研究显示Talazoparib除了抑制PARP1和PARP2外,还对PARP家族的另外两个成员TNKS1(Tankyrase 1)和TNKS2

(Tankyrase 2) 有相当高的亲和力 (Ryan et al., 2021 J Biol Chem 296:100251/1-100251/13)。TNKS1和TNKS2氨基酸序列有很高的相似性,二者的整体序列中氨基酸序列83%相同,而催化区域的相同性达89%。TNKS除了也在DNA修复中有一定的作用外,它们还在维持端粒结构以及Wnt/-catenin信号通路中有一定的作用。抑制除PARP1之外的这些靶点有可能是引起机制外毒性,比如脱发和腹泻等的原因。另外,抑制PARP2活性也可能导致血液毒性 (Farrés et al., 2013 Blood 122:44-54; Farrés et al., 2015, Cell Death and Differentiation 22:1144-1157)。这些毒性有可能限制了PARP抑制剂和其他靶向药物的联合使用。

[0006] 因此,开发具有高度选择性的PARP1抑制剂可能降低与机制相关和机制不相关的毒性。

[0007] 已有多种选择性PARP1抑制剂被公开,如W02011006803、W02013014038、W02021013735、W02021260092、CN115232129A、W02022225934、W02022222921、W02022222964、W02022222965、W02022222966、W0202228387、W02022247816、W02022223025和W02022222995。

发明内容

[0008] 本发明提供结构如式I (包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX) 所示的化合物,这类化合物可作为PARP抑制剂。特别的,相对于PARP2,本发明的化合物是选择性PARP1抑制剂。

[0009] 本发明还提供了包含有效量的式I (包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX) 化合物的药用组合物,用来治疗癌症。

[0010] 在一具体实施例中,所述药用组合物还可含有一种或多种可药用载体或辅料或稀释剂,用来治疗癌症。

[0011] 在一具体实施例中,所述药用组合物还可含有至少一种已知的抗癌药物或所述抗癌药物的可药用盐,用来治疗癌症。

[0012] 本发明也涉及到结构式I (包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX) 的新颖化合物的制备方法。

具体实施方式

[0013] 应理解的是,本文所述的各实施方案的特征可任意组合,形成本文的技术方案;本文对各基团的定义适用于本文所述任一实施方案,例如,本文对烷基的取代基的定义适用于本文所述任一实施方案,除非该实施方案已清楚定义了烷基的取代基。

[0014] 本文所用“氢”或“H”可互换使用,均包括同位素氘(D)和氚(T)。

[0015] 本文所述杂原子包括氧(O)、硫(S)和氮(N)。

[0016] 本文所用“烷基”是指烷基本身或是直链或支链高达十个碳原子的基团。有用的烷基包括直链或支链 C_{1-10} 烷基,优选 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中,烷基为 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中,烷基为 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中,烷基为氘代 C_{1-3} 烷基。典型的 C_{1-10} 烷基包括任选取代的甲基、三氘代甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基(如3-戊基)、己基和辛基。

[0017] 本文所用“烯基”是指直链或支链含有2-10个碳原子,除非碳链长度被另外限制,其中至少是链中的两个碳原子之间含有一个双键的基团;优选 C_{2-6} 烯基。典型的链烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。

[0018] 本文所用“炔基”是指直链或支链含有2-10个碳原子,除非碳链长度被另外限制,其中至少是链中的两个碳原子之间含有一个三键的基团;优选 C_{2-6} 炔基。典型的炔基包括乙炔基、1-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基和2-丁炔基。

[0019] 有用的烷氧基包括被上述 C_{1-10} 烷基、优选 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 烷基或为 C_{1-3} 烷基取代的氧基,例如甲氧基、乙氧基等。烷氧基中的烷基可被任选取代。烷氧基的取代基包括但不限于卤素、吗啉基、氨基(包括烷氨基和二烷氨基)和羧基(包括其酯基)。

[0020] 有用的氨基和任选取代的氨基为 $-NR'R''$,其中 R' 和 R'' 各自独立为氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,优选地, R' 和 R'' 各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的3-6元杂环基或任选取代的5元杂芳基;或者 R' 和 R'' 一起与它们所连接的N形成任选取代的4元至7元环氨基团,所述环氨基团任选含有一个或多个(如2、3个)另外的选自O、N和S的杂原子。优选地, R' 和 R'' 各自独立选自氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基和任选取代的3-6元杂环基的基团。

[0021] 本文所用“氧代”是指=O。

[0022] 本文所用“芳基”是指芳基本身或是作为其它基团的一部分,含有6到14个碳原子的单环、双环或三环芳族基团。芳基可被一个或多个本文所述的取代基取代。

[0023] 有用的芳基包括 C_{6-14} 芳基,优选的是 C_{6-10} 芳基。典型的 C_{6-14} 芳基包括苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、蒎基、联苯、亚联苯基和茱萸基。

[0024] 本文所用“碳环基”包括环烷基和部分饱和的碳环基团。有用的环烷基是 C_{3-8} 环烷基。典型的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。有用的部分饱和的碳环基团包括环烯基,如 C_{3-8} 环烯基,例如环戊烯基、环庚烯基和环辛烯基。碳环基团可被一个或多个本文所述的取代基取代。

[0025] 有用的卤素或卤素基团包括氟、氯、溴和碘。

[0026] 有用的酰基氨基(酰氨基)是连接在氨基氮上的任何 C_{1-6} 酰基(烷酰基),例如乙酰氨基、乙酰胺基、丙酰胺基、丁酰胺基、戊酰胺基和己酰胺基,以及例如芳基取代的 C_{1-6} 酰基氨基,例如苯甲酰氨基。

[0027] 有用的酰基包括 C_{1-6} 酰基,如乙酰基。酰基可任选被选自卤素、氨基和芳基的基团取代,其中氨基和芳基任选取代。当被卤素取代时,卤素取代基的数量可在1-5个的范围内。被卤素取代的酰基的例子包括氯乙酰基和五氟苯甲酰基等。当被氨基取代时,氨基可被本文所述的1或2个取代基取代。在一些实施方案中,氨基酰基为 $-C(O)-NR'R''$,其中 R' 和 R'' 各自独立为氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,优选地, R' 和 R'' 各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基和任选取代的3-6元杂环基。

[0028] 本文所用“杂环基”是指饱和或部分饱和的3-7元单环基团、7-10元双环基团、螺旋环基团或桥连环基团,它由碳原子和1-4个选自O、N、S的杂原子组成,其中杂原子氮和硫都可以被任意氧化,氮也可以任意季铵化。杂环基也包括所述双环体系中上述定义的任意杂

环与苯环的稠并而成的稠杂环。如果产生的化合物是稳定的话,那么杂环的碳原子或氮原子可被取代。杂环基可被一个或多个本文所述的取代基取代。

[0029] 有用的饱和或部分饱和杂环基团包括四氢呋喃基、吡喃基、哌啶基、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、奎宁环基、吗啉基、异色满基、色满基、吡唑烷基、吡唑啉基、四氢异喹啉基、tetronoyl和tetramoyl,这些基团可被本文所述的一个或多个取代基取代。

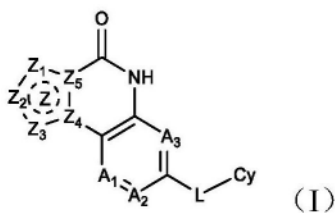
[0030] 本文所用“杂芳基”是指含有5-14个、优选5-10个环原子,并且有6个,10个或14个 π 电子在环体系上共用的基团。杂芳基所含环原子是碳原子和1-3个选自氧、氮、硫的杂原子。杂芳基可被一个或多个本文所述的取代基取代。

[0031] 有用的杂芳基包括噻吩基(苯硫基)、苯并[d]异噻唑-3-基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻吩基、噻蒎基、呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、色烯基、夹氧蒎基、噻吩恶基(phenoxanthiinylyl)、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基(包括但不限于2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基)、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、异吡啶基、3H-吡啶基、吡啶基、吡唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、噌啉基、蝶啶基、咪唑基、 β -咪唑基、菲啶基、吡啶基、萘嵌间二氮(杂)苯基、菲咯啉基、吩嗪基、异噻唑基、吩噻嗪基、异恶唑基、呋喃基、吩恶嗪基、四氢吡啶并嘧啶基、四氢化五员[c]吡唑-3-基、苯并异恶唑基如1,2-苯并异恶唑-3-基、苯并咪唑基、2-羟吡啶基、噻重氮基、2-氧代苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、三氮唑并哒嗪基、四氢吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并吡嗪基、三氮唑并吡嗪基、噻吩并喹啉基、呋喃并喹啉基、噻唑并喹啉基、吡唑并喹啉基、吡咯并喹啉基、咪唑并喹啉基、噻唑并喹啉基等。当杂芳基在环中含有氮原子时,这样的氮原子可以呈N-氧化物形式,例如吡啶基N-氧化物、吡嗪基N-氧化物和嘧啶基N-氧化物。

[0032] 本文中,除非另有说明,当被取代时,本文任一实施方案所述的烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、杂环烷氧基、烯基、杂环烯基、炔基、氨基、酰氨基、酰氧基、羧基、羟基、巯基、烷硫基、磺酰基、亚磺酰基、氨基酰基、硅烷基、膦羧基、膦酰基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基可被一个或多个(例如1、2、3、4、5或6个)选自以下基团的取代基取代:卤素、羟基、羧基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 酰氨基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、烷硫基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 酰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、杂环基或杂芳基、亚甲基二氧基、脒基、巯基、叠氮基、羰基、烷磺酰基、氨磺酰基、二烷基氨磺酰基和烷基亚磺酰基等。其中取代基本身也任选取代。更优选地的取代基包括但不限于卤素、羟基、羧基、氨基、 C_{1-6} 酰氨基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 酰基和烷磺酰基。

[0033] 应理解的是,本文各实施方案中,当取代基为杂环基、芳基或杂芳基时,该杂环基、芳基或杂芳基取代基的数量通常为1个。

[0034] 具体来说,本发明提供如下式I所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药:



其中, A_1 、 A_2 和 A_3 各自独立选自N和 CR_1 ;

Z环为如 所示的任选取代的5元杂芳基、任选取代的5元碳环基或任选取代的5元杂环基,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置,虚线表示任选地存在不饱和键,其中当Z环为任选取代的5元杂芳基时, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自独立为 CR_2 、 NR_3 、O、N或S, Z_4 和 Z_5 各自独立为C或N,且 Z_4 和 Z_5 不同时为N;当Z环为任选取代的5元碳环基或任选取代的5元杂环基时, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自独立为 CR_2R_2' 、 CR_2 、 NR_3 、O或S, Z_4 和 Z_5 各自独立为C、CH或N;

且满足:当 Z_5 为N时, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中至少一个为N,或者当 Z_5 为N、且 Z_1 - Z_3 都是 CR_2 或 CR_2R_2' 时, A_1 为 CR_1 ;

L选自键和任选被 R_4 和/或 R_5 取代的亚烷基;

Cy选自任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

R_1 选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基和任选取代的碳环基;

R_2 和 R_2' 各自独立选自氢、羟基、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基;

R_3 选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基;

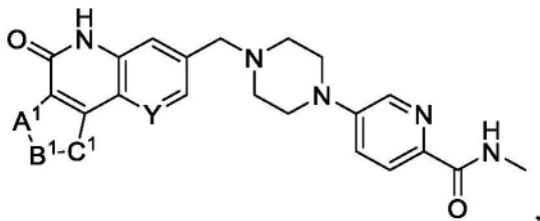
R_4 和 R_5 各自独立选自卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基;或者 R_4 和 R_5 与连接的C形成环。

[0035] 本发明所述的式I以及各结构式中,除非另有说明,否则各烷基可各自独立为 C_{1-6} 烷基,优选为 C_{1-4} 烷基;各亚烷基可为 C_{1-6} 亚烷基,优选 C_{1-3} 亚烷基;各烯基可各自独立为 C_{2-6} 烯基,优选为 C_{2-4} 烯基;各炔基可各自独立为 C_{2-6} 炔基,优选为 C_{2-4} 炔基;各烷氧基可各自独立为 C_{1-6} 烷氧基,优选为 C_{1-4} 烷氧基。优选地,当烷基、烯基、炔基、烷氧基被取代时,其取代基可选自氰基、羟基、硝基、氨基(- $NR'R''$)、芳基、杂环基、杂芳基、卤素和羧基等,取代基的数量可以是1-5个, R' 和 R'' 优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基和任选取代的3-6元杂环基。例如,取代的烷基自身或作为其它基团的取代基的取代的烷基可以是羟基烷基、二羟基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、杂环基烷基、芳烷基、杂芳基烷基和卤代烷基等。应理解,当取代基为芳基、杂芳基、杂环基、氰基、硝基和羧基时,取代基数量通常为1个;当取代基为例如卤素时,可根据烷基、烯基、炔基和烷氧基的碳链长度,取代基数量可达5个卤素基团;示例性的这类取代基如三氟甲基和五氟乙基等。

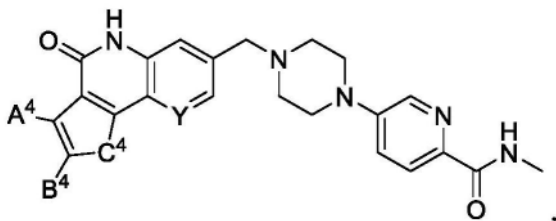
[0036] 本发明所述的式I以及各结构式中,除非另有说明,否则各碳环基的环碳原子数优选为3-8个。优选的碳环基为 C_{3-8} 环烷基。碳环基上的取代基优选为 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、羟基、羧基、氨基(- $NR'R''$)、芳基、杂环基、杂芳基、卤素和羧基等,取代基的数量可以是1-5个, R' 和 R'' 优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基和任选取代的3-6元杂环基。应理解,当取代基为芳基、杂芳基、杂环基、氰基、硝基、和羧基时,取代基数量通常为1个;当取代基为例如卤素时,取代基数量可达5个卤素基团。

[0037] 本发明所述的式I以及各结构式中,除非另有说明,否则芳基通常指 C_{6-14} 芳基,杂芳基通常指5-10元杂芳基,杂环基通常指4-10元杂环基。各芳基、杂芳基和杂环基上的取代基数量可以是1-5个,各自可独立选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、羟基、羧基、氨基(-NR'R'')、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、卤素、酰氨基、氨基酰基(-C(O)-NR'R'')和羧基等,其中,R'和R''各自独立为氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,优选地,R'和R''各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基。上述各任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基各自可任选地被1-5个选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、羟基、羧基、氨基(-NR'R'')、氨基酰基(-C(O)-NR'R'')、卤素和羧基的取代基取代,其中,R'和R''优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基。应理解,当取代基为芳基、杂芳基、杂环基、氰基、硝基或羧基时,取代基数量通常为1个;当取代基为例如卤素时,取代基数量可达5个卤素基团。

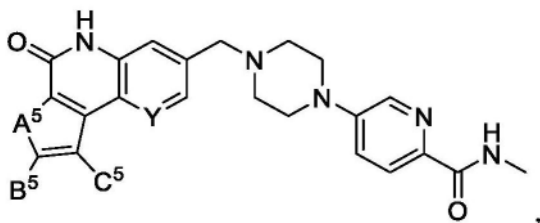
[0038] 在一些实施方案中,本发明不包括具有下述结构式的化合物或其立体异构体、溶剂化物或可药用盐:



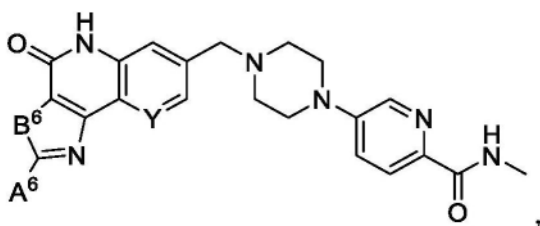
式中,Y为N、CH或CF;A¹为CH₂、CF₂、CHF、CHCH₃或C(CH₃)₂;B¹为CH₂、CF₂、CHF、CHCH₃或C(CH₃)₂;C¹为O或S;和



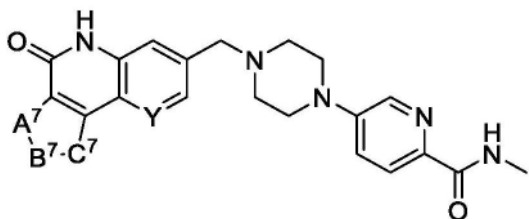
式中,Y为N、CH或CF;A⁴是H、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基;B⁴是H、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基;C⁴是O或S;和



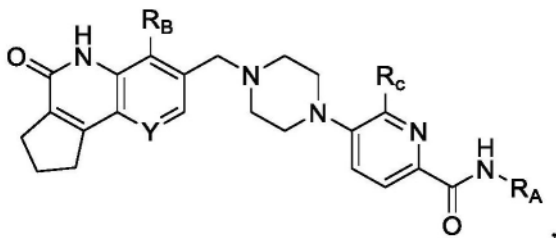
式中,Y为N、CH或CF;A⁵是O或S;B⁵是H、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基;C⁵是H、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基;和



式中, Y为N、CH或CF; A⁶是H、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基; B⁶是O或S; 和

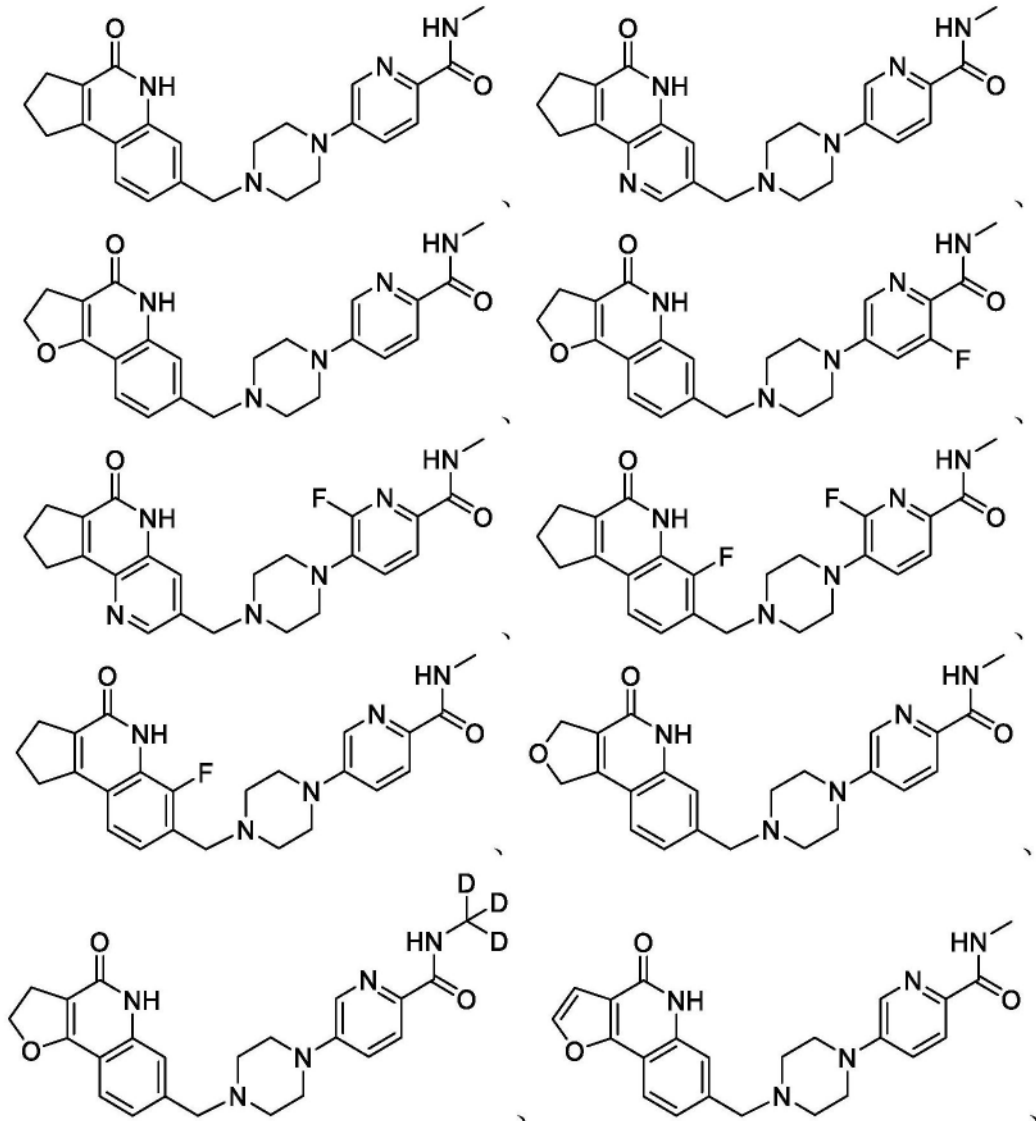


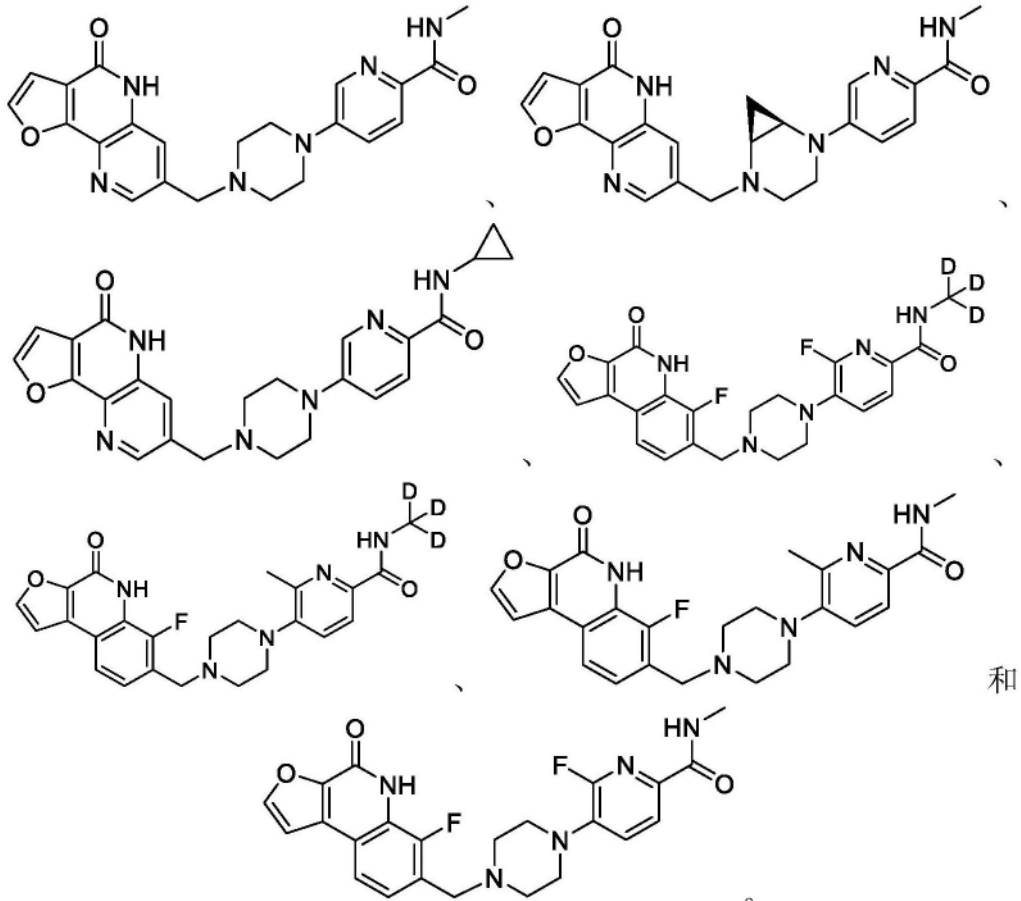
式中, Y为N、CH或CF; A⁷是O或S; B⁷为CH₂、CF₂、CHF、CHCH₃或C(CH₃)₂; C⁷为CH₂、CF₂、CHF、CHCH₃或C(CH₃)₂; 以及



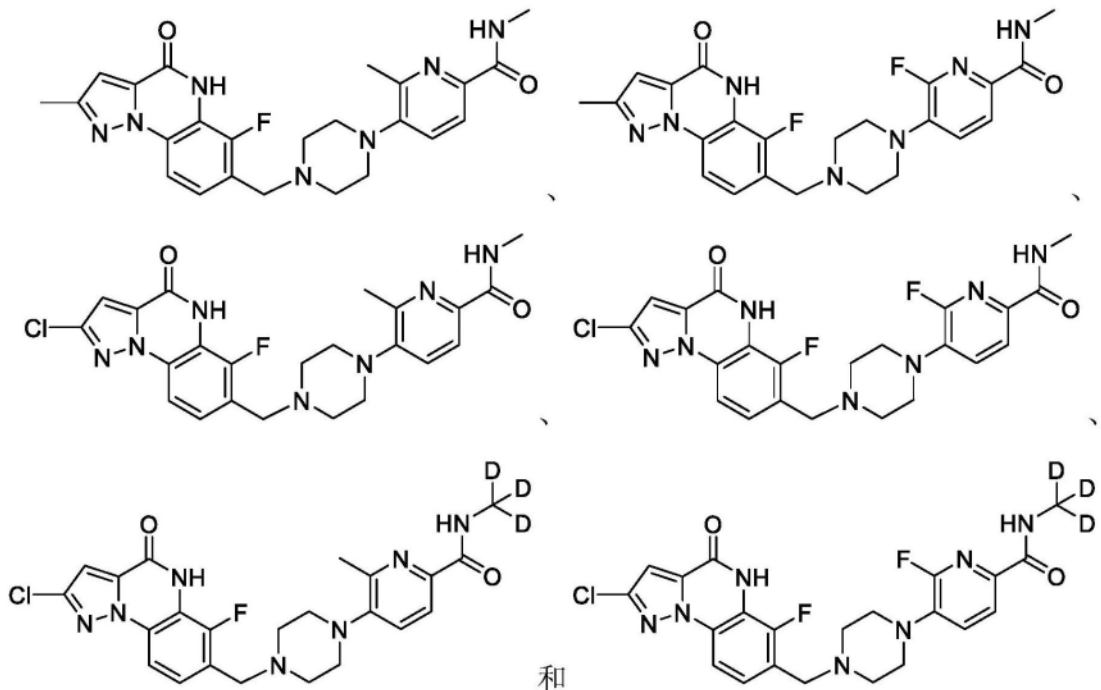
式中, R_A选自C₁₋₃烷基、氘代C₁₋₃烷基、卤代C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基; R_B和R_C分别选自H、卤素、C₁₋₃烷基、氘代C₁₋₃烷基、卤代C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基; Y选自CH或N。

[0039] 在一些实施方案中, 本发明化合物不包括下列化合物:

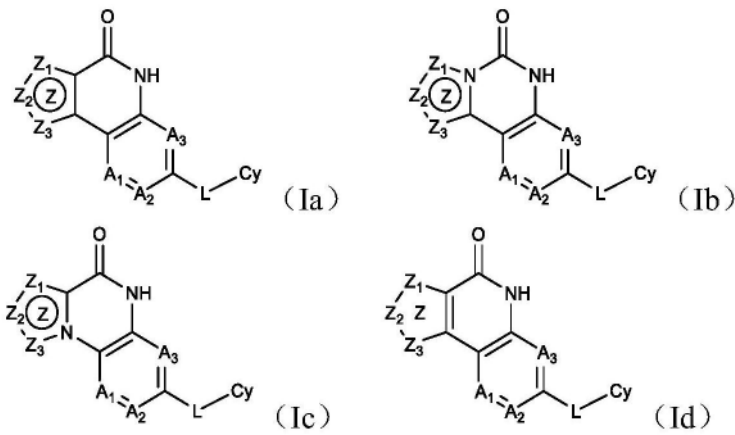




[0040] 在一些实施方案中,本发明化合物不包括下列化合物:



[0041] 在式I所示的化合物的一个或多个实施方案中,优选化合物的表示为式Ia、Ib、Ic或Id所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药:



其中, A_1 、 A_2 、 A_3 、Z环(包括 Z_1 、 Z_2 和 Z_3)、L和Cy如式I所述。

[0042] 在式Ia的一个或多个实施方案中:

A_1 、 A_2 和 A_3 各自独立选自N和 CR_1 ;



的位置,其中 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自独立为 CR_2 、 NR_3 、O、N或S;

L选自键和任选被 R_4 和/或 R_5 取代的亚烷基;

Cy选自任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

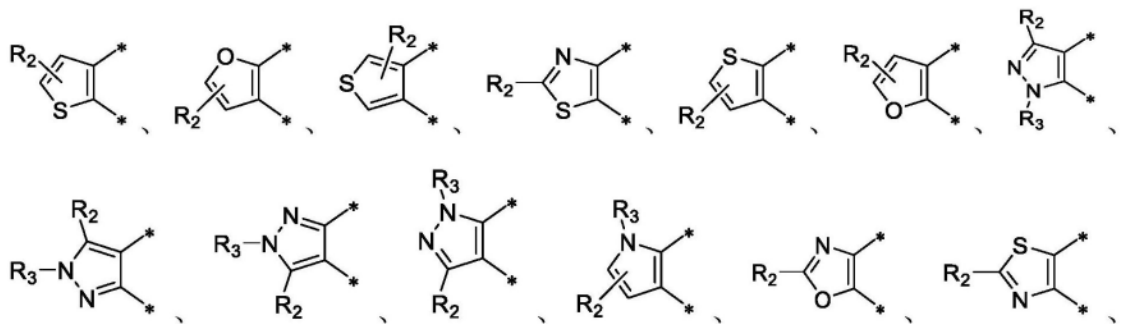
R_1 选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基和任选取代的碳环基;

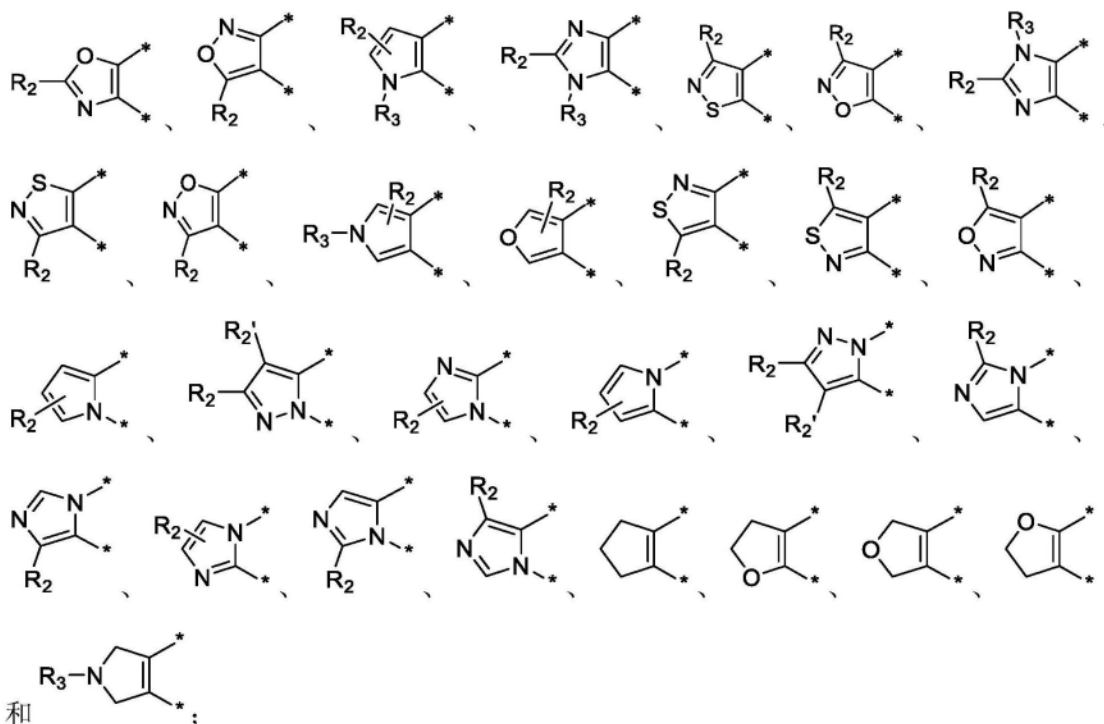
R_2 选自氢、羟基、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基;

