



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I619708 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：105127576

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D401/04 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/635 (2006.01)

(71)申請人：高雄醫學大學(中華民國) KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY (TW)

高雄市三民區十全一路 100 號

(72)發明人：李景欽 LEE, JIN CHING (TW)；曾志華 TSENG, CHIN HUA (TW)；陳義龍 CHEN, YEH LONG (TW)；曾誠齊 TSENG, CHERNG CHYI (TW)；曾敬凱 TSENG, CHIN KAI (TW)

(74)代理人：蔡清福；蔡馭理

(56)參考文獻：

Synthetic Communications, Vol. 43, p. 361-374, 2013。

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：6 共 53 頁

(54)名稱

吡唑基喹啉化合物及其製備方法與醫藥組成物

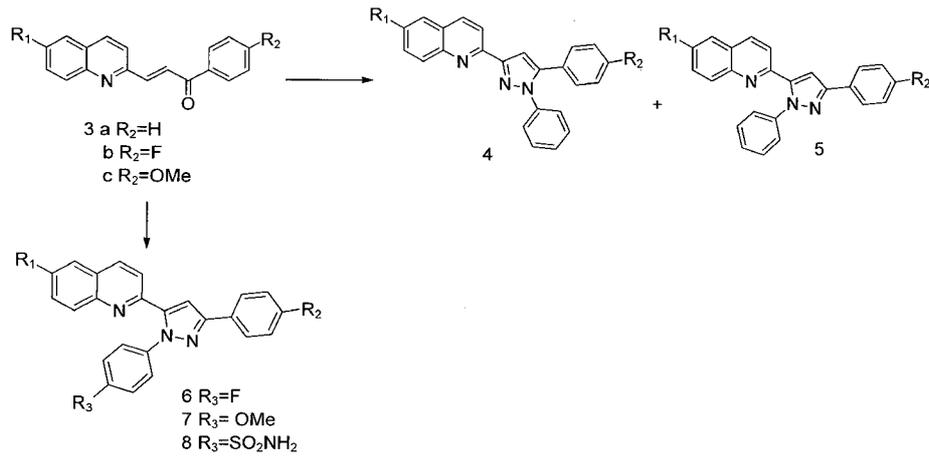
PYRAZOLYQUINOLINE COMPOUNDS AND PREPARATION METHODS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

(57)摘要

本案係提供一種吡唑基喹啉化合物，包含：一喹啉基，C6 位置與一取代基 R₁ 連接，且 R₁ 為一鹵素原子；一吡唑基；一第一苯基；以及一第二苯基，其中：該喹啉基的 C2 位置與該吡唑基的 C3 或 C5 位置連接；當在第一情況下，該喹啉基的 C2 位置與該吡唑基的 C3 位置連接時，該吡唑基的 C5 位置與該第一苯基的 C4 位置連接；以及當在第二情況下，該喹啉基的 C2 位置與該吡唑基的 C5 位置連接時，該吡唑基的 C3 位置與該第一苯基的 C4 位置連接；以及該吡唑基的 N1 位置與該第二苯基的 C4 位置連接。

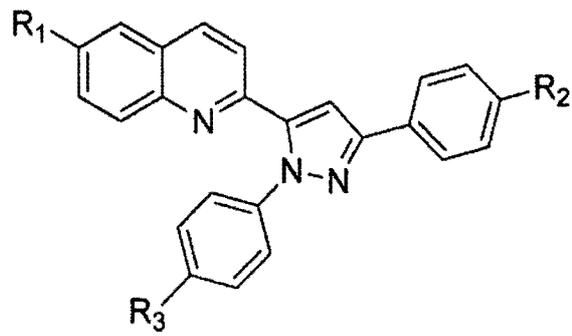
A Pyrazolyquinoline compound is disclosed, comprising: a quinolyl group, its C6 position is connected to a substituent R₁, and R₁ is a halogen atom; a pyrazolyl group; a first phenyl group; and a second phenyl group, wherein: the C2 position of the quinolyl group is connected to the C3 position or the C5 position of the pyrazolyl group; when in the first case, when the C2 position of the quinolyl group is connected to the C3 position of the pyrazolyl group, the C5 position of the pyrazolyl group is connected to the C4 position of the first phenyl group; and when in the second case, when the C2 position of the quinolyl group is connected to the C5 position of the pyrazolyl group, the C3 position of the pyrazolyl is connected to the C4 position of the first phenyl group; and N1 position of the pyrazolyl group is connected to the C4 position of the second phenyl group.

指定代表圖：



第二圖

特徵化學式：



Ib

公告本

發明摘要

※ 申請案號：105127576

C07D 401/04 (2006.01)

※ 申請日：105.8.26.

※ IPC 分類：

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/635 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

吡唑基喹啉化合物及其製備方法與醫藥組成物

Pyrazolyquinoline Compounds and Preparation Methods and Pharmaceutical Compositions thereof

【中文】

本案係提供一種吡唑基喹啉化合物，包含：一喹啉基，C6位置與一取代基 R_1 連接，且 R_1 為一鹵素原子；一吡唑基；一第一苯基；以及一第二苯基，其中：該喹啉基的C2位置與該吡唑基的C3或C5位置連接；當在第一情況下，該喹啉基的C2位置與該吡唑基的C3位置連接時，該吡唑基的C5位置與該第一苯基的C4位置連接；以及當在第二情況下，該喹啉基的C2位置與該吡唑基的C5位置連接時，該吡唑基的C3位置與該第一苯基的C4位置連接；以及該吡唑基的N1位置與該第二苯基的C4位置連接。

【英文】

A Pyrazolyquinoline compound is disclosed, comprising: a quinolyl group, its C6 position is connected to a substituent R1, and R1 is a halogen atom; a pyrazolyl group; a first phenyl group; and a second phenyl group, wherein: the C2 position of the quinolyl group is connected to the C3 position or the C5 position of the pyrazolyl group; when in the first case, when the C2 position of the quinolyl group is connected to the C3 position of the pyrazolyl group, the C5 position of the pyrazolyl group is connected to the C4 position of the first phenyl group; and when in the second case, when the C2 position of the quinolyl group is connected to the C5 position of the pyrazolyl group, the C3 position of the pyrazolyl is connected to the C4 position of the first phenyl group; and N1 position of the pyrazolyl group is connected to the C4 position of the second phenyl group.

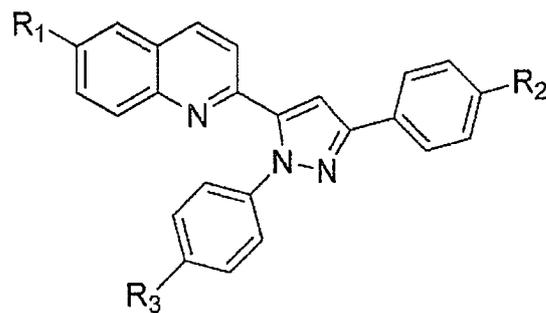
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（二）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



Ib

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

吡唑基喹啉化合物及其製備方法與醫藥組成物

Pyrazolyquinoline Compounds and Preparation Methods and

Pharmaceutical Compositions thereof

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種吡唑基喹啉化合物及其製備方法與醫藥組成物，尤指一種抗登革熱病毒之吡唑基喹啉化合物及其製備方法與醫藥組成物。

【先前技術】

【0002】 登革熱病毒(dengue virus, DENV)屬於黃病毒科(family *Flaviviridae*)，和西尼羅河病毒(West Nile virus, WNV)、黃熱病病毒(Yellow Fever virus, YFV)以及C型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)密切相關。登革熱病毒是由埃及斑蚊(*Aedes aegypti*)或白線斑蚊(*Aedes albopictus*)傳播，感染登革熱病毒會導致登革熱(dengue fever)、出血性登革熱(dengue hemorrhagic fever, DHF)和登革熱休克症候群(dengue shock syndrome, DSS)。

【0003】 在全球，每年約有五千萬到一億的人受到登革熱病毒感染，約五十萬人罹患出血性登革熱，約造成二萬人死亡。目前，登革熱在世界上各地一百一十二個國家流行，多分佈在亞洲熱帶及亞熱帶地區、拉丁美洲和加勒比海地區，約二十五億人口有被感染的危險。台灣位於亞熱帶地區，每年皆有許多的登革熱感染病例，登革熱疫情在台灣已成為嚴重的公共衛生問題。

【0004】 然而，目前醫藥市場上針對感染登革熱病毒所導致的疾病之治療並無有效的藥物，患者多只能接受症狀療法或支持性治療，因此，開發安全有效的治療登革熱病毒所導致的疾病之藥物為當務之急。

【發明內容】

【0005】 本發明之第一面向係提供一種吡啶基喹啉化合物，包含：一喹啉基，C6位置與一取代基 R_1 連接，且 R_1 為一鹵素原子；一吡啶基；一第一苯基；以及一第二苯基，其中：該喹啉基的C2位置與該吡啶基的C3或C5位置連接；當在第一情況下，該喹啉基的C2位置與該吡啶基的C3位置連接時，該吡啶基的C5位置與該第一苯基的C4位置連接；以及當在第二情況下，該喹啉基的C2位置與該吡啶基的C5位置連接時，該吡啶基的C3位置與該第一苯基的C4位置連接；以及該吡啶基的N1位置與該第二苯基的C4位置連接。

【0006】 本發明之第二面向係提供一種吡啶基喹啉化合物，包含：一喹啉基，C6位置與一取代基 R_1 連接，且 R_1 為一鹵素原子；一吡啶基；一第一苯基；以及一第二苯基，其中：該喹啉基的C2位置與該吡啶基的一碳原子位置連接，該吡啶基的另一碳原子位置與該第二苯基的C4位置連接，該吡啶基的N1位置與該第一苯基的C4位置連接。

【0007】 本發明之第三面向係提供一種製備一吡啶基喹啉化合物的方法，包含下列步驟：提供6-氟-2-甲基喹啉；以二氧化硒氧化該6-氟-2-甲基喹啉，以形成6-氟-2-喹啉甲醛(6-fluoro-2-formylquinoline)；將該6-氟-2-喹啉甲醛與一苯乙酮類縮合，以形成一羰基產物；以及以一苯肼類處理該羰基產物，以形成該吡啶基喹啉化合物。

【0008】 本發明之第四面向係提供一種醫藥組成物，包含治療有效量的如前所述之吡啶基喹啉化合物或其醫藥上可接受的鹽類、及其醫藥上可接受的載體。

【圖式簡單說明】

【0009】

第一圖顯示本發明之合成例1：製備喹啉基查耳酮化合物3a-c。

第二圖顯示本發明之合成例2：製備吡啶基喹啉化合物4a-5c及合成例3：製備吡啶基喹啉化合物6a-8c。

第三圖顯示本發明之實驗例1：6-氟-2-[5-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氫-吡啶-3-基]喹啉(化合物4c)及6-氟-2-[3-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氫-吡啶-5-基]喹啉(化合物5c)之結構測定。

第四圖顯示本發明之實驗例6的反轉錄酶-即時定量聚合酶連鎖反應(RT-qPCR)。

第五圖顯示本發明之實驗例6的西方墨點轉漬法。

第六圖(a)、第六圖(b)及第六圖(c)顯示本發明之實驗例7：體內抗DENV-2活性分析。

【實施方式】

【0010】 有關本發明之技術內容、特點及功效，藉由以下較佳實施例的詳細說明將可清楚的呈現。

【0011】 本發明第一實施例係提供一種吡啶基喹啉化合物，包含：一喹啉基，C6位置與一取代基 R_1 連接，且 R_1 為一鹵素原子，該鹵素原子可為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子，但不限於此；一吡啶基；一第一苯基；