R_3 选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基;

R_4 和 R_5 各自独立选自卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基;或者 R_4 和 R_5 与连接的C形成环。

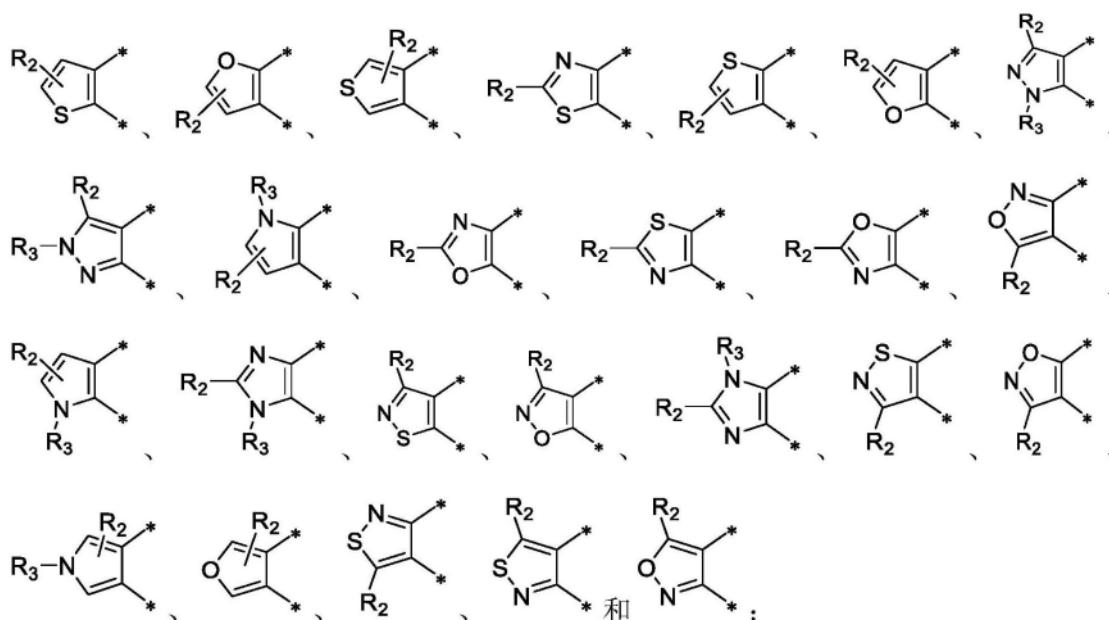
[0043] 在式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一个或多个实施方案中,Z环选自如下基团:





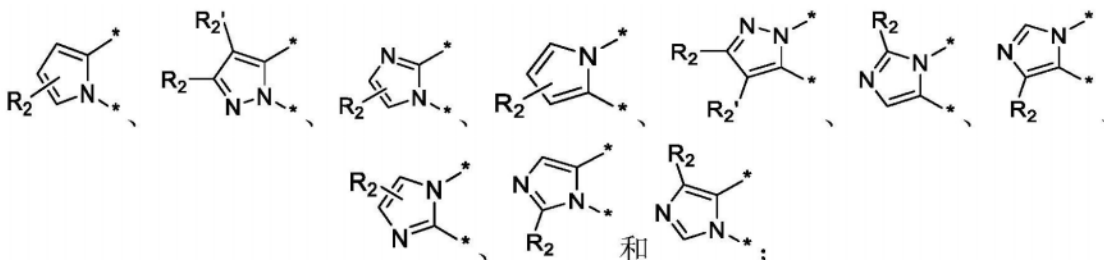
其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素和任选取代的 C_{1-3} 烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素和任选取代的 C_{1-3} 烷基; R_3 选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基,优选为氢或任选取代的 C_{1-3} 烷基。

[0044] 在式Ia化合物的一个或多个实施方案中,Z环选自如下基团:



其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基和任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,优选为氢、卤素和任选取代的 C_{1-3} 烷基; R_3 选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基,优选为氢或任选取代的 C_{1-3} 烷基。

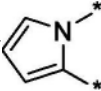
[0045] 在式Ib和Ic化合物的一个或多个实施方案中,Z环选自如下基团:

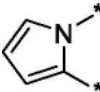


其中, R_2 和 R_2' 如本文任一实施方案所述; 优选地, 在这些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 , 且 R_1 是卤素; 在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 , 且至少有一个 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_3 是 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_1 是 CR_1 , A_2 和 A_3 都是 CH ; 或 A_1 是 CH , A_2 是 CR_1 , A_3 是 CH ; 或 A_1 和 A_2 都是 CH , A_3 是 CR_1 , 其中 R_1 是卤素。

[0046] 本文中, Z环上的取代基可以是1-2个选自羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷氧基和氨基(-NR'R'')的取代基, 其中, R'和R''优选各自独立为H或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, Z环上的取代基可以是1-2个选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基。

[0047] 在式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一个或多个实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_3 各自独立选自N和 CR_1 , 其中 R_1 优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 更优选地, R_1 为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, A_1 和 A_3 中至少一个为 CR_1 , 且 R_1 为卤素, 如氟。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 , 且至少有一个 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_3 是 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一个或多个实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_3 均为 CR_1 , R_1 各自独立为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为 CH ; 或 A_1 为 CH , A_2 为 CR_1 , A_3 为 CH ; 或 A_1 和 A_2 均为 CH , A_3 为 CR_1 , 其中 R_1 为卤素或 C_{1-3} 烷基。

[0048] 在式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一个或多个实施方案中, 当Z环不为时, A_1 、 A_2 和 A_3 各自独立选自N和 CR_1 , 其中 R_1 优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 更优选地, R_1 为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。优选地, A_1 和 A_3 中至少一个为 CR_1 , 且 R_1 为卤素, 如氟。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 , 且至少有一个 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_3 是 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一个或多个实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_3 均为 CR_1 , R_1 各自独立为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。优选地, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为 CH ; 或 A_1 为 CH , A_2 为 CR_1 , A_3 为 CH ; 或 A_1 和 A_2 均为 CH , A_3 为 CR_1 , 其中 R_1 为卤素或 C_{1-3} 烷基。

[0049] 在式Ib化合物的一个或多个实施方案中, 当Z环为时, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 各自独立选自N和 CR_1 , 其中 R_1 优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 更优选地, R_1 为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基; 优选地, A_3 为 CR_1 , 且 R_1 为卤素, 如氟。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 , 且至少有一个 R_1 是卤素。在一个或多个实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_3 均为 CR_1 , R_1 各自独立为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。优选地, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为 CH ; 或 A_1 为 CH , A_2 为 CR_1 , A_3 为 CH ; 或 A_1 和 A_2 均为 CH , A_3 为 CR_1 , 其中 R_1 为卤素或 C_{1-3} 烷基。

[0050] 在式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一个或多个实施方案中, R_1 为氢、卤素、任

选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基。优选地, R_1 被取代时,取代基的数量可为1-5个,可选自卤素、羟基和氨基(-NR'R'')等,其中, R' 和 R'' 优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基。优选地, R_1 为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。

[0051] 在式I(包括式Ia、Ib和Ic)化合物的一个或多个实施方案中, R_2 为氢、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0052] 在式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一个或多个实施方案中, R_3 为氢或 C_{1-3} 烷基。

[0053] 在式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一个或多个实施方案中, R_2' 为氢、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0054] 在式Id化合物的一个或多个实施方案中, R_2 和 R_2' 均为氢。

[0055] 在式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一个或多个实施方案中, R_4 和 R_5 优选各自独立为卤素或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R_4 和 R_5 与连接的C形成3-6元环烷基。

[0056] 在式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一个或多个实施方案中,L为任选被1-2个 C_{1-3} 烷基取代的亚烷基,更优选为任选被1-2个 C_{1-3} 烷基取代的 C_{1-3} 亚烷基,优选为任选被1-2个 C_{1-3} 烷基取代的亚甲基。

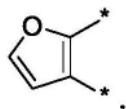
[0057] 在式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一个或多个实施方案中,L为未被取代的亚烷基,更优选为未被取代的 C_{1-3} 亚烷基,优选为亚甲基。

[0058] 在式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一个或多个实施方案中,所述芳基优选为苯基;所述杂芳基为含有1或2个氮原子的5-10元杂芳基,包括但不限于吡啶基、吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基和吲哚基等;所述碳环基优选为 C_{3-8} 环烷基和 C_{3-8} 环烯基;所述杂环基优选为含O、S和/或N的4-10元杂环基,包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基以及吗啉基等。

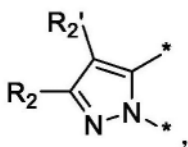
[0059] 在式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物的一个或多个实施方案中,Cy为任选取代的5-7元含氮杂环基。优选地,该5-7元含氮杂环基通过其环氮原子与L共价连接。进一步优选地,Cy为任选取代的哌嗪基、哌啶基、二氢吡啶基或吡咯烷基。优选地,式I(包括式Ia、Ib、Ic和Id)化合物Cy上的取代基选自:卤素、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、羟基、氨基(-NR'R'')、任选取代的6-14元芳基、任选取代的5-10元杂芳基、任选取代的4-10元杂环基和任选取代的 C_{3-8} 环烷基;其中,所述6-14元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基和 C_{3-8} 环烷基各自可独立地被1-5个选自卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、氨基(-NR'R'')、氨基酰基(-C(O)-NR'R'')和羧基的取代基取代;其中,所述R'和R''各自独立为氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基;在优选的实施方案中,所述6-14元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基和 C_{3-8} 环烷基上的所述取代基至少包括氨基酰基(-C(O)-NR'R''),任选还包括卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基中的任意一个或两个。在优选的实施方案中,Cy被任选取代的5-10元杂芳基所取代,优选被任选取代的5-10元含氮杂芳基(如吡啶基、吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基等)所取代,优选地,该5-10元杂芳基或5-10元含氮杂芳基至少被所述氨基酰基(-C(O)-NR'R'')取

代,并任选地还被卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基中的任意一个或两个所取代,进一步优选地,该氨基酰基(-C(O)-NR'R'')位于对位。在特别优选的实施方案中,Cy是被任选取代的吡啶基取代的哌嗪基、被任选取代的吡啶基取代的哌啶基或被任选取代的吡啶基取代的二氢吡啶基,且所述吡啶基至少被所述氨基酰基(-C(O)-NR'R'')取代。优选地,本文中,R'和R''被取代时,取代基的数量可为1-5个,可选自卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基和氨基等。在一些实施方案中,Cy被所述氨基(-NR'R'')所取代,其中氨基的一个取代基为任选取代的5-10元含氮杂芳基。优选地,Cy是被任选取代的吡啶基氨基取代的吡咯烷基。

[0060] 本发明式I或Ia化合物的一个或多个实施方案中,Z环为:

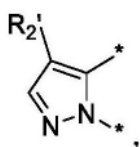


[0061] 其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; A_1 为CH、 A_2 为 CR_1 和 A_3 为CH,或 A_1 和 A_2 均为CH、 A_3 为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,优选为卤素,更优选为F;L和Cy如本文任一实施方案所述。本发明式I或Ic化合物的一个或多个实施方案中,Z环为:



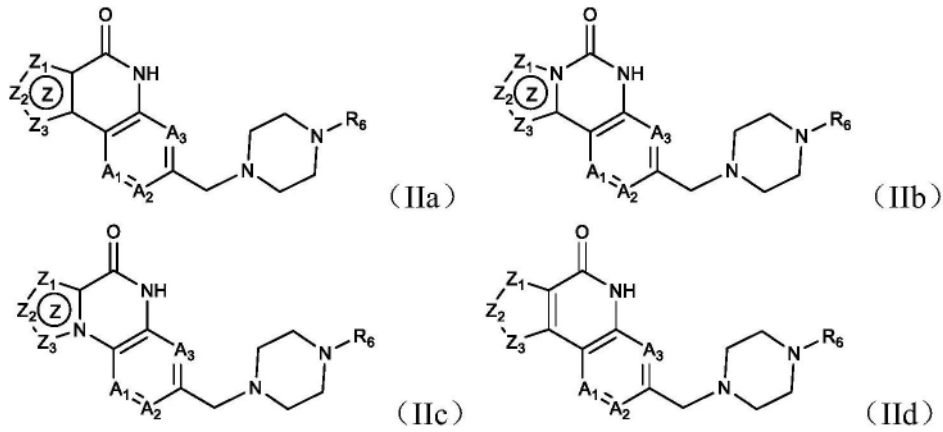
其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基;且 R_2 和 R_2' 中至少一个为非氢取代基,优选地,该非氢取代基为卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基; A_1 为CH、 A_2 为 CR_1 和 A_3 为CH,或 A_1 和 A_2 均为CH、 A_3 为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,优选为卤素,更优选为F;L和Cy如本文任一实施方案所述。

[0062] 本发明式I或Ic化合物的一个或多个实施方案中,Z环为:



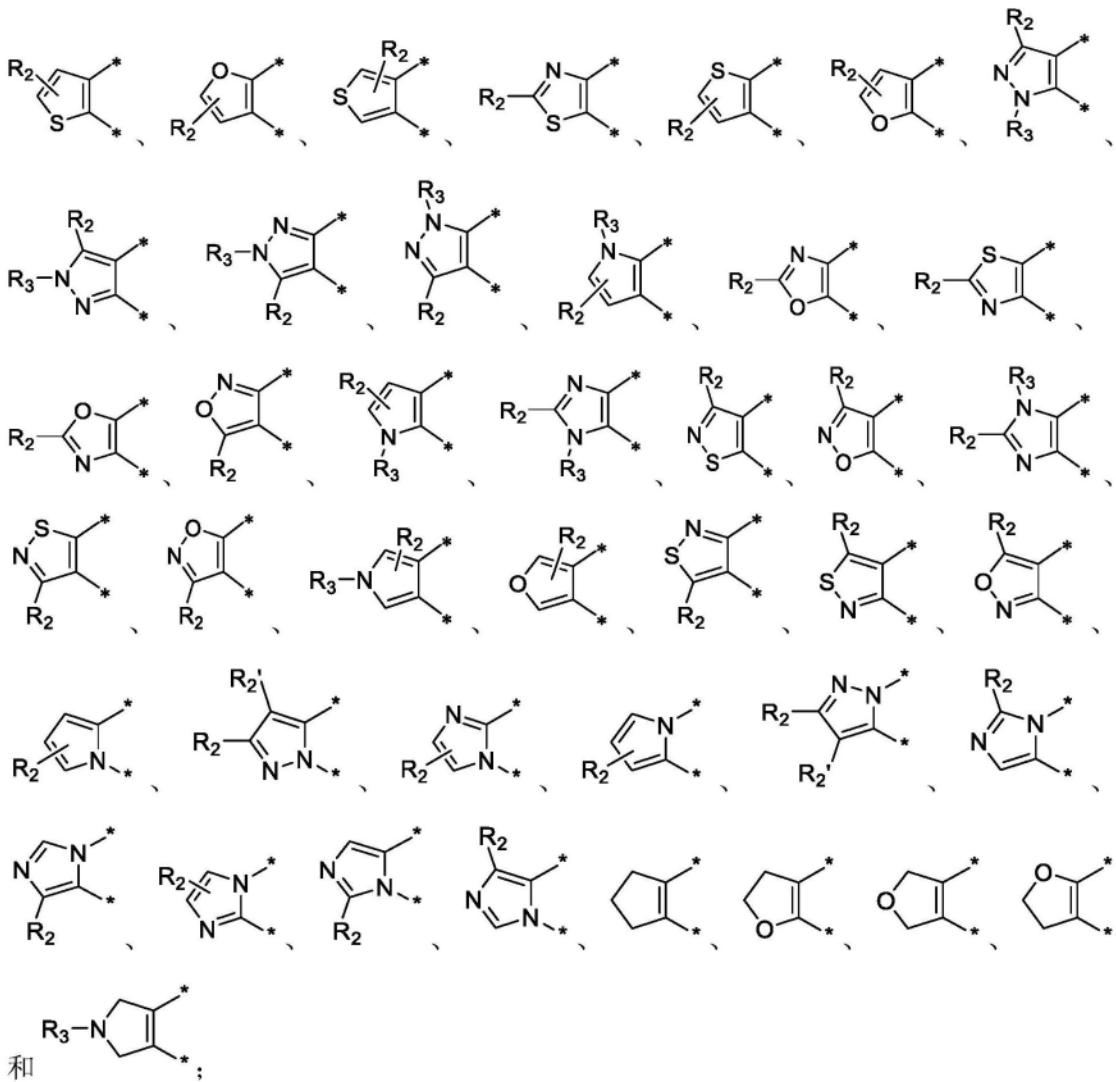
其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2' 选自卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; A_1 为CH、 A_2 为 CR_1 和 A_3 为CH,或 A_1 和 A_2 均为CH、 A_3 为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,优选为卤素,更优选为F;L和Cy如本文任一实施方案所述。

[0063] 本发明式I优选化合物的其中一组表示为式II(包括式IIa、IIb、IIc和IIId)所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药:



其中, A_1 、 A_2 、 A_3 、 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 如在式I、Ia、Ib、Ic和Id任一实施方案所述;
 R_6 选自任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

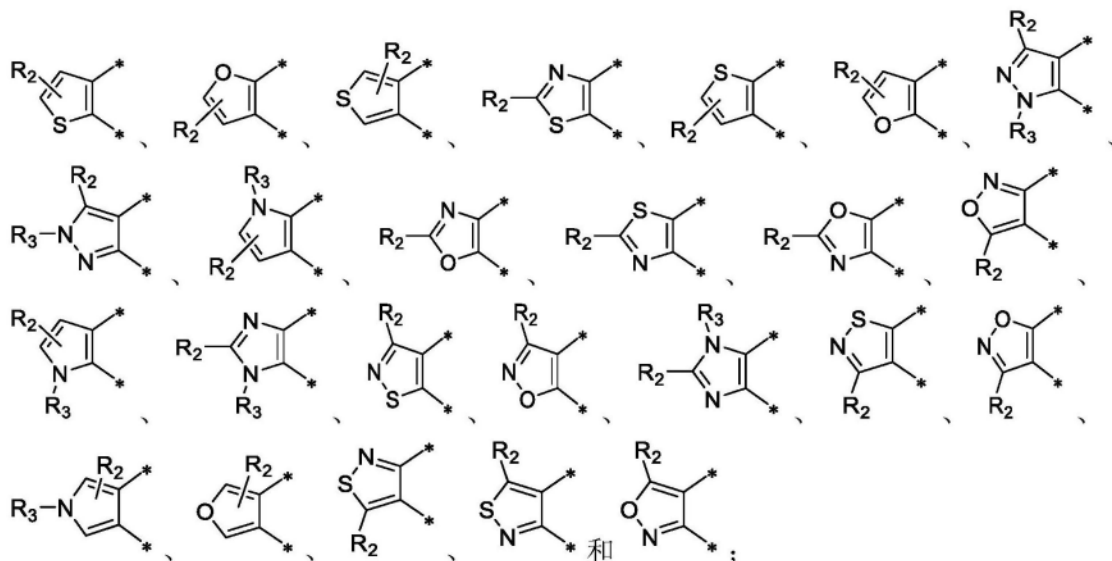
[0064] 在式II(包括式IIa、IIb、IIc和IId)所示的化合物的一个或多个实施方案中,Z环选自如下基团:



其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素和任选取代的 C_{1-3}

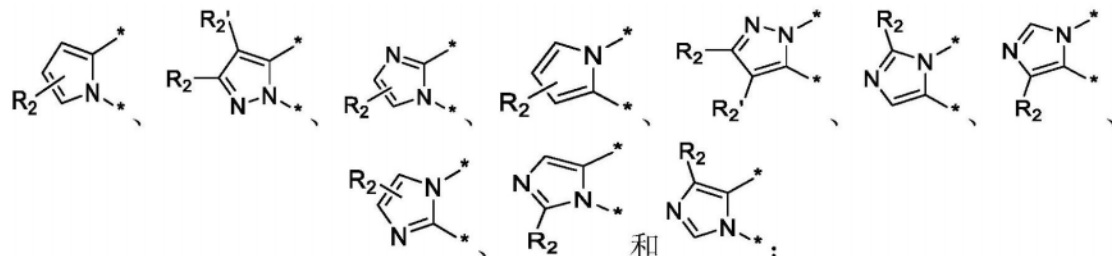
烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 优选为氢、卤素和任选取代的 C_{1-3} 烷基; R_3 选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基, 优选为氢和任选取代的 C_{1-3} 烷基。

[0065] 在式IIa化合物的一个或多个实施方案中, Z环选自如下基团:



其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基和任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 优选为氢、卤素和任选取代的 C_{1-3} 烷基; R_3 选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基, 优选为氢和任选取代的 C_{1-3} 烷基。

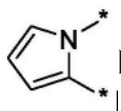
[0066] 在式IIb和IIc化合物的一个或多个实施方案中, Z环选自如下基团:



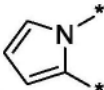
其中, R_2 和 R_2' 如本文任一实施方案所述; 优选地, 在这些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 , 且至少有一个 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_3 为 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为 CH ; 或 A_1 为 CH , A_2 为 CR_1 , A_3 为 CH ; 或 A_1 和 A_2 均为 CH , A_3 为 CR_1 , 其中 R_1 为卤素。

[0067] 在式II(包括式IIa、IIb、IIc和IId)化合物的一个或多个实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_3 各自独立选自 N 和 CR_1 , 其中 R_1 优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 更优选地, R_1 为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, A_1 和 A_3 中至少一个为 CR_1 , 且 R_1 为卤素, 如氟。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 , 且至少有一个 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_3 为 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一个或多个实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_3 均为 CR_1 , R_1 各自独立为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。优选地, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为 CH ; 或 A_1 为 CH , A_2 为 CR_1 , A_3 为 CH ; 或 A_1 和 A_2 均为 CH , A_3 为 CR_1 , 其中 R_1 为卤素或 C_{1-3} 烷基。

[0068] 在式II(包括式IIa、IIb、IIc和IId)化合物的一个或多个实施方案中, 当Z环不为



时, A_1 、 A_2 和 A_3 各自独立选自N和 CR_1 , 其中 R_1 优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 更优选地, R_1 为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。优选地, A_1 和 A_3 中至少一个为 CR_1 , 且 R_1 为卤素, 如氟。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 , 且至少有一个 R_1 是卤素。在一个或多个实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_3 均为 CR_1 , R_1 各自独立为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。优选地, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为CH; 或 A_1 为CH, A_2 为 CR_1 , A_3 为CH; 或 A_1 和 A_2 均为CH, A_3 为 CR_1 , 其中 R_1 为卤素或 C_{1-3} 烷基。

[0069] 在式IIb化合物的一个或多个实施方案中, 当Z环为时, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 各自

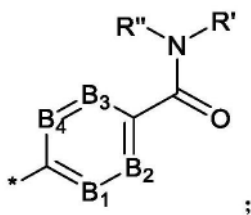
独立选自N和 CR_1 , 其中 R_1 优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 更优选地, R_1 为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基; 优选地, A_3 为 CR_1 , 且 R_1 为卤素, 如氟。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 , 且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 , 且至少有一个 R_1 是卤素。在一个或多个实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_3 均为 CR_1 , R_1 各自独立为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。优选地, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为CH; 或 A_1 为CH, A_2 为 CR_1 , A_3 为CH; 或 A_1 和 A_2 均为CH, A_3 为 CR_1 , 其中 R_1 为卤素或 C_{1-3} 烷基。

[0070] 在式II(包括式IIa、IIb、IIc和IId)所示的化合物的一个或多个实施方案中, R_6 为任选取代的6-14元芳基或任选取代的5-10元杂芳基, 其中所述6-14元芳基和5-10元杂芳基各自可独立地被1-5个选自卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、氨基(-NR'R'')、氨基酰基(-C(O)-NR'R'')、羧基和任选被1-3个 C_{1-4} 烷基取代的杂芳基(如5-10元含氮杂芳基, 尤其是5元或6元含氮杂芳基)的取代基取代, 其中, R'和R''各自独立为氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基; 在优选的实施方案中, R_6 的取代基至少包括氨基酰基(-C(O)-NR'R''), 任选还包括卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基中的任意一个或两个。在优选的实施方案中, R_6 为任选取代的5-10元杂芳基, 优选为任选取代的5-10元含氮杂芳基, 优选地, 该5-10元杂芳基或5-10元含氮杂芳基至少被所述氨基酰基(-C(O)-NR'R'')取代, 并任选地还被卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基中的任意一个或两个所取代。优选地, 所述R'和R''被取代时, 取代基的数量可为1-5个, 可选自卤素、羟基和氨基。

[0071] 优选地, R_6 为任选取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。优选地, R_6 被取代时, 取代基的数量可为1-5个, 可选自卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、氨基酰基和羧基。更为优选地, R_6 至少被一个氨基酰基取代, 优选地, 该氨基酰基在 R_6 的对位。优选地, 所述氨基酰基为-C(O)-NR'R'', 其中, 所述R'和R''各自独立为氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基。优选地, 所述R'和R''被取代时, 取代基的数量可为1-5个, 可选自卤素、羟基、氧基和氨基。优选地, 所述任选取代的烷基和任选取代的烷氧基可任选地被1-5个选自卤素、羟基、氧基和氨基的取代基取代。在优选的实施方案中, R_6 上的取代基至少包括氨基酰基(-C(O)-

NR'R''), 并任选地包括卤素、氰基、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基中的任意一个或两个, 进一步优选地, 该氨基酰基(-C(O)-NR'R'')位于对位。

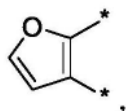
[0072] 在式II(包括式IIa、IIb、IIc和IId)所示的化合物的一个或多个实施方案中, R₆优选为如下基团:



其中, B₁、B₂、B₃和B₄各自独立选自N和CR₇; R₇选自氢、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的碳环基、任选取代的烯基和任选取代的炔基; 其中, R'和R''各自独立选自氢、任选取代的C₁₋₁₀烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 优选各自独立为H、任选取代的C₁₋₄烷基、任选取代的C₃₋₆环烷基或任选取代的3-6元杂环基; *表示所述基团与化合物其它部分连接的位置。优选地, 含B₁、B₂、B₃和B₄的基团为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。优选地, R₇为H、卤素、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代C₁₋₃烷基或C₃₋₆环烷基。优选地, B₃为N, B₄为CR₇, B₁和B₂为CH, 其中R₇为H、卤素、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代C₁₋₃烷基或C₃₋₆环烷基。优选地, 所述R'和R''被取代时, 取代基的数量可为1-5个, 可选自卤素、羟基和氨基。优选地, R'为氢, R''为氢、C₁₋₃烷基、氘代C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、卤代C₁₋₃烷基、羟基取代的C₁₋₃烷基或C₃₋₆杂环基。

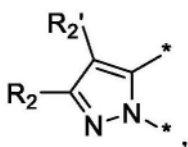
[0073] 优选地, 本文中, R₇所述任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的碳环基、任选取代的烯基和任选取代的炔基各自可任选地被1-5个选自卤素、羟基和氨基的取代基取代。

[0074] 本发明式IIa化合物的一个或多个实施方案中, Z环为:



其中, *表示Z环与化合物其它部分连接的位置; A₁为CH、A₂为CR₁和A₃为CH, 或A₁和A₂均为CH、A₃为CR₁, 其中R₁为卤素、任选取代的C₁₋₃烷基或任选取代的C₁₋₃烷氧基, 优选为卤素, 更优选为F; R₆如本文任一实施方案所述。

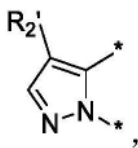
[0075] 本发明式IIc化合物的一个或多个实施方案中, Z环为:



其中, *表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R₂选自氢、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的C₁₋₃烷氧基和任选取代的C₃₋₆环烷基, 优选为氢、卤素、任选取代的C₁₋₃烷基和任选取代的C₃₋₆环烷基; R₂'选自氢、卤素、氰基、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₃烷氧基和任选取代的C₃₋₆环烷基, 优选为氢、卤素、任选取代的C₁₋₃烷基和任选取代的C₃₋₆环烷基; 且R₂和R₂'中至少一个为非氢取代基, 优选地, 该非氢取代基为卤素、氰基、C₁₋₃烷基或C₃₋₆环烷基; A₁为CH、A₂为CR₁和A₃为CH, 或A₁和A₂均为CH、A₃为CR₁, 其中R₁为卤素、任选取代的C₁₋₃烷

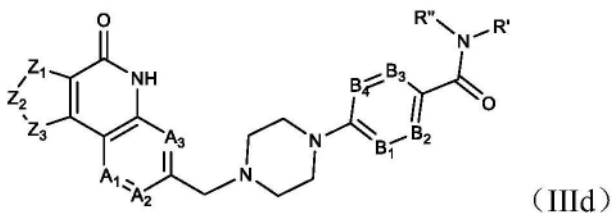
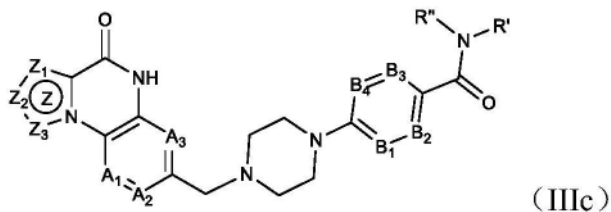
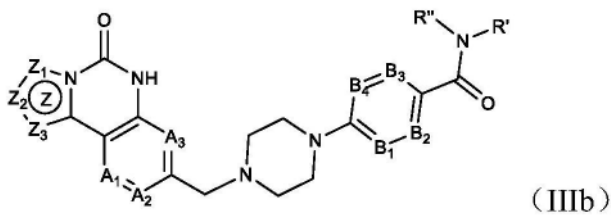
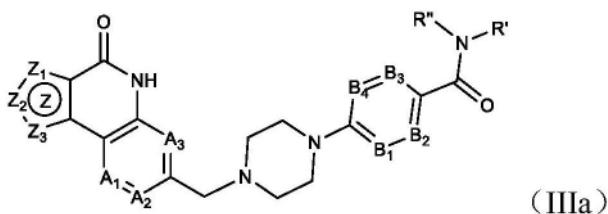
基或任选取代的C₁₋₃烷氧基,优选为卤素,更优选为F;R₆如本文任一实施方案所述。

[0076] 本发明式IIc化合物的一个或多个实施方案中,Z环为:



其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置;R₂'选自卤素、氰基、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₃烷氧基和任选取代的C₃₋₆环烷基,优选为卤素、任选取代的C₁₋₃烷基和任选取代的C₃₋₆环烷基;A₁为CH、A₂为CR₁和A₃为CH,或A₁和A₂均为CH、A₃为CR₁,其中R₁为卤素、任选取代的C₁₋₃烷基或任选取代的C₁₋₃烷氧基,优选为卤素,更优选为F;R₆如本文任一实施方案所述。

[0077] 本发明式I优选化合物的其中一组表示为式III(包括式IIIa、IIIb、IIIc和IIId)所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药:



其中,Z₁、Z₂、Z₃、A₁、A₂和A₃如前述任一实施方案所述;

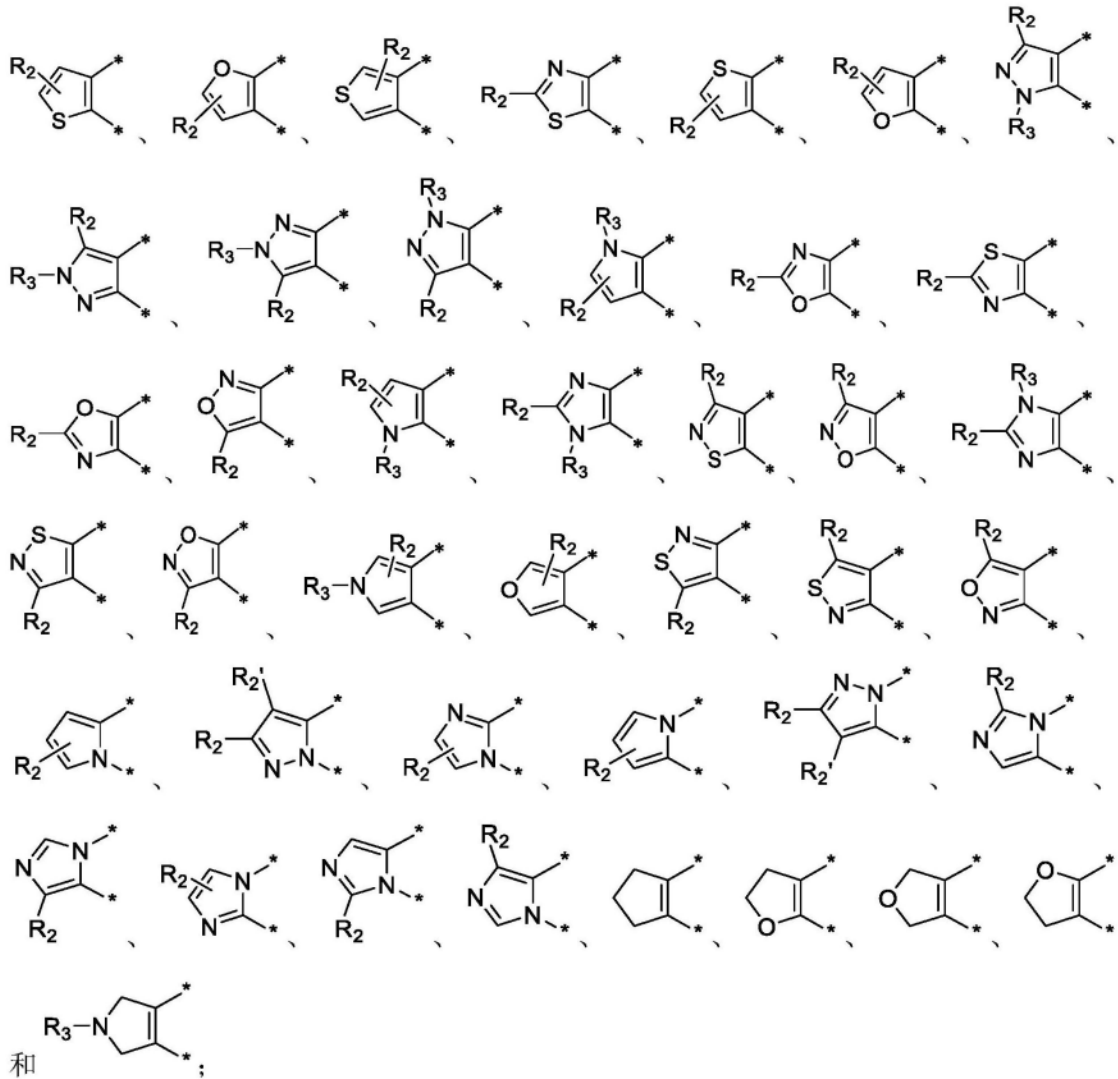
B₁、B₂、B₃和B₄各自独立选自N和CR₇;

R₇选自氢、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的碳环基、任选取代的烯基和任选取代的炔基;

R'和R''各自独立选自氢、任选取代的C₁₋₁₀烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

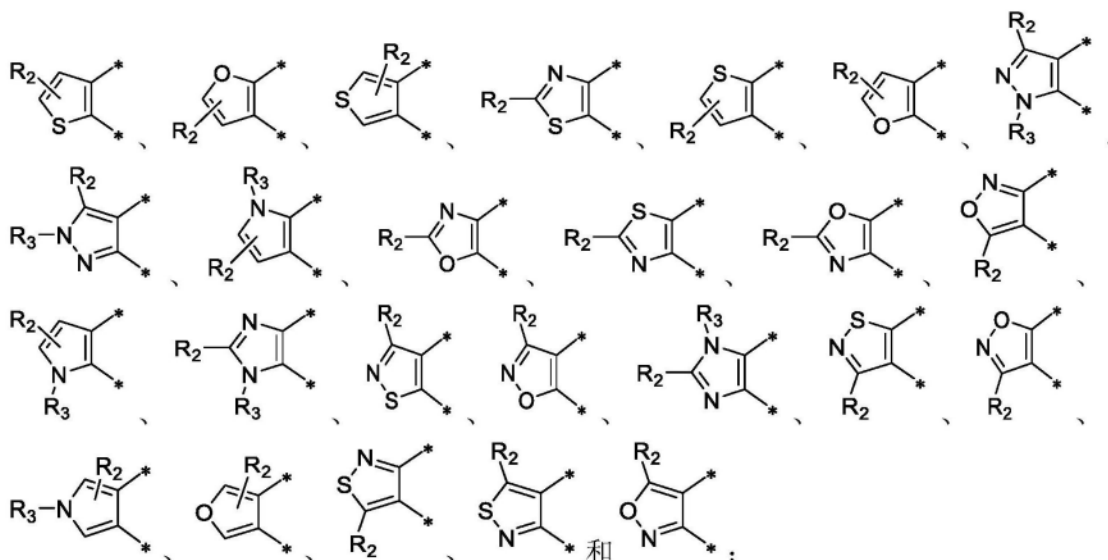
[0078] 在式III(包括式IIIa、IIIb、IIIc和IIId)所示的化合物的一个或多个实施方案

中,Z环选自如下基团:



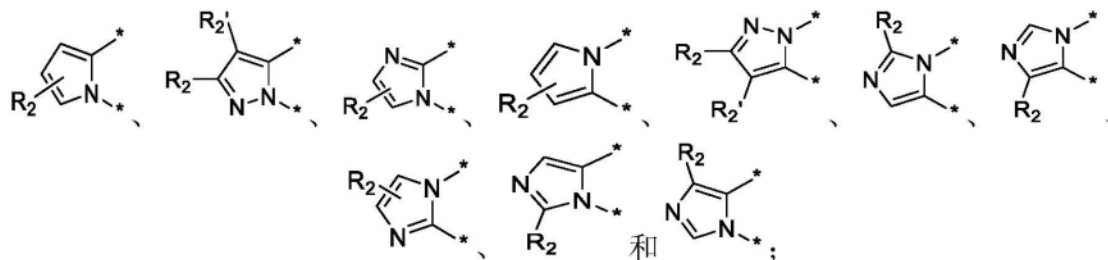
其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_3 选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基,优选为氢和任选取代的 C_{1-3} 烷基。

[0079] 在式IIIa化合物的一个或多个实施方案中,Z环选自如下基团:



其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置;R₂选自氢、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的C₁₋₃烷氧基和任选取代的C₃₋₆环烷基,优选为氢、卤素、氰基、任选取代的C₁₋₃烷基和任选取代的C₃₋₆环烷基;R₃选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基,优选为氢和任选取代的C₁₋₃烷基。

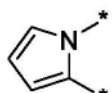
[0080] 在式IIIb和IIIc化合物的一个或多个实施方案中,Z环选自如下基团:



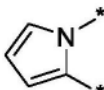
其中,R₂和R₂'如本文任一实施方案所述;优选地,在这些实施方案中,A₂和A₃至少有一个是CR₁,且R₁是卤素。在一些实施方案中,A₂和A₃都是CR₁,且至少有一个R₁是卤素。在一些实施方案中,A₃为CR₁,且R₁是卤素。在一些实施方案中,A₁为CR₁,A₂和A₃为CH;或A₁为CH,A₂为CR₁,A₃为CH;或A₁和A₂均为CH,A₃为CR₁,其中R₁为卤素。

[0081] 在式III(包括式IIIa、IIIb、IIIc和IIId)化合物的一个或多个实施方案中,A₁、A₂和A₃各自独立选自N和CR₁,其中R₁优选为氢、卤素、任选取代的C₁₋₃烷基、或任选取代的C₁₋₃烷氧基,更优选地,R₁为氢、卤素或C₁₋₃烷基。在一些实施方案中,A₁和A₃中至少一个为CR₁,且R₁为卤素,如氟。在一些实施方案中,A₂和A₃至少有一个是CR₁,且R₁是卤素。在一些实施方案中,A₂和A₃都是CR₁,且至少有一个R₁是卤素。在一些实施方案中,A₃为CR₁,且R₁是卤素。在一个或多个实施方案中,A₁、A₂和A₃均为CR₁,R₁各自独立为氢、卤素或C₁₋₃烷基。优选地,A₁为CR₁,A₂和A₃为CH;或A₁为CH,A₂为CR₁,A₃为CH;或A₁和A₂均为CH,A₃为CR₁,其中R₁为卤素或C₁₋₃烷基。

[0082] 在式III(包括式IIIa、IIIb、IIIc和IIId)化合物的一个或多个实施方案中,当Z环

不为  时,A₁、A₂和A₃各自独立选自N和CR₁,其中R₁优选为氢、卤素、任选取代的C₁₋₃烷基、或任选取代的C₁₋₃烷氧基,更优选地,R₁为氢、卤素或C₁₋₃烷基。优选地,A₁和A₃中至少一个

为 CR_1 ,且 R_1 为卤素,如氟。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 ,且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 ,且至少有一个 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_3 是 CR_1 ,且 R_1 是卤素。在一个或多个实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_3 均为 CR_1 , R_1 各自独立为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。优选地, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为CH;或 A_1 为CH, A_2 为 CR_1 , A_3 为CH;或 A_1 和 A_2 均为CH, A_3 为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素或 C_{1-3} 烷基。

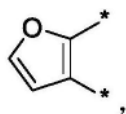
[0083] 在式IIIb化合物的一个或多个实施方案中,当Z环为时, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 各自独立选自N和 CR_1 ,其中 R_1 优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,更优选地, R_1 为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基;优选地, A_3 为 CR_1 ,且 R_1 为卤素,如氟。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 ,且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 ,且至少有一个 R_1 是卤素。在一个或多个实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_3 均为 CR_1 , R_1 各自独立为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基。优选地, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为CH;或 A_1 为CH, A_2 为 CR_1 , A_3 为CH;或 A_1 和 A_2 均为CH, A_3 为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素或 C_{1-3} 烷基。

[0084] 在式III(包括式IIIa、IIIb、IIIc和IIId)所示的化合物的一个或多个实施方案中, B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 各自独立选自N和 CR_7 ,其中 R_7 优选为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基,更为优选的 R_7 为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基。在优选的实施方案中, B_1 和 B_2 均为CH, B_3 为N, B_4 为 CR_7 ,其中 R_7 优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基,更为优选的 R_7 为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基。

[0085] 在式III(包括式IIIa、IIIb、IIIc和IIId)所示的化合物的一个或多个实施方案中, R' 和 R'' 各自独立为氢、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的5-6元杂环基;优选地, R' 为氢, R'' 为氢、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、氧代 C_{1-3} 烷基或3-6元杂环基。

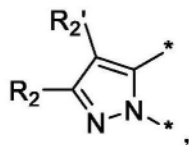
[0086] 在优选的实施方案中,本文所述的 $-C(O)-NR'R''$ 基团中, R' 和 R'' 各自独立为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在进一步优选的实施方案中, R' 为氢, R'' 为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基。

[0087] 在本发明式IIIa化合物的一个或多个实施方案中,Z环为:



其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; A_1 为CH、 A_2 为 CR_1 和 A_3 为CH,或 A_1 和 A_2 均为CH、 A_3 为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,优选为卤素,更优选为F; B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 R' 和 R'' 如本文任一实施方案所述。

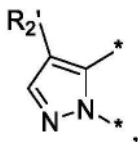
[0088] 在本发明式IIIc化合物的一个或多个实施方案中,Z环为:



其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的

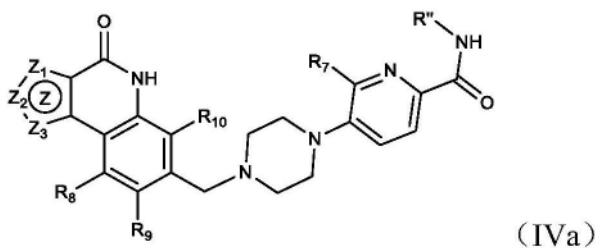
烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基;且 R_2 和 R_2' 中至少一个为非氢取代基,优选地,该非氢取代基为卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基; A_1 为CH、 A_2 为 CR_1 和 A_3 为CH,或 A_1 和 A_2 均为CH、 A_3 为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,优选为卤素,更优选为F; B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 R' 和 R'' 如本文任一实施方案所述。

[0089] 本发明式IIIc化合物的一个或多个实施方案中,Z环为:

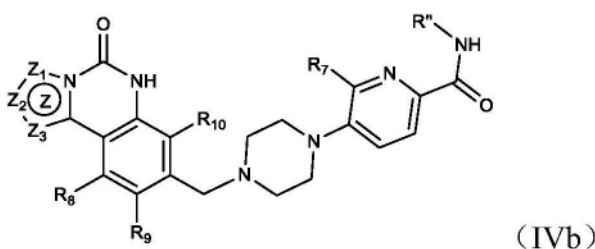


其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2' 选自卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; A_1 为CH、 A_2 为 CR_1 和 A_3 为CH,或 A_1 和 A_2 均为CH、 A_3 为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,优选为卤素,更优选为F; B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、 R' 和 R'' 如本文任一实施方案所述。

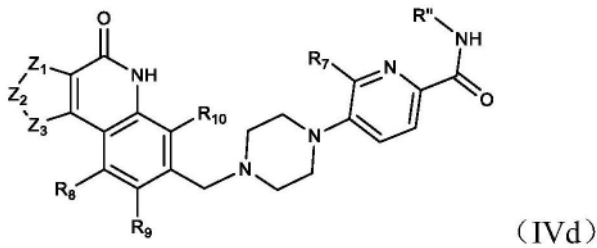
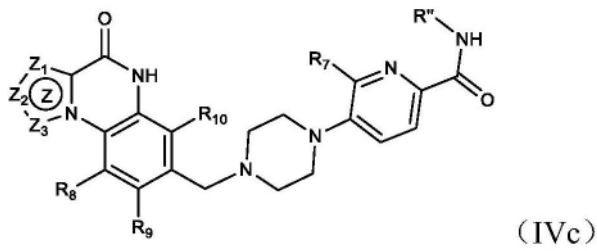
[0090] 本发明式I优选化合物的其中一组表示为式IV(包括式IVa、IVb、IVc和IVd)所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药:



(IVa)



(IVb)

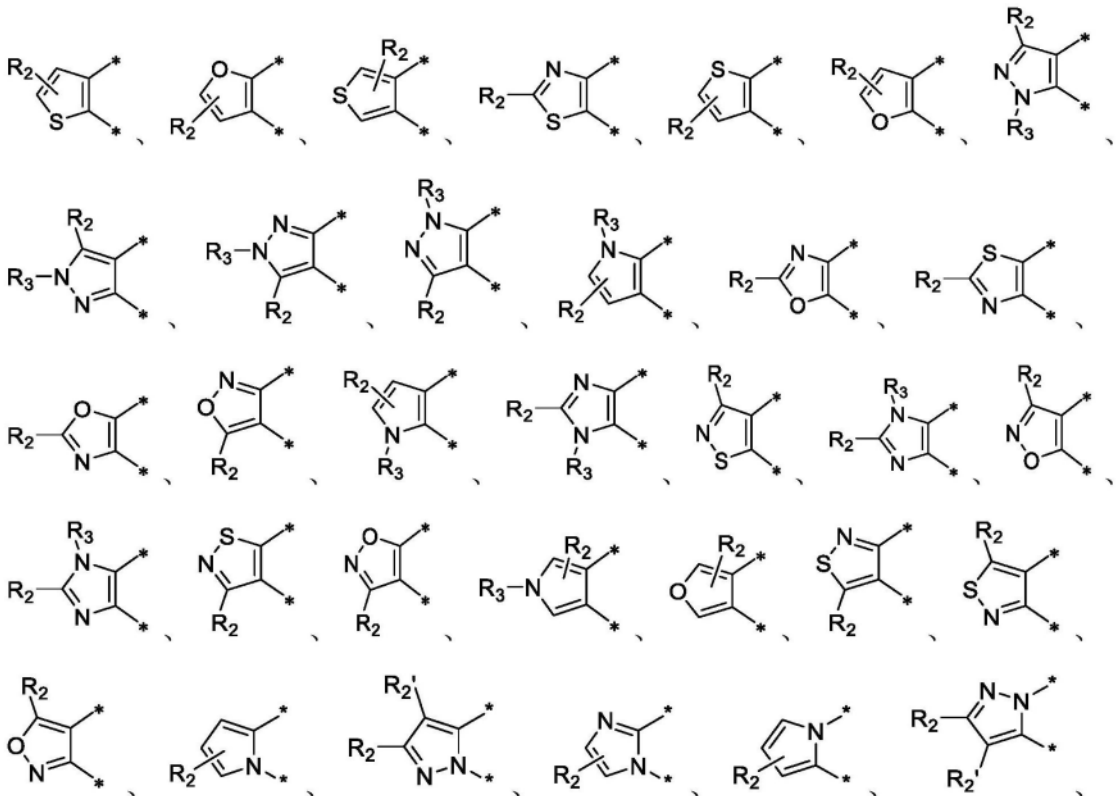


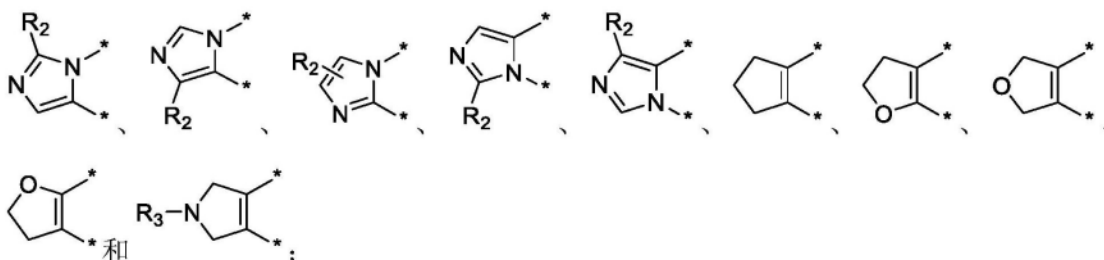
其中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 R'' 如前述任一实施方案所述;

R_7 选自氢、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的碳环基、任选取代的烯基和任选取代的炔基;

R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基和任选取代的碳环基。

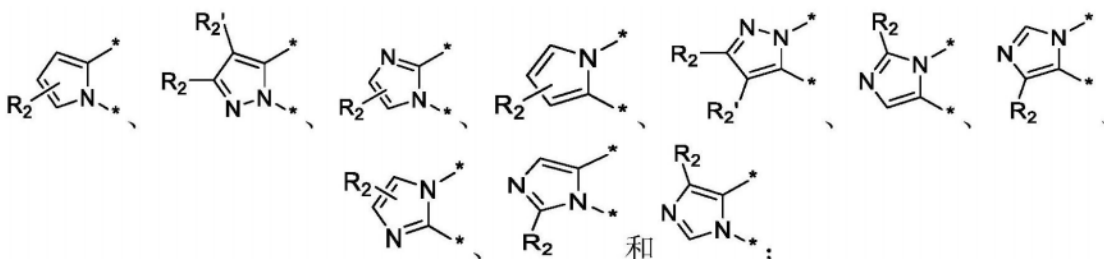
[0091] 在式IV (包括式IVa、IVb、IVc和IVd) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, Z环选自如下基团:





其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基和、选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_3 选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基,优选为氢和任选取代的 C_{1-3} 烷基。优选地, R_2 、 R_2' 和 R_3 各自如前文任一实施方案所述。

[0092] 在式IVb和IVc化合物的一个或多个实施方案中,Z环选自如下基团:



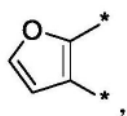
其中, R_2 和 R_2' 如本文任一实施方案所述;优选地,在这些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 ,且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 ,且至少有一个 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_3 为 CR_1 ,且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为CH;或 A_1 为CH, A_2 为 CR_1 , A_3 为CH;或 A_1 和 A_2 均为CH, A_3 为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素。

[0093] 在式IV(包括式IVa、IVb、IVc和IVd)所示的化合物的一个或多个实施方案中, R_7 为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,优选为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或卤素。

[0094] 在式IV(包括式IVa、IVb、IVc和IVd)所示的化合物的一个或多个实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,优选地, R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基;优选地, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中至少一个为非氢取代基,优选该非氢取代基为卤素。在一个或多个实施方案中, R_8 为卤素或 C_{1-3} 烷基, R_9 和 R_{10} 均为CH;或 R_8 为H, R_9 为卤素或 C_{1-3} 烷基, R_{10} 为CH;或 R_8 和 R_9 均为CH, R_{10} 为卤素或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R_8 和 R_{10} 中至少一个为卤素,优选至少 R_{10} 为卤素,如氟。

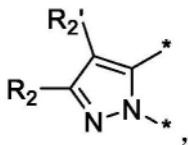
[0095] 在式IV(包括式IVa、IVb、IVc和IVd)所示的化合物的一个或多个实施方案中, R'' 为氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基,优选为氢、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或3-6元杂环基。

[0096] 本发明式IVa化合物的一个或多个实施方案中,Z环为:



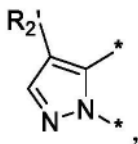
其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_8 为H, R_9 和 R_{10} 中的一个为卤素或 C_{1-3} 烷基、另一个为H; R_7 和 R'' 如本文任一实施方案所述。

[0097] 在式IVc的一些实施方案中,所述Z环为:



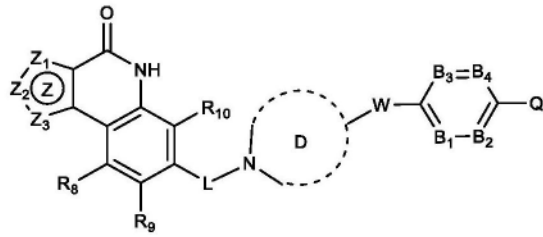
其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基;且 R_2 和 R_2' 中至少一个为非氢取代基,优选地,该非氢取代基为卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基; R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的任意一个为卤素或 C_{1-3} 烷基,其余为H;优选地, R_8 为卤素或 C_{1-3} 烷基, R_9 和 R_{10} 均为CH;或 R_8 为H, R_9 为卤素或 C_{1-3} 烷基, R_{10} 为CH;或 R_8 和 R_9 均为CH, R_{10} 为卤素或 C_{1-3} 烷基。 R_7 和 R'' 如本文任一实施方案所述。

[0098] 在式IVc的一些实施方案中,所述Z环为:

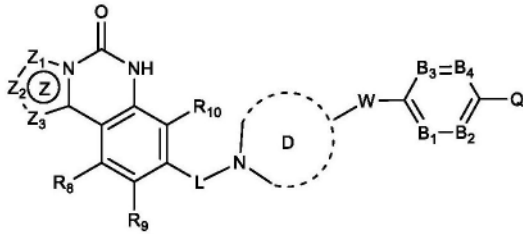


其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2' 选自卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_8 为H, R_9 和 R_{10} 中的一个为卤素或 C_{1-3} 烷基、另一个为H; R_7 和 R'' 如本文任一实施方案所述。

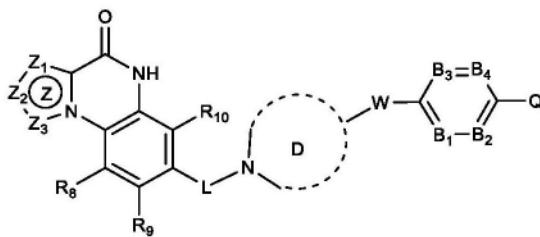
[0099] 本发明式I优选化合物的其中一组表示为式V(包括式Va、Vb、Vc和Vd)所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药:



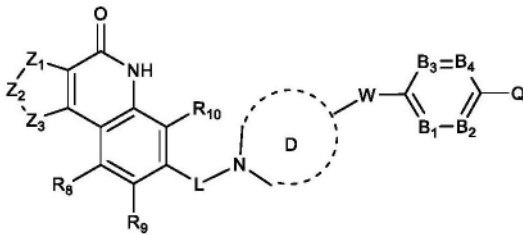
(Va)



(Vb)



(Vc)



(Vd)

其中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 如前述任一实施方案所述;

环D为任选取代的4至12元含N杂环基;所述含N杂环基选自含有至少1个N原子的4-12元单环基团或5-12元螺环基团,所述的含N杂环基还可以包括1-4个选自N、O或者S的杂原子,且可以任选地进一步被1个或者多个 R'' 取代;

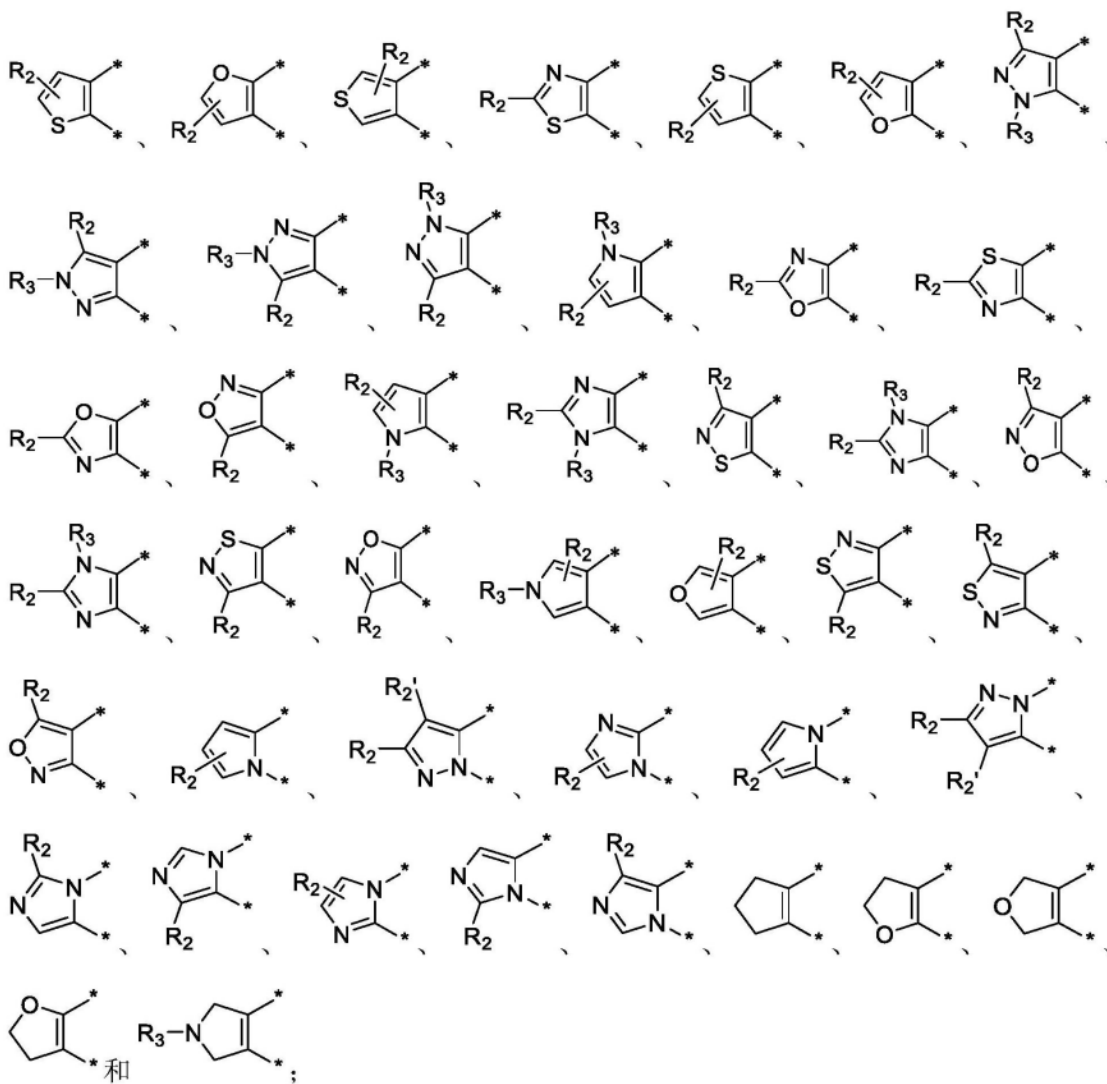
W为键、O或 $-NR'$;

Q为任选取代的氨基酰基($-C(O)-NR'R''$)或任选取代的杂芳基;

R' 和 R'' 各自独立选自氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

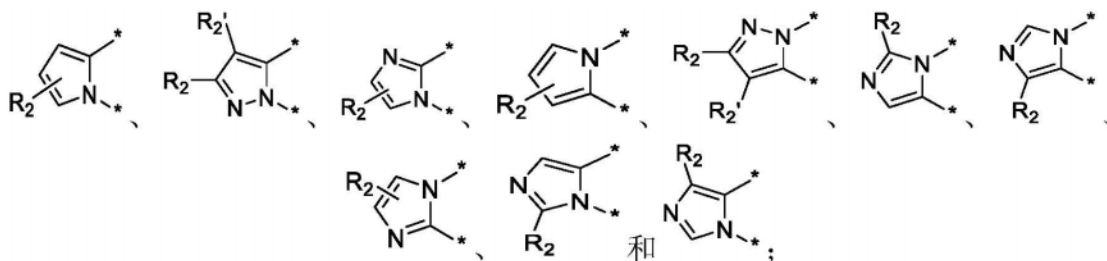
R'' 选自卤素、羟基、氰基或 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被1个或者多个选自羟基、卤素或者氰基的取代基取代;或者,任意两个 R'' 可以形成3-8元环。

[0100] 在式V(包括式Va、Vb、Vc和Vd)所示的化合物的一个或多个实施方案中,Z环选自如下基团:



其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_3 选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基,优选为氢和任选取代的 C_{1-3} 烷基。优选地, R_2 、 R_2' 和 R_3 各自如前文任一实施方案所述。

[0101] 在式Vb和Vc化合物的一个或多个实施方案中,Z环选自如下基团:



其中, R_2 和 R_2' 如本文任一实施方案所述;优选地,在这些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 ,且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 ,且至少有一个 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_3 为 CR_1 ,且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为CH;或 A_1 为CH, A_2

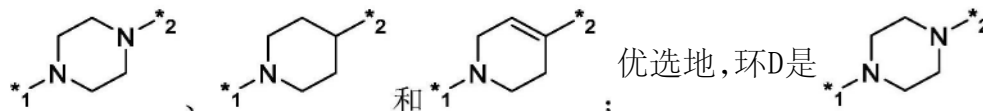
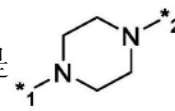
为 CR_1 , A_3 为CH; 或 A_1 和 A_2 均为CH, A_3 为 CR_1 , 其中 R_1 为卤素。

[0102] 在式V (包括式Va、Vb、Vc和Vd) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 优选地, R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立为氢、卤素或 C_{1-3} 烷基; 优选地, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中至少一个为非氢取代基, 优选该非氢取代基为卤素。在一个或多个实施方案中, R_8 为卤素或 C_{1-3} 烷基, R_9 和 R_{10} 均为CH; 或 R_8 为H, R_9 为卤素或 C_{1-3} 烷基, R_{10} 为CH; 或 R_8 和 R_9 均为CH, R_{10} 为卤素或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R_8 和 R_{10} 中至少一个为卤素, 优选至少 R_{10} 为卤素, 如氟。

[0103] 在式V (包括式Va、Vb、Vc和Vd) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, L为任选被1-2个 C_{1-3} 烷基取代的亚烷基, 更优选为任选被1-2个 C_{1-3} 烷基取代的 C_{1-3} 亚烷基, 优选为任选被1-2个 C_{1-3} 烷基取代的亚甲基。

[0104] 在式V (包括式Va、Vb、Vc和Vd) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, 环D为任选取代的含有至少1个N原子的4-7元单环; 优选地, 环D为任选取代的哌嗪基、哌啶基、二氢吡啶基或吡咯烷基。当环D被取代时, 其取代基数量可为1-3个, 可选自卤素、羟基、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基。

[0105] 在式V (包括式Va、Vb、Vc和Vd) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, 环D选自如

下基团: ; 优选地, 环D是  其中, *1

表示环D与L的连接位置; *2表示环D与W的连接位置。

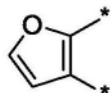
[0106] 在式V (包括式Va、Vb、Vc和Vd) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, W为键或-NH-。

[0107] 在式V (包括式Va、Vb、Vc和Vd) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, 环D为任选取代的哌嗪基、哌啶基或二氢吡啶基, W为键。在一个或多个实施方案中, 环D为任选取代的吡咯烷基, W为-NH-。