以及一第二苯基，其中：該喹啉基的C2位置與該吡啶基的C3或C5位置連接；當在第一情況下，該喹啉基的C2位置與該吡啶基的C3位置連接時，該吡啶基的C5位置與該第一苯基的C4位置連接；以及當在第二情況下，該喹啉基的C2位置與該吡啶基的C5位置連接時，該吡啶基的C3位置與該第一苯基的C4位置連接；以及該吡啶基的N1位置與該第二苯基的C4位置連接。

【0012】 本實施例之吡啶基喹啉化合物，該第一苯基的C1位置可與一取代基 R_2 連接，且 R_2 可為氫原子、鹵素原子或烷氧基，其中該鹵素原子可為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子，但不限於此，該烷氧基可為甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基，但不限於此；該第二苯基的C1位置可與一取代基 R_3 連接，且 R_3 可為氫原子、鹵素原子、烷氧基或磺醯胺基(sulfonamide group)，其中該鹵素原子可為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子，但不限於此，該烷氧基可為甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基，但不限於此。

【0013】 本實施例之吡啶基喹啉化合物可選自由下列化合物所組成之群組：

6- 氟 -2-(1,5- 二 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -3- 基) 喹 啉
(6-Fluoro-2-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)quinoline)、

6- 氟 -2-[5-(4- 氟 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -3- 基] 喹 啉
(6-fluoro-2-[5-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-[5-(4- 甲 氧 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -3- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-(1,3- 二 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基)- 喹 啉
(6-Fluoro-2-(1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)-quinoline)、

6- 氟 -2-[3-(4- 氟 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-[3-(4- 甲 氧 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-[1-(4- 氟 苯 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-[1,3- 雙 (4- 氟 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-(1-(4- 氟 苯 基)-3-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基) 喹 啉
(6-Fluoro-2-(1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)quinolin
e) 、

6- 氟 -2-[1-(4- 甲 氧 苯 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-[3-(4- 氟 苯 基)-1-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinolin
e) 、

6- 氟 -2-[1,3- 雙 (4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

4-[5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) 、

4-[3-(4- 氟 苯 基)-5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfo
namide) 、 以及

4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氫-吡啶-1-基]苯磺醯胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonylamide)。

【0014】 本實施例之吡啶基喹啉化合物更佳可選自由下列化合物所組成之群組：

4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-苯基-1-氫-吡啶-1-基]苯磺醯胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)、

4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氫-吡啶-1-基]苯磺醯胺
(4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)、以及

4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氫-吡啶-1-基]苯磺醯胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)。

【0015】 本實施例之吡啶基喹啉化合物最佳為4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氫-吡啶-1-基]苯磺醯胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)。

【0016】 本發明第二實施例係提供一種吡啶基喹啉化合物，包含：一喹啉基，C6位置與一取代基R1連接，且R1為一鹵素原子，該鹵素原子可為氟原子；一吡啶基；一第一苯基；以及一第二苯基，其中：該喹啉基的C2位置與該吡啶基的一碳原子位置連接，該吡啶基的另一碳原子位置與該第二苯基的C4位置連接，該吡啶基的N1位置與該第一苯基的C4位置連接。

【0017】 本實施例之吡啶基喹啉化合物，該第一苯基的C1位置可與

一取代基R₂連接，且R₂可為氫原子、鹵素原子或烷氧基，其中該鹵素原子可為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子，但不限於此，該烷氧基可為甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基，但不限於此；該第二苯基的C1位置可與一取代基R₃連接，且R₃可為氫原子、鹵素原子、烷氧基或磺醯胺基(sulfonamide group)，其中該鹵素原子可為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子，但不限於此，該烷氧基可為甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基，但不限於此。

【0018】 本實施例之吡啶基喹啉化合物可選自由下列化合物所組成之群組：

6- 氟 -2-(1,5- 二 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -3- 基) 喹 啉
(6-Fluoro-2-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)quinoline)、

6- 氟 -2-[5-(4- 氟 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -3- 基] 喹 啉
(6-fluoro-2-[5-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-[5-(4- 甲 氧 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -3- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-(1,3- 二 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基)- 喹 啉
(6-Fluoro-2-(1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)-quinoline)、

6- 氟 -2-[3-(4- 氟 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-[3-(4- 甲 氧 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-[1-(4- 氟 苯 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-[1,3- 雙 (4- 氟 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-(1-(4- 氟 苯 基)-3-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基) 喹 啉
(6-Fluoro-2-(1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)quinolin
e) 、

6- 氟 -2-[1-(4- 甲 氧 苯 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-[3-(4- 氟 苯 基)-1-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinolin
e) 、

6- 氟 -2-[1,3- 雙 (4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

4-[5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) 、

4-[3-(4- 氟 苯 基)-5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfo
namide) 、 以及

4-[5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-3-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesul
fonamide) 。

【0019】 本實施例之吡啶基喹啉化合物更佳可選自由下列化合物所
組成之群組：

4-[5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) 、

4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氫-吡唑-1-基]苯磺醯胺
(4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfo
namide)、以及

4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-氫-吡唑-1-基]苯磺醯胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesul
fonamide)。

【0020】 本實施例之吡唑基喹啉化合物最佳為4-[5-(6-氟喹啉-2-
基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-氫-吡唑-1-基]苯磺醯胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesul
fonamide)。

【0021】 本發明第三實施例係提供一種製備一吡唑基喹啉化合物的
方法，包含下列步驟：提供6-氟-2-甲基喹啉、以二氧化硒氧化該6-氟-2-甲基
喹啉，以形成6-氟-2-喹啉甲醛(6-fluoro-2-formylquinoline)；將該6-氟-2-喹啉
甲醛與一苯乙酮類縮合，以形成一羰基產物；以及以一苯肼類處理該羰基
產物，以形成該吡唑基喹啉化合物。

【0022】 本實施例之方法，其中該苯乙酮類可為苯乙酮、4-氟苯乙酮
或4-甲氧基苯乙酮，但不限於此。

【0023】 本實施例之方法，其中該苯肼類可為苯肼、4-氟苯肼、4-甲
氧基苯肼或4-磺醯胺基苯肼(4-hydrazinobenzenesulfonamide)，但不限於此。

【0024】 本實施例之方法，其中該苯乙酮類可為4-甲氧基苯乙酮，該
羰基產物為(*E*)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮
(*E*)-3-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one)，而該苯
肼類為4-氟苯肼、4-甲氧基苯肼或4-磺醯胺基苯肼

(4-hydrazinobenzenesulfonamide)，但不限於此。

【0025】 本實施例之方法，在該苯肼類為苯肼時，可在以該苯肼處理該羰基產物後，進行2,3-二氯-5,6-二氰苯醌(DDQ)氧化。

【0026】 本發明第四實施例係提供一種醫藥組成物，包含治療有效量的如本發明第一實施例或第二實施例所述的吡啶基喹啉化合物或其醫藥上可接受的鹽類、及其醫藥上可接受的載體。

【0027】 合成例1：製備喹啉基查耳酮化合物3a-c：

【0028】 請參閱第一圖，以二氧化硒氧化6-氟-2-甲基喹啉(6-fluoro-2-methylquinoline)(化合物1)以形成6-氟-2-喹啉甲醛(6-fluoro-2-formylquinoline)(化合物2)，方法為將化合物1(0.48克，3.0毫莫耳)及二氧化硒(SeO_2)(0.66克，6.0毫莫耳)在1,4-二噁烷(1,4-dioxane)(50毫升)中以100°C加熱2小時(以薄層層析(thin layer chromatography, TLC)監測)。冷卻後，以5%碳酸氫鈉(NaHCO_3)水溶液(80毫升)處理，以二氯甲烷(CH_2Cl_2)(50毫升×3)萃取，收集有機層，以硫酸鎂(MgSO_4)乾燥並蒸發。將粗產物以酒精結晶，得到化合物2(0.43克，81%)，其為白色固體。將化合物2與苯乙酮(acetophenone)縮合，以排他地得到反式共軛羰基產物(*E*)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-苯丙-2-烯-1-酮((*E*)-3-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one)(化合物3a)，方法為將化合物2(0.36克，2.0毫莫耳)及苯乙酮(2.0毫莫耳)在0°C下攪拌15分鐘，加入氫氧化鉀(KOH)水溶液(6當量)，並在室溫下攪拌12小時(以TLC監測)。反應完成後，將得到的混合物中加入1M的鹽酸(HCl)直到pH等於3，並用乙酸乙酯(ethyl acetate)(50毫升×3)萃取。收集有機層，以硫酸鎂乾燥及真空濃縮。

將粗產物純化，並以酒精結晶，以得到喹啉基查耳酮化合物3a。相應地，化合物2在相同的反應條件下分別與4-氟苯乙酮及4-甲氧基苯乙酮分別形成(*E*)-1-(4-氟苯基)-3-(6-氟喹啉-2-基)丙-2-烯-1-酮((*E*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-(6-fluoroquinolin-2-yl)prop-2-en-1-one)(化合物3b)及(*E*)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮((*E*)-3-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one)(化合物3c)。

【0029】 分析例1：*(E)*-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-苯丙-2-烯-1-酮(化合物3a)：

【0030】 產率：50%的黃色固體。熔點：156.7-157.7°C。UV λ_{\max} nm (log ϵ): 甲醇中327 (4.23), 264 (4.67), 218 (4.69)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.45 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.8 Hz, Ar-H), 7.51-7.56 (m, 3H, Ar-H), 7.60-7.64 (m, 1H, Ar-H), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 8.10-8.17 (m, 5H, Ar-H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 110.61 (d, *J* = 22.0 Hz), 120.50 (d, *J* = 25.8 Hz), 122.20, 127.02, 128.71 (2C), 128.77 (2C), 128.83 (d, *J* = 9.7 Hz), 132.43 (d, *J* = 9.1 Hz), 133.12, 136.14 (d, *J* = 5.3 Hz), 137.78, 143.18, 145.50, 152.87 (d, *J* = 3.0 Hz), 160.95 (d, *J* = 248.7 Hz), 190.58。ESIMS [M+H]⁺: 278。C₁₈H₁₂FNO·0.5 H₂O的分析計算值：C 75.51, H 4.58, N 4.89；實測值：C 75.50, H 4.38, N 4.65。

【0031】 分析例2：*(E)*-1-(4-氟苯基)-3-(6-氟喹啉-2-基)丙-2-烯-1-酮(化合物3b)

【0032】 產率：69%的黃色固體。熔點：194.7-195.4°C。UV λ_{\max} nm

(log ϵ): 甲醇中327 (4.07), 263 (4.65), 218 (4.70)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.18-7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.45 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.8$ Hz, Ar-H), 7.54 (ddd, 1H, $J = 9.2, 8.4, 2.8$ Hz, Ar-H), 7.67 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.93 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, CH=), 8.12-8.18 (m, 5H, Ar-H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 110.66 (d, $J = 21.9$ Hz), 115.86 (2C, d, $J = 21.3$ Hz), 120.58 (d, $J = 25.7$ Hz), 122.37, 126.49, 128.91 (d, $J = 9.8$ Hz), 131.41 (2C, d, $J = 9.8$ Hz), 132.42 (d, $J = 9.1$ Hz), 134.12 (d, $J = 2.8$ Hz), 136.20 (d, $J = 6.1$ Hz), 143.28, 145.49, 152.66 (d, $J = 3.1$ Hz), 160.97 (d, $J = 248.6$ Hz), 165.82 (d, $J = 253.1$ Hz), 188.84。ESIMS [M+H]⁺: 296。C₁₈H₁₁F₂NO·0.4 H₂O的分析計算值: C 71.47, H 3.93, N 4.63; 實測值: C 71.57, H 3.96, N 4.65。

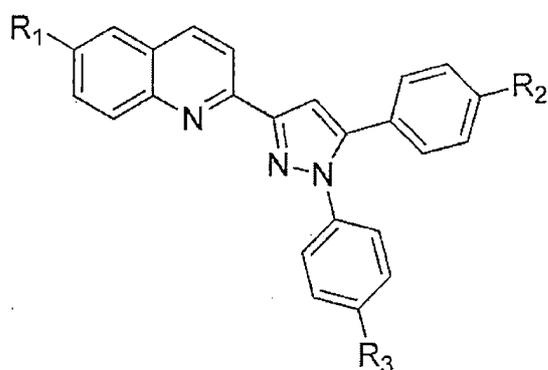
【0033】 分析例3: (*E*)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-(4-甲氧苯基)丙-2-烯-1-酮 (化合物3c):

【0034】 產率: 79%的黃色固體。熔點: 157.7-158.6°C。UV λ_{\max} nm (log ϵ): 甲醇中333 (4.43), 264 (4.71), 218 (4.74) in MeOH。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.01 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.44 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.8$ Hz, Ar-H), 7.52 (ddd, 1H, $J = 9.2, 8.4, 2.8$ Hz, Ar-H), 7.67 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.92 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, CH=), 8.12-8.19 (m, 5H, Ar-H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 55.51, 110.62 (d, $J = 21.9$ Hz), 113.92 (2C), 120.43 (d, $J = 25.7$ Hz), 122.29, 126.92, 128.80 (d, $J = 9.8$ Hz), 130.76, 131.14 (2C), 132.37 (d, $J = 9.1$ Hz), 136.09 (d, $J = 5.3$ Hz), 142.30, 145.48, 153.05 (d, $J = 3.0$ Hz), 160.87 (d, $J = 248.7$ Hz), 163.70, 188.66。ESIMS [M+H]⁺: 308。C₁₉H₁₄FNO₂·0.5 H₂O的分析計算值: C 72.14, H 4.78, N 4.43; 實測值: C 72.15, H 4.51, N 4.18。

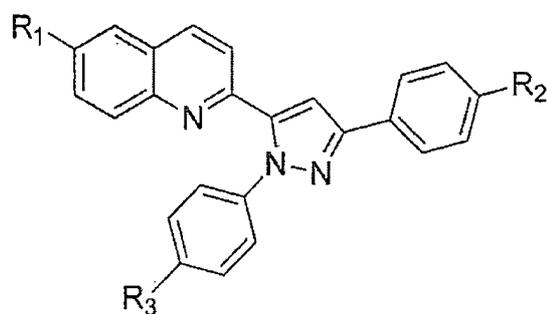
【0035】 合成例2:藉由環化縮合(cyclocondensation)喹啉基查耳酮化合物3a-c及苯肼製備吡啶基喹啉化合物4a-5c:

【0036】 請參閱第二圖，以苯肼處理(*E*)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-苯丙-2-烯-1-酮(化合物3a)，接著進行2,3-二氯-5,6-二氰苯醌(2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone, DDQ)氧化，得到產率21%的6-氟-2-(1,5-二苯基-1-氫-吡啶-3-基)喹啉(6-Fluoro-2-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)quinoline)(化合物4a)及20%的6-氟-2-(1,3-二苯基-1-氫-吡啶-5-基)喹啉(6-Fluoro-2-(1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)-quinoline)(化合物5a)。方法為加苯肼(2.1毫莫耳)至在酒精(10毫升)中的喹啉基查耳酮化合物3a(2.1毫莫耳)，將所得溶液回流直至反應完成，並以TLC監測(約18小時)。在真空中蒸發溶劑，然後加入1,4-二噁烷中的DDQ(10毫升)，將反應混合物回流12小時(以TLC監測)，接著在真空下濃縮，殘餘物以二氯甲烷(50毫升×3)萃取。收集有機層，經硫酸鎂乾燥及真空濃縮，粗產物在矽膠上藉由急速層析法(flash chromatography)純化，用二氯甲烷/甲醇(20:1)作為沖提液，並以甲醇再結晶以得到吡啶基喹啉化合物4a及5a。相應地，在相同的反應條件下從(*E*)-1-(4-氟苯基)-3-(6-氟喹啉-2-基)丙-2-烯-1-酮(化合物3b)與苯肼得到6-氟-2-[5-(4-氟苯基)-1-苯基-1-氫-吡啶-3-基]喹啉(6-fluoro-2-[5-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)(化合物4b)及6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-苯基-1-氫-吡啶-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)(化合物5b)的混合物，並從(*E*)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-(4-甲氧苯基)丙-2-烯-1-酮(化合物

3c)與苯肼得到化合物6-氟-2-[5-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1 λ -吡唑-3-基]喹啉(6-Fluoro-2-[5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl]quinoline) (化合物4c)及6-氟-2-[3-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1 λ -吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline)(化合物5c)的混合物。化合物4a、4b及4c具有如式Ia之通式；化合物5a、5b及5c具有如式Ib之通式。



Ia



Ib

【0037】 分析例4：6-氟-2-(1,5-二苯基-1 λ -吡唑-3-基)喹啉(化合物4a)：

【0038】 化合物4a以21%(0.16 g)的產率獲得，為黃色固體。熔點：153.4-154.4°C。UV λ_{\max} nm (log ϵ)：甲醇中331 (4.10), 260 (4.78), 218 (4.78)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：7.33-7.51 (m, 13H, Ar-H), 8.14-8.17 (m, 2H, Ar-H), 8.30 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)：106.83, 110.68 (d, $J = 21.2$ Hz), 119.55 (d, $J = 25.0$ Hz), 119.56, 125.41 (2C), 127.75, 128.34 (d, $J = 10.6$ Hz), 128.39, 128.48 (2C), 128.77 (2C), 128.98 (2C), 130.33,

131.88 (d, $J = 9.1$ Hz), 135.77 (d, $J = 5.3$ Hz), 140.07, 144.87, 145.20, 151.62, 152.30, 160.30 (d, $J = 246.3$ Hz)。 $ESIMS [M+H]^+$: 366。 $C_{24}H_{16}FN_3 \cdot 0.1 H_2O$ 的分析計算值: C 78.50, H 4.45, N 11.44; 實測值: C 78.37, H 4.52, N 11.45。

【0039】 分析例5: 6-氟-2-(1,3-二苯基-1-氫-吡啶-5-基)-喹啉(化合物5a):

【0040】 化合物5a以20% (0.15 g)的產率獲得, 為粉紅色固體。熔點: 114.5-115.2°C。UV λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 甲醇中258 (4.78), 219 (4.78)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.25-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.34-7.51 (m, 10H, Ar-H), 7.96-8.01 (m, 4H, Ar-H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 106.62, 110.57 (d, $J = 22.0$ Hz), 120.26 (d, $J = 25.8$ Hz), 121.87, 125.54 (2C), 125.88 (2C), 127.68 (d, $J = 9.8$ Hz), 127.80, 128.11, 128.65 (2C), 128.93 (2C), 133.14 (d, $J = 9.1$ Hz), 132.82, 135.55 (d, $J = 5.3$ Hz), 140.48, 143.56, 144.99, 148.81 (d, $J = 3.0$ Hz), 152.23, 160.77 (d, $J = 247.8$ Hz)。 $ESIMS [M+H]^+$: 366。 $C_{24}H_{16}FN_3 \cdot 0.1 H_2O$ 的分析計算值: C 78.50, H 4.45, N 11.44; 實測值: C 78.22, H 4.54, N 11.37。

【0041】 分析例6: 6-氟-2-[5-(4-氟苯基)-1-苯基-1-氫-吡啶-3-基]喹啉(化合物4b):

【0042】 化合物4b以22% (0.17 g)的產率獲得, 為黃色固體。熔點: 178.0-178.9°C。UV λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 甲醇中330 (4.12), 259 (4.80), 219 (4.81)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.01-7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.27-7.51 (m, 10H, Ar-H), 8.13-8.17 (m, 2H, Ar-H), 8.29 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 106.81, 110.69 (d, $J = 22.0$ Hz), 115.65 (2C, d, $J = 21.2$ Hz), 119.50, 119.60 (d, $J = 25.0$ Hz), 125.41 (2C), 126.45 (d, $J = 2.8$ Hz), 127.89,

128.36 (d, $J = 9.8$ Hz), 129.07 (2C), 130.59 (2C, d, $J = 7.6$ Hz), 131.86 (d, $J = 9.1$ Hz), 135.80 (d, $J = 5.3$ Hz), 139.87, 143.84, 145.18, 151.47 (d, $J = 3.0$ Hz), 152.34, 160.26 (d, $J = 234.0$ Hz), 162.33 (d, $J = 234.1$ Hz)。 $ESIMS [M+H]^+$: 384。 $C_{24}H_{15}F_2N_3 \cdot 0.1 H_2O$ 的分析計算值：C 74.83, H 3.98, N 10.91；實測值：C 74.68, H 4.16, N 10.87。

【0043】 分析例7：6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-苯基-1-氬-吡啶-5-基]喹啉(化合物5b)：

【0044】 化合物5b以25% (0.19 g)的產率獲得，為黃色固體。熔點：68.8-69.8°C。UV λ_{max} nm (log ϵ)：甲醇中323 (4.07), 260 (4.81), 219 (4.81)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：7.11-7.15 (m, 2H, Ar-H), 7.20 (s, 1H), 7.34-7.52 (m, 8H, Ar-H), 7.92-8.01 (m, 4H, Ar-H), 8.00 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 106.38, 110.59 (d, $J = 22.0$ Hz), 115.59 (2C, d, $J = 21.2$ Hz), 120.33 (d, $J = 25.0$ Hz), 121.82, 125.51 (2C), 127.57 (d, $J = 9.8$ Hz), 127.70 (2C, d, $J = 9.9$ Hz), 127.89, 128.98 (2C), 132.13 (d, $J = 9.1$ Hz), 135.59 (d, $J = 6.0$ Hz), 135.82 (d, $J = 2.8$ Hz), 140.36, 143.69, 144.99, 148.69 (d, $J = 2.8$ Hz), 151.36, 160.78 (d, $J = 247.8$ Hz), 162.82 (d, $J = 244.7$ Hz)。 $ESIMS [M+H]^+$ ：384。 $C_{24}H_{15}F_2N_3 \cdot 0.1 H_2O$ 的分析計算值：C 74.83, H 3.98, N 10.91；實測值：C 74.99, H 4.33, N 10.61。

【0045】 分析例8：6-氟-2-[5-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氬-吡啶-3-基]喹啉(化合物4c)：