[0108] 在式V (包括式Va、Vb、Vc和Vd) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 各自独立选自N和 CR_7 , 其中 R_7 优选为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 更为优选的 R_7 为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基。在优选的实施方案中, B_1 和 B_2 均为CH, B_3 为N, B_4 为 CR_7 , 其中 R_7 优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 更为优选的 R_7 为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基。

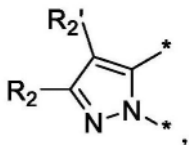
[0109] 在式V (包括式Va、Vb、Vc和Vd) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, Q为-C(O)-NR'R'', 其中R'和R''各自独立选自氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基。在一个或多个实施方案中, Q为任选被1-3个选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的5元杂芳基, 该5元杂芳基优选为吡咯基、吡唑基、咪唑基或三氮唑基。

[0110] 本发明式Va化合物的一个或多个实施方案中, Z环为:



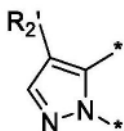
其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_8 为H, R_9 和 R_{10} 中的一个为卤素或 C_{1-3} 烷基、另一个为H; L 、环D、W、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 和Q如本文任一实施方案所述。

[0111] 在式Vc的一些实施方案中,所述Z环为:



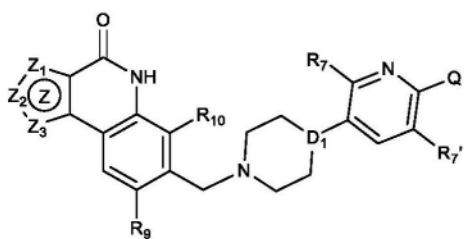
其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基;且 R_2 和 R_2' 中至少一个为非氢取代基,优选地,该非氢取代基为卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基; R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的任意一个为卤素或 C_{1-3} 烷基,其余为H;优选地, R_8 为卤素或 C_{1-3} 烷基, R_9 和 R_{10} 均为CH;或 R_8 为H, R_9 为卤素或 C_{1-3} 烷基, R_{10} 为CH;或 R_8 和 R_9 均为CH, R_{10} 为卤素或 C_{1-3} 烷基。 L 、环D、W、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 和Q如前文任一实施方案所述。

[0112] 在式Vc的一些实施方案中,所述Z环为:

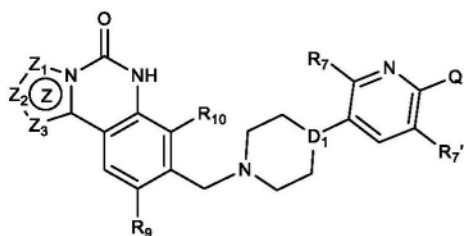


其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2' 选自卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_8 为H, R_9 和 R_{10} 中的一个为卤素或 C_{1-3} 烷基、另一个为H; L 、环D、W、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 和Q如前文任一实施方案所述。

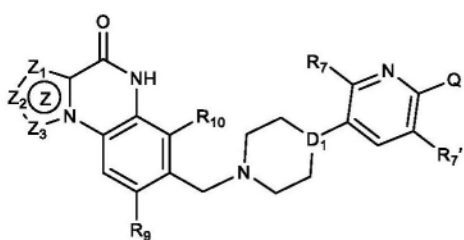
[0113] 本发明式I优选化合物的其中一组表示为式VI(包括式VIa、VIb和VIc)所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药:



(VIa)



(VIb)



(VIc)

其中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_7 、 D_1 和 Q 如前述任一实施方案所述;

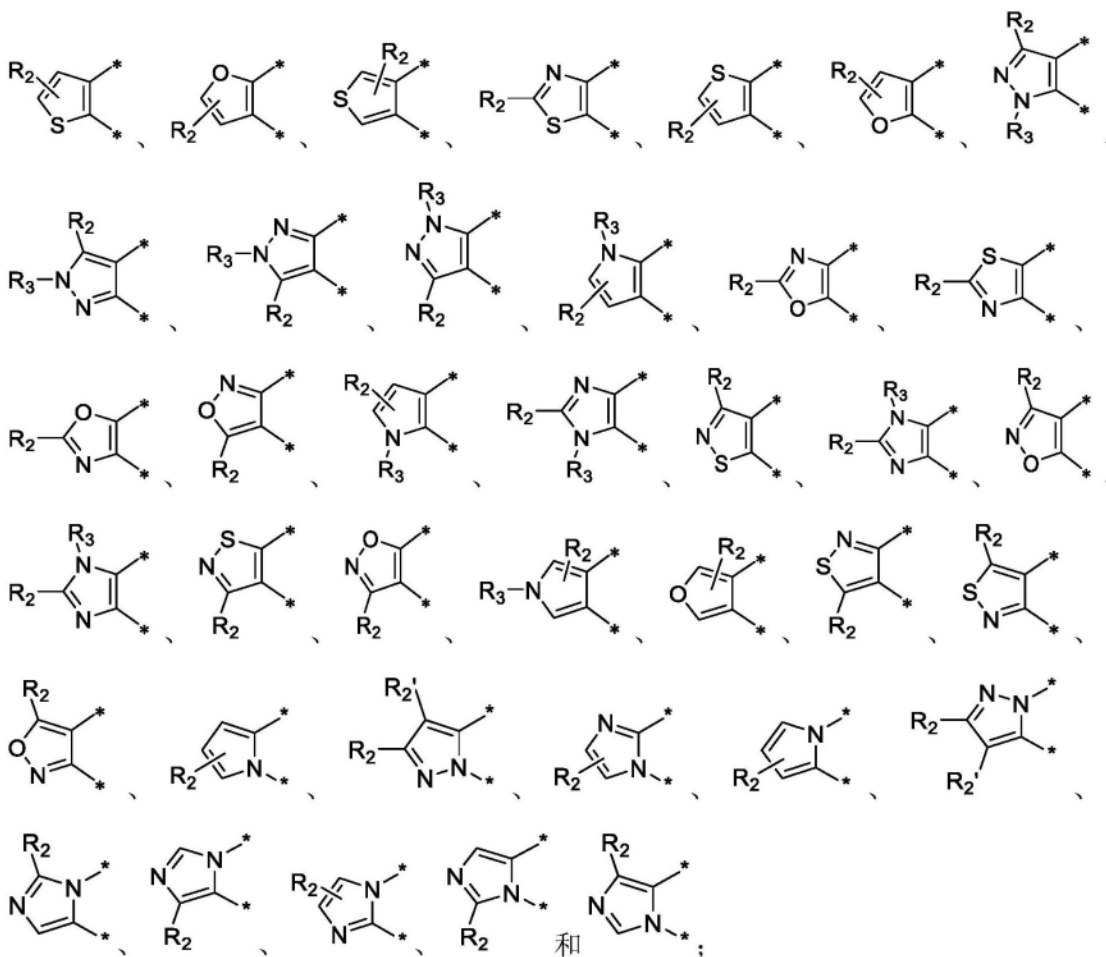
R_7' 为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基;

R_9 和 R_{10} 各自独立为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基,且 R_9 和 R_{10} 中至少有一个不为氢;

D_1 为 N 或 CR_{11} ;

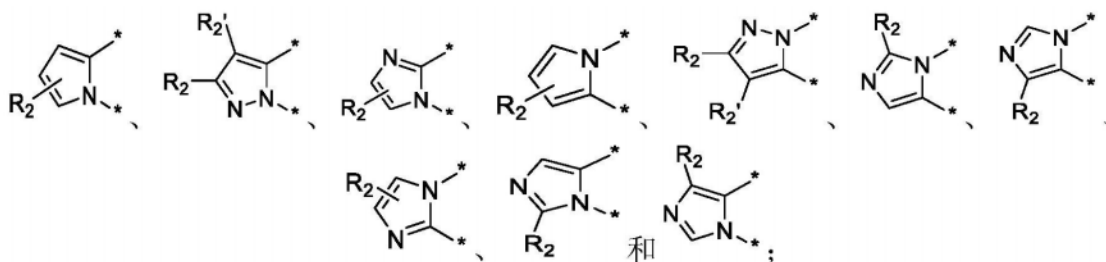
R_{11} 为 H 、卤素、氰基、羟基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基。

[0114] 在式VI(包括式VIa、VIb和VIc)所示的化合物的一个或多个实施方案中, Z 环选自如下基团:



其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_3 选自氢、任选取代的烷基和任选取代的环烷基,优选为氢和任选取代的 C_{1-3} 烷基。优选地, R_2 、 R_2' 和 R_3 各自如前文任一实施方案所述。

[0115] 在式IVb和IVc化合物的一个或多个实施方案中,Z环选自如下基团:



其中, R_2 和 R_2' 如本文任一实施方案所述;优选地,在这些实施方案中, A_2 和 A_3 至少有一个是 CR_1 ,且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_2 和 A_3 都是 CR_1 ,且至少有一个 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_3 为 CR_1 ,且 R_1 是卤素。在一些实施方案中, A_1 为 CR_1 , A_2 和 A_3 为CH;或 A_1 为CH, A_2 为 CR_1 , A_3 为CH;或 A_1 和 A_2 均为CH, A_3 为 CR_1 ,其中 R_1 为卤素。

[0116] 在式VI(包括式VIa、VIb和VIc)所示的化合物的一个或多个实施方案中, R_9 为氢, R_{10} 为卤素或 C_{1-3} 烷基。在一个或多个实施方案中, R_9 为卤素或 C_{1-3} 烷基, R_{10} 为氢。在一些实施

方案中, R_9 为氢, R_{10} 为卤素; 或 R_9 为卤素, R_{10} 为氢。优选的卤素为 F。

[0117] 在式 VI (包括式 VIa、VIb 和 VIc) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, D_1 为 N 或 CH。

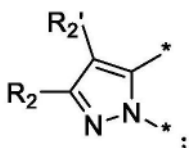
[0118] 在式 VI (包括式 VIa、VIb 和 VIc) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, R_7 和 R_7' 各自独立为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 优选的 R_7 和 R_7' 各自独立为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基, 更优选的 R_7 和 R_7' 各自独立为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基或卤素; 优选地, R_7 和 R_7' 中至少一个不是氢。优选地, R_7 为 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基, R_7' 为氢; 或 R_7 为氢, R_7' 为 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基。更优选地, R_7 为 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基, R_7' 为氢。

[0119] 在式 VI (包括式 VIa、VIb 和 VIc) 所示的化合物的一个或多个实施方案中, Q 为前文任一实施方案所述的 $-C(O)-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 各自独立选自氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 优选各自独立为 H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的 3-6 元杂环基。在一个或多个实施方案中, Q 为任选被 1-3 个选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的 5 元杂芳基, 所述 5 元杂芳基优选为吡咯基、吡唑基、咪唑基或三氮唑基。

[0120] 在式 VIa 所示的化合物的一个或多个实施方案中, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中一个为 O, 另外两个为 CR_1 , 其中, R_1 选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基。优选地, Z_1 为 O, Z_2 和 Z_3 为 CH。优选地, 在这些实施方案中, R_9 为非氢取代基, 如为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 优选为卤素, 更优选为 F。进一步优选地, 在这些实施方案中, R_{10} 为 H、卤素或 C_{1-3} 烷基, 优选为 H; D_1 为 N 或 CH; R_7 为 H、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基, 优选为 H、卤素、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基; R_7' 为 H、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基, 优选为 H 或卤素; Q 为所述 $-C(O)-NR'R''$ 或任选被 1 或 2 个选自取代卤素和 C_{1-3} 烷基取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基或三氮唑基, 其中, R' 和 R'' 各自独立选自氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

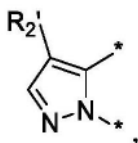
[0121] 在式 VIa 所示的化合物的一个或多个实施方案中, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中一个为 O, 另外两个为 CR_1 , 优选地, Z_1 为 O, Z_2 和 Z_3 为 CH; R_1 选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基; R_{10} 为非氢取代基, 如为卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基, 优选为卤素, 更优选为 F; R_9 为 H、卤素或 C_{1-3} 烷基, 优选为 H; D_1 为 N 或 CH; R_7 为 H、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基, 优选为 H、卤素、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基; R_7' 为 H、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基, 优选为 H 或卤素; Q 为所述 $-C(O)-NR'R''$ 或任选被 1 或 2 个选自取代卤素和 C_{1-3} 烷基取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基或三氮唑基, 其中, R' 和 R'' 各自独立选自氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基; 优选地, 这些实施方案中不包括 R_9 为 H、 R_{10} 为 F、 R_7 为甲基、 D_1 为 N、 R_7' 为 H、Q 为 $-C(O)-NH(CH_3)$ 或 $-C(O)-NH(CD_3)$ 的化合物, 以及 R_9 为 H、 R_{10} 为 F、 R_7 为 F、 D_1 为 N、 R_7' 为 H、Q 为 $-C(O)-NH(CH_3)$ 或 $-C(O)-NH(CD_3)$ 的化合物。

[0122] 在式 VIc 的一些实施方案中, Z 环为:



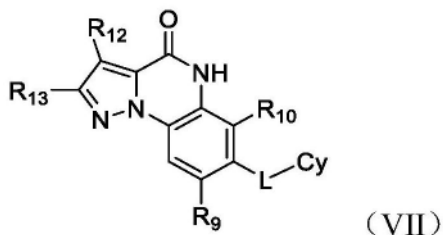
其中,*表示Z环与化合物其它部分连接的位置; R_2 选自氢、卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_2' 选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基;且 R_2 和 R_2' 中至少一个为非氢取代基,优选地,该非氢取代基为卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基; R_9 和 R_{10} 中一个为卤素或 C_{1-3} 烷基,另一个为氢; D_1 为N或CH; R_7 为H、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基,优选为H、卤素、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基; R_7' 为H、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基,优选为H或卤素;Q为所述-C(O)-NR'R''或任选被1或2个选自取代卤素和 C_{1-3} 烷基取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基或三氮唑基,其中,R'和R''各自独立选自氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0123] 在式VIc的一些实施方案中,Z环为:



其中, R_2' 选自卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,优选为卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R_8 为H, R_9 和 R_{10} 中的一个为卤素或 C_{1-3} 烷基,另一个为H; D_1 为N或CH; R_7 为H、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基,优选为H、卤素、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基; R_7' 为H、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤素、氰基或 C_{3-6} 环烷基,优选为H或卤素;Q为所述-C(O)-NR'R''或任选被1或2个选自取代卤素和 C_{1-3} 烷基取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基或三氮唑基,其中,R'和R''各自独立选自氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0124] 本发明式I优选化合物的其中一组表示为式VII所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药:



其中, R_9 和 R_{10} 如式VI定义;L和Cy如前述任一实施方案所述。

R_{12} 和 R_{13} 各自独立选自氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基,并且 R_{12} 和 R_{13} 至少有一个不是氢。

[0125] 在式VII化合物的一个或多个实施方案中, R_{12} 和 R_{13} 各自独立为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基。在一个或多个实施方案中, R_{12} 是氢, R_{13} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基。在一个或多个实施方案中, R_{12} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, R_{13} 是氢。在优选实施方案中, R_{12} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, R_{13} 是氢。更优选地, R_{12} 是卤素、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基, R_{13} 是氢。

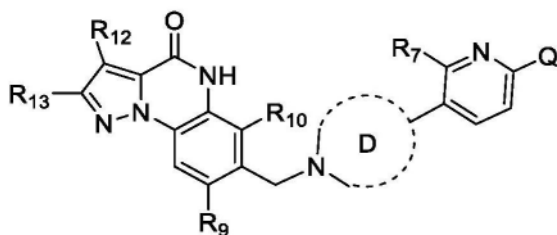
[0126] 在式VII化合物的一个或多个实施方案中, R_9 是氢, R_{10} 是卤素或 C_{1-3} 烷基。在一个或多个实施方案中, R_9 是卤素或 C_{1-3} 烷基, R_{10} 是氢。在一些实施方案中, R_9 是氢, R_{10} 是卤素;或 R_9 是卤素, R_{10} 是氢。优选地,卤素是F。

[0127] 在式VII化合物的一个或多个实施方案中,L为任选被1-2个 C_{1-3} 烷基取代的亚烷基,更优选为任选被1-2个 C_{1-3} 烷基取代的 C_{1-3} 亚烷基,优选为任选被1-2个 C_{1-3} 烷基取代的亚甲基。

[0128] 在式VII化合物的一个或多个实施方案中,L为未被取代的亚烷基,优选未被取代的 C_{1-3} 亚烷基,更优选亚甲基。

[0129] 在式VII化合物的一个或多个实施方案中,Cy为任选取代的5-7元含氮杂环基。优选地,5-7元含氮杂环基通过其环氮原子与L共价连接。进一步优选地,Cy为任选取代的哌嗪基、哌啶基或二氢吡啶基。优选地,式VII化合物Cy上的取代基选自:卤素、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、羟基、氨基(-NR'R'')、任选取代的6-14元芳基、任选取代的5-10元杂芳基、任选取代的4-10元杂环基和任选取代的 C_{3-8} 环烷基;其中,所述6-14元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基和 C_{3-8} 环烷基各自可独立地被1-5个选自卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、氨基(-NR'R'')、氨基酰基(-C(O)-NR'R'')和羧基的取代基取代;其中,所述R'和R''各自独立为氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基;在优选的实施方案中,所述6-14元芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环基和 C_{3-8} 环烷基上的所述取代基至少包括氨基酰基(-C(O)-NR'R''),任选还包括卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基中的任意一个或两个。在优选的实施方案中,Cy被任选取代的5-10元杂芳基所取代,优选被任选取代的5-10元含氮杂芳基(如吡啶基、吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基等)所取代,优选地,该5-10元杂芳基或5-10元含氮杂芳基至少被所述氨基酰基(-C(O)-NR'R'')取代,并任选地还被卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基中的任意一个或两个所取代,进一步优选地,该氨基酰基(-C(O)-NR'R'')位于对位。在特别优选的实施方案中,Cy是被任选取代的吡啶基取代的哌嗪基、被任选取代的吡啶基取代的哌啶基或被任选取代的吡啶基取代的二氢吡啶基,且所述吡啶基至少被所述氨基酰基(-C(O)-NR'R'')取代。优选地,本文中,R'和R''被取代时,取代基的数量可为1-5个,可选自卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基和氨基等。

[0130] 本发明式I优选化合物的其中一组表示为式VIII所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药:



(VIII)

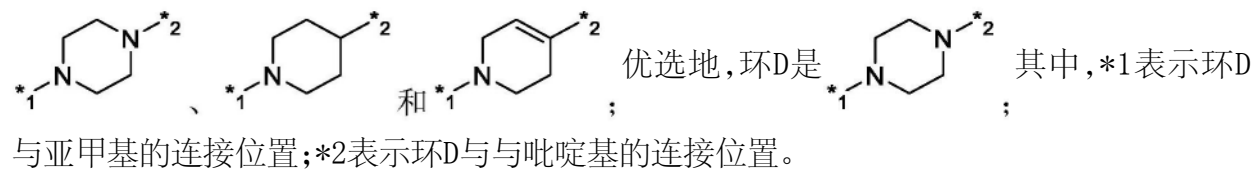
其中, R_9 和 R_{10} 如式VI和VII定义; R_{12} 和 R_{13} 如式VII定义;环D和Q如式V定义; R_7 如IV和VI定义。

[0131] 在式VIII化合物的一个或多个实施方案中, R_{12} 和 R_{13} 各自独立为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基。在一个或多个实施方案中, R_{12} 是氢, R_{13} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基。在一个或多个实施方案中, R_{12} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, R_{13} 是氢。在优选实施方案中, R_{12} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, R_{13} 是氢。更优选地, R_{12} 是卤素、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基, R_{13} 是氢。

[0132] 在式VIII化合物的一个或多个实施方案中, R_9 是氢, R_{10} 是卤素或 C_{1-3} 烷基。在一个或多个实施方案中, R_9 是卤素或 C_{1-3} 烷基, R_{10} 是氢。在一些实施方案中, R_9 是氢, R_{10} 是卤素; 或 R_9 是卤素, R_{10} 是氢。优选地, 卤素是F。

[0133] 在式VIII化合物的一个或多个实施方案中, 环D为任选取代的含有至少1个N原子的4-7元单环; 优选地, 环D为任选取代的哌嗪基、哌啶基或二氢吡啶基。当环D被取代时, 其取代基数量可为1-3个, 可选自卤素、羟基、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基。

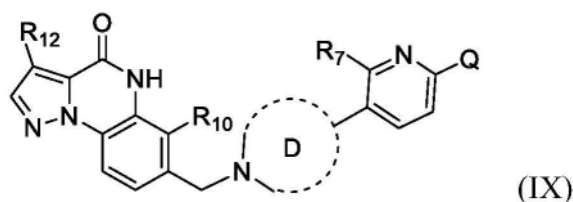
[0134] 在式VIII化合物的一个或多个实施方案中, 环D选自如下基团:



[0135] 在式VIII化合物的一个或多个实施方案中, R_7 为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 优选地, R_7 为氢、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0136] 在式VIII化合物的一个或多个实施方案中, Q为-C(O)-NR'R'', 其中R'和R''各自独立选自氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 优选各自独立为H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的3-6元杂环基。在一个或多个实施方案中, Q为任选取被1-3个选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的5元杂芳基, 该5元杂芳基优选为吡咯基、吡唑基、咪唑基或三氮唑基。

[0137] 本发明式I优选化合物的其中一组表示为式IX所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐, 或其混合物, 或其前药:



其中, 环D和Q如式V定义; R_7 如IV和VI定义。

R_{10} 是卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基;

R_{12} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基。

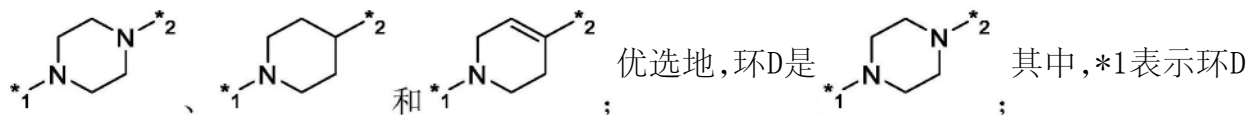
[0138] 在式IX化合物的一个或多个实施方案中, R_{10} 为卤素或 C_{1-3} 烷基。在一个或多个实施

方案中, R_{10} 为卤素, 优选为 F。

[0139] 在式 IX 化合物的一个或多个实施方案中, R_{12} 是卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基。在优选实施方案中, R_{12} 是卤素、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基。

[0140] 在式 IX 化合物的一个或多个实施方案中, 环 D 为任选取代的含有至少 1 个 N 原子的 4-7 元单环; 优选地, 环 D 为任选取代的哌嗪基、哌啶基或二氢吡啶基。当环 D 被取代时, 其取代基数量可为 1-3 个, 可选自卤素、羟基、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基。

[0141] 在式 IX 化合物的一个或多个实施方案中, 环 D 选自如下基团:



[0142] 在式 IX 化合物的一个或多个实施方案中, R_7 为氢、卤素、氰基、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 烷氧基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 优选地, R_7 为氢、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。更优选地, R_7 为卤素或 C_{1-3} 烷基。

[0143] 在式 IX 化合物的一个或多个实施方案中, Q 为 $-C(O)-NR'R''$, 其中 R' 和 R'' 各自独立选自氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 优选各自独立为 H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的 3-6 元杂环基。更优选地, R' 为 H, R'' 为任选取代 1-5 个卤素取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0144] 应理解的是, 上文虽然对式 I (包括式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX) 中的 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、L、Cy、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 D_1 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 、W、Q、 R' 和 R'' 分别进行了描述, 但所描述的特征均可任意组合, 形成本发明不同的式 I (包括式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX) 化合物的范围。例如, 在本发明式 I (包括式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX) 化合物的一些实施方案中。

[0145] 式 I 的优选的化合物实施例包括但不限于:

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例1);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例2);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例3);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例4);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例5);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例6);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-

4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(实施例7);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(实施例8);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(实施例9)

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮(实施例10);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮(实施例11);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例12);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例13);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例14);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例15);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例16);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例17);

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例18);

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁吩并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例19);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟噁吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例20);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟噁吩并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例21);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例22);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮(实施例23);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮(实施例24);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮(实施例25);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮(实施例26);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例27);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮(实施例28);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例29);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例30);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例31);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例32);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例33);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,5-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例34);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例35);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例36);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例37);

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例38);

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例39);

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例40);

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例41);

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(实施例42);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例43);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例44);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(实施例45);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二

氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(实施例46)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例47)；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡咯并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例48)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例49)；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例50)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟-2-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例51)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟-2-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例52)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟咪唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例53)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟咪唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例54)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例55)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例56)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例57)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例58)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-氯-吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例59)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-氯-吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例60)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例61)；

8-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例62)；

8-((4-(2-甲基-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例63)；

8-((4-(2-氟-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例64)；

8-((4-(2-甲基-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例65)；

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例66);

7-((4-(2-氟-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例67);

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例68);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例69);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例70);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例71);

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡唑并[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例72);

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡唑并[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例73);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例74);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例75);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例76);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例77);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例78);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例79);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氢-4H-环戊烯并[c]喹啉-4-酮(实施例80);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氢-4H-环戊烯并[c]喹啉-4-酮(实施例81);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氢咪喃并[3,2-c]喹啉-4(2H)-酮(实施例82);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氢咪喃并[3,2-c]喹啉-4(2H)-酮(实施例83);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氢咪喃并[3,4-c]喹啉-4(1H)-酮(实施例84);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3,5-二氢咪

喃并[3,4-c]喹啉-4(1H)-酮(实施例85);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2-二氢呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例86);

7-((4-(6-甲基氨基甲酰基-2-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,2-二氢呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例87);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(实施例88);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(实施例89);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(实施例90);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(实施例91);

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(实施例92);

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]喹啉-4-酮(实施例93);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟恶唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例94);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟恶唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例95);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-6-氟异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例96);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-8-氟异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例97);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例98);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮(实施例99);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1-甲基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮(实施例100);

7-((4-(2-(二氟甲基)-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例101);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-氟呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例102);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例103);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-8-甲基呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例104);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例105);

7-((4-(2-氟-6-氨基甲酰基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例106);

6-氟-7-((4-(5-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例107);

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例108);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-6-氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例109);

7-((4-(2-氟-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例110);

7-((4-(2-氟-6-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例111);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例112);

7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例113);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例114);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪喃并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例115);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例116);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,6-二氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例117);

7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例118);

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡唑并[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例119);

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-9-氟吡唑并[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例120);

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例121);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例122);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例123);

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基吡

唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例124)；

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例125)；

7-((4-(2-氟-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例126)；

7-((4-(5-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例127)；

7-((4-(2-氰基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例128)；

7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例129)；

7-((4-(2-氟-6-(1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例130)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例131)；

7-((4-(2-二氟甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例132)；

7-((4-(2-三氟甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例133)；

(R)-6-氟-3-甲基-7-((3-((6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例134)；

(R)-6-氟-7-((3-((2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例135)；

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-10-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮(实施例136)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-10-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮(实施例137)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,7-二氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮(实施例138)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,7-二氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮(实施例139)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮(实施例140)；

8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮(实施例141)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例142)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例143)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噁唑并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例144);

7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例145);

(R)-7-((3-((6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-6-氟呋喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例146);

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例147);

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例148);

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例149);

6-氟-7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(实施例150);

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例151);

6-氟-3-甲基-7-((6-(甲基氨基甲酰基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例152);

6-氟-3-甲基-7-((4-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例153);

6-氟-7-((4-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例154);

6-氟-7-((4-(2-氯-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例155);

(R)-6-氟-7-((4-(2-氟-6-((四氢呋喃-3-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例156);

6-氟-3-甲基-7-((4-(8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例157);

7-((4-(6-(1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例158);

6-氟-7-((4-(2-氟-6-((甲基-d3)氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例159);

7-((4-(2-环丙基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例160);

6-氟-7-((4-(3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例161);

6-氟-7-((4-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例162);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-6-氟吡

唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例163)；

6-氟-7-((4-(2-氟-6-氰基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例164)；

6-氟-7-((2-氟-6-甲基氨基甲酰基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例165)；

(R)-6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例166)；

(R)-6-氟-3-甲基-7-((8-甲基氨基甲酰基-1,2,4a,5-四氢吡嗪并[1,2-d]吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3(4H)-基)甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例167)；

8-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例168)；

8-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例167)；

8-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例170)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例171)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例172)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例173)；

6-氯-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例174)；

6-氯-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例175)；

6-氯-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例176)；

3,9-二氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例177)；

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例178)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基-6-氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例179)；

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例180)；

7-((4-(2-氟-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例181)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(实施例182)；

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例183);

7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,8-二氟吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例184);

7-((4-(2-氟-6-((甲基-d3)氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例185);

7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例186);

7-((4-(2-氰基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例187);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例188);

3-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例189);

3-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例190);

3-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例191);

3-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例192);

3-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例193);

3-氟-7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氯吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例194);

7-((4-(2-氟-6-氰基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例195);

(R)-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例196);

7-((2-氟-6-甲基氨基甲酰基-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-3,6-二氟吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例197);

(R)-7-((8-甲基氨基甲酰基-1,2,4a,5-四氢吡嗪并[1,2-d]吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-3(4H)-基)甲基)-3,6-二氟吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例198);

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-甲基-3-氯吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例199);

6-氟-7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,3-二甲基吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例200);

7-((4-(2-氰基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例201);

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氰基-6-氟吡

唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮实施例(202)；

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-异丙基-6-氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例203)；

6-氟-7-(1-(4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(实施例204)；

7-氟-8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪唑并[1,5-c]喹啉-5(6H)-酮(实施例205)；

或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药。

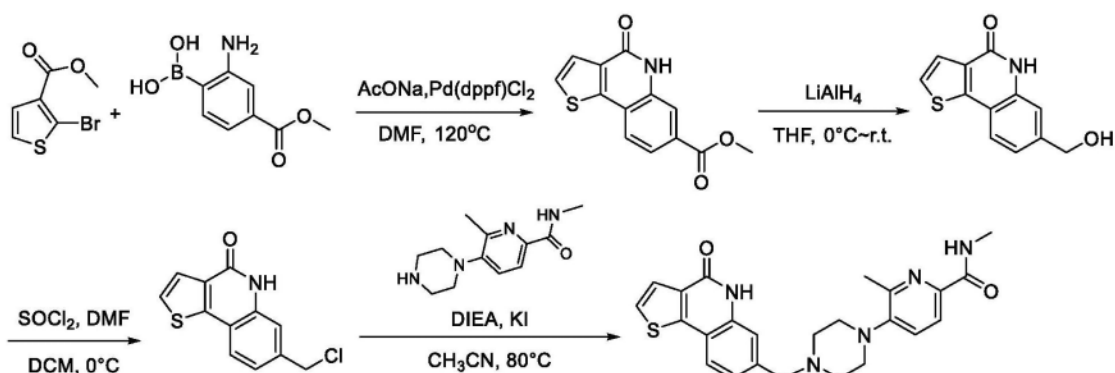
[0146] 一些本发明化合物可能作为立体异构体,包括旋光异构体存在。本发明包括所有立体异构体和这样的立体异构体的外消旋混合物,以及可以根据本领域技术人员众所周知的方法分离出来的单独的对映体。

[0147] 可药用盐的例子包括无机和有机酸盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐和草酸盐;以及与碱例如钠羟基、三(羟基甲基)氨基甲烷(TRIS,氨丁三醇)和N-甲基葡萄糖胺形成的无机和有机碱盐。

[0148] 本发明化合物的前药的实施例包括含有羧酸的化合物的简单酯(例如依据本领域已知方法通过与C₁₋₄醇缩合而获得的酯);含有羟基的化合物的酯(例如依据本领域已知方法通过与C₁₋₄羧酸、C₃₋₆二酸或其酸酐例如琥珀酸酐和富马酸酐缩合而获得的酯);含有氨基的化合物的亚胺(例如依据本领域已知方法通过与C₁₋₄醛或酮缩合而获得的亚胺);含有氨基的化合物的氨基甲酸酯,例如Leu等人(J. Med. Chem. 42:3623-3628(1999))和Greenwald等人(J. Med. Chem. 42:3657-3667(1999))描述的那些酯;含有醇的化合物的醛缩醇或酮缩醇(例如依据本领域已知方法通过与氯甲基甲基醚或氯甲基乙基醚缩合而获得的那些缩醇)。

[0149] 本发明化合物可使用本领域技术人员已知的方法或本发明新方法制得。具体来说,具有式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)的本发明化合物可如反应方案1中的反应实施例所示制得。2-溴噻吩-3-羧酸甲酯与(2-氨基-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸在乙酸钠和Pd(dppf)Cl₂的催化下,发生胺酯交换反应和Suzuki偶联反应,得到产物4-氧代-4,5-二氢噻吩并[3,2-c]喹啉-7-羧酸甲酯。4-氧代-4,5-二氢噻吩并[3,2-c]喹啉-7-羧酸甲酯与LiAlH₄发生还原反应,得到产物7-(羟甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。7-(羟甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮与SOCl₂发生氯代反应,得到产物7-(氯甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。7-(氯甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮与N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺发生取代反应,得到目标产物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。

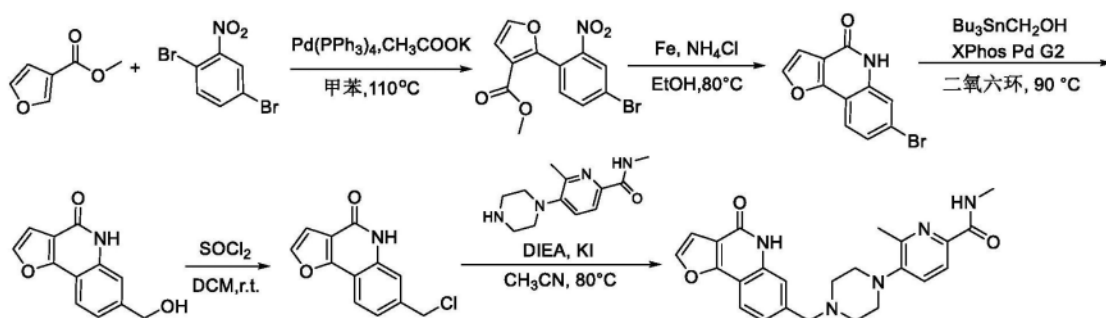
反应方案1



[0150] 其它相关化合物可用类似方法制得。例如,用4-溴噻吩-3-羧酸甲酯替代2-溴噻吩-3-羧酸甲酯,可制得目标化合物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,4-c]喹啉-4(5H)-酮。用5-溴噻吩-4-羧酸甲酯替代2-溴噻吩-3-羧酸甲酯,可制得目标化合物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮。用3-溴噻吩-2-羧酸甲酯替代2-溴噻吩-3-羧酸甲酯,可制得目标化合物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。用3-溴呋喃-2-甲酸甲酯替代2-溴噻吩-3-羧酸甲酯,可制得目标化合物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。用3-溴-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯替代2-溴噻吩-3-羧酸甲酯,可制得目标化合物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮。

[0151] 本发明化合物可如反应方案2中的反应实施例所示制得。在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 的催化下,呋喃-3-羧酸甲酯与1,4-二溴-2-硝基苯发生Heck偶联反应,得到产物2-(4-溴-2-硝基苯基)呋喃-3-甲酸甲酯。2-(4-溴-2-硝基苯基)呋喃-3-甲酸甲酯与铁粉、 NH_4Cl 反应得到产物7-溴呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。在氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(XPhos Pd G2)的催化下,7-溴呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮与三丁基锡甲醇($\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OH}$)发生Stille偶联反应,得到产物7-(羟甲基)呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。7-(羟甲基)呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮与 SOCl_2 发生反应,得到产物7-(氯甲基)呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。在DIEA和KI的催化下,7-(氯甲基)呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮与N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺发生取代反应,得到目标化合物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。

反应方案2

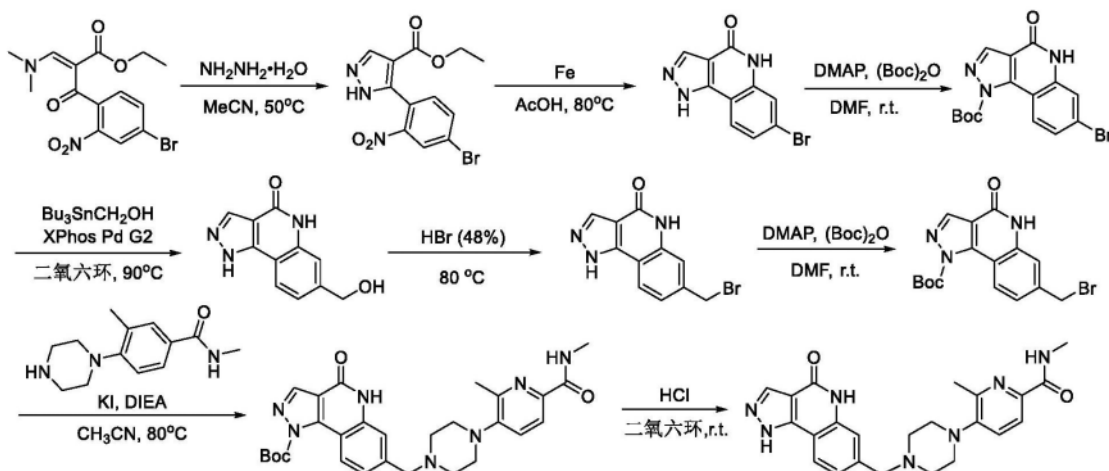


[0152] 其它相关化合物可用类似方法制得。例如,用1-溴-2-氟-4-碘-3-硝基苯替换1,4-

二溴-2-硝基苯,可制得目标化合物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-咪唑并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。用6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替代N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺,可制得目标化合物7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-咪唑并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮。

[0153] 本发明化合物可如反应方案3中的反应实施例所示制得。2-(4-溴-2-硝基苯甲酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯与水合肼反应,得到产物5-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯。5-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯与铁粉、AcOH反应,得到产物7-溴-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮。在4-二甲氨基吡啶(DMAP)的催化下,7-溴-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮与二碳酸二叔丁酯((Boc)₂O)反应,得到产物7-溴-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯。在XPhos Pd G2的催化下,7-溴-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯与Bu₃SnCH₂OH发生Stille偶联反应,得到产物7-(羟甲基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮。7-(羟甲基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮与HBr反应,得到产物7-(溴甲基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮。在DMAP的催化下,7-(溴甲基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮与(Boc)₂O反应,得到产物7-(溴甲基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯。在DIEA和KI的催化下,7-(溴甲基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯与N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺发生取代反应,得到目标化合物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮。

反应方案3

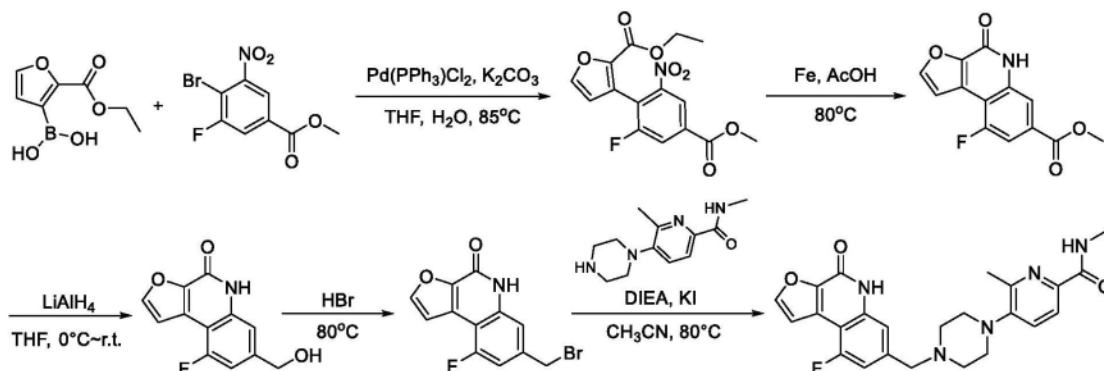


[0154] 其它相关化合物可用类似方法制得。例如,用甲基肼替换水合肼,可制得目标化合物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮。用2-(4-溴-3-氟-2-硝基苯甲酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯替换2-(4-溴-2-硝基苯甲酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯可制得目标化合物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮。用6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替代N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺,可制得目标化合物7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮。

[0155] 本发明化合物可如反应方案4中的反应实施例所示制得。在Pd(PPh₃)Cl₂的催化下,(2-(乙氧羰基)咪唑-3-基)硼酸和4-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸甲酯发生Suzuki偶联反应,得

到产物3-(2-氟-4-(甲氧羰基)-6-硝基苯基)咪喃-2-甲酸乙酯。3-(2-氟-4-(甲氧羰基)-6-硝基苯基)咪喃-2-甲酸乙酯与铁粉、AcOH反应,得到产物9-氟-4-氧代-4,5-二氢咪喃并[2,3-c]喹啉-7-羧酸甲酯。9-氟-4-氧代-4,5-二氢咪喃并[2,3-c]喹啉-7-羧酸甲酯与LiAlH₄反应,得到产物9-氟-7-(羟甲基)咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。9-氟-7-(羟甲基)咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮与HBr反应,得到产物7-(溴甲基)-9-氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。在DIEA和KI的催化下,7-(溴甲基)-9-氟咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮与N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺反应,得到产物9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。

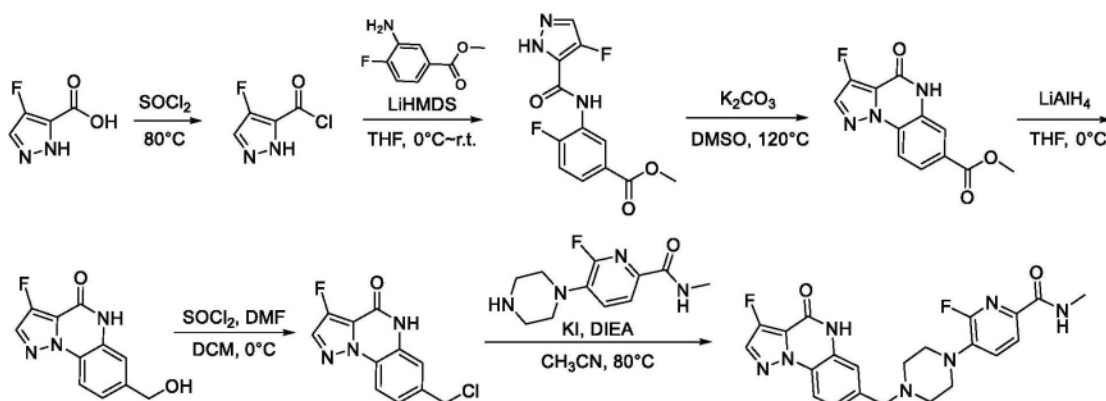
反应方案4



[0156] 其它相关化合物可用类似方法制得。例如,用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯替换(2-(乙氧羰基)咪喃-3-基)硼酸可制得目标化合物9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。

[0157] 本发明化合物可如反应方案5中的反应实施例所示制得。4-氟-1H-吡唑-5-甲酸与SOCl₂反应,得到产物4-氟-1H-吡唑-5-甲酰氯。在双三甲基硅基胺基锂(LiHMDS)的催化下,4-氟-1H-吡唑-5-甲酰氯与3-氨基-4-氟苯甲酸甲酯反应,得到产物4-氟-3-(4-氟-1H-吡唑-5-甲酰胺)苯甲酸甲酯。在K₂CO₃的催化下,4-氟-3-(4-氟-1H-吡唑-5-甲酰胺)苯甲酸甲酯发生关环反应,得到产物3-氟-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]喹啉-7-羧酸甲酯。3-氟-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]喹啉-7-羧酸甲酯与LiAlH₄反应,得到产物3-氟-7-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。3-氟-7-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮与SOCl₂反应,得到产物7-(氯甲基)-3-氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。在DIEA和KI的催化下,7-(氯甲基)-3-氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮与6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺反应,得到产物7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。

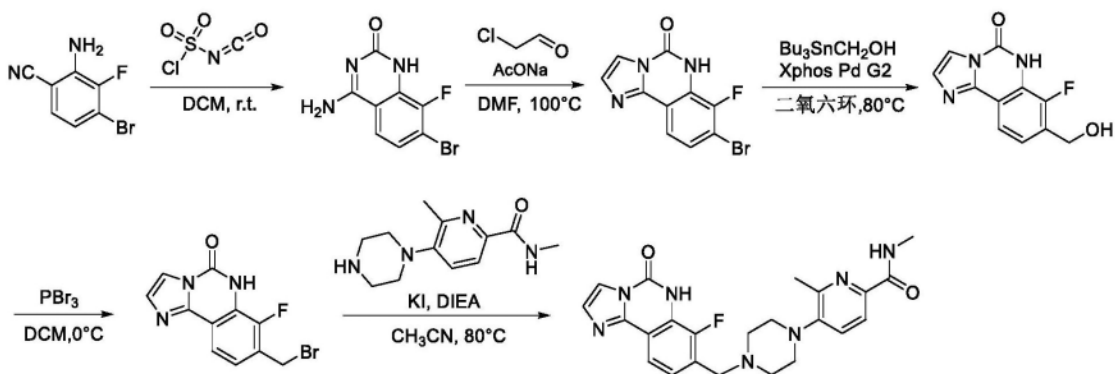
反应方案5



[0158] 其它相关化合物可用类似方法制得。例如,用4-氟-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸替换4-氟-1H-吡唑-5-羧酸可制得目标化合物7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟-2-甲基吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。用1H-咪唑-5-羧酸替换4-氟-1H-吡唑-5-羧酸可制得目标化合物7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟咪唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。

[0159] 本发明化合物可如反应方案6中的反应实施例所示制得。2-氨基-4-溴-3-氟苄腈与氯磺酰异氰酸酯反应,得到4-氨基-7-溴-8-氟喹唑啉-2(1H)-酮。在醋酸钠的催化下,4-氨基-7-溴-8-氟喹唑啉-2(1H)-酮与氯乙醛反应,得到8-溴-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮。在XPhos Pd G2的催化下,8-溴-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮与 Bu_3SnCH_2OH 反应,得到7-氟-8-(羟甲基)咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮。7-氟-8-(羟甲基)咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮与三溴化磷反应,得到8-(溴甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮。在DIEA和KI的催化下,8-(溴甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮与N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺盐酸盐反应,得到终产物8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮。

反应方案6

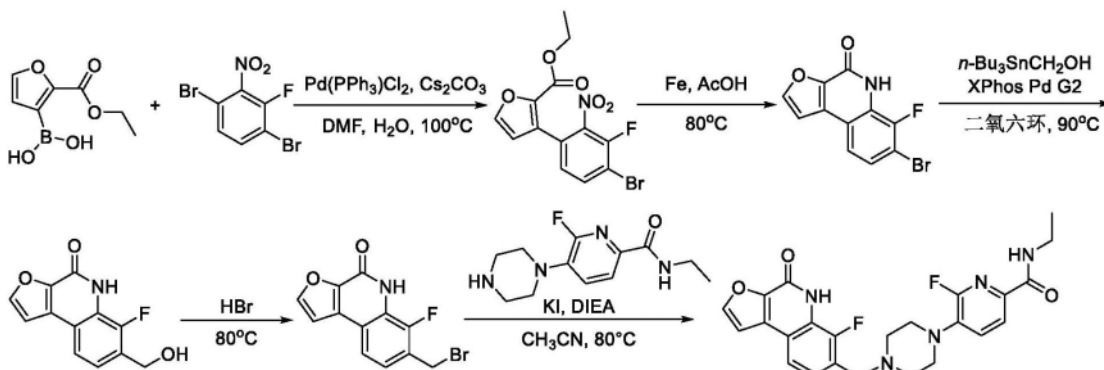


[0160] 其它相关化合物可用类似方法制得。例如,用6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替换N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺可制得目标化合物8-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮。用N-乙基-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替换N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺可制得目标化合物8-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮。用N-乙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替换N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺可制得目标化合物8-((4-(2-甲基-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)

甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。用N-环丙基-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替换N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺可制得目标化合物8-((4-(2-氟-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。用N-环丙基-6-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替换N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺可制得目标化合物8-((4-(2-甲基-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮。

[0161] 本发明化合物可如反应方案7中的反应实施例所示制得。在Pd(PPh₃)Cl₂的催化下,(2-(乙氧基羰基)呋喃-3-基)硼酸和1,4-二溴-2-氟-3-硝基苯发生Suzuki偶联反应,得到产物3-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)呋喃-2-甲酸乙酯。3-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)呋喃-2-甲酸乙酯与铁粉、AcOH反应,得到产物7-溴-6-氟呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。在氯(2-二环己基磷基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(XPhos Pd G2)的催化下,7-溴-6-氟呋喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮与三丁基锡甲醇(Bu₃SnCH₂OH)发生Stille偶联反应,得到产物6-氟-7-(羟甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。6-氟-7-(羟甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮与HBr反应,得到产物7-(溴甲基)-6-氟呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。在DIEA和KI的催化下,7-(溴甲基)-9-氟呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮与6-氟-N-乙基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺盐酸盐反应,得到产物7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。

反应方案7

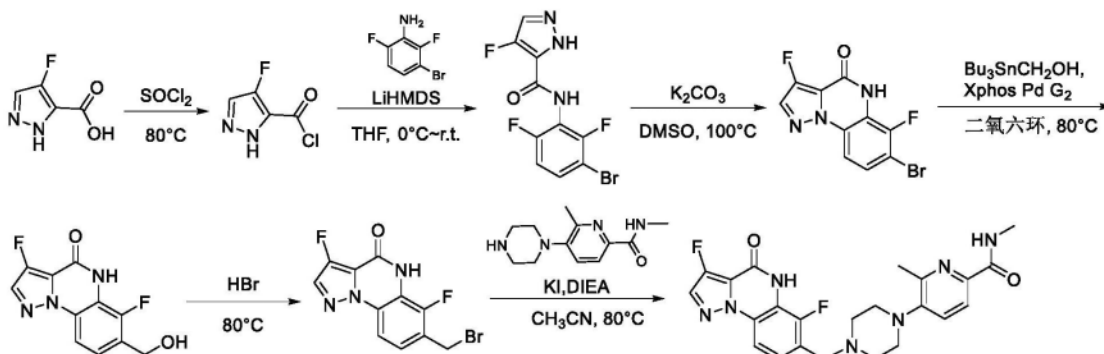


[0162] 其它相关化合物可用类似方法制得。例如,用6-氟-N-环丙基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替换6-氟-N-乙基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺,可制得目标化合物7-((4-(2-氟-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。用6-氯-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替换6-氟-N-乙基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺,可制得目标化合物7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮。

[0163] 本发明化合物可如反应方案8中的反应实施例所示制得。4-氟-1H-吡唑-5-甲酸与SOCl₂反应,得到产物4-氟-1H-吡唑-5-甲酰氯。在双三甲基硅基胺基锂(LiHMDS)的催化下4-氟-1H-吡唑-5-甲酰氯与3-溴-2,6-二氟苯胺反应,得到产物N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-4-氟-1H-吡唑-5-甲酰胺。N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-4-氟-1H-吡唑-5-甲酰胺与K₂CO₃反应,得到产物7-溴-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。在XPhos Pd G2的催化下7-溴-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮与Bu₃SnCH₂OH发生Stille偶联反应,得到产物3,6-二氟-7-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。3,6-二氟-7-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]

喹喔啉-4(5H)-酮与HBr反应,得到产物7-(溴甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮。在DIEA和KI的催化下7-(溴甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮与N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺反应,得到终产物7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮。

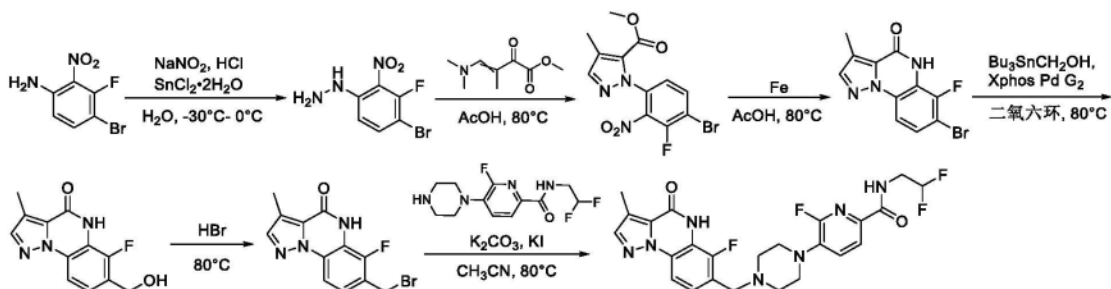
反应方案8



[0164] 其它相关化合物可用类似方法制得。例如,用6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替换N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺,可制得目标化合物7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮。用6-氯-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替换N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺,可制得目标化合物7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮。用5-(5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)-N-甲基吡啶酰胺替换N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺,可制得目标化合物7-((2-(6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)-2,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮。

[0165] 本发明化合物可如反应方案9中的反应实施例所示制得。4-溴-3-氟-2-硝基苯胺与 NaNO_2 、HCl和 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 反应,得到产物(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)胂。(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)胂与4-(二甲基氨基)-3-甲基-2-氧代丁-3-烯酸甲酯和AcOH反应,得到产物1-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯。1-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯与Fe和AcOH反应,得到产物7-溴-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮。在XPhos Pd G2的催化下7-溴-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮与 $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OH}$ 发生Stille偶联反应,得到产物6-氟-7-(羟甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮。6-氟-7-(羟甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮与HBr反应,得到产物7-(溴甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮。在 K_2CO_3 和KI的催化下7-(溴甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮与N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺得到终产物7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮。

反应方案9



[0166] 其它相关化合物可用类似方法制得。例如,用6-氯-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替换N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺,可制得目标化合物7-((4-(2-氯-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。用6-(二氟甲基)-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺替换N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺,可制得目标化合物7-((4-(2-二氟甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。用N-甲基-5-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺替换N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺,可制得目标化合物7-((4-(2-三氟甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。用5-(5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(4H)-基)-N,6-二甲基吡啶酰胺替换N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺,可制得目标化合物7-((2-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)-2,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(4H)-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡啶并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮。

[0167] 本发明的一个重要方面是发现了式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)化合物是PARP抑制剂,尤其是选择性PARP1抑制剂。因此,式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药可用于治疗多种对PARP活性(尤其是PARP1活性)抑制有响应的疾病或病症,或用于制备治疗对PARP活性(尤其是PARP1活性)抑制有响应的疾病或病症的药物。

[0168] 环核苷酸磷酸二酯酶(PDEs,Cyclic nucleotide phosphodiesterases)是一个超家族的酶,催化降解第二信使环腺苷3',5'-单磷酸(cAMP)和环鸟苷3',5'-单磷酸(cGMP)。PDEs介导多种生理过程,包括离子通道功能、肌肉收缩、中枢神经系统(CNS)功能、细胞凋亡、糖原分解和糖异生。然而,PDE功能障碍与各种神经系统和心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和癌症发展有关(Leroy et al.,2018Circulation138:2003-2006;Johnson et al.,Lancet 2001,358:256-257;Lee et al.,2015Nature 519:472-476)。据报道,PDE3抑制剂可增加心脏收缩力和心率并降低血压(Young et al.,1988Drugs 36:158-192);PDE3的抑制会导致大鼠心肌病变(肌细胞坏死伴炎症细胞浸润)和肠系膜、脾脏和胰腺的血管病变(Zhang et al.,2002Mol Pharmacol 62:514-520;Aguirre et al.,2010Toxicologic Pathology,38:416-428)。本发明另一个重要方面发现本发明式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)化合物对PARP1的选择性显著提高,且对PDE3A的抑制活性显著降低,尤其是A₂和/或A₃为CR₁且R₁为卤素尤其是F,和/或R₉和/或R₁₀为卤素尤其是F的式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)化合物。特别地,R₁₀是卤素尤其是F的式VII、VIII和IX的化合物,对PDE3A具有很低的抑制活性。因此,本发明的化合物具有低的脱靶副作用和低的毒性,更适合于临床应用以及与其它药物的联合使用。

[0169] 本发明中,所述对PARP活性(尤其是PARP1活性)抑制有响应的疾病或病症包括癌症。癌症可以是实体瘤或血液肿瘤,包括但不限于肝癌、黑素瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴白血病、慢性淋巴白血病、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、维尔姆斯瘤、子宫颈癌、睾丸癌、软组织肉瘤、原发性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性粒细胞白血病、原发性脑癌、恶性黑素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胃癌、结肠癌、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌性癌症、绒毛膜癌、蕈样肉芽肿、头颈癌、骨原性肉瘤、胰腺癌、急性粒细胞白血病、毛细细胞白血病、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、泌尿生殖系统肿瘤病、甲状腺癌、食管癌、恶性高钙血症、子宫颈增生症、肾细胞癌、子宫内膜癌、真性红细胞增多症、特发性血小板增多症、肾上腺皮质癌、皮肤癌和前列腺癌。优选地,所述癌症对PARP活性(尤其是PARP1活性)抑制有响应。

[0170] 因此,本发明提供一种治疗或预防对PARP活性(尤其是PARP1活性)抑制有响应的疾病或病症的方法,所述方法包括给予需要的对象有效量的式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药,或含有有效量的式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药的药物组合物。本发明中,对象包括哺乳动物,更具体是人。

[0171] 在实施本发明治疗方法时,给有一种或多种这些症状的病人施用有效量的药物制剂。所述药物制剂含有有效治疗浓度的式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)化合物,被配制用于口服、静脉注射、局部或外用给药的形式,用于治疗癌症和其他疾病。给药量是有效地改善或消除一个或多个病症的药量。对于特定疾病的治疗,有效量是足以改善或以某些方式减轻与疾病有关的症状的药量。这样的药量可作为单一剂量施用,或者可依据有效的治疗方案给药。给药量也许可治愈疾病,但是给药通常是为了改善疾病的症状。一般需要反复给药来实现所需的症状改善。

[0172] 在另一个实施方案中提供了一种药用组合物,其中含有PARP抑制剂的式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药。

[0173] 本发明另一个实施方案涉及能有效地治疗癌症的药用组合物,其中包含PARP抑制剂的式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐,或其混合物,或其前药,与至少一种已知的抗癌药物或抗癌药物的可药用盐联合共用。特别是和其他与DNA损伤和修复机理有关的抗癌药物的联合共用,如ATM抑制剂,ATR抑制剂,Wee1抑制剂;HDAC抑制剂伏立诺他、罗咪地辛、帕比司他和贝利司他等等。以及和其他与细胞分裂有关的抗癌药物的联合共用,包括Chk1/2抑制剂,CDK4/6抑制剂如帕博西尼,DNA-PK抑制剂等等。以及和其他的靶向抗癌药物的联合,包括USP1抑制剂,PRMT5抑制剂,Po1 θ 抑制剂,RAD51抑制剂,等等。其他可用于抗癌联合治疗的已知抗癌药物包括但不限于烷化剂例如白消安、马法兰、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺、苯达莫司汀、顺铂、丝裂霉素C、博莱霉素和卡铂;拓扑异构酶I抑制剂例如喜树碱、伊立替康和托泊替康;拓扑异构酶II抑制剂例如阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、米托蒽醌、甲基羟基玫瑰树碱和铭托泊普;RNA/DNA抗代谢物例如5-氮杂胞

昔、吉西他滨、5-氟尿嘧啶和甲氨蝶呤；DNA抗代谢物例如5-氟-2'-去氧尿苷、氟达拉滨、奈拉滨、阿糖胞苷、普拉曲沙、培美曲塞、羟基脲和硫代鸟嘌呤；抗有丝分裂剂例如秋水仙碱、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、伊沙匹隆、卡巴他赛和多西他赛；抗体例如单抗，帕尼单抗、耐措妥珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、雷莫芦单抗、贝伐珠单抗、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、西妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法木单抗、利妥昔单抗、阿仑单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、本妥昔单抗、达雷木单抗、埃罗妥珠单抗、Ofatumumab、Dinutuximab、Blinatumomab、易普利姆玛、阿瓦斯丁、赫赛汀和美罗华；抗体偶联药物(ADC)例如曲妥珠单抗-美坦新偶联物T-DM1、人源化抗HER2抗体-药物偶联物Trastuzumab Deruxtecan、Trastuzumab Emtansine、人源化抗TROP2单克隆抗体-药物偶联物Datopotamab Deruxtecan、Gemtuzumab Ozogamicin、CD30-导向抗体药物偶联物Brentuximab Vedotin、Inotuzumab Ozogamicin、Sacituzumab govitecan、Enfortumab Vedotin和Belantamab Mafodotin；激酶抑制剂例如伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、奥斯替尼、阿法替尼、赛立替尼、艾乐替尼、克唑替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、索拉非尼、瑞格非尼、维罗非尼、达拉非尼、阿柏西普、舒尼替尼、尼罗替尼、达沙替尼、博舒替尼、普拉替尼、依鲁替尼、卡博替尼、乐伐替尼、凡德他尼、曲美替尼、卡比替尼、阿昔替尼、替西罗莫司、Idelalisib、帕唑帕尼、特癌适和依维莫司。其他可用于抗癌组合治疗的已知抗癌药物包括他莫昔芬、来曲唑、氟维司群、米托胍脞、奥曲肽、视黄酸、砒霜、唑来膦酸、硼替佐米、卡非佐米、Ixazomib、维莫德吉、索尼德吉、狄诺塞麦、萨力多胺、来那度胺、Venetoclax、Aldesleukin(重组人白介素-2)和Sipueucel-T(前列腺癌治疗疫苗)。

[0174] 在实施本发明的方法时，本发明化合物与至少一种已知的抗癌药物可作为单一的药用组合物一起给药。另外，本发明化合物也可与至少一种已知抗癌药分开给药。在一个实施方案，本发明化合物和至少一种已知的抗癌药差不多同时给药，即所有的药物同时施用或陆续施用，只要化合物在血液中同时达到治疗浓度即可。在另外一个实施方案，本发明的化合物和至少一种已知的抗癌药根据各自的剂量方案给药，只要化合物在血液中达到治疗浓度即可。

[0175] 本发明的另一个实施方案，是一种由所述化合物组成的能有效的抑制肿瘤的的生物耦合物。这个能抑制肿瘤的生物耦合物由所述化合物与至少一种已知的有医疗作用的抗体，如赫赛汀或美罗华，或生长因子，如EGF或FGF，或细胞激素，如白细胞介素2或4，或任意能与细胞表面结合的分子组成。该抗体与其他分子能把所述化合物递送到其靶点，使之成为有效的抗癌药物。此生物耦合物也可以提高有医疗作用的抗体，如赫赛汀或美罗华的抗癌效果。

[0176] 本发明的另一实施例涉及一种能有效抑制肿瘤的药组合物，包含式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)所示的PARP抑制剂，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐，或其混合物，或其前药，与放射疗法联合治疗。在此实施例，本发明化合物与放射治疗可在相同时间或不同时间给药。

[0177] 本发明的另一实施例涉及一种能有效的用于癌症手术后治疗的药用组合物，包含式I(包括式II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX)所示的PARP抑制剂，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、同位素标记化合物或可药用盐，或其混合物，或其前药。本发明还涉及用手术切除肿瘤，然后用本发明的药用组合物治疗该哺乳动物的癌症的治疗方法。

[0178] 本发明的药用组合物包括所有本发明化合物的含有量能有效地实现其预期目标的药品制剂。虽然每个人的需求各不相同,本领域技术人员可确定药品制剂中每个部分的最佳剂量。一般情况下,所述化合物,或其可用药盐,对哺乳动物每天口服给药,药量按照约0.0025到50毫克/公斤体重。但最好是每公斤口服给药约0.01到10毫克/公斤。如果也施用一个已知的抗癌药物,其剂量应可有效地实现其预期的目的。这些已知的抗癌药物的最佳剂量是本领域技术人员所熟知的。

[0179] 单位口服剂量可以包括约0.01到50毫克,最好是约0.1到10毫克的本发明化合物。单位剂量可给予一次或多次,每天为一片或多片,每片含有约0.1到50毫克,合宜地约0.25到10毫克的本发明化合物或其溶剂化物。

[0180] 在外用制剂中,本发明化合物的浓度可以是每克载体约0.01到100毫克。

[0181] 本发明化合物可作为未加工药品给药。本发明化合物也可以作为含有可药用载体(包括辅料和助剂)的一个合适的药物制剂的一部分给药。这些可药用载体有利于把化合物加工成可药用的药物制剂。优选的药物制剂,特别是那些口服的和优选的给药方式类型,如片剂,锭剂和胶囊,以及适合于注射或口服的溶液,包含约0.01%到99%,最好从约0.25%到75%的活性化合物以及辅料。