【0046】 化合物4c以23% (0.18 g)的產率獲得，為白色固體。熔點：175.3-176.0°C。UV λ_{max} nm (log ϵ)：甲醇中331 (4.12), 261 (4.81), 219 (4.81)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.86 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.25 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.30 (s, 1H), 7.32-7.51 (m, 7H, Ar-H), 8.13-8.17 (m, 2H, Ar-H), 8.29 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 55.25, 106.28, 110.67 (d, $J = 22.0$ Hz), 113.93 (2C), 119.52 (d, $J = 25.7$ Hz), 119.57, 122.73, 125.41 (2C), 127.66, 128.32 (d, $J = 9.1$ Hz), 128.96 (2C), 130.07 (2C), 131.86 (d, $J = 9.1$ Hz), 135.73 (d, $J = 5.3$ Hz), 140.18, 144.73, 145.19, 151.71 (d, $J = 2.3$ Hz), 152.19, 159.63, 160.28 (d, $J = 246.2$ Hz)。 ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396。 $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$ 的分析計算值: C 75.93, H 4.59, N 10.63; 實測值: C 75.63, H 4.61, N 10.96。

【0047】 分析例9 6-氟-2-[3-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氬-吡啶-5-基]喹啉 (化合物5c):

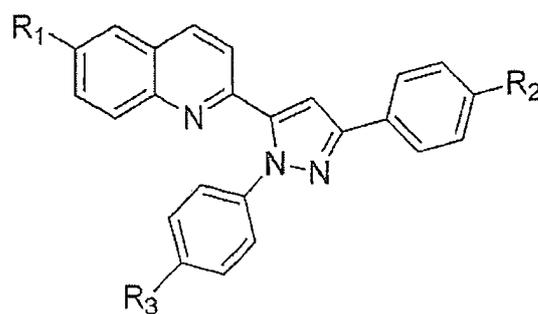
【0048】 化合物5c以40% (0.32 g)的產率獲得，為白色固體。熔點: 142.8-143.5 $^\circ\text{C}$ 。 UV λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 甲醇中260 (4.81), 219 (4.82)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.86 (s, 3H, OCH_3), 6.98 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.18 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, Ar-H), 7.33-7.51 (m, 7H, Ar-H), 7.89 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.98-8.01 (m, 2H, ArH)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 55.31, 106.22, 110.57 (d, $J = 21.9$ Hz), 114.06 (2C), 120.24 (d, $J = 25.7$ Hz), 121.90, 125.51 (2C), 125.59, 127.16 (2C), 127.61, 127.70, 128.92 (2C), 132.13 (d, $J = 9.1$ Hz), 135.51 (d, $J = 5.3$ Hz), 140.49, 143.46, 144.99, 148.90 (d, $J = 3.1$ Hz), 152.08, 159.67, 160.74 (d, $J = 247.8$ Hz)。 ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396。 $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$ 的分析計算值: C 75.93, H 4.59, N 10.63; 實測值: C 75.95, H 4.61, N 10.83。

【0049】 合成例3: 藉由環化縮合喹啉基查耳酮化合物3a-c及4-取代

苯肼製備吡啶基喹啉化合物6a-8c：

【0050】 請參閱第二圖，以4-氟苯肼(4-fluorophenylhydrazine)回流(*E*)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-苯丙-2-烯-1-酮(化合物3a)排他地得到單一產物6-氟-2-[1-(4-氟苯基)-3-苯基-1-氫-吡啶-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline)(6a)。方法為加4-氟苯肼(2.1毫莫耳)至在酒精(10毫升)中的喹啉基查耳酮化合物3a(2毫莫耳)。將所得溶液回流直至反應完成，並以TLC監測(約12小時)。在真空中蒸發溶劑，並且在矽膠上藉由急速層析法純化，用二氯甲烷/甲醇(20:1)作為沖提液，並以甲醇再結晶以得到吡啶基喹啉化合物6a。相應地，在相同的反應條件下從(*E*)-1-(4-氟苯基)-3-(6-氟喹啉-2-基)丙-2-烯-1-酮(化合物3b)及(*E*)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-(4-甲氧苯基)丙-2-烯-1-酮(化合物3c)與4-氟苯肼得到6-氟-2-[1,3-雙(4-氟苯基)-1-氫-吡啶-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline)(化合物6b)及6-氟-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氫-吡啶-5-基)喹啉(6-Fluoro-2-(1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)quinoline)(化合物6c)。以4-甲氧基苯肼(4-methoxyphenylhydrazine)回流化合物3a以排他地得到單一產物6-氟-2-[1-(4-甲氧苯基)-3-苯基-1-氫-吡啶-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline)(7a)。在相同的反應條件下從化合物3b及3c與4-甲氧基苯肼分別得到6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧苯基)-1-氫-吡啶-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline)(化合物7b)及6-氟-2-[1,3-雙(4-甲氧苯基)-1-氫-吡啶-5-基]喹啉

(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline)(化合物7c)。以4-磺酰胺基苯肼(4-hydrazinobenzenesulfonamide)回流化合物3a以排他地得到單一產物4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-苯基-1-氫-吡唑-1-基]苯磺醯胺(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)(8a)。在相同的反應條件下從化合物8b及8c與4-磺酰胺基苯肼分別得到4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氫-吡唑-1-基]苯磺醯胺(化合物8b)及4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氫-吡唑-1-基]苯磺醯胺(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)(化合物8c)。化合物6a-8c具有如式Ib之通式。



Ib

【0051】 分析例10：6-氟-2-[1-(4-氟苯基)-3-苯基-1-氫-吡唑-5-基]喹啉(化合物6a)：

【0052】 產率29%，為黃色固體。熔點：151.2-152.8°C。UV λ_{\max} nm (log ϵ)：甲醇中323 (4.17), 246 (4.59) 222 (4.52)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：7.05-7.10 (m, 2H, Ar-H), 7.23 (s, 1H), 7.35-7.51 (m, 8H, Ar-H), 7.92-7.96 (m, 3H, Ar-H), 8.04 (d, 1H, *J* = 8.4Hz, Ar-H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)：106.45,

110.60 (d, $J = 22.0$ Hz), 115.73 (2C, d, $J = 22.7$ Hz), 120.39 (d, $J = 25.8$ Hz), 121.66, 125.88 (2C), 127.47 (d, $J = 8.3$ Hz), 127.69 (d, $J = 9.9$ Hz), 128.21, 128.70 (2C), 132.12 (2C, d, $J = 9.1$ Hz), 132.69, 135.76, 136.87, 143.56, 144.92, 148.48, 152.26, 160.83 (d, $J = 247.9$ Hz), 161.92 (d, $J = 245.7$ Hz)。
 ESIMS $[M+H]^+$: 384。
 $C_{24}H_{15}F_2N_3$ 的分析計算值: C 75.19, H 3.94, N 10.96; 實測值: C 75.30, H 3.63, N 10.87。

【0053】 分析例11: 6-氟-2-[1,3-雙(4-氟苯基)-1 λ -吡啶-5-基]喹啉(化合物6b):

【0054】 產率28%, 為黃色固體。熔點: 188.2-189.8°C。UV λ_{max} nm (log ϵ): 甲醇中326 (4.08), 262 (4.61) 220 (4.51) in MeOH。
 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.06-7.16 (m, 4H, ArH), 7.18 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.40-7.52 (m, 4H, ArH), 7.90-7.96 (m, 3H, Ar-H), 8.04 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)。
 ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 106.23, 110.61 (d, $J = 21.9$ Hz), 115.64 (2C, d, $J = 21.3$ Hz), 115.78 (2C, d, $J = 22.7$ Hz), 120.45 (d, $J = 25.7$ Hz), 121.61, 127.39 (2C, d, $J = 9.1$ Hz), 127.55 (2C, d, $J = 8.4$ Hz), 127.69 (d, $J = 10.6$ Hz), 128.87 (d, $J = 3.1$ Hz), 132.08 (d, $J = 9.1$ Hz), 135.83 (d, $J = 5.3$ Hz), 136.67 (d, $J = 3.0$ Hz), 143.65, 144.88, 148.29 (d, $J = 3.1$ Hz), 151.35, 160.82 (d, $J = 247.8$ Hz), 161.91 (d, $J = 246.3$ Hz), 162.84 (d, $J = 245.6$ Hz)。
 ESIMS $[M+H]^+$: 402。
 $C_{24}H_{14}F_3N_3$ 的分析計算值: C 71.82, H 3.52, N 10.47; 實測值: C 71.98, H 3.21, N 10.40。

【0055】 分析例12: 6-氟-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧苯基)-1 λ -吡啶-5-基)喹啉(化合物6c):

【0056】 產率29%, 為黃色固體。熔點: 180.4-181.6°C。UV λ_{max} nm

(log ϵ): 甲醇中326 (4.17), 262 (4.62), 221 (4.51)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.96-7.10 (m, 4H, Ar-H), 7.16 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.39-7.51 (m, 4H, Ar-H), 7.86-7.89 (m, 2H, Ar-H), 7.94 (dd, 1H, $J = 9.2, 5.2$ Hz, Ar-H), 8.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 55.31, 106.05, 110.59 (d, $J = 21.2$ Hz), 114.07 (2C), 115.72 (2C, d, $J = 22.7$ Hz), 120.36 (d, $J = 25.9$ Hz), 121.68, 125.39, 127.13 (2C), 127.39 (2C, d, $J = 9.1$ Hz), 127.65 (d, $J = 9.9$ Hz), 132.08 (d, $J = 9.1$ Hz), 135.74 (d, $J = 5.3$ Hz), 136.80 (d, $J = 3.1$ Hz), 143.44, 144.88, 148.51 (d, $J = 3.0$ Hz), 152.07, 159.71, 160.77 (d, $J = 247.8$ Hz), 161.82 (d, $J = 246.3$ Hz)。 $\text{ESIMS } [M+H]^+$: 414。
C₂₅H₁₇F₂N₃O的分析計算值: C 72.63, H 4.14, N 10.16; 實測值: C 72.86, H 4.23, N 9.94。

【0057】 分析例13: 6-氟-2-[1-(4-甲氧苯基)-3-苯基-1 λ -吡啶-5-基]喹啉(化合物7a):

【0058】 產率18%, 為褐色固體。熔點: 203.6-204.5°C。UV λ_{max} nm (log ϵ): 甲醇中258 (4.72), 215 (4.81)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.88-6.91 (m, 2H, Ar-H), 7.25-7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.33-7.53 (m, 7H, Ar-H), 7.95-8.05 (m, 4H, Ar-H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 55.52, 106.17, 110.55 (d, $J = 21.9$ Hz), 114.11 (2C), 120.24 (d, $J = 25.0$ Hz), 121.80, 125.84 (2C), 126.95 (2C), 127.63 (d, $J = 9.9$ Hz), 128.01, 128.63 (2C), 132.12 (d, $J = 9.1$ Hz), 132.89, 133.67, 135.51 (d, $J = 5.3$ Hz), 143.56, 144.98, 148.83 (d, $J = 3.0$ Hz), 151.91, 159.15, 160.73 (d, $J = 247.8$ Hz)。 $\text{ESIMS } [M+H]^+$: 396。
C₂₅H₁₈FN₃O·0.1 H₂O的分析計算值: C 75.59, H 4.62, N 10.58; 實測值: C 75.49, H 4.47, N 10.54。

【0059】 分析例14：6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧苯基)-1-氫-吡啶-5-基]喹啉(化合物7b)：