[0182] 本发明的范围也包括本发明化合物的无毒性可药用盐。酸加成盐由混合一个无毒性可药用酸溶液和本发明的化合物溶液而形成。所述酸例如盐酸,富马酸,马来酸,琥珀酸,乙酸,柠檬酸,酒石酸,碳酸,磷酸,草酸等。碱加成盐由混合一个无毒性可药用碱溶液和本发明的化合物溶液而形成。所述碱例如氢氧化钠,氢氧化钾,氢胆碱,碳酸钠,三羟甲基氨基甲烷,N-甲基-葡萄糖胺等。

[0183] 本发明的药物制剂可以给予任何哺乳动物,只要他们能获得本发明化合物的治疗效果。在这些哺乳动物中最为重要的是人类和兽医动物,虽然本发明不打算如此受限。

[0184] 本发明的药物制剂可通过任何途径给药以达到其预期目的。例如,可以通过肠外,皮下,静脉,肌肉,腹腔内,透皮,口腔,鞘内,颅内,鼻腔或外用途给药。作为替代或并行地,可以通过口服给药。药的剂量将根据病人的年龄,健康与体重,并行治疗的种类,治疗的频率,以及所需治疗效益来决定。

[0185] 本发明的药物制剂可用已知的方式制造。例如,由传统的混合,制粒,制锭,溶解,或冷冻干燥过程制造。制造口服制剂时,可结合固体辅料和活性化合物,选择性研磨混合物。如果需要或必要时加入适量助剂后,加工颗粒混合物,获得片剂或锭剂芯。

[0186] 合适的辅料特别是填料,例如糖类如乳糖或蔗糖,甘露醇或山梨醇;纤维素制剂和/或钙磷酸盐,例如磷酸三钙或磷酸氢钙;以及粘结剂,例如淀粉糊,包括玉米淀粉,小麦淀粉,大米淀粉,马铃薯淀粉,明胶,黄芪胶,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,和/或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要,可增加崩解剂,比如上面提到的淀粉,以及羧甲基淀粉,交联聚乙烯吡咯烷酮,琼脂,或褐藻酸或其盐,如海藻酸钠。辅助剂特别是流动调节剂和润滑剂,例如,硅石,滑石,硬脂酸或其盐,如硬脂酸镁或硬脂酸钙,和/或聚乙二醇。如果需要,可以给锭剂核芯提供可以抵抗胃液的合适包衣。为此,可以应用浓缩糖类溶液。这个溶液可以含有阿拉伯树胶,滑石,聚乙烯吡咯烷酮,聚乙二醇和/或二氧化钛,漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了制备耐胃液的包衣,可使用适当的纤维素溶液,例如醋酸纤维素邻苯二甲酸或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸。可向药片或锭剂核芯的包衣加入染料或色

素。例如,用于识别或为了表征活性成分剂量的组合。

[0187] 其他可口服的药物制剂包括明胶制成的压接式胶囊,以及用明胶和甘油或山梨醇等增塑剂制成的密封软胶囊。该压接式胶囊可含有颗粒形式的活性化合物,与填料例如乳糖;粘结剂例如淀粉;和/或润滑剂例如滑石粉或硬脂酸镁,以及稳定剂混合而成。在软胶囊,活性化合物最好是溶解或悬浮在适当的液体例如油脂或液体石蜡中,其中可加入稳定剂。

[0188] 合适于肠外给药的制剂包括活性化合物的水溶液,如水溶性盐的溶液和碱性溶液。此外,可施用适当的活性化合物的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或载体包括油脂例如香油,合成脂肪酸酯例如油酸乙酯或甘油三酯或聚乙二醇400,或氢化蓖麻油,或环糊精。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液黏度的物质,例如羧甲基纤维素钠,山梨醇,和/或葡聚糖。也可以含有悬浮稳定剂。

[0189] 按照本发明的一个方面,本发明的化合物采用外用和肠外配方,并用于治疗皮肤癌。

[0190] 本发明的外用制剂可通过优选合适的载体来制成油剂,霜剂,乳液剂,药膏等。合适的载体包括植物或矿物油,白矿油(白软石蜡),支链脂肪或油脂,动物脂肪和高分子醇(大于C₁₂)。优选的载体是活性成分能溶解在其中的那些载体。也可包括乳化剂,稳定剂,保湿剂和抗氧化剂,以及如果需要的话,给予颜色或香味的试剂。此外,这些外用制剂可包含透皮渗透增强剂。这种增强剂的例子可参见美国专利号3,989,816和4,444,762。

[0191] 霜剂优选矿物油,自乳化蜂蜡和水的混合物配制,与溶解于少量油例如杏仁油的活性成分混合而成。一个典型的霜剂例子包括约40份水,20份蜂蜡,40份矿物油和1份杏仁油。

[0192] 药膏可以这样配制,将含有活性成分的植物油例如杏仁油和温热的软石蜡混合,然后使该混合物冷却。一个典型的药膏例子包括约30%重量的杏仁油和70%重量的白软石蜡。

[0193] 本发明也涉及应用本发明的化合物制备治疗对抑制PARP有效果的临床病症的药物。这些药物可包括上述药用组合物。

[0194] 下列实施例是举例说明,而不是限制本发明的方法和制剂。其他对于本领域技术人员来说是显而易见的,和在临床治疗中通常会遇到的对各种条件和参数的适当修改和改进,都在本发明的精神和范围内。

实施例

一般性说明

所用试剂均是商品品质,溶剂均按照标准方法干燥纯化。使用电喷雾的单四级杆质谱仪(平台II,安捷伦6110)分析质谱样品。使用Brücker Ascend 400核磁仪在300MHz或400MHz记录¹H NMR光谱,化学位移记录为以TMS作为内标(0.00ppm)从低场始以ppm为单位,耦合常数J值以Hz为单位。

实施例1

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

a) 4-氧代-4,5-二氢噻吩并[3,2-c]喹啉-7-羧酸甲酯的制备:将2-溴噻吩-3-羧酸

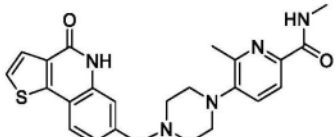
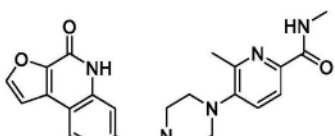
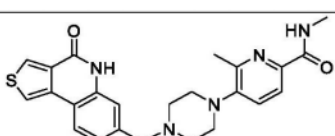
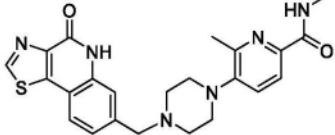
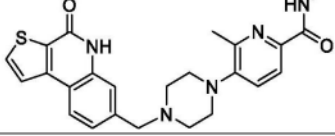
甲酯(170.0mg, 0.8mmol)、2-氨基-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(214.0mg, 0.9mmol)、乙酸钠(95.0mg, 1.2mmol)和Pd(dppf)Cl₂(169.0mg, 0.2mmol)溶于DMF(15mL), 混合液在氮气保护下120℃反应过夜。反应完全后, 降至室温, 过滤反应液并浓缩滤液。所得粗品用制备薄层板纯化(DCM/MeOH=20/1)得到目标化合物(76.7mg, 黄色固体, 收率: 38%)。MS(ESI): 260.00 [M+H]⁺。

b) 7-(羟甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将4-氧代-4,5-二氢噻吩并[3,2-c]喹啉-7-羧酸甲酯(75.0mg, 0.3mmol)溶于THF(8mL), 在0℃氮气保护下加入LiAlH₄(1M THF溶液, 1.2mL, 1.2mmol)。混合液升至室温反应1小时。然后加水(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂得到目标化合物粗品(60.0mg, 棕色固体)。MS(ESI): 232.00 [M+H]⁺。

c) 7-(氯甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将7-(羟甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(60.0mg, 0.3mmol)溶于DCM(6mL), 在0℃下加入DMF(2滴)和氯化亚砷(123.5mg, 1.0mmol)。混合液在室温下反应15分钟。反应完全后, 浓缩溶液得到目标化合物粗品(50.0mg, 灰色固体)。MS(ESI): 250.00 [M+H]⁺。

d) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将7-(氯甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(50.0mg, 0.2mmol)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(56.0mg, 0.24mmol)、KI(3.3mg, 0.02mmol)和DIEA(156.0mg, 1.2mmol)溶于乙腈(5mL)。混合液在80℃下反应1.5小时。反应完全后, 减压除去溶剂。所得粗品用制备薄层板纯化(DCM/MeOH=10/1)得到终产物(14.5mg, 白色固体, 3步收率: 11%)。

实施例2-5的化合物可采用类似实施例1的合成方法制备得到。结果如下所示。

实施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
1		447.56	448.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.95 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.47 – 3.39 (m, 4H), 3.03 – 2.87 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H).
2		431.50	432.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.81 (s, 1H), 8.38 (q, J = 5.8, 5.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.62 – 2.51 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
3		447.56	448.15 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 9.61 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.11 – 2.90 (m, 7H), 2.79 – 2.64 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
4		448.55	449.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.93 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.40 – 8.37 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 18.7, 8.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.95–2.89 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59–2.53 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
5		447.56	448.15 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 10.31 (s, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 3H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.11 – 2.90 (m, 7H), 2.79 – 2.64 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).

实施例6

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

a) 2-(4-溴-2-硝基苯基)咪喃-3-甲酸甲酯的制备:将咪喃-3-羧酸甲酯(1.0g, 8.0mmol)、1,4-二溴-2-硝基苯(2.7g, 9.6mmol)、醋酸钾(2.4g, 24.0mmol)和Pd(PPh₃)₄(924.0mg, 0.8mmol)溶于甲苯(10mL)。反应液在氮气保护下在110℃搅拌过夜。反应完全后,将反应液倒入水(100mL)中,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩除去溶剂,粗品用硅胶柱层析(PE:EA=30:1)纯化,得到目标化合物(610mg,黄色固体,收率:22.6%)。

b) 7-溴咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的制备:将2-(4-溴-2-硝基苯基)咪喃-3-甲酸甲酯(610mg, 1.8mmol)溶于EtOH(10mL)中,加入铁粉(503mg, 9.0mmol)和NH₄Cl溶液(NH₄Cl/H₂O:481mg/5mL)。反应液在80℃下搅拌过夜。反应完全后,过滤反应液,浓缩滤液,所得物加水稀释,并用乙酸乙酯萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩除去溶剂,粗品以硅胶柱层析(PE:EA=5:1)纯化,得到目标化合物(270mg,白色油状物,收率:57.1%)。MS(ESI):263.96[M+H]⁺。

c) 7-(羟甲基)咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的制备:将7-溴咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(270mg, 1.03mmol)、Bu₃SnCH₂OH(660mg, 2.06mmol)和Xphos Pd G2(78.7mg, 0.1mmol)溶于二氧六环(5mL)。反应于氮气保护下在90℃搅拌过夜。反应完全后,在室温下加入1M KF水溶液(10mL),室温搅拌10分钟然后过滤。滤液用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩除去溶剂,粗品以硅胶柱层析(PE:EA=1:1)纯化,得到目标化合物(120mg,灰色固体,收率:54.3%)。MS(ESI):216.25[M+H]⁺。

d) 7-(氯甲基)咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的制备:将7-(羟甲基)咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(100mg, 0.46mmol)溶于DCM(2mL)中,加入SOCl₂(276mg, 2.33mmol)。室温搅拌2小时。反应完全后,浓缩溶液即得目标化合物(110mg,白色固体,粗品)。MS(ESI):234.00[M+H]⁺。

e) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮的制备:将7-(氯甲基)咪喃并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮(110mg, 0.47mmol)和N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(134mg, 0.56mmol)溶于乙腈(5mL),加入KI(7.8mg, 0.05mmol)和DIEA(181.9mg, 1.41mmol)。反应液于氮气保护下在80℃搅拌1小时。反应完全后,减压浓缩除去溶剂,粗品用制备薄层板纯化(DCM:MeOH=10:1)得到终产物(7mg,白色固体,收率:3.5%)。

实施例7

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

a) 5-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的制备:将2-(4-溴-2-硝基苯甲酰基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯(1.0g, 2.69mmol)与水合肼(50%水溶液, 323mg)溶于乙腈(8mL)中,在50℃下搅拌1小时。反应完全后,减压浓缩反应液。所得物加水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩除去溶剂,粗品以硅胶柱层析(PE:EA=4:1)纯化,得到目标化合物(800mg,黄色固体,收率:88%)。

MS (ESI) : 339.90 [M+H]⁺。

b) 7-溴-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮的制备:将5-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(800mg, 2.36mmol)溶于AcOH(6mL),氮气保护下加入铁粉(662mg, 11.83mmol)。反应液于80℃搅拌2小时。反应完全后,冷却至室温,然后过滤,所得固体减压干燥即为目标化合物(400mg,白色固体,收率:67.6%)。MS (ESI) : 261.95 [M+H]⁺。

c) 7-溴-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯的制备:将7-溴-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(400mg, 1.4mmol)、(Boc)₂O(325mg, 1.4mmol)和DMAP(20mg, 0.14mmol)溶于DMF(4mL),反应液于室温下搅拌2小时。反应完全后,所得物加水(20mL)稀释,以乙酸乙酯(40mL×2)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩除去溶剂,粗品用硅胶柱层析(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到目标化合物(500mg,黄色固体,收率:73%)。MS (ESI) : 364.00 [M+H]⁺。

d) 7-(羟甲基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮的制备:将7-溴-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯(500mg, 1.37mmol)、Bu₃SnCH₂OH(881mg, 2.7mmol)和Xphos Pd G2(80mg, 0.13mmol)溶于二氧六环(20mL)中。氮气保护下反应液于90℃搅拌过夜。反应完全后,在室温下加入1M KF水溶液(10mL),室温搅拌10分钟后过滤。滤液用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩除去溶剂,粗品用硅胶柱层析(PE:EA=1:1)纯化,得到目标化合物(450mg,白色固体,收率:90%)。MS (ESI) : 316.05 [M+H]⁺。

e) 7-(溴甲基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮的制备:将7-(羟甲基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(450mg, 1.3mmol)溶于48% HBr水溶液(10mL)中,并于85℃搅拌3小时。减压浓缩反应液,所得物加入乙腈(3mL)中,然后减压除去溶剂即得目标化合物(300mg,类白色固体,粗品)。MS (ESI) : 275.85 [M+H]⁺。

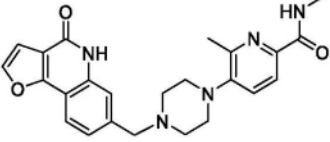
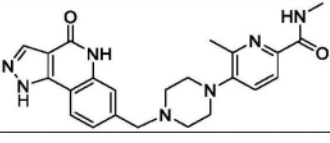
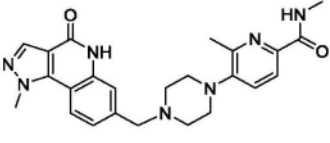
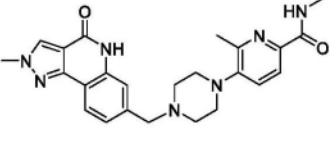
f) 7-(溴甲基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯的制备:将7-(羟甲基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(353mg, 1.2mmol)、(Boc)₂O(287mg, 1.3mmol)和DMAP(20mg, 0.14mmol)溶于DMF(4mL),反应液于室温下搅拌2小时。反应完全后,所得物加水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(40mL×2)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩除去溶剂,粗品用硅胶柱层析(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到目标化合物(131mg,黄色固体,收率:33%)。MS (ESI) : 378.00 [M+H]⁺。

g) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯的制备:将7-(溴甲基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯(13mg, 0.34mmol)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(81mg, 0.34mmol)、KI(10.0mg, 0.1mmol)和DIEA(140.0mg, 1.0mmol)溶于乙腈(3mL)中,反应液于80℃搅拌30分钟,反应完全后,减压浓缩反应液,粗品用乙腈洗涤即得目标化合物(95.0mg,白色固体,收率:52%)。MS (ESI) : 532.25 [M+H]⁺。

h) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮的制备:将7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-1-羧酸叔丁酯(95mg, 0.17mmol)溶于二氧六环(5mL)中,氮气保护下加入HCl的二氧六环溶液(5mL),反应液于室温下搅拌2小时。减压浓缩反应液,粗品以制备薄层板(DCM:MeOH=10:1)纯化得到终产物

(5.0mg, 白色固体, 收率: 6%)

实施例8的化合物可采用类似实施例7 (反应方案3) 的合成方法制备得到; 实施例9可采用类似实施例1 (反应方案1) 的合成方法制备得到。结果如下所示。

实施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
6		431.50	432.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
7		431.50	432.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.29 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (d, J = 30.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
8		445.53	446.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.39 (s, 1H), δ 8.43 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.40-3.31 (m, 4H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H).
9		445.53	446.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.08 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).

实施例10

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮

a) 3-(2-氨基-4-(羟甲基)苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯的制备: 将3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲醇(100mg, 0.40mmol)和3-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(82mg, 0.40mmol)溶于二氧六环/水(5.5mL, v/v = 10/1), 加入K₂CO₃(111mg, 0.80mmol)和Pd(dppf)Cl₂(29mg, 0.04mmol)。氮气保护下100℃搅拌16小时。过滤反应液, 减压浓缩滤液得目标产物粗品(270mg, 棕色固体), 无需纯化直接用于下一步。MS (ESI): 247.10[M+H]⁺。

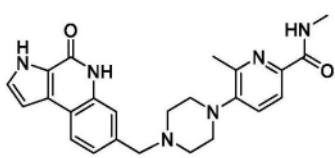
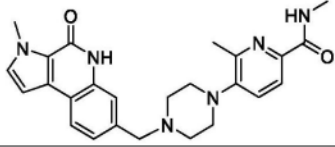
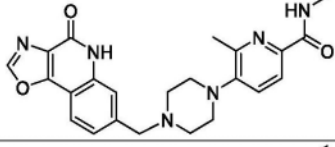
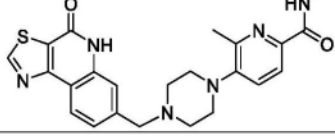
b) 7-(羟甲基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮的制备: 将3-(2-氨基-4-(羟甲基)苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(270mg, 1.1mmol)溶于AcOH(3mL), 氮气保护下室温搅拌3小时。减压浓缩反应液, 粗品通过PE/EA = 1/1 (10mL × 3)打浆纯化, 得目标化合物(72mg, 黑色固体, 收率: 30%)。MS (ESI): 215.10[M+H]⁺。

c) 7-(溴甲基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮的制备: 将7-(羟甲基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮(64mg, 0.3mmol)溶于48% HBr水溶液(5mL), 85℃搅拌3小时。减压浓缩反应液, 剩余物加入乙腈(3mL)溶解, 再浓缩后即得目标化合物粗品(90mg, 灰色固体)。MS (ESI): 555.50[2M+H]⁺。

d) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮的制备: 将7-(溴甲基)-3,5-二氢-4H-吡咯并[2,3-c]喹啉-4-酮(90mg, 0.3mmol)和N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺(76mg, 0.32mmol)溶于乙腈

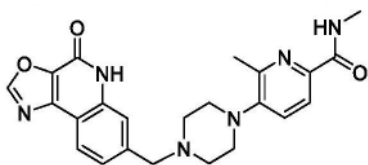
(2mL), 加入KI (5.4mg, 0.03mmol) 和DIEA (126mg, 0.97mmol)。氮气保护下80℃搅拌0.5小时。减压浓缩反应液, 粗品通过制备液相纯化 (C18, 乙腈/水, 30% ~ 55%) 得终产物 (16.2mg, 类白色固体, 收率: 12%)。

实施例11的化合物可采用类似实施例10的合成方法制备得到。实施例12-13的化合物可采用类似实施例1 (反应方案1) 的合成方法制备得到。结果如下所示。

实施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
10		430.51	431.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.18 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.01-2.91 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63-2.51 (s, 4H), 2.49 (s, 3H).
11		444.54	445.25 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 9.19 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.01-2.99 (m, 7H), 2.68 (s, 4H), 2.49 (s, 3H).
12		432.48	433.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.95 (br, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
13		448.55	/	/

实施例14

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮



a) 4-氨基-3-羟基-7-(羟甲基)喹啉-2(1H)-酮的制备: 将(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇 (1.6g, 7.2mmol)、4-溴恶唑-5-甲酸乙酯 (1.8g, 7.2mmol)、K₂CO₃ (1.987g, 14.4mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (522mg, 0.72mmol) 溶于二氧六环 (20mL) 和水 (4mL)。反应液在氮气保护下100℃搅拌过夜。浓缩反应液即得目标化合物 (1.6g, 黑色油状, 粗品)。MS (ESI): 207.00 [M+H]⁺。

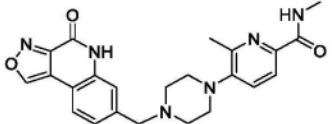
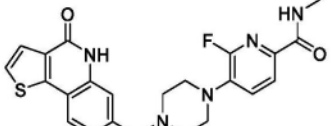
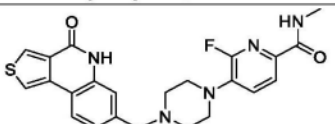
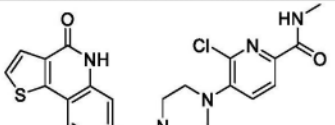
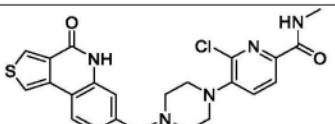
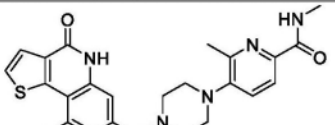
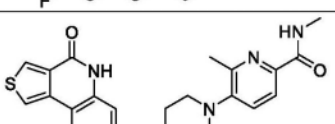
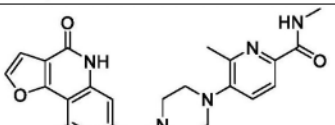
b) 4-氨基-7-(溴甲基)-3-羟基喹啉-2(1H)-酮的制备: 将4-氨基-3-羟基-7-(羟甲基)喹啉-2(1H)-酮 (1.6g, 粗品) 溶于48% HBr水溶液 (20mL) 中, 于85℃搅拌1小时。减压浓缩反应液, 所得物加入乙腈 (10mL) 溶解, 减压除去溶剂即得目标化合物 (1.6g, 黑色油状, 粗品)。MS (ESI): 268.95 [M+H]⁺。

c) 7-(溴甲基)恶唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将4-氨基-7-(溴甲基)-3-羟基喹啉-2(1H)-酮 (1.6g, 粗品) 溶于原甲酸三甲酯 (20mL), 于85℃搅拌18小时。减压浓缩反应液, 粗品用制备薄层板 (EtOAc:PE = 1:1) 纯化得到目标化合物 (180mg, 白色固体, 收率:

10%)。MS (ESI) : 280.95 [M+H]⁺。

d) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将7-(溴甲基)噁唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮(180mg, 0.7mmol)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(211mg, 0.7mmol)、KI(12mg, 0.07mmol)和DIEA(251.0mg, 1.9mmol), 反应液于80℃搅拌1小时。减压浓缩反应液, 粗品通过制备液相分离纯化得到终产物(4.2mg, 白色固体, 收率: 1.4%)。MS (ESI) : 433.15 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 12.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.9Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.97-2.87 (m, 4H), 2.76 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)。

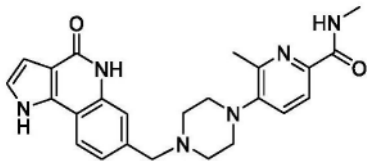
实施例15-21的化合物可采用类似实施例1(反应方案1)的合成方法制备得到; 实施例22可采用类似实施例6(反应方案2)的合成方法制备得到。

实施例	化合物	MW	MS(ESI)	¹ H NMR
15		432.48	/	/
16		451.52	/	/
17		451.52	/	/
18		467.97	/	/
19		467.97	/	/
20		465.55	/	/
21		465.55	466.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.51-2.45 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).
22		449.49	/	/

实施例23

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-

4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮



a) N-(4-溴-2-硝基苄基)甲酰胺的制备:将(4-溴-2-硝基苄基)甲胺(11.5g, 49.8mmol)溶于甲酸乙酯(100.0mL)中,在45℃下搅拌16小时。反应完成后,将混合物冷却至室温并减压浓缩。粗品通过硅胶柱层析(DCM/MeOH=1/0-200/1)纯化得到产物(10.4g,黄色固体,收率:90%)。MS(ESI):258.95[M+H]⁺。

b) 1-(4-溴-2-硝基苄基)-N-次甲基甲基铵的制备:将N-(4-溴-2-硝基苄基)甲酰胺(500.0mg, 1.9mmol)溶于THF(30.0mL)中,在室温下加入Burgess试剂(689.9mg, 2.9mmol)。将反应液在45℃下搅拌1小时。反应完成后,将混合物冷却至室温并减压浓缩。粗品通过硅胶柱层析(PE/EA=1/0-50/1)纯化得到产物(130.0mg,白色固体,收率:27%)。MS(ESI):479.00[2M+H]⁺。

c) 2-(4-溴-2-硝基苄基)-1H-吡咯-3-甲酸甲酯的制备:在室温下将丙烯酸甲酯(750.2mg, 8.9mmol)和Ag₂CO₃(164.0mg, 0.6mmol)溶于二氧六环(42.0mL)中加入1-(4-溴-2-硝基苄基)-N-次甲基甲基铵(1.4g, 5.9mmol)。将反应液在80℃下搅拌0.5小时。反应完全后,冷却至室温,过滤,滤液减压浓缩。粗品通过硅胶柱层析(PE/EA=1/0-5/1)纯化得到产物(1.5g,黄色固体,收率:77%)。MS(ESI):324.90[M+H]⁺。

d) 7-溴-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮的制备:室温下将2-(4-溴-2-硝基苄基)-1H-吡咯-3-甲酸甲酯(800.0mg, 2.4mmol)溶于乙酸(20.0mL),加入锌粉(1.6g, 24.6mmol)。反应液在50℃下搅拌3小时。反应完全后,冷却至室温,过滤,滤液减压浓缩。粗品通过DCM(100mL×3)打浆纯化得到产物(507.0mg,白色固体,收率:78%)。MS(ESI):262.90[M+H]⁺。

e) 7-(羟甲基)-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮的制备:室温下将7-溴-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮(250.0mg, 0.9mmol)溶于二氧六环(20.0mL),加入(三丁基甲锡烷基)甲醇(1.5g, 4.5mmol)和Xphos Pd G2(74.8mg, 0.1mmol)。在50℃氮气保护下搅拌16小时。反应完全后,冷却至室温,用饱和的KF溶液(20.0mL)淬灭反应。过滤混合液,固体用MeOH(10.0mL)洗涤,得到产物(280mg,粗品,黑色固体)。MS(ESI):215.05[M+H]⁺。

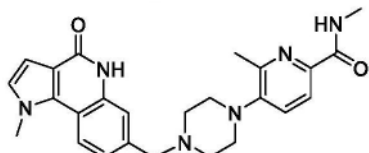
f) 7-(溴甲基)-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮的制备:将7-(羟甲基)-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮(175.0mg, 0.8mmol)溶于THF(15.0mL),室温下加入PBr₃(442.2mg, 1.6mmol)。反应液在室温下搅拌2小时。反应完全后,加入冰水(5.0mL)淬灭反应,并用饱和的NaHCO₃溶液(10.0mL)调节pH至7~8,然后用DCM(100.0mL×3)萃取。无水硫酸钠干燥、过滤,浓缩得到产物(230.0mg,粗品,黄色油状)。MS(ESI):276.90[M+H]⁺。

g) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮:将7-(溴甲基)-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮(230.0mg, 0.8mmol)溶于MeCN(10.0mL),室温下加入N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺(291.6mg, 1.2mmol)和碳酸钾(573.5mg, 4.1mmol)。反应液在80℃下搅拌16小时。反应完全后,冷却至室温,浓缩。粗品通过制备高效液相纯化(C18, MeCN/H₂O=0%-27%, 0.1%甲

酸)得到产物(42.4mg,黄色固体,收率:10%)。MS (ESI):431.20[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.12(d, J=8.2Hz, 1H), 7.89(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58(d, J=1.3Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 1H), 7.45(dd, J=8.2, 1.5Hz, 1H), 7.26(d, J=3.0Hz, 1H), 6.84(d, J=3.0Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.68-3.55(m, 2H), 3.51-3.38(m, 4H), 3.16-3.04(m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.59(s, 3H)。

实施例24

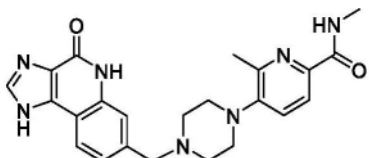
7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮



实施例24的化合物采用实施例23描述的类似方法制备。MS (ESI):449.20[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.18(s, 1H), 8.43-8.36(m, 1H), 8.08(d, J=8.3Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 1H), 7.53(dd, J=10.6, 8.1Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.21-7.08(m, 2H), 6.54(d, J=2.9Hz, 1H), 4.11(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.22-3.12(m, 4H), 2.72(d, J=4.8Hz, 3H), 2.58-2.49(m, 4H)。

实施例25

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮



a) (2-氨基-4-(溴甲基)苯基)硼酸的制备:将(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)甲醇(0.5g)溶于48% HBr(10mL),并于85℃搅拌1小时。减压浓缩反应液,向剩余物中加入乙腈,再次减压浓缩。以上操作重复3次,得到目标化合物粗品(350mg,橙色固体)。MS (ESI):232.05[M+H]⁺。

b) (2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)硼酸的制备:将(2-氨基-4-(溴甲基)苯基)硼酸(1.0g,粗品)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺(1.0g, 4.4mmol)溶于乙腈(50mL),加入KI(72mg, 0.4mmol)和DIEA(1.6g, 13.1mmol)。氮气保护下80℃搅拌4小时。减压浓缩反应液,所得粗品通过制备液相纯化得目标化合物(0.2g,白色固体,收率:14%)。MS (ESI):384.00[M+H]⁺。

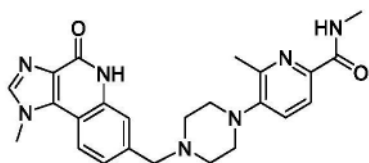
c) 5-(2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯的制备:将5-溴-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(100mg, 0.5mmol)和(2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)硼酸(187.7mg, 0.5mmol)溶于二氧六环(10mL)和水(1mL),加入K₂CO₃(258.0mg, 1.2mmol)和Pd(dppf)Cl₂(72.6mg, 0.1mmol)。氮气保护下100℃搅拌18小时。加水(5mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,过滤后浓缩。粗品通过制备薄层

板纯化(DCM/MeOH=10/1)得到目标化合物(30mg,黑色固体)。MS(ESI):464.20[M+H]⁺。

d) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮的制备:将5-(2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(30mg)溶于AcOH(10mL),氮气保护下80℃搅拌3小时。减压浓缩反应液,粗品通过制备液相纯化(C18,乙腈/水,10~40%,0.1%甲酸)得终产物(12.5mg,白色固体,2步收率6%)。MS(ESI):432.20[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ13.52(s,1H),11.52(s,1H),8.43-8.33(m,1H),8.19(s,1H),7.97(s,1H),7.76(d,J=8.1Hz,1H),7.45(d,J=8.4Hz,1H),7.40(s,1H),7.21(d,J=8.3Hz,1H),3.60(s,2H),2.98-2.87(m,4H),2.76(d,J=4.9Hz,3H),2.61-2.52(m,4H),2.46(s,3H)。

实施例26

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮



a) 5-(4-(4-溴-3-硝基苄基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶酰胺的制备:将1-溴-4-(溴甲基)-2-硝基苯(2.0g)和N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺(1.6g,6.8mmol)溶于乙腈(30mL),加入KI(113mg,0.7mmol)和DIEA(5.3g,40.8mmol)。反应液于80℃搅拌2小时。加水(50mL)淬灭反应,并用DCM(50mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,过滤后浓缩。粗品通过硅胶柱色谱纯化(PE/EA=10/1~1/1)得到目标化合物(1.1g,黄色固体)。MS(ESI):450.30[M+H]⁺。

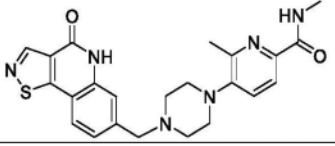
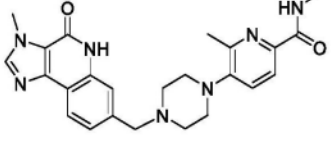
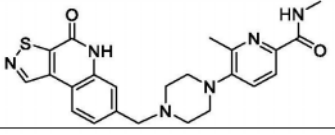
b) 5-(4-(3-氨基-4-溴苄基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶酰胺的制备:将5-(4-(4-溴-3-硝基苄基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶酰胺(1.0g,2.1mmol)溶于EtOH(10mL)和水(10mL),加入锌粉(683mg,10.5mmol)和NH₄Cl(1.1g,21.0mmol)。氮气保护下室温搅拌16小时。加水(10mL)稀释,并用DCM(10mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,过滤后浓缩。粗品通过硅胶柱色谱纯化(DCM/MeOH=100/1~20/1)得到目标化合物(470mg,黄色固体,收率:50%)。MS(ESI):420.05[M+H]⁺。

c) 5-(2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯的制备:将1-甲基-5-(三甲基甲锡烷基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(220mg,0.7mmol)和5-(4-(3-氨基-4-溴苄基)哌嗪-1-基)-N,6-二甲基吡啶酰胺(302mg,0.7mmol)溶于二氧六环(10mL),加入Pd(dppf)Cl₂(73mg,0.1mmol)。氮气保护下100℃搅拌16小时。加水(10mL)稀释,并用DCM(10mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,过滤后浓缩。粗品通过制备薄层板纯化(DCM/MeOH=10/1)得到目标化合物(40mg,灰色固体)。MS(ESI):478.25[M+H]⁺。

d) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-酮的制备:将5-(2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(40mg)溶于AcOH(5mL),氮气保护下80℃搅拌3小时。减压浓缩反应液,粗品通过制备液相纯化(C18,乙腈/

水, 10~40%, 0.1%甲酸) 得终产物(7.5mg, 白色固体, 2步收率2%)。MS (ESI) : 446.15 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.46 (s, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.44 (d, J=8Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.59-2.50 (m, 4H), 2.46 (s, 3H)。

实施例27-29的化合物可采用类似实施例1 (反应方案1) 的合成方法制备得到。结果如下所示。

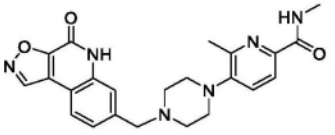
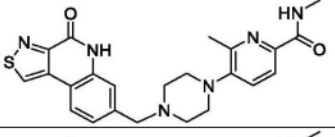
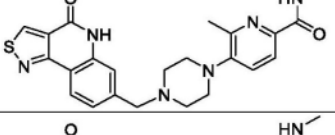
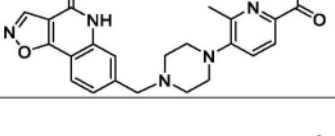
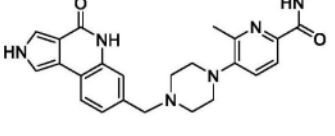
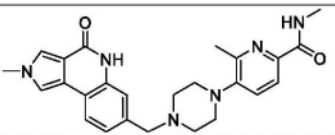
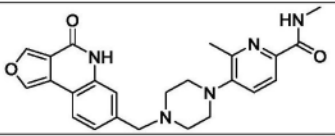
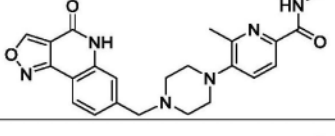
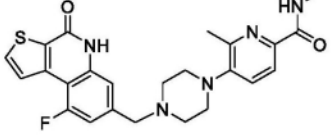
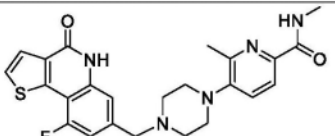
实施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
27		448.55	/	/
28		445.33	446.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.56 (s, 1H), 8.38 (q, J = 6.1, 5.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
29		448.55	/	/

实施例30

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)异噻唑并[5,4-c]喹啉-4(5H)-酮

将4-溴异恶唑-5-甲酸乙酯(45mg, 0.2mmol)和(2-氨基-4-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)硼酸(64mg, 0.2mmol)溶于二氧六环(4mL)和水(1mL), 加入K₂CO₃(70mg, 0.5mmol)和Pd(dppf)Cl₂(15mg, 0.02mmol)。氮气保护下100℃搅拌过夜。浓缩反应液, 粗品通过制备液相纯化得到终产物(6.6mg, 灰色固体)。

实施例31-37和39的化合物可采用类似实施例1 (反应方案1) 的合成方法制备得到; 实施例38可采用类似实施例40 (反应方案4) 的合成方法制备得到。结果如下所示。

实施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
30		432.48	433.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.03 (br, 1H), 8.41-8.36 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60-2.51 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
31		448.55	/	/
32		448.55	/	/
33		432.48	/	/
34		430.51	431.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.08 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 3.4 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.95-2.93 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62-2.55 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
35		444.54	445.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.65 (s, 1H), 8.42 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.97-2.92 (m, 4H),
				2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.54 (s, 4H), 2.48 (s, 3H).
36		431.5	/	/
37		432.48	/	/
38		465.55	466.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.09 (s, 1H), 8.44 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
39		465.55	/	/

实施例40

9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)咪唑并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

a) 3-(2-氟-4-(甲氧羰基)-6-硝基苯基)咪唑-2-甲酸乙酯的制备: 将4-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(500mg, 1.8mmol)、(2-(乙氧羰基)咪唑-3-基)硼酸(398.5mg, 2.1mmol)、

Pd(PPh)₂Cl₂ (126.3mg, 0.2mmol) 和K₂CO₃ (496.8mg, 3.6mmol) 溶液THF (10mL) 和水 (2mL)。氮气保护下反应液于85℃搅拌16小时, 反应完全后, 加水 (30mL) 淬灭, 用DCM (30mL×2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩除去溶剂, 粗品用制备薄层板 (PE:EA=10:1) 纯化得到目标化合物 (450mg, 黄色固体, 收率:74%)。

b) 9-氟-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[2,3-c]喹啉-7-羧酸甲酯的制备: 将3-(2-氟-4-(甲氧羰基)-6-硝基苯基)呋喃-2-甲酸乙酯 (450.0mg, 1.3mmol) 溶于AcOH (20mL), 加入铁粉 (375.2mg, 6.7mmol)。反应液于80℃搅拌2小时, 反应完全后, 过滤反应液, 滤液减压浓缩。所得物加水 (10mL) 稀释, 用DCM (30mL×2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩除去溶剂即得目标化合物 (400mg, 棕色固体, 粗品)。MS (ESI): 262.05 [M+H]⁺。

c) 9-氟-7-(羟甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将9-氟-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[2,3-c]喹啉-7-羧酸甲酯 (400mg, 粗品) 溶于THF (5mL), 0℃氮气保护下加入1MLiAlH₄的THF溶液 (3.1mL, 3.1mmol)。所得混合物在0℃下搅拌20分钟后, 恢复室温搅拌2小时。反应完全后, 用冰水 (20mL) 淬灭反应, 用1M HCl水溶液调节pH至3。所得水溶液用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩除去溶剂即得目标化合物 (150mg, 黄色固体, 2步收率:48%)。MS (ESI): 234.00 [M+H]⁺。

d) 7-(溴甲基)-9-氟呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将9-氟-7-(羟甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮 (150mg, 0.6mmol) 溶于48% HBr水溶液 (10mL), 并于80℃搅拌2小时。反应完全后, 浓缩反应液即得目标化合物 (150mg, 黄色固体, 粗品)。MS (ESI): 297.90 [M+H]⁺。

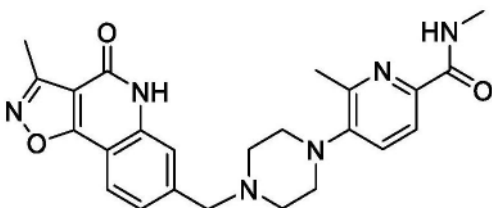
e) 9-氟-7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将7-(溴甲基)-9-氟呋喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮 (75.0mg, 粗品)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺 (93.2mg, 0.4mmol)、KI (16.6mg, 0.1mmol) 和DIEA (196.7mg, 1.5mmol) 溶于乙腈 (10mL)。反应液于80℃搅拌2小时。反应完全后, 减压除去溶剂, 粗品用制备薄层板 (DCM:MeOH=15:1) 纯化得总产物 (34.0mg, 白色粉末, 2步收率:16%)。

实施例41的化合物可采用类似实施例1 (反应方案1) 的合成方法制备得到; 实施例42和45-46可采用类似实施例7 (反应方案3) 的合成方法制备得到。实施例43-44可采用类似实施例6 (反应方案2) 的合成方法制备得到。结果如下所示。

实施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
40		449.49	450.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.06 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.3, 4.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.10 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
41		466.54	/	/
42		463.52	/	/
43		449.49	450.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.46-8.38(m, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 17.1, 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66-2.59 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
44		453.45	454.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.46-8.37(m, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 4H).
45		449.49	450.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.33 (br, 1H), δ 8.42 (d, 1H), δ 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.98-2.92 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.68-2.58 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
46		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.26 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.21 - 3.16 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 4H).

实施例47

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮



a) 7-(羟甲基)-3-甲基异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇(500.0mg, 2.0mmol)、5-氯-3-甲基-3-异唑-4-羧酸乙酯(378.0mg, 2.0mmol)、K₂CO₃(553mg, 4.0mmol)和Pd(dppf)Cl₂(145mg, 0.2mmol)溶于二氧六环(5mL)中, 反应液于氮气保护下100℃搅拌过夜。反应完全后, 加适量水稀释, 并用适量乙酸乙酯萃取, 分出有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 浓缩后即得目标化合物(350.0mg, 白色固体, 粗品), 无需进一步纯化直接用于下一步反应。

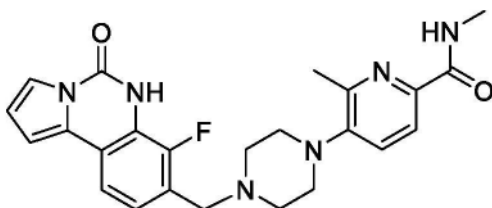
MS (ESI) : 231.05 [M+H]⁺。

b) 7-(溴甲基)-3-甲基异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将7-(羟甲基)-3-甲基异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(350.0mg, 粗品)溶于48% HBr水溶液(6mL)中, 并于85℃搅拌1小时。减压浓缩反应液, 所得物加入乙腈(3mL)溶解, 减压除去溶剂即得目标化合物(150.0mg, 黄色固体, 粗品)。MS (ESI) : 294.95 [M+H]⁺。

c) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将7-(溴甲基)-3-甲基异恶唑并[4,5-c]喹啉-4(5H)-酮(324.0mg, 粗品)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(297.0mg, 1.0mmol)、KI(45.0mg)和DIEA(387.0mg, 3.0mmol)溶于乙腈(6mL)。反应液于80℃搅拌4小时。减压浓缩反应液, 粗品通过制备液相分离纯化得终产物(4.2mg, 白色固体, 3步收率: 1%)。MS (ESI) : 447.25 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.88 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.48 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.99-2.93 (m, 4H), 2.80 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.64-2.57 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

实施例48

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡咯并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮



a) 2-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯的制备: 将1,4-二溴-2-氟-3-硝基苯(1.0g, 3.4mmol)、(1-(叔丁氧羰基)-1H-吡咯-2-基)硼酸(745.9mg, 3.5mmol)、Pd(PPh₃)₄(389.2mg, 0.3mmol)和Na₂CO₃(1.3g, 11.8mmol)溶于甲苯(20mL)和水(4mL)中。氮气保护下于85℃搅拌16小时。反应完全后, 加水(50mL)稀释, 用DCM(50mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩除去溶剂。粗品用硅胶柱层析(EtOAc/PE: 1%~10%)纯化得到目标化合物(1.2g, 黄色油状, 收率: 92.2%)。

b) 8-溴-7-氟吡咯并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的制备: 将2-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(1.2g, 3.2mmol)溶于AcOH(50mL)中, 加入铁粉(905mg, 16.2mmol)。反应液于80℃搅拌3小时。反应完全后, 过滤反应液, 减压浓缩滤液。所得物加水(50mL)稀释, 用DCM(30mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩除去溶剂。粗品用硅胶柱层析(EtOAc/PE: 5%~20%)纯化得到目标化合物(165mg, 黄色固体, 收率: 18.9%)。MS (ESI) : 280.95 [M+H]⁺。

c) 7-氟-8-(羟甲基)吡咯并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的制备: 将8-溴-7-氟吡咯并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(105mg, 0.38mmol)、三丁基锡甲醇(181mg, 0.56mmol)和Xphos Pd G2(44mg, 0.06mmol)溶于二氧六环(5mL)中。氮气保护下于90℃搅拌过夜。反应完全后, 在室温下加入1M KF水溶液(10mL), 室温搅拌30分钟然后过滤。滤液用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩除去溶剂, 粗品用硅胶柱层析

(EtOAc/PE:10%~50%)纯化得到目标化合物(65mg,白色固体,收率:74.9%)。MS(ESI):233.00[M+H]⁺。

d) 8-(氯甲基)-7-氟吡咯并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮的制备:将7-氟-8-(羟甲基)吡咯并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮(57.0mg,0.25mmol)溶于DCM(5mL)中,加入SOCl₂(58.1mg,0.49mmol)和2滴DMF。反应液于80℃搅拌2小时。浓缩反应液即得目标化合物(55.3mg,黄色固体,粗品)。MS(ESI):251.00[M+H]⁺。

e) 8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟吡咯并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮的制备:将8-(氯甲基)-7-氟吡咯并[1,2-c]喹唑啉-5(6H)-酮(20.0mg粗品)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(22.5mg,0.10mmol)、KI(1.3mg,0.01mmol)和K₂CO₃(44.2mg,0.32mmol)溶于乙腈(5mL)中。反应液于80℃搅拌16小时。减压浓缩除去反应液,粗品用制备薄层板(DCM:MeOH=10:1)纯化得到终产物(7.2mg,白色固体,收率:19.5%)。MS(ESI):449.20[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.54(s,1H),8.38(d,J=4.5Hz,1H),7.74(d,J=8.2Hz,1H),7.70(d,J=8.1Hz,1H),7.61(s,1H),7.43(d,J=8.3Hz,1H),7.20(t,J=7.0Hz,1H),7.01(s,1H),6.67(d,J=3.4Hz,1H),3.64(s,2H),2.93-2.88(m,4H),2.75(d,J=4.4Hz,3H),2.59-2.55(m,4H),2.44(s,3H)。

实施例49

7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

a) 4-氟-1H-吡唑-5-碳酰氯的制备:将4-氟-1H-吡唑-5-羧酸(175.0mg,1.35mmol)溶于SOCl₂(5mL),氮气保护下于80℃搅拌2小时。减压浓缩即得目标化合物(160mg,白色固体,粗品)。

b) 4-氟-3-(4-氟-1H-吡唑-5-甲酰胺)苯甲酸甲酯的制备:将3-氨基-4-氟苯甲酸甲酯(218mg,1.3mmol)溶于THF(3mL)中,氮气保护0℃下加入LiHMDS(1.0M THF溶液,3.2mL),并于0℃搅拌15分钟。然后缓慢滴加4-氟-1H-吡唑-5-碳酰氯(160.0mg,1.1mmol)的THF(3mL)溶液。反应完全后,加水(10mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩除去溶剂,粗品用制备薄层板(DCM:MeOH=20:1)纯化得到目标化合物(110mg,白色固体,收率:36%)。MS(ESI):282.00[M+H]⁺。c) 3-氟-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]喹喔啉-7-羧酸甲酯的制备:将4-氟-3-(4-氟-1H-吡唑-5-甲酰胺)苯甲酸甲酯(100mg,0.4mmol)溶于DMSO(10mL)中,加入K₂CO₃(194mg,1.4mmol),氮气保护下120℃搅拌过夜。反应完全后,加水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩除去溶剂即得目标化合物(85mg,白色固体,收率:91%)。MS(ESI):262.05[M+H]⁺。

d) 3-氟-7-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮的制备:将3-氟-4-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]喹喔啉-7-羧酸甲酯(85mg,0.33mmol)溶于THF(3mL)和水(1mL)中,氮气保护下加入1M LiAlH₄的THF溶液(1.3mL)。反应于0℃搅拌10分钟,然后加水(3mL)淬灭,加入1M NaOH溶液(1mL),所得溶液室温搅拌15分钟。过滤反应液,滤液减压浓缩。粗品用甲醇和乙酸乙酯的混合溶剂(MeOH:EtOAc=2:3)打浆得到目标化合物(70mg,白色固体,收率:92%)。MS(ESI):234.00[M+H]⁺。

e) 7-(氯甲基)-3-氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮的制备:将3-氟-7-(羟甲基)

吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(50mg,0.22mmol)溶于DCM(3mL)中,0℃下加入DMF(1.0mg)和SOCl₂(5mL)。所得混合物于0℃搅拌10分钟。浓缩反应液即得目标化合物(54.0mg,黄色固体,粗品)。MS(ESI):252.20[M+H]⁺。

f)7-((4-(2-氟-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮的制备:将7-(氯甲基)-3-氟吡唑并[1,5-a]喹啉-4(5H)-酮(54.0mg,0.2mmol)、6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(52mg,0.2mmol)、KI(3.6mg,0.02mmol)和DIEA(146.2mg,1.1mmol)溶于乙腈(5mL)中。所得混合物于80℃搅拌2小时。反应完全后,加水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(5mL×3)萃取,合并有机相浓缩除去溶剂,粗品用制备薄层板(DCM:MeOH=20:1)纯化得到终产物(20.8mg,白色固体,收率:21%)。

实施例50

8-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮

a)4-氨基-7-溴-8-氟喹啉-2(1H)-酮的制备:将2-氨基-4-溴-3-氟苄腈(800mg,3.72mmol)和氯磺酰异氰酸酯(632mg,4.48mmol)溶于DCM(5mL),室温搅拌3小时。减压浓缩反应液,所得物用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)稀释,并于100℃搅拌1小时。冷却至室温后过滤,所得的固体用水(10mL)洗涤,干燥即得目标化合物(780mg,类白色固体,收率:79%)。MS(ESI):257.96[M+H]⁺。

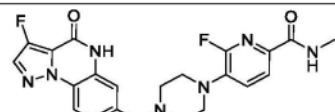
b)8-溴-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的制备:将4-氨基-7-溴-8-氟喹啉-2(1H)-酮(190mg,0.74mmol)和氯乙醛(287mg,3.68mmol)溶于DMF(5mL),加入醋酸钠(151mg,1.84mmol),并于100℃搅拌3小时。冷却至室温后过滤,所得的固体用水(5mL)洗涤,干燥即得目标化合物(95mg,灰色固体,收率:46%)。MS(ESI):281.96[M+H]⁺。

c)7-氟-8-(羟甲基)咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的制备:将8-溴-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(90mg,0.32mmol)、Bu₃SnCH₂OH(123mg,0.38mmol)和Xphos Pd G2(25mg,0.03mmol)溶于二氧六环(5mL)。反应液在氮气保护下90℃搅拌过夜。反应完全后,在室温下加入1M KF水溶液(5mL),室温搅拌10分钟然后过滤。滤液用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩除去溶剂,粗品用EtOAc:PE=1:1(50mL)打浆得到目标化合物(61mg,白色固体,收率:81%)。MS(ESI):234.06[M+H]⁺。

d)8-(溴甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的制备:将7-氟-8-(羟甲基)咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(90mg,0.38mmol)溶于DCM(5mL),氮气保护下0℃加入PBr₃(514mg,1.9mmol),室温搅拌2小时。减压浓缩反应液,粗品用DCM(5mL)打浆得到目标化合物(65mg,白色固体,收率:65%)。MS(ESI):295.90[M+H]⁺。

e)8-((4-(2-甲基-6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮的制备:将8-(溴甲基)-7-氟咪唑并[1,2-c]喹啉-5(6H)-酮(30mg,0.17mmol)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(46.1mg,0.18mmol)、KI(3.0mg,0.015mmol)和DIEA(97.1mg,0.75mmol)溶于乙腈(10mL)。反应液在80℃搅拌2小时。减压浓缩反应液,粗品以制备薄层板(DCM:MeOH=10:1)纯化得到终产物(36.8mg,白色固体,收率:80%)。

实施例51-60的化合物可采用类似实施例49(反应方案5)的合成方法制备得到;实施例61-65可采用类似实施例50(反应方案6)的合成方法制备得到。结果如下所示。

实施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
49		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 11.85 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H),

				3.60 (s, 2H), 3.20 – 3.18 (m, 4H), 2.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.59 – 2.56 (m, 4H).
50		449.49	452.20 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 12.06 (br, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.59-2.56 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
51		463.52	464.15 [M+H] ⁺	CD ₃ OD: δ 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
52		467.48	/	/
53		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 11.57 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39-8.35 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 10.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.17-3.14 (m, 4H), 2.73 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.56-2.53 (m, 4H).
54		469.91	470.05 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 11.62 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 4H), 2.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.64-2.58 (m, 4H).
55		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 11.38 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 4H), 2.74 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.70 – 2.61 (m, 4H).
56		469.91	470.05 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 11.45 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.10 – 3.08 (m, 4H), 2.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.62 – 2.59 (m, 4H).
57		463.52	464.20 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8.39 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.93-2.85 (m, 4H), 2.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.61-2.52 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
58		467.48	468.20 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8.36 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 4H), 2.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
59		483.93	484.15 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8.42 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.00 – 2.87 (m, 4H), 2.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
60		487.90	488.15 [M+H] ⁺	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8.41 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 10.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 2.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 4H).

61		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.37-8.35 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 1 H), 3.68 (s, 2H), 3.18-3.14 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H).
62		467.48	468.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.06 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1 H), 3.68 (s, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 4H), 2.59-2.57 (m, 4H), 1.05 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
63		463.52	464.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.43-8.38 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1 H), 3.69 (s, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.91-2.90 (m, 4H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.06 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
64		479.49	480.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.05 (br, 1H), 8.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1 H), 3.68 (s, 2H), 3.18-3.14 (m, 4H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 4H), 0.62-0.60 (m, 4H).
65		475.53	476.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.05 (br, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1 H), 3.69 (s, 2H), 2.91-2.90 (m, 4H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 4H), 0.66-0.64 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H).

实施例66

7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-咪喃并[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮

a) 3-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)咪喃-2-甲酸乙酯的制备: 将1,4-二溴-2-氟-3-硝基苯(12.5g, 42.09mmol)溶于DMF(125mL), 加入(2-(乙氧基羰基)咪喃-3-基)硼酸(7.74g, 42.09mmol)、Pd(dppf)Cl₂二氯乙烷复合物(3.43g, 4.21mmol)和Cs₂CO₃(41.2g, 126.26mmol)。反应液在100℃下搅拌3小时。向反应液加水(150mL), 并用乙酸乙酯萃取(100mL×3)。有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤、浓缩。粗品通过硅胶柱色谱纯化(含0-5%乙酸乙酯的石油醚作为流动相)得到产物(7.16g, 黄色油状, 收率: 48%)。MS(ESI): 357.90[M+H]⁺。

b) 7-溴-6-氟咪喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将3-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)咪喃-2-甲酸乙酯(5.4g, 15.08mmol)溶于AcOH(100mL), 加入铁粉(4.2g, 75.39mmol)。反应液在80℃下搅拌3小时。反应完全后, 浓缩反应液, 粗品通过硅胶柱色谱纯化(含0-5%乙酸乙酯的石油醚作为流动相)得到产物(3.07g, 黄色固体, 收率: 72%)。MS(ESI): 281.95[M+H]⁺。

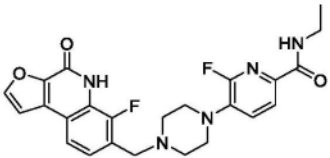
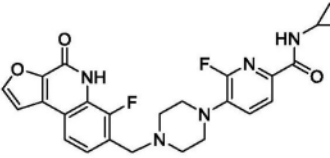
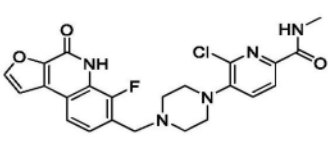
c) 6-氟-7-(羟甲基)咪喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 室温下将7-溴-6-氟咪喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(3.07g, 10.89mmol)溶于二氧六环(60mL)加入(三丁基锡)甲醇(5.24g, 16.33mmol)和Xphos Pd G2(857.6mg, 1.09mmol)。反应液在100℃下搅拌3小时。反应完全后, 过滤反应液。滤饼用DMF洗涤, 浓缩DMF溶液相, 剩余物用二氯甲烷洗涤得到产物(1.2g, 白色固体, 收率: 47%)。MS(ESI): 234.05[M+H]⁺。

d) 7-(溴甲基)-6-氟咪喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的制备: 将6-氟-7-(羟甲基)咪喃[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(1.2g, 5.15mmol)溶于DCM(50mL), 加入三溴氧磷(2.8g, 10.30mmol)。反应液室温下搅拌16小时。反应完全后, 浓缩反应液得到产物(1.4g, 粗品, 白色固体, 收率: 92%), 无需纯化直接用于下一步。MS(ESI): 295.85[M+H]⁺。

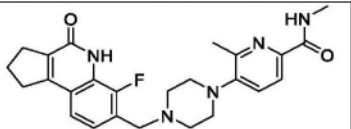
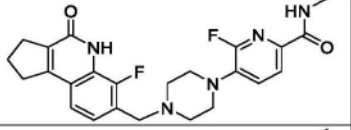
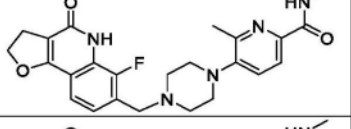
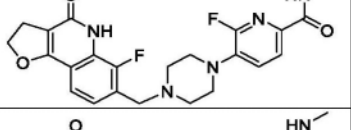
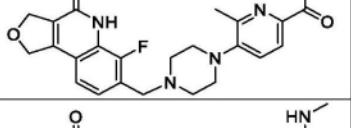
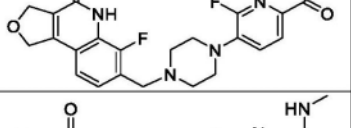
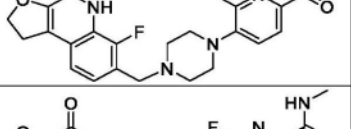
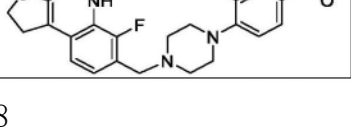
e) 7-((4-(2-氟-6-(乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-咪喃并

[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮的制备:将7-(溴甲基)-6-氟吡啶[2,3-c]喹啉-4(5H)-酮(52.7mg, 0.18mmol)、KI(3.0mg, 0.02mmol)和N-乙基-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(45.0mg, 0.18mmol)溶于乙腈(20mL),室温下加入K₂CO₃(73.9mg, 0.54mmol)。反应液在80℃下搅拌3小时。反应完全后,反应液冷却至室温,并过滤。滤饼通过制备高效液相纯化得到目标产物(35.2mg,白色固体,收率:42%)。

实施例67和68采用类似实施例66(反应方案7)的合成方法制备得到。实施例69-71采用类似实施例1(反应方案1)的合成方法制备得到。实施例72和73采用类似于实施例48的合成方法制备得到。实施例74-87采用类似实施例40(反应方案4)的合成方法制备得到。结果如下:

实施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
66		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.32–3.20 (m, 2H), 3.20–3.08 (m, 4H), 2.66–2.55 (m, 4H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
67		479.49	480.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.88 (s, 1H), 8.35–8.33 (m, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.21–3.11 (m, 4H), 2.90–2.77 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 4H), 0.76–0.52 (m, 4H).
68		469.90	470.1 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.88 (s, 1H), 8.43 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.17–3.03 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.68–2.56 (m, 4H).

69		445.53	446.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.26 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95-2.84 (s, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.59-2.48 (s, 4H), 2.45 (s, 3H).
70		431.50	432.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.59 (s, 1H), 8.49 – 8.34 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.95 – 2.89 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.60 – 2.50 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
71		445.53	446.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.66 (s, 1H), 8.43-8.30 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.96-2.85 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.64-2.51(m, 4H), 2.45 (s, 3H)..
72		449.49	450.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.78 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66 – 2.55 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
73		453.45	454.1 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.38 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.16 – 3.10 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 4H).
74		432.53	433.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.70 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.99 – 2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61 – 2.49 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
75		446.56	447.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.38 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59 – 2.51 (m, 4H), 2.53 – 2.48 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).
76		450.52	/	/
77		454.48	/	/
78		464.55	/	/
79		468.51	/	/

80		449.53	/	/
81		453.49	/	/
82		451.50	/	/
83		455.47	/	/
84		451.50	/	/
85		455.47	/	/
86		451.50	/	/
87		455.47	/	/

实施例88

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮

a) (3-氨基-4-溴-2-氟苯基)甲醇的制备:将(4-溴-2-氟-3-硝基苯基)甲醇(1.6g, 7.2mmol)溶于AcOH(25mL),室温下加入铁粉(1.2g, 21.6mmol),氮气保护下85℃搅拌1小时。加水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合并有机相,依次用饱和NaHCO₃溶液、饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥后减压浓缩除去溶剂。粗品用PE/EA(v/v=20/1, 10mL)打浆,得到目标化合物(900mg, 橙色固体, 收率:56%)。MS(ESI):219.90[M+H]⁺。

b) (3-氨基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇的制备:将(3-氨基-4-溴-2-氟苯基)甲醇(730mg, 3.3mmol)、联硼酸频那醇酯(1.1g, 4.0mmol)、K₂CO₃(980mg, 10.0mmol)和Pd(dppf)Cl₂(239mg, 0.3mmol)溶于二氧六环(10mL),氮气保护下100℃搅拌过夜。加水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥后减压浓缩除去溶剂。粗品通过硅胶柱层析纯化(PE/EA=3/1)得到目标化合物(0.6g, 黄色固体, 收率:68%)。MS(ESI):267.85[M+H]⁺。

c) 3-(2-氨基-3-氟-4-(羟甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯的制备:将(3-氨基-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇(0.4g,

1.4mmol)、3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(284mg, 1.4mmol)、 K_2CO_3 (0.6g, 4.2mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (80mg, 0.1mmol)溶于二氧六环(5mL)与水(1mL),氮气保护下100℃搅拌过夜。过滤反应液,减压浓缩滤液得目标化合物粗品(0.4g, 棕色固体)。

d) 6-氟-7-(羟基甲基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮的制备: 3-(2-氨基-3-氟-4-(羟基甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(0.4g, 1.4mmol)的AcOH(5mL)溶液在室温下搅拌2小时。然后反应液减压浓缩,粗产品用石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂(PE:EA=1:1, 5mL)打浆三次得到目标产物(0.4g, 棕色固体)。MS(ESI): 248.00[M+H]⁺。

e) 7-(溴甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮的制备: 6-氟-7-(羟基甲基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮和HBr(48%水溶液, 18mL)的混合物在85℃下搅拌1小时。然后反应液减压浓缩得到目标粗产品(0.4g, 棕色固体)。MS(ESI): 309.90[M+H]⁺。

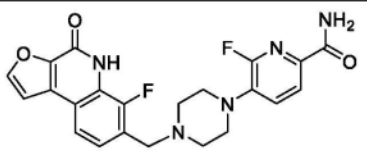
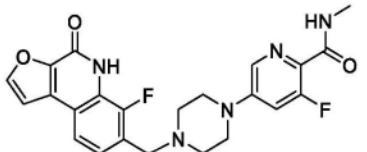
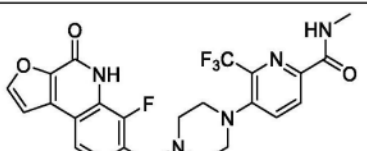
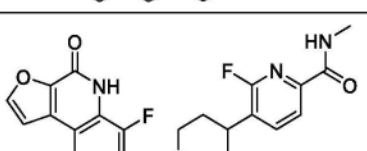
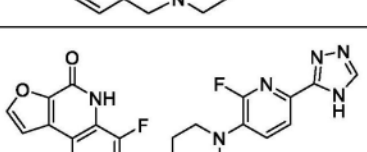
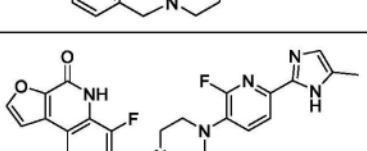
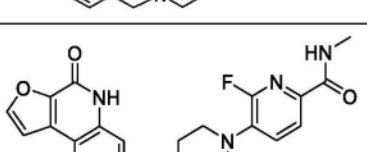
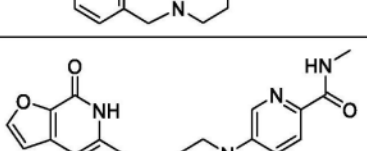
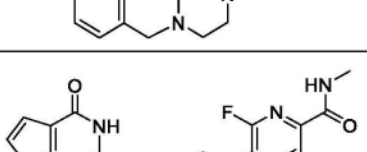
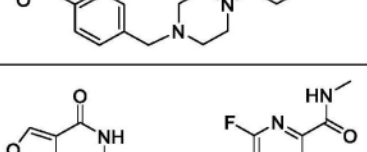
f) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮的制备: 将7-(溴甲基)-6-氟-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮(100mg, 0.4mmol)、6-氟-N-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(165mg, 1.3mmol)、KI(7.0mg, 0.04mmol)和DIEA(81mg, 0.6mmol)溶于乙腈(10mL)。反应液在80℃搅拌2小时。减压浓缩反应液,粗品以制备高效液相色谱柱纯化得到目标化合物(10.0mg, 白色固体, 4步收率: 5.0%)。

实施例89-100采用类似实施例1(反应方案1)的合成方法制备得到。实施例101-118采用类似实施例66(反应方案7)的合成方法制备得到。实施例119-120采用类似于实施例48的合成方法制备得到。结果如下:

实施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
-----	-----	----	-------------	------------------------------

88		463.52	464.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.05 (br, 1H), 8.61-8.55 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.69 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
89		463.52	464.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
90		467.48	468.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.05 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.63 - 7.47 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.18-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.62-2.54 (m, 4H).
91		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.64 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.19-3.14 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.64-2.61 (m, 4H).
92		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.34 (s, 1H), 8.44-8.38 (m, 1H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.20-3.14 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.56 (m, 4H).
93		467.48	468.30 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 - 8.85 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 6.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.18-3.08 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.54 (m, 4H).
94		454.44	455.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.19-3.13 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63-2.57 (m, 4H).
95		454.44	455.00 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 9.04 (s, 1H), 8.44-8.36 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.55f (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.57 (m, 4H).
96		468.46	469.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.88 (br, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.61-2.57 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).