【0060】 產率19%，為褐色固體。熔點：167.5-168.3°C。UV λ_{\max} nm (log ϵ)：甲醇中259 (4.84), 219 (4.84)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.88-6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.10-7.15 (m, 2H, Ar-H), 7.19 (s, 1H, Ar-H), 7.24 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.33-7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.8$ Hz, Ar-H), 7.47-7.52 (m, 1H, Ar-H), 7.90-7.94 (m, 2H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 8.03 (dd, 1H, $J = 9.2, 5.6$ Hz, Ar-H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)：55.53, 105.91 (d, $J = 22.0$ Hz), 114.15 (2C), 114.19, 115.55 (d, $J = 22.0$ Hz), 120.28 (d, $J = 25.7$ Hz), 121.74, 126.91 (2C), 127.52 (2C, d, $J = 8.4$ Hz), 127.65 (d, $J = 9.9$ Hz), 129.13 (d, $J = 3.0$ Hz), 132.13 (d, $J = 9.1$ Hz), 133.55, 135.53 (d, $J = 5.3$ Hz), 143.72, 144.99, 148.71 (d, $J = 3.0$ Hz), 151.03, 159.20, 160.75 (d, $J = 247.8$ Hz), 162.76 (d, $J = 245.5$ Hz)。ESIMS [M+H]⁺：414。C₂₅H₁₇F₂N₃O·0.2 H₂O的分析計算值：C 72.00, H 4.21, N 10.08；實測值：C 71.90, H 4.33, N 9.79。

【0061】 分析例15：6-氟-2-[1,3-雙(4-甲氧苯基)-1-氫-吡啶-5-基]喹啉(化合物7c)：

【0062】 產率22%，為褐色固體。熔點：63.5-63.9 °C。UV λ_{\max} nm (log ϵ)：甲醇中261 (4.85), 218 (4.86)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.88-6.90 (m, 2H, Ar-H), 6.96-6.99 (m, 2H, Ar-H), 7.17 (s, 1H, Ar-H), 7.25 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.334-7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.8$ Hz, Ar-H), 7.47-7.52 (m, 1H, Ar-H), 7.88-7.90 (m, 2H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 8.03 (dd, 1H, $J = 8.8, 5.2$ Hz, Ar-H)。¹³C

NMR (100 MHz, CDCl_3) : 55.30, 55.53, 105.71, 110.54 (d, $J = 22.0$ Hz), 114.04 (2C), 114.11 (2C), 120.19 (d, $J = 25.0$ Hz), 121.82, 125.71, 126.94 (2C), 127.12 (2C), 127.58 (d, $J = 9.8$ Hz), 132.15 (d, $J = 9.1$ Hz), 133.75, 135.45 (d, $J = 5.3$ Hz), 143.53, 145.03, 148.96, 151.78, 159.10, 159.60, 160.72 (d, $J = 247.9$ Hz)。
 ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426。 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$ 的分析計算值 : C 73.40, H 4.74, N 9.88 ;
 實測值 : C 73.29, H 4.95, N 9.84。

【0063】 分析例16 : 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-苯基-1-氫吡啶-1-基]苯磺醯胺(化合物8a) :

【0064】 產率25%，為褐色固體。熔點：244.5~245.3°C。UV λ_{max} nm (log ϵ): 甲醇中260 (4.86), 219 (4.86)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.39-7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.49-7.52 (m, 4H, Ar-H), 7.61-7.75 (m, 5H, Ar-H), 7.82-7.89 (m, 4H, Ar-H), 7.99-8.01 (m, 2H, Ar-H), 8.46 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 107.58, 111.11 (d, $J = 22.0$ Hz), 120.37 (d, $J = 25.8$ Hz), 121.94, 125.53 (2C), 125.70 (2C), 126.27 (2C), 127.67 (d, $J = 9.8$ Hz), 128.45, 128.88 (2C), 131.62 (d, $J = 9.1$ Hz), 132.12, 136.74 (d, $J = 5.3$ Hz), 142.90, 142.95, 143.29, 144.02, 147.97 (d, $J = 2.3$ Hz), 151.65, 160.24 (d, $J = 244.8$ Hz)。
 ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445。 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ 的分析計算值 : C 64.85, H 3.86, N 12.60 ; 實測值 : C 64.60, H 3.94, N 12.45。

【0065】 分析例17 4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氫吡啶-1-基]苯磺醯胺(化合物8b) :

【0066】 產率28%，為綠色固體。熔點：236.5-237.7°C。UV λ_{max} nm (log ϵ) : 甲醇中332 (4.10), 260 (4.61), 224 (4.52)。 ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) : 7.32-7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.49 (s, 2H, NH_2), 7.60-7.75 (m, 5H, Ar-H), 7.82-7.88 (m, 4H, Ar-H), 8.02-8.05 (m, 2H, Ar-H), 8.46 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : 107.50, 111.10 (d, $J = 22.0$ Hz), 115.79 (2C, d, $J = 21.3$ Hz), 120.38 (d, $J = 25.8$ Hz), 121.90, 125.68 (2C), 126.27 (2C), 127.59 (2C, d, $J = 8.3$ Hz), 127.67 (d, $J = 9.1$ Hz), 128.70 (d, $J = 3.0$ Hz), 131.61 (d, $J = 9.8$ Hz), 136.74 (d, $J = 5.3$ Hz), 142.87, 142.93, 143.37, 144.01, 147.92, 150.76, 160.04 (d, $J = 244.8$ Hz), 162.25 (d, $J = 244.0$ Hz)。
 ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 463。C₂₄H₁₆F₂N₄O₂S·0.5 H₂O的分析計算值：C 61.14, H 3.63, N 11.88；實測值：C 61.43, H 3.40, N 11.76。

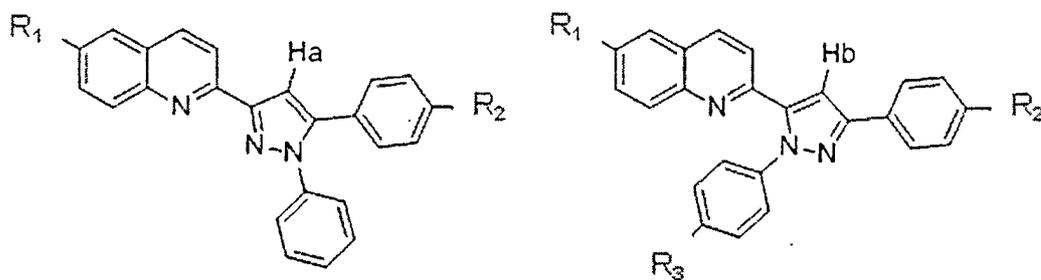
【0067】 分析例18：4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氫-吡啶-1-基]苯磺醯胺(化合物8c)：

【0068】 產率23%，為黃色固體。熔點：233.1-234°C。UV λ_{max} nm (log ϵ)：甲醇中262(4.89), 219 (4.89)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 3.37 (s, 3H, OCH_3), 7.05-7.07 (m, 2H, Ar-H), 7.49 (s, 2H, NH_2), 7.58-7.76 (m, 5H, Ar-H), 7.82-7.93 (m, 6H, Ar-H), 8.46 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : 55.20, 107.21, 111.11 (d, $J = 22.0$ Hz), 114.27 (2C), 120.36 (d, $J = 25.7$ Hz), 121.95, 124.70, 125.58 (2C), 126.27 (2C), 126.92 (2C), 127.66 (d, $J = 11.3$ Hz), 131.63 (d, $J = 9.9$ Hz), 136.71 (d, $J = 5.3$ Hz), 142.73, 143.00, 143.18, 144.05, 148.09 (d, $J = 3.0$ Hz), 151.59, 159.52, 160.04 (d, $J = 244.8$ Hz)。
 ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 475。C₂₅H₁₉FN₄O₃S·0.5 H₂O的分析計算值：C 62.10, H 4.17, N 11.59；實測值：C 61.72, H 3.85, N 11.51。

【0069】 本發明之分析例，熔點係以電熱 IA9100 熔點儀

(Electrothermal IA9100 melting point apparatus)測定。紅外光光譜使用Perkin Elmer系統-2000光譜儀(Perkin Elmer System-2000 spectrometer)測定。紫外光光譜以光譜等級的MeOH記錄於UV-160A紫外光-可見光分光光度計(Shimadzu UV-160A UV-vis spectrophptometer)。核磁共振(^1H 和 ^{13}C)記錄於Varian Gemini 200光譜儀(Varian Gemini 200 spectrometer)或Varian-Unity-400光譜儀(Varian-Unity-400 spectrometer)。化學位移以百萬分之一(δ)表示，並以四甲基矽烷(tetramethylsilane, TMS)做為內標準品。薄層層析於購自默克公司(E. Merck and Co.)的矽膠60 F-254板(silica gel 60 F-254 plate)進行。質譜記錄於Bruker APEX II(ESI)質譜儀(Bruker APEX II (ESI) mass spectrometer)。元素分析使用EA公司的Heraeus CHN-O-RAPID元素分析儀(Heraeus CHN-O Rapid EA)，在國立成功大學及國立台灣大學的國家科學委員會儀器中心進行，並且所有值均在理論組成的 $\pm 0.4\%$ 以內。

表 1 吡啶基喹啉化合物之吡啶部分的 ^1H NMR 化學位移(d 7.16–7.68 ppm) 的比較研究



化合物	H _a 化學位移	H _b 化學位移
4a ¹	7.37	--
5a ¹	--	7.25

4b ¹	7.34	--
5b ¹	--	7.20
4c ¹	7.30	--
5c ¹	--	7.18
6a ¹	--	7.25
6b ¹	--	7.20
6c ¹	--	7.17
7a ²	--	7.68
7b ²	--	7.67
7c ²	--	7.61
8a ¹	--	7.23
8b ¹	--	7.18
8c ¹	--	7.16

¹CDCl₃; ²DMSO-*d*₆

【0070】 本發明之實驗例，化合物係溶解於10 mM的DMSO中，接著以培養基稀釋。人類肝癌Huh-7細胞購自生物資源保存及研究中心 (Bioresources Collection and Research Center)。Huh-7-DV-Fluc細胞及C6/36細胞由中央研究院分子生物研究所吳惠南博士提供。DENV-2病毒株16681從患有出血性登革熱的泰國病人分離，並於C6/36蚊子細胞擴增。

【0071】 實驗例1：6-氟-2-[5-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氫-吡啶-3-基]喹啉(化合物4c)及6-氟-2-[3-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氫-吡啶-5-基]喹啉(化合物5c)之結構測定：

【0072】 請參閱第三圖，化合物4c及化合物5c的結構係以X射線結晶學分析測定。該結構藉由方法Shelx 97⁴²程式組(Shelx 97⁴² suite of programs)

解析(solve)及精修(refine)。藉由從甲醇/二氯甲烷(30/70)溶液緩慢蒸發得到化合物4c的白色單晶：三斜晶系，空間群P-1， $a=6.262(3) \text{ \AA}$ ， $b=11.961(5) \text{ \AA}$ ， $c=13.502(6) \text{ \AA}$ ， $\alpha=68.380(11)^\circ$ ， $\beta=87.617(13)^\circ$ ， $\gamma=83.998(12)^\circ$ ， $V=935.0(8) \text{ \AA}^3$ ， $Z=2$ ， $\delta(\text{calcd})=1.405 \text{ Mg.m}^{-3}$ ， $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$ 之FW=395.42， $F(000)=412$ 。結構分析的完整結晶學數據已被保存在劍橋結晶學數據中心(Cambridge Crystallographic Data Centre)，化合物4c為CCDC 1054761。藉由從甲醇/二氯甲烷(30/70)溶液緩慢蒸發得到化合物5c的白色單晶：單斜晶系，空間群P21/c， $a=12.8551(14) \text{ \AA}$ ， $b=14.1552(15) \text{ \AA}$ ， $c=10.8351(13) \text{ \AA}$ ， $\alpha=90^\circ$ ， $\beta=98.879(2)^\circ$ ， $\gamma=90^\circ$ ， $V=1948.0(4) \text{ \AA}^3$ ， $Z=4$ ， $\delta(\text{calcd})=1.348 \text{ Mg.m}^{-3}$ ， $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$ 之FW=395.42 for， $F(000)=824$ 。結構分析的完整結晶學數據已被保存在劍橋結晶學數據中心，化合物5c為CCDC 1054760。這些資訊的副本可從劍橋結晶學數據中心(Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK, fax: +44-1223-336033, e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk, www.ccdc.cam.ac.uk)免費獲得。

【0073】 實驗例2：細胞毒性分析：

【0074】 請參閱表2，細胞毒性分析起始密度為 5×10^3 Huh-7細胞/孔於維持培養基(maintenance medium)中，含或不含序列稀釋(20及200 μM)的化合物4a-8c。三天後在37°C於加濕的CO₂ (5%)大氣中以2,3-雙[2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基]-2H-四唑-5-苯胺基甲酰 (2,3-bis[2-methoxy-4-nitro-5-sulfohenyl]-2H-tetrazolium-5-carboxanilide, XTT) 方法測定細胞存活率。結果化合物6c、7c和8c顯示低細胞毒性，其在200 μM 的濃度具有大於50%的存活率。

【0075】 實驗例3：抗DENV-2病毒分析：

【0076】 請參閱表2，Huh-7-DV-Fluc細胞以 2×10^4 細胞/孔的密度接種於24孔盤，並分別以兩種濃度(1及10 μM)的化合物4a-8c、做為負對照組的0.1%DMSO或做為正對照組的利巴韋林(ribavirin)處理。培養三天後，根據製造商的指示，使用Bright-Glo螢光素酶分析系統(Promega)進行螢光素酶活性分析。

【0077】 在10 μM 的濃度顯示>32%的DENV-2抑制的化合物被認為是有活性的。表2結果指出，化合物4a在10 μM 的濃度顯示15%的DENV-2抑制，比氟取代的對應物4b和甲氧基取代的對應物4c活性更強。化合物4a也比其位置異構物(positional isomer)5a活性更強。然而，化合物5b在10 μM 的濃度顯示25%的DENV-2抑制，較其位置異構物(positional isomer)4b活性更強。在N-1苯環導入4-甲氧基或4-磺醯胺基(sulfonamide group)會增進抗DENV-2的活性，化合物7a和8a較化合物5a活性更強，而化合物7c和8c較化合物5c活性更強。然而，化合物5b抗DENV-2比7a和8a活性更強。在這些化合物中，化合物6c、7c和8c活性最強，其在10 μM 的濃度於Huh-7-DV-Fluc細胞分別顯示55%、65%及85%的DENV-2複製的抑制，而正控制組利巴韋林僅顯示33%的抑制。

表 2 吡啶基喹啉化合物 4a-8c 的抗病毒活性及細胞毒性

化合物	DENV-2		Huh-7 細胞	
	1 μ M 的抑制 百分率	10 μ M 的抑制 百分率	20 μ M 的存活 百分率	200 μ M 的存活 百分率
4a	5.21 \pm 3.1	15.31 \pm 2.3	124.10 \pm 7.48	115.31 \pm 11.43
4b	3.58 \pm 1.7	6.14 \pm 2.1	88.26 \pm 9.46	89.72 \pm 1.71
4c	4.14 \pm 2.3	7.15 \pm 1.9	95.56 \pm 5.07	93.68 \pm 5.75
5a	3.02 \pm 1.8	5.13 \pm 1.4	125.54 \pm 6.35	98.29 \pm 7.59
5b	11.23 \pm 2.8	25.39 \pm 3.4	88.13 \pm 1.84	87.49 \pm 7.61
5c	5.31 \pm 1.6	8.09 \pm 2.3	103.99 \pm 3.75	98.90 \pm 9.26
6a	4.36 \pm 1.7	8.31 \pm 1.5	97.82 \pm 3.68	91.56 \pm 3.85
6b	8.91 \pm 1.3	22.35 \pm 1.7	95.32 \pm 2.61	86.51 \pm 4.51
6c	41.42 \pm 2.4	55.32 \pm 1.8	98.75 \pm 2.87	95.37 \pm 3.64
7a	7.81 \pm 2.5	20.68 \pm 3.7	115.73 \pm 3.28	97.35 \pm 8.21
7b	6.12 \pm 2.1	15.83 \pm 3.2	89.08 \pm 8.16	52.55 \pm 1.89
7c	46.87 \pm 5.3	65.71 \pm 4.1	95.81 \pm 4.82	98.40 \pm 16.44
8a	4.52 \pm 2.7	11.81 \pm 1.9	89.22 \pm 4.03	83.64 \pm 2.68
8b	5.71 \pm 1.7	12.75 \pm 3.8	91.12 \pm 2.04	42.97 \pm 2.47
8c	58.96 \pm 2.8	85.34 \pm 6.7	83.71 \pm 2.52	89.53 \pm 2.41
利巴韋林	10.14 \pm 1.98	32.53 \pm 2.3	71.37 \pm 1.31	26.78 \pm 1.59

【0078】 實驗例4：化合物6c、7c和8c之DENV-2的複製50%抑制濃度

(IC_{50})、細胞生長的50%的細胞毒性濃度(CC_{50})及選擇性指數(SI : CC_{50}/IC_{50}) :

【0079】 請參閱表3，化合物6c、7c及8c的抑制DENV-2複製之50%抑制濃度(IC_{50})、抑制未感染之Huh-7細胞生長的50%細胞毒性濃度(CC_{50})及選擇性指數(selectivity index, SI : CC_{50}/IC_{50})被測定並列於表3。結果指出，化合物6c、7c和8c(IC_{50} 分別為1.36、1.0及0.81 μ M)顯示約比利巴韋林(IC_{50} 為12.61 μ M)高10倍的抗DENV-2活性，且其分別具有大於147、183和247的SI值，較利巴韋林(SI為4.47)為高，具有良好的選擇性。

表 3 吡啶基喹啉化合物 6c、7c 及 8c 的抗病毒活性[IC_{50} (μ M)]^a

化合物	IC_{50} ^a	CC_{50} ^b	SI ^c
6c	1.36 ± 0.13	> 200	> 147.06
7c	1.09 ± 0.15	> 200	> 183.49
8c	0.81 ± 0.07	> 200	> 246.91
利巴韋林	12.61 ± 1.17	56.31 ± 2.32	4.47

【0080】 實驗例5：DENV-2感染：

【0081】 Huh-7細胞以 4×10^4 細胞/孔的密度接種於24孔盤16-20小時，然後以0.1 MOI之DENV-2 (16681病毒株)在37°C感染2小時。細胞用PBS洗滌一次，然後重新加至包含各種指示濃度的8c之DMEM加2%FBS培養液中。

【0082】 實驗例6：化合物8c降低DENV-2感染的Huh-7細胞中

DENV-2的複製：

【0083】 爲了確認在Huh-7-DV-Fluc細胞中螢光素酶活性劑量依賴性地減少係DENV-2複製減少的結果，分別使用特異性引子及抗DENV-2的NS2B蛋白的特異性抗體進行反轉錄酶-即時定量聚合酶連鎖反應(RT-qPCR)及西方墨點轉漬法，其中以細胞內生性參考基因甘油醛-3-磷酸脫氫酶(glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)做爲控制組(loading control)。

【0084】 在RT-qPCR中，以化合物8c處理三天後，根據製造商的指示，以總RNA小量製備純化套組(Total RNA Miniprep Purification Kit)(GMbiolab, Taiwan)萃取總RNA。DENV之NS5的mRNA表現量係以對應於DENV之NS基因的特定引子藉由定量即時PCR測定，正向引子：5-AAG GTG AGA AGC AAT GCA GC-3 (SEQ ID NO : 1);反向引子：5-CCA CTC AGG GAG TTC TCT CT-3 (SEQ ID NO : 2)。每一樣本的NS5複製數(copy number)以GAPDH標準化(normalize)，正向引子：5-GTC TTC ACC ACC ATG GAG AA-3 (SEQ ID NO : 3);反向引子：5-ATG GCA TGG ACT GTG GTC AT-3 (SEQ ID NO : 4)。每一樣本的CT值以ABI Step One即時聚合酶連鎖反應系統(ABI Step One Real-Time PCR-System)(ABI Warrington, UK)測定。

【0085】 在西方墨點轉漬法中，膜以抗NS2B兔子多株抗體(1 : 3000)(Genetex, Irvine, CA, USA)以及做爲控制組(loading control)的GAPDH(1 : 10000)(Genetex, Irvine, CA, USA)培養隔夜。

【0086】 請參閱第四圖及第五圖，反轉錄酶-即時定量聚合酶連鎖反應及西方墨點轉漬法的結果均顯示，經過三天的處理，化合物8c降低了

Huh-7-DV-Fluc細胞中登革熱病毒的複製。在DENV-2複製的抑制上，係以0.1%DMSO處理做為模擬對照控制組(mock control)。

【0087】 實驗例7：體內抗DENV-2活性分析：

【0088】 請參閱第六圖(a)、第六圖(b)及第六圖(c)，為了調查在體內化合物8c是否行使針對登革熱病毒感染的保護作用，六天大的ICR哺乳期小鼠被隨機分為3組(n= 5/組)：第1組：腦內注射 2.5×10^5 PFU以60°C加熱失活的DENV-2(iDENV)(作為模擬控制組)。第2組：腦內注射 2.5×10^5 PFU之DENV-2病毒+腹腔注射生理食鹽水(DENV)。第3組;腦內注射 2.5×10^5 PFU之DENV-2病毒+腹腔注射1、5、10及20毫克/公斤的化合物8c。小鼠在感染1、3、5天後(D.P.I)藉由腹腔注射給予生理食鹽水、1、5、10及20毫克/公斤的化合物8c。DENV-2注射後每天測定存活率、體重及臨床評分，共測量6天。疾病症狀評分如下：0無症狀；1輕微的體重減輕及零亂的毛髮；2活動減緩；3衰弱；4麻痺及導致死亡的嚴重疾病(mortally ill)；5死亡。結果以平均值±S.D表示。在組之間平均值的差異以變異數分析(ANOVA)及Student的t檢定(Student's t-test)分析。敗血性休克分析使用對數秩檢定(log-rank test)。統計顯著性被評估為 $p < 0.05$ [* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$]。

【0089】 請參閱第六圖(a)、第六圖(b)及第六圖(c)，與感染iDENV的控制組小鼠相比，沒有以化合物8c處理之感染DENV-2的小鼠在感染4至6天後(dpi)發展為導致死亡的嚴重疾病。相反地，相比於沒有以化合物8c處理的小鼠，各種濃度的化合物8c保護小鼠免於DENV-2感染之威脅生命的作用。在感染6天後(dpi)與感染iDENV的控制組小鼠相比，未接受化合物8c之DENV-2感染的小鼠顯示了嚴重的麻痺、厭食及衰弱。相反地，在感染6天