97		468.46	469.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.92 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.67-2.60 (m, 4H), 2.56 (s, 3H).
98		436.45	/	/
99		434.48	435.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.19 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 15.7, 7.9 Hz, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.23-3.15 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.53 (m, 4H).
100		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.41 (s, 1H), 8.37 (q, J = 5.4, 5.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.7, 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.18-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61-2.52 (m, 4H).
101		485.47	486.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.91 (s, 1H), 8.40 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.06-2.93 (m, 4H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67-2.59 (m, 4H).
102		453.45	454.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.91 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65-2.58 (m, 4H).
103		449.49	450.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.78 (s, 1H), 8.41-8.34 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87f-7.73 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.1-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56-2.51 (m, 4H), 3.33 (s, 3H).
104		449.49	450.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.73 (s, 1H), 8.41-8.36 (m, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
105		469.90	470.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.92 (br, 1H), 8.44-8.38 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.21-3.14 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67-2.61 (m, 4H).

106		439.42	440.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.84 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 4H), 2.61 - 2.51 (m, 4H).
107		453.45	/	/
108		503.46	/	/
109		452.46	453.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.85 (s, 1H), 8.63-8.59 (m, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 4H).
110		463.45	464.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.30-8.21 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.20-3.11 (m, 4H), 2.65-2.57 (m, 4H).
111		476.49	/	/
112		435.46	436.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.83 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.16-3.14 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.51 (m, 4H).
113		417.47	418.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.83 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.24-3.22 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.51 (m, 4H).
114		435.46	436.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.72 (s, 1H), 8.44-8.40 (m, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.09-3.17 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.59-2.56 (m, 4H).
115		453.45	454.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.09 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.15 - 3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 4H).

116		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.46-8.36 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 4H), 2.51 (d, J = 2.7 Hz, 3H).
117		471.44	/	/
118		417.47	418.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.69 (br, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.24-3.22 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.51 (m, 4H).
119		449.49	450.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.43 - 8.29 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
120		453.45	454.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.79 (s, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 4H).

实施例121

7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

a) 4-氟-1H-吡唑-5-甲酰氯的制备: 将4-氟-1H-吡唑-5-甲酸(1.1g, 8.5mmol)溶于SOCl₂(12mL), 在80°C下搅拌2小时。反应完全后, 减压浓缩反应液得到产物(1.0g, 白色固体, 收率: 83%)。

b) N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-4-氟-1H-吡唑-5-甲酰胺的制备: 将3-溴-2,6-二氟苯胺(1.5g, 7.4mmol)溶于THF(15mL), 在0°C氮气保护下加入LiHMDS(1M THF溶液, 20.2mL, 20.2mmol)。反应液在0°C下搅拌30分钟, 滴加4-氟-1H-吡唑-5-甲酰氯(1.0g, 6.7mmol)的THF(10mL)溶液。反应液在0°C下搅拌30分钟后, 室温下再搅拌1.5小时。加水(20mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品通过硅胶柱层析纯化(PE/EA=5/1)得到产物(1.5g, 黄色固体, 收率: 72%)。MS: 319.95[M+H]⁺, 321.95[M+H+2]⁺。

c) 7-溴-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮的制备: 将N-(3-溴-2,6-二氟苯基)-4-氟-1H-吡唑-5-甲酰胺(1.5g, 4.7mmol)溶于DMSO(15mL), 氮气保护下加入K₂CO₃(2.6g, 18.7mmol)。反应液在100°C下搅拌过夜。反应液冷却至室温。加水(20mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品通过制备柱(C18, 水/乙腈=55/45)纯化得到白色固体的产物, 无需进一步纯化直接用于下一步。MS(ESI): 300.00[M+H]⁺, 302.00[M+H+2]⁺。

d) 3,6-二氟-7-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮的制备:将7-溴-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(1.2g,4.0mmol)溶于二氧六环(12mL),氮气保护下加入Xphos Pd G₂(314.7mg,0.4mmol)和(三丁基锡)甲醇(3.9g,12mmol)。反应液在80℃下搅拌4小时。反应液冷却至室温,加入KF水溶液(1M,24mL)。过滤混合液,滤液用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。减压浓缩有机相,粗品通过硅胶柱层析纯化(DCM/MeOH=1/0~100/1~80/1~50/1)得到产物(260.0mg,白色固体,2步收率:22%)。MS(ESI):252.10[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.94(s,1H),8.20(d,J=3.8Hz,1H),7.89(d,J=8.6Hz,1H),7.36(t,J=7.7Hz,1H),5.44(t,J=5.8Hz,1H),4.61(d,J=5.5Hz,2H)。

e) 7-(溴甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮的制备:将3,6-二氟-7-(羟甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(200.0mg,0.8mmol)溶于48% HBr水溶液(20mL),在80℃氮气保护下搅拌2小时。减压浓缩得到产物(261.0mg,白色固体,收率:96%)。MS(ESI):313.95[M+H]⁺,315.95[M+H+2]⁺。

f) 7-((4-(2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮的制备:将7-(溴甲基)-3,6-二氟吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(53.0mg,0.2mmol)溶于乙腈(5mL),室温氮气保护下加入KI(3.4mg,0.02mmol)、N,6-二甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺(47.0mg,0.2mmol)和DIEA(129.0mg,1.0mmol)。在80℃下搅拌4小时。浓缩反应液,剩余物通过制备薄层板(DCM/MeOH=10/1)纯化,粗品通过制备高效液相(水/乙腈=42/58%,0.1%甲酸)纯化得到产物(48.8mg,白色固体,收率:62%)。

实施例121-128采用类似实施例121(反应方案8)的合成方法制备得到。

实施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
-----	-----	----	----------------	------------------------------

121		467.48	468.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.98 (s, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 8.22 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.66 – 2.56 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
122		471.44	472.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.40 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 – 2.55 (m, 4H).
123		471.44	/	/
124		466.49	467.30 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.845 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.74-2.73 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 4H).
125		481.51	482.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (br, 1H), δ 8.45-8.42 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.07 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
126		493.52	494.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (br, 1H), δ 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.83-2.82 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 0.64-0.62 (m, 4H).
127		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (br, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.35-3.31 (m, 4H), 2.70 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.54-2.52 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
128		474.5	475.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.59-8.52 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.29-3.19 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).

实施例129

7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮

a) (4-溴-3-氟-2-硝基苯基)肼的制备: 将4-溴-3-氟-2-硝基苯胺(5.0g, 21.3mmol)溶于浓盐酸(36%水溶液, 50mL), 在-10℃下滴加NaNO₂(14.4g, 64.0mmol)的水(50mL)溶液, 反应液在-10℃下搅拌1小时。反应液降温至-30℃, 加入SnCl₂·2H₂O(1.6g, 23.4mmol)的浓盐酸(36%水溶液, 50mL)溶液, 反应液在-30℃下搅拌1小时。反应完全后, 将反应液倒入冰水(200mL)中, 用NaHCO₃固体调节pH至7~8。用乙酸乙酯(100mL×3)萃取混合液。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到产物粗品(4.3g, 黄色固体, 收率:81%)。

b) 1-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯的制备:将(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)肼(1.0g, 4.0mmol)溶于乙酸(10mL), 室温下加入4-(二甲基氨基)-3-甲基-2-氧代丁-3-烯酸甲酯(0.82g, 4.8mmol)的乙酸(10mL)溶液。反应液在80℃下搅拌过夜。反应完全后, 将反应液倒入冰水(100mL)中, 并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。剩余物通过硅胶柱层析纯化(PE:EA=15:1)得到产物(0.83g, 黄色固体, 收率:58%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.16-8.14(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.61-7.59(m, 1H), 3.71(s, 3H), 2.25(s, 3H)。

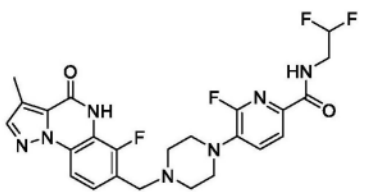
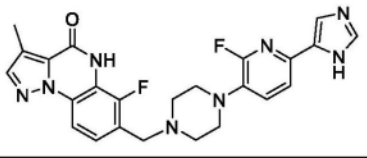
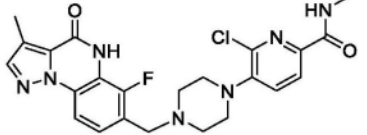
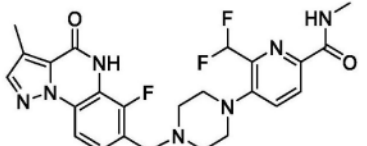
c) 7-溴-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮的制备:将1-(4-溴-3-氟-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(0.83g, 2.3mmol)溶于乙酸(10mL), 室温下加入铁粉(0.65g, 11.6mmol)。反应液在80℃下搅拌过夜。反应完全后, 过滤反应液, 滤液加水(5mL)和乙酸乙酯(5mL)稀释, 过滤得到产物(370mg, 灰白色固体, 收率:55%)。MS (ESI): 295.90[M+H]⁺, 293.85[M-H]⁻。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.90(br, 1H), 7.91(s, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz, 1H), 7.50-7.46(m, 1H), 2.38(s, 3H)。

d) 6-氟-7-(羟甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮的制备:将7-溴-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(5.0g, 16.9mmol)溶于二氧六环(100mL), 室温下加入(三丁基锡)甲醇(10.9g, 33.9mmol)和Xphos Pd G₂(1.3g, 1.7mmol)。反应液在90℃氮气保护下搅拌16小时。反应完全后, 室温下加入KF溶液(1M, 100mL)。混合液在室温下搅拌10分钟并过滤。滤液用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水(200mL)洗涤、无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。剩余物用PE/EA(v/v=1:1)混合液打浆得到产物(2.8g, 灰色固体, 收率:67%)。MS (ESI): 248.05[M+H]⁺, 246.00[M-H]⁻。

e) 7-(溴甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮的制备:将6-氟-7-(羟甲基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(2.8g, 11.3mmol)溶于48% HBr水溶液(30mL), 反应液在80℃下搅拌2小时。反应完全后, 减压浓缩得到产物粗品(2.7g, 黄色固体)。MS (ESI): 309.90[M+H]⁺, 311.90[M+H+2]⁺。

f) 7-((4-(2-氟-6-(2,2-二氟乙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮的制备:室温下将7-(溴甲基)-6-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮(193.8mg粗品, 0.63mmol)、KI(8.7mg, 0.05mmol)、N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺(150.0mg, 0.52mmol)和K₂CO₃(359.5mg, 2.61mmol)溶于CH₃CN(20mL)。反应液在80℃下搅拌3小时。反应完全后, 过滤反应液。粗品通过制备高效液相纯化(C18, 乙腈/水5~50%, 0.1%甲酸)得到目标化合物(21.8mg, 白色固体, 收率:8.1%)。

实施例130-135、151-167和203-204采用类似实施例129(反应方案9)的合成方法制备得到。实施例136-141采用类似实施例50(反应方案6)的合成方法制备得到。实施例142-144和149采用类似实施例1(反应方案1)的合成方法制备得到。实施例145采用类似实施例49(反应方案5)的合成方法制备得到。实施例146-148采用类似实施例66(反应方案7)的合成方法制备得到。实施例150采用类似实施例6(反应方案2)的合成方法制备得到。实施例168-202采用类似实施例121(反应方案8)的合成方法制备得到。实施例205采用类似实施例48的合成方法制备得到。

实施例	化合物	MW	LC-MS (ESI)	¹ H NMR (400 MHz)
129		517.49	518.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.72 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 10.6, 8.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.31 – 5.91 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 4H), 2.64 – 2.56 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
130		476.49	/	/
131		483.93	484.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.73 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.13 – 3.01 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).
132		499.5	500.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).

133		517.49	518.20 [M+H] ⁺	CDCl ₃ : δ 8.72 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83-7.77(m, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.12-3.06 (m, 4H), 3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.73-2.67 (m, 4H), 2.56 (s, 3H).
134		449.49	450.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.26 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 1H).
135		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.77 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H).
136		463.52	464.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.13-2.97 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58-2.64 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).
137		467.48	468.10 [M+H] ⁺	CD ₃ OD: δ 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 10.3, 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 2.91 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 4H), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H).
138		471.44	/	/
139		471.44	/	/
140		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.41 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.25 - 3.08 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.31 (s, 3H).
141		467.48	468.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.43-8.41 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.17 - 3.15 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.58 - 2.55 (m, 4H).

142		454.44	/	/
143		435.46	436.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.93 (s, 1H), 8.58 (d, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, 1.5 Hz, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 4H).
144		436.45	437.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.69 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.16-3.15 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.53 (m, 4H).
145		435.46	436.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.45 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.37-8.36 (m, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.55-2.53 (m, 4H).
146		435.46	436.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.83 (s, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 2H), 7.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.94 (dt, J = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66 (dt, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 2.22 (dq, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 1.56 (dq, J = 12.9, 6.7 Hz, 1H).
147		503.46	504.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.74 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 14.1, 8.2 Hz, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 6.35 - 5.85 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 2.67 - 2.55 (m, 4H).
148		435.46	436.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.41 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.39 - 3.25 (m, 4H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 4H).
149		435.46	436.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.89 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, 1.5 Hz, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 4H).
150		435.46	436.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (br, 1H), 8.41-8.40 (m, 1H), 8.25 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 4H).

151		483.93	484.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.90 (s, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.61-2.54 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
152		446.49	447.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.80 (s, 1H), 8.75-8.69 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).
153		449.49	450.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.25-8.19 (m, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.57-2.49 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
154		466.49	467.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.77 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98-7.82 (m, 2H), 7.58 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.25-3.10 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
155		482.94	483.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.39 (q, J = 5.4, 4.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.08-2.94 (m, 4H), 2.71 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
156		523.54	524.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H).
157		472.53	473.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.34-3.32 (m, 4H), 2.90 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
158		458.50	459.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.75 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-6.95 (br, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.26-3.22 (m, 4H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
159		470.50	471.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.14-3.12 (m, 4H), 2.57-2.55 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
160		489.56	490.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.78 (s, 1H), 8.27 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.09-2.94 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.70-2.58 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.0

				- 0.93 (m, 2H).
161		466.49	467.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 6.73 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 4H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
162		462.53	463.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.21 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 2.70 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 - 2.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
163		481.51	482.35 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.80 (s, 1H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.91 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.63-2.56 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
164		435.44	436.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.79 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.54 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 4H), 2.64 - 2.54 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
165		464.48	465.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.76 (s, 1H), 8.63- 8.61 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.67 - 2.65 (m, 2H), 2.47 - 2.46 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).
166		481.51	482.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.73 (s, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 3.79 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.31 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
167		477.50	478.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.59 (br, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.69 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H).
168		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.68 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.16 - 3.14 (m, 4H), 2.72 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
169		463.52	464.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.94 - 2.92 (m, 4H), 2.75 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

170		483.93	484.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.67 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 4H), 2.74 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
171		463.52	464.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.79 (s, 1H), 8.39 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.14 - 3.07 (s, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56 - 2.47 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
172		459.55	460.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.79 (s, 1H), 8.40 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.58 - 2.49 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
173		479.97	481.80 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.79 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
174		483.93	484.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.46 - 8.39 (m, 1H), 8.08 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).
175		479.97	480.40 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.96 (s, 1H), 8.40 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
176		500.38	500.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 10.96 (s, 1H), 8.42 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).
177		471.44	472.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.97 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.16 - 3.13 (m, 4H), 2.72 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.55-2.53 (m, 4H).
178		487.90	488.40 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 12.00 (s, 1H), 8.45 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 4H).
179		521.45	522.35 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.50 (s, 1H), 8.40-8.33 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.15 - 3.12 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.59-2.54 (m, 4H).

180		485.47	486.35 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.19 - 3.13 (s, 4H), 2.63 - 2.48 (s, 4H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
181		497.48	498.60 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 4H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 0.67 - 0.62 (m, 4H).
182		471.44	472.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.94 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61-7.45 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61-2.49 (m, 4H).
183		467.48	468.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.87 (br, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.93-2.91 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).
184		487.90	488.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.89 (br, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.10-3.07 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.61-2.59 (m, 4H).
185		474.46	475.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.35 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.13-3.10 (m, 4H), 2.59-2.54 (m, 4H).
186		521.45	522.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 6.10 (tt, J = 56.6, 4.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 2H), 3.22-3.14 (m, 4H), 2.62-2.57 (m, 4H).
187		478.46	479.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.56-8.54 (m, 1H), 8.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.62-2.60 (m, 4H).
188		470.45	471.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.59 - 8.57 (m, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.92 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.75-2.72 (m, 4H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 4H).

189		467.48	468.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.04 (s, 1H), 8.42 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.56 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).
190		463.52	464.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.03 (s, 1H), 8.43 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).
191		483.93	484.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.03 (s, 1H), 8.44 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.14-3.02 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.54 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).
192		487.90	488.55 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.39 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 10.7, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64-2.52 (m, 4H).
193		483.93	484.25 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.44 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 11.4, 8.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 4H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).
194		504.35	504.10	DMSO-d ₆ : δ 8.45 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.18-3.08 (m, 4H), 2.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.72-2.58 (m, 4H)..
195		439.40	440.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 4H).
196		485.47	486.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.41-8.37 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 3.80 (br, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
197		468.44	469.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.63- 8.61 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.47 - 2.46 (m, 2H).
198		481.46	482.05 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.64 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.69 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H).

199		501.92	502.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.92 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.17-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.60-2.51 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).
200		481.51	482.35 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.71 (s, 1H), 8.38 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.15-3.08 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.50-2.61 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
201		528.47	529.15 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.61-8.56 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.45-3.38 (m, 4H), 2.782(d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.68-2.61 (m, 4H).
202		478.46	479.10 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 8.71 (s, 1H), 8.41 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.63-2.55 (m, 4H).
203		495.53	496.30 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.84 (s, 1H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.63-2.56 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
204		481.51	482.20 [M+H] ⁺	DMSO-d ₆ : δ 11.78 (s, 1H), 8.42-8.38 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
205		453.45	454.05	DMSO-d ₆ : δ 11.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.62-2.54 (m, 4H).

实施例206

应用化学发光检测法测定本发明化合物对PARP1和PARP2酶活性的抑制效应

将溶有重组多聚ADP核糖转移酶1和2 (PARP1和PARP2) 的稀释液 (40ng酶/孔) 和待测化合物加入到用重组蛋白包被的96孔板中, 室温孵育1小时, 之后每孔加入50μL 0.3ng/mL辣根过氧化酶的链霉亲和素 (Streptavidin-HRP), 室温孵育30分钟。最后加入相应底物并用EnviSion仪器读板, 记录化学发光信号, 按照以下公式计算出待测化合物对PARP1和PARP2酶活性的抑制率。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\text{阳性对照孔读数} - X}{\text{阳性对照孔读数} - \text{阴性对照孔读数}} \times 100\%$$

注: 阴性对照孔读数为只加酶稀释液 (不加酶和待测化合物) 孔读数, 表示酶0%活性; 阳性对照孔读数为1% DMSO (不加待测化合物) 孔读数, 表示酶100%活性; X为待测化合物孔的读数。

表1汇总了本发明化合物的PARP1和PARP2酶活性的抑制效应 (IC₅₀)。

表1

实施例	IC ₅₀ (nM)		实施例	IC ₅₀ (nM)	
	PARP1	PARP2		PARP1	PARP2
1	1.52	78.02	89	5.81	3411.11
2	1.42	598.05	91	4.25	941.60
3	1.08	18.32	92	0.44	199.34
5	0.77	10.10	93	0.59	8263.67
6	0.70	168.25	99	5.94	>10000
7	1.16	910.27	102	1.89	1333.2
8	1.15	54.87	103	4.26	666.81
9	2.45	3279.51	104	5.85	486.81
10	8.24	>10000	109	0.83	5365.50
11	1.28	597.55	112	0.26	157.60
12	1.11	6367.68	113	0.13	14.96
14	1.86	>10000	115	0.47	340.42
21	0.66	13.26	118	0.53	273.36
25	3.39	2487.95	120	1.87	683.48
26	4.43	2422.02	121	1.06	2821.75
28	2.42	2063.11	122	0.53	462.44
30	137.83	>10000	126	0.48	731.1
34	2.52	708.72	127	1.44	477
35	2.92	584.41	128	0.48	2504
38	0.67	16.90	129	0.50	>10000
40	0.60	459.06	131	0.45	>10000
43	0.39	5582.64	133	0.57	>10000
44	0.41	898.48	136	1.77	930.61
45	0.64	278.38	137	2.16	266.44
46	0.95	194.32	140	0.84	1251
47	0.86	504.14	141	1.29	1893
48	1.76	1983.97	143	0.46	165.66
49	1.15	69.96	144	0.23	610.45
50	2.13	>10000	147	0.56	2397
51	0.90	30.59	151	0.50	1214.86
53	0.25	468.85	152	0.85	>1111.11
54	0.52	647.98	165	0.26	>3333
55	0.47	775.76	166	0.21	801
56	0.68	1567.56	167	0.33	397
57	1.95	>10000	168	0.61	145.14
58	1.38	>10000	177	0.32	93.45

59	0.43	697.91	178	0.28	1389.17
60	0.42	195.17	179	0.50	67.13
61	2.23	7255.79	180	0.24	431
62	3.49	>10000	181	0.23	314.97
63	3.86	>10000	182	0.32	93.45
64	2.73	5450.65	183	0.28	1389.17
65	4.53	>10000	184	0.50	67.13
66	1.72	5003.88	185	0.24	431.00
67	0.72	1719.08	188	0.40	1543
68	0.52	1874.90	196	0.15	371
69	0.77	5776.39	197	0.15	774
70	2.60	>10000	199	0.16	17.93
71	3.30	636.35	204	0.68	>10000
72	1.08	1834.51			
74	3.31	2978			
75	8.38	2381.59			

相对于PARP2,大多数化合物对PARP1酶具有强效的选择性抑制作用。

实施例207

本发明化合物对BRCA突变人乳腺癌细胞MDA-MB-436细胞生长的抑制作用

细胞复苏后用完全培养基(DMEM培养基+10% FBS+胰岛素+谷胱甘肽)培养传代。

待细胞汇合度达到80%左右后,用1mL移液器轻轻将细胞从培养皿底部吹离,收集细胞悬液,500rpm离心3min;弃去上清液,加入完全培养基重悬细胞,按合适比例接种到培养皿后置于37℃,5% CO₂培养箱静置培养。细胞培养传代至生长状态良好、融合度80%左右,开始用于实验。用1mL移液器轻轻将处于对数生长期的细胞轻轻吹下,500rpm离心3min,弃上清,用新鲜培养基重悬,分散成单个细胞,并计数,以每孔3000个细胞的密度接种至96孔细胞培养板(第一列空置),置于37℃,5% CO₂培养箱培养过夜。次日,化合物母液用DMSO按1:3比例分别进行连续系列稀释共8个浓度,每个浓度取5μL加入到120μL培养基(25倍稀释),同时做DMSO对照孔(DMSO浓度为0.1%),振荡混匀。从CO₂培养箱中取出细胞,吸弃孔里的旧培养基,每孔加入195μL新鲜培养基,然后在对应孔中分别加入5μL在培养基中稀释好的含相应浓度的化合物,随后将培养板置于37℃5%CO₂培养箱培养共7天,其中于第4天换一次药。7天后,每孔加20μL CCK-8震荡后,继续培养。4h后震荡5min,置于多功能读数仪上分别读取450nm或650nm波长的吸光值(OD值=吸光值_{450nm}-吸光值_{650nm})。

用软件GraphPad Prism 6.0分析数据,化合物对细胞增殖的抑制活性以细胞存活率和化合物浓度为坐标绘图。细胞存活率% = $(OD_{\text{化合物}} - OD_{\text{背景}}) / (OD_{\text{DMSO}} - OD_{\text{背景}}) \times 100$ 。IC₅₀值以S形剂量反应曲线方程拟合,曲线方程为: $Y = 100 / (1 + 10^{(\text{Log}C - \text{Log}IC_{50})})$, C是化合物浓度。

表2汇总了化合物对人乳腺癌细胞MDA-MB-436增长的抑制作用数据(IC₅₀)。

表2

实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)
1	2.46	71	10.99	145	>100
2	1.15	72	28.97	146	>100
3	0.74	73	12.30	147	2.00
4	7.69	74	58.21	148	29.24
5	0.74	75	11.09	149	74.47
6	3.90	88	21.73	150	11.48
7	5.22	89	11.89	151	1.19
8	0.77	90	28.71	152	19.32
9	3.20	91	20.75	153	23.61
10	15.52	92	3.48	154	95.94
11	11.27	93	3.76	155	66.53
12	1.15	94	>100	156	6.08
14	21.33	95	>100	157	42.27
21	0.87	96	36.73	158	98.17
23	1.74	97	9.79	159	3.91
24	1.11	99	53.83	160	>100
25	61.80	100	>100	161	>100
26	>100	101	22.96	162	20.09
28	19.45	102	5.50	164	71.29
30	>100	103	12.45	165	2.75
34	5.06	104	31.99	166	16.22
35	8.24	105	>100	167	18.71
38	3.73	106	17.50	168	8.02
40	2.48	109	5.09	169	20.28
43	5.86	110	12.94	170	18.49
44	3.85	112	0.58	171	14.42

45	9.02	113	2.19	172	42.45
46	16.48	114	1.32	173	23.23
47	12.16	115	3.41	174	46.99
48	4.58	116	7.50	175	>100
49	1.04	118	1.56	176	>100
50	23.55	119	7.87	177	1.58
51	8.45	120	23.55	178	0.79
53	2.01	121	1.72	179	4.49
54	5.85	122	1.32	180	1.24
55	14.03	124	25.47	181	1.9
56	4.08	125	7.24	182	1.4
57	10.59	126	4.50	183	1.76
58	2.99	127	55.34	184	2.41
59	2.13	128	1.58	185	0.78
60	1.41	129	5.02	188	5.27
61	17.38	131	3.12	192	5.58
62	46.67	133	22.96	193	39.72
63	53.7	134	>100	195	8.59
64	52.6	135	>100	196	15.45
65	53.83	136	1.04	197	1.19
66	3.40	137	6.85	199	1.11
67	6.56	140	2.24	203	>100
68	4.72	141	24.55	204	12.05
69	4.66	143	3.50		
70	28.91	144	1.90		

本发明化合物对BRCA突变的MDA-MB-436细胞的生长具有很好的抑制作用。

实施例208

本发明化合物对PDE3A的抑制作用

采用PDE3A荧光偏振 (Fluorescence Polarization, FP) 法检测本发明化合物对PDE3A的抑制作用。

PDE3A FP实验是多步反应,在黑色圆形底部384孔板中进行(Corning, #4514)。首先,将10mM化合物DMSO母液用DMSO按1:3比例分别进行连续系列稀释共11个浓度,每个浓度吸取50nL转移到含有0.2 μ M FAM-cAMP (BPS, 60200)和2nM PDE3A酶(Sino Biological, 1198-H20b1)的5 μ L反应缓冲液(10mM Tris-HCl, pH 7.2, 10mM MgCl₂, 0.05% NaN₃, 0.1%无磷酸盐BSA)中,同时做DMSO对照孔(DMSO浓度为1%),25 $^{\circ}$ C孵育60min。然后加入15 μ L检测液

(Molecular Devices, R8124), 25℃孵育60min。将平板加载到BMG PHERAstar FSX上, 读取荧光偏振 (FP) 值, 设置为: Ex: 485nm和Em: 520nm。记录偏振镜平行的发射光强 (Em_{\parallel}) 和偏振镜垂直的发射光强 (Em^{\perp})。利用公式:

Polarization (mP) = (Signal $_{Em^{\perp}}$ - Signal $_{Em_{\parallel}}$) / (Signal $_{Em^{\perp}}$ + Signal $_{Em_{\parallel}}$)计算出mP值。

数据处理:

1) 计算化合物每个浓度点的抑制率 % Inh = $(mP_{\max} - mP_{\text{化合物}}) / (mP_{\max} - mP_{\min}) \times 100\%$, 其中 mP_{\min} 和 mP_{\max} 分别为仅底物和底物+酶条件下的偏振读数。

2) 用以下回归方程通过商业拟合软件GraphPad Prism 9.2.0进行非线性拟合计算得到 IC_{50} 值: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) \times \text{Hillslope}))}$, 其中X表示化合物浓度的Log值, Y表述化合物每个浓度点的 % Inh。

表3汇总了本发明化合物对PDE3A的抑制作用数据 (IC_{50})。

表3

实施例	IC_{50} (μM)	实施例	IC_{50} (μM)
2	1.46	122	>30
6	0.58	126	>25
40	0.69	128	>30
43	8.57	129	>30
44	16.5	131	>30
46	>30	133	>30
48	>30	140	28.9
49	0.88	141	>25
57	>30	143	1.2
58	>30	147	10.9
59	9.4	152	>25
60	>30	159	>30
66	16.65	168	>30
67	13.87	177	0.63

68	22.0	179	>30
92	>30	180	>30
93	>30	181	>30
102	>30	182	>30
112	1.3	183	1.59
115	13.8	192	>30
121	10.5		

本发明化合物对PDE3A具有低的抑制作用,部分化合物抑制作用 $IC_{50}>30\mu M$ 。

[0195] 虽然已经充分地描述了本发明,但是本领域技术人员应当理解,可在不影响本发明范围或其任何实施方案的情况下,在广泛且等同的条件、制剂和其它参数范围内进行相同实施。本文所引用的所有专利、专利申请和出版物都全文引入本文以供参考。