後(dpi)與感染iDENV的控制組小鼠相比，以化合物8c處理之感染DENV-2的小鼠僅顯示輕微的麻痺、厭食及衰弱。

【0090】 實施例

1. 一種吡唑基喹啉化合物，包含：一喹啉基，C6位置與一取代基 R_1 連接，且 R_1 為一鹵素原子；一吡唑基；一第一苯基；以及一第二苯基，其中：該喹啉基的C2位置與該吡唑基的C3或C5位置連接；當在第一情況下，該喹啉基的C2位置與該吡唑基的C3位置連接時，該吡唑基的C5位置與該第一苯基的C4位置連接；以及當在第二情況下，該喹啉基的C2位置與該吡唑基的C5位置連接時，該吡唑基的C3位置與該第一苯基的C4位置連接；以及該吡唑基的N1位置與該第二苯基的C4位置連接。

2. 如實施例1所述的吡唑基喹啉化合物，該第一苯基的C1位置與一取代基 R_2 連接，且 R_2 為氫原子、鹵素原子或烷氧基；該第二苯基的C1位置與一取代基 R_3 連接，且 R_3 為氫原子、鹵素原子、烷氧基或磺醯胺基(sulfonamide group)。

3. 如實施例1-2所述的吡唑基喹啉化合物，其中 R_1 為氟原子， R_2 為氫原子、氟原子或甲氧基，而 R_3 為氫原子、氟原子、甲氧基或磺醯胺基(sulfonamide group)。

4. 如實施例1-3所述的吡唑基喹啉化合物，其中該吡唑基喹啉化合物係選自由下列化合物所組成之群組：

6- 氟 -2-(1,5- 二 苯 基 -1 氫 - 吡 唑 -3- 基) 喹 啉
(6-Fluoro-2-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)quinoline)、

6- 氟 -2-[5-(4- 氟 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 唑 -3- 基] 喹 啉

(6-fluoro-2-[5-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-[5-(4- 甲 氧 苯 基)-1- 苯 基 -1 氮 - 吡 啶 -3- 基] 喹 啉

(6-Fluoro-2-[5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-(1,3- 二 苯 基 -1 氮 - 吡 啶 -5- 基)- 喹 啉

(6-Fluoro-2-(1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-quinoline) 、

6- 氟 -2-[3-(4- 氟 苯 基)-1- 苯 基 -1 氮 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉

(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-[3-(4- 甲 氧 苯 基)-1- 苯 基 -1 氮 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉

(6-Fluoro-2-[3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-[1-(4- 氟 苯 基)-3- 苯 基 -1 氮 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉

(6-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-[1,3- 雙 (4- 氟 苯 基)-1 氮 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉

(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-(1-(4- 氟 苯 基)-3-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氮 - 吡 啶 -5- 基) 喹 啉

(6-Fluoro-2-(1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)quinolin
e) 、

6- 氟 -2-[1-(4- 甲 氧 苯 基)-3- 苯 基 -1 氮 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉

(6-Fluoro-2-[1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-[3-(4- 氟 苯 基)-1-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氮 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉

(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinolin
e) 、

6- 氟 -2-[1,3- 雙 (4- 甲 氧 苯 基)-1 氮 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉

(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

4-[5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) 、

4-[3-(4- 氟 苯 基)-5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfo
namide) 、 以 及

4-[5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-3-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesul
fonamide) 。

5. 如實施例 1-4 所述的吡啶基喹啉化合物，其中該吡啶基喹啉化合物係選
自由下列化合物所組成之群組：

4-[5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) 、

4-[3-(4- 氟 苯 基)-5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfo
namide) 、 以 及

4-[5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-3-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesul
fonamide) 。

6. 一種吡啶基喹啉化合物，包含：一喹啉基，C6位置與一取代基R₁連接，
且R₁為一鹵素原子；一吡啶基；一第一苯基；以及一第二苯基，其中：
該喹啉基的C2位置與該吡啶基的一碳原子位置連接，該吡啶基的另一碳原
子位置與該第二苯基的C4位置連接，該吡啶基的N1位置與該第一苯基的C4
位置連接。

7. 一種製備一吡啶基喹啉化合物的方法，包含下列步驟：提供6-氟-2-甲基

喹啉、以二氧化硒氧化該6-氟-2-甲基喹啉，以形成6-氟-2-喹啉甲醛(6-fluoro-2-formylquinoline)；將該6-氟-2-喹啉甲醛與一苯乙酮類縮合，以形成一羰基產物；以及以一苯肼類處理該羰基產物，以形成該吡啶基喹啉化合物。

8. 如實施例7所述的方法，其中該苯乙酮類為苯乙酮、4-氟苯乙酮或4-甲氧基苯乙酮。

9. 如實施例7-8所述的方法，其中該苯肼類為苯肼、4-氟苯肼、4-甲氧基苯肼或4-磺酰胺基苯肼(4-hydrazinobenzenesulfonamide)。

10. 如實施例7-9所述的方法，其中該苯乙酮類為4-甲氧基苯乙酮，該羰基產物為(*E*)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮((*E*)-3-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one)，而該苯肼類為4-氟苯肼、4-甲氧基苯肼或4-磺酰胺基苯肼(4-hydrazinobenzenesulfonamide)。

11. 如實施例7-10所述的方法，其中該苯肼類為苯肼，且在以該苯肼處理該羰基產物後，進行2,3-二氯-5,6-二氰苯醌(DDQ)氧化。

12. 一種醫藥組成物，包含治療有效量的如實施例1-6中任一項所述的吡啶基喹啉化合物或其醫藥上可接受的鹽類、及其醫藥上可接受的載體。

【序列表】

<110> 高雄醫學大學 (Kaohsiung Medical University)

<120> 吡唑基喹啉化合物及其製備方法與醫藥組成物 (Pyrazolyquinoline Compounds and Preparation Methods and Pharmaceutical Compositions thereof)

<160> 4

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> 登革熱病毒 (Dengue virus)

<400> 1

aaggtagaaa gcaatgcagc 20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> 登革熱病毒 (Dengue virus)

<400> 2

ccactcagg agttctctct 20

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

gtctcacca ccatggagaa 20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

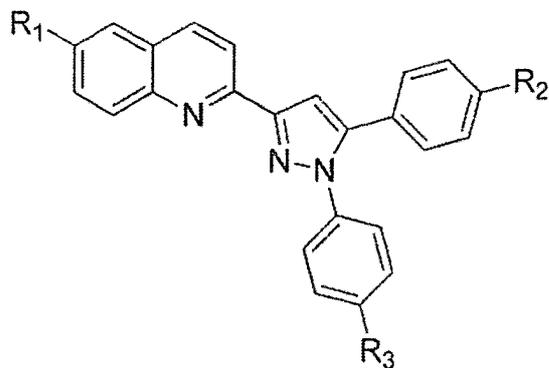
<213> Homo sapiens

<400> 1

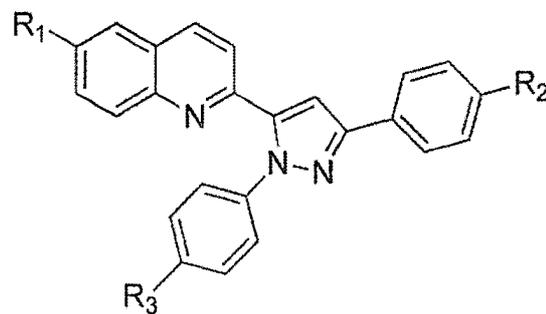
atggcatgga ctgtggtcat 20

申請專利範圍

1. 一種吡唑基喹啉化合物，具有如式Ia或式Ib所示的結構式：



Ia



Ib

該吡唑基喹啉化合物包含：

一喹啉基，C6位置與一取代基 R_1 連接，且 R_1 為一鹵素原子；

一吡唑基；

一第一苯基；以及

一第二苯基，其中：

該喹啉基的C2位置與該吡唑基的C3或C5位置連接，該第一苯基的C1位置與

一取代基 R_2 連接，該第二苯基的C1位置與一取代基 R_3 連接，且：

當在第一情況下，該喹啉基的C2位置與該吡唑基的C3位置連接時，該吡唑基的C5位置與該第一苯基的C4位置連接，該吡唑基的N1位置與該第二苯基的C4位置連接；以及

當在第二情況下，該喹啉基的C2位置與該吡唑基的C5位置連接時，該吡唑基的C3位置與該第一苯基的C4位置連接，該吡唑基的N1位置與該第二苯基的C4位置連接，

其中 R_2 為氫原子、鹵素原子或烷氧基，且 R_3 為氫原子、鹵素原子、烷

氧基或磺醯胺基(sulfonamide group)。

2. 如申請專利範圍第1項所述的吡啶基喹啉化合物，其中 R_1 為氟原子， R_2 為氫原子、氟原子或甲氧基，而 R_3 為氫原子、氟原子、甲氧基或磺醯胺基(sulfonamide group)。

3. 如申請專利範圍第1項所述的吡啶基喹啉化合物，其中該吡啶基喹啉化合物係選自由下列化合物所組成之群組：

6- 氟 -2-(1,5- 二 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -3- 基) 喹 啉
(6-Fluoro-2-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)quinoline)、

6- 氟 -2-[5-(4- 氟 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -3- 基] 喹 啉
(6-fluoro-2-[5-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-[5-(4- 甲 氧 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -3- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-(1,3- 二 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基)- 喹 啉
(6-Fluoro-2-(1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)-quinoline)、

6- 氟 -2-[3-(4- 氟 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-[3-(4- 甲 氧 苯 基)-1- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-[1-(4- 氟 苯 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-[1,3- 雙 (4- 氟 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

6- 氟 -2-(1-(4- 氟 苯 基)-3-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基) 喹 啉
(6-Fluoro-2-(1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)quinolin
e) 、

6- 氟 -2-[1-(4- 甲 氧 苯 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

6- 氟 -2-[3-(4- 氟 苯 基)-1-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinolin
e) 、

6- 氟 -2-[1,3- 雙 (4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -5- 基] 喹 啉
(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]quinoline) 、

4-[5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) 、

4-[3-(4- 氟 苯 基)-5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfo
namide) 、 以及

4-[5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-3-(4- 甲 氧 苯 基)-1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesul
fonamide) 。

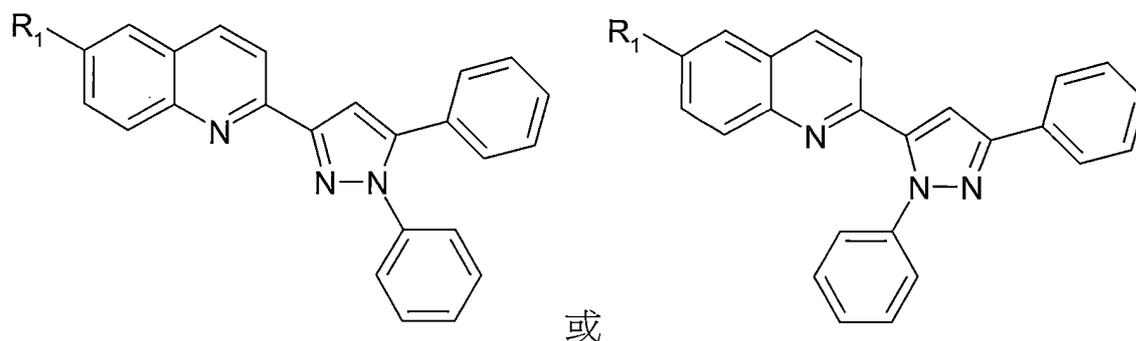
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的吡啶基喹啉化合物，其中該吡啶基喹啉化
合物係選自由下列化合物所組成之群組：

4-[5-(6- 氟 喹 啉 -2- 基)-3- 苯 基 -1 氫 - 吡 啶 -1- 基] 苯 磺 醯 胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) 、

4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氫-吡唑-1-基]苯磺醯胺
(4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfo
namide)、以及

4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氫-吡唑-1-基]苯磺醯胺
(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesul
fonamide)。

5. 一種吡唑基喹啉化合物，具有如下所示的結構式：



該吡唑基喹啉化合物包含：

一喹啉基，C6位置與一取代基R₁連接，且R₁為一鹵素原子；

一吡唑基；

一第一苯基；以及

一第二苯基，其中：

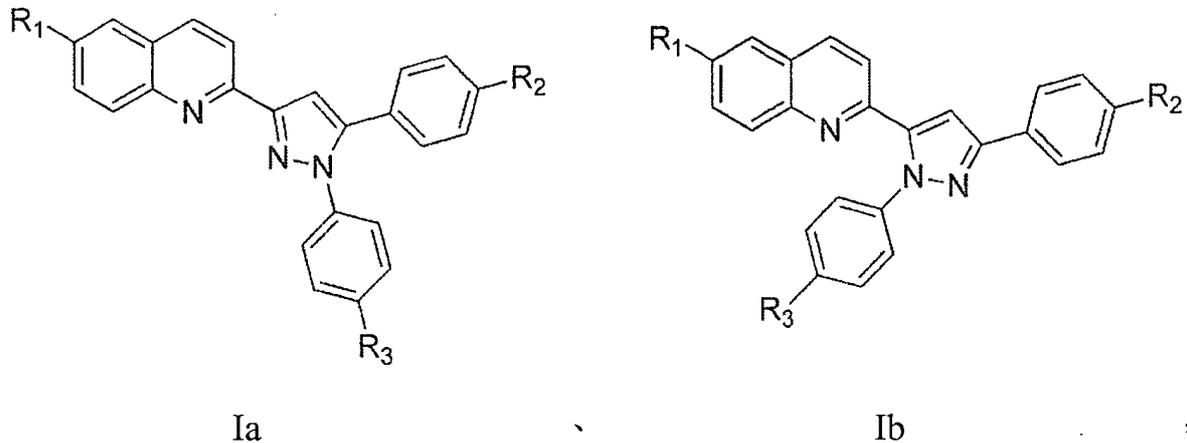
該喹啉基的C2位置與該吡唑基的一碳原子位置連接，該吡唑基的另一碳原子位置與該第二苯基的C4位置連接，該吡唑基的N1位置或N2位置與該第一苯基的C4位置連接。

6. 一種製備一吡唑基喹啉化合物的方法，包含下列步驟：

提供6-氟-2-甲基喹啉；

以二氧化硒氧化該6-氟-2-甲基喹啉，以形成6-氟-2-喹啉甲醛
(6-fluoro-2-formylquinoline)；

將該6-氟-2-喹啉甲醛與一苯乙酮類縮合，以形成一羰基產物；以及
以一苯肼類處理該羰基產物，以形成該吡唑基喹啉化合物，
其中該吡唑基喹啉化合物具有，具有如式Ia或式Ib所示的結構式：



其中R₁為一鹵素原子，R₂為氫原子、鹵素原子或烷氧基，且R₃為氫原子、鹵素原子、烷氧基或磺醯胺基(sulfonamide group)。

7. 如申請專利範圍第6項所述的方法，其中該苯乙酮類為苯乙酮、4-氟苯乙酮或4-甲氧基苯乙酮。

8. 如申請專利範圍第6項所述的方法，其中該苯肼類為苯肼、4-氟苯肼、4-甲氧基苯肼或4-磺醯胺基苯肼(4-hydrazinobenzenesulfonamide)。

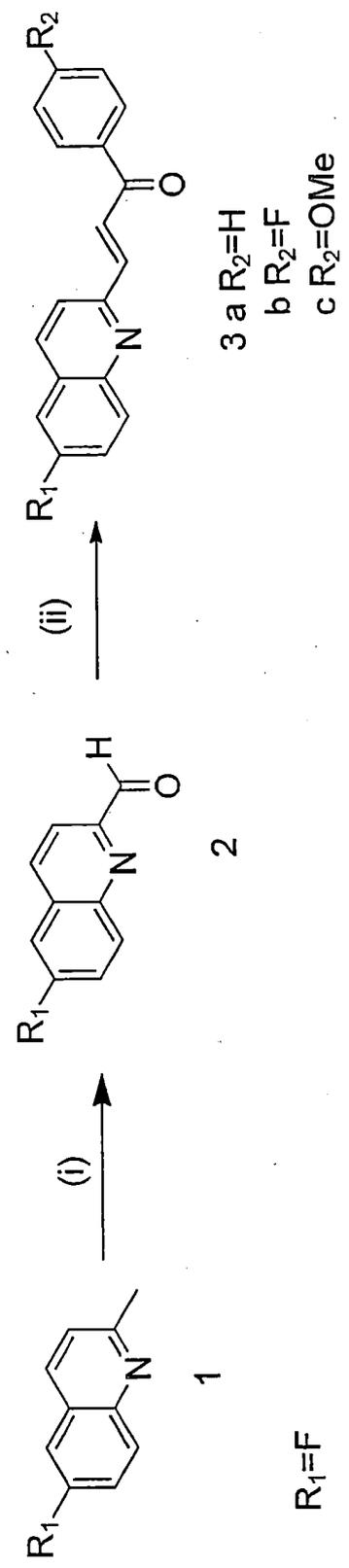
9. 如申請專利範圍第6項所述的方法，其中該苯乙酮類為4-甲氧基苯乙酮，該羰基產物為(*E*)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮((*E*)-3-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one)，而該苯肼類為4-氟苯肼、4-甲氧基苯肼或4-磺醯胺基苯肼(4-hydrazinobenzenesulfonamide)。

10. 如申請專利範圍第6項所述的方法，其中該苯肼類為苯肼，且在以該苯肼處理該羰基產物後，進行2,3-二氯-5,6-二氫苯醌(DDQ)氧化。

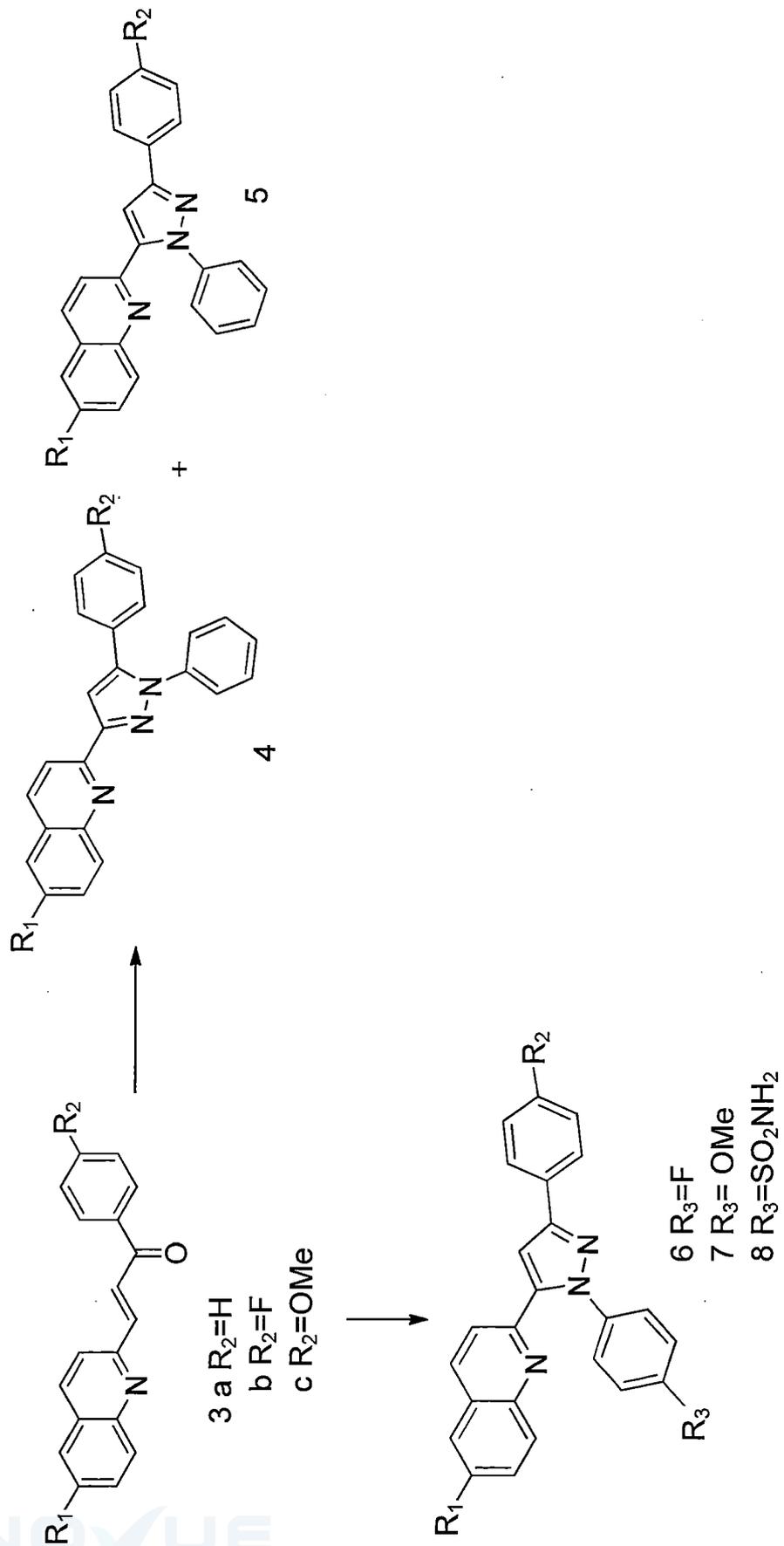
11. 一種醫藥組成物，包含治療有效量的如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項所述的吡唑基喹啉化合物或其醫藥上可接受的鹽類、及其醫藥上可接受的載體。

公告本

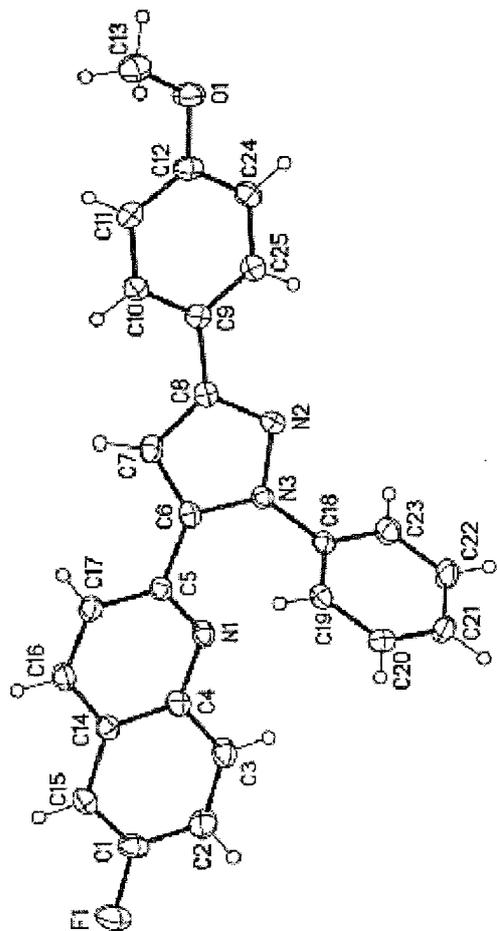
圖式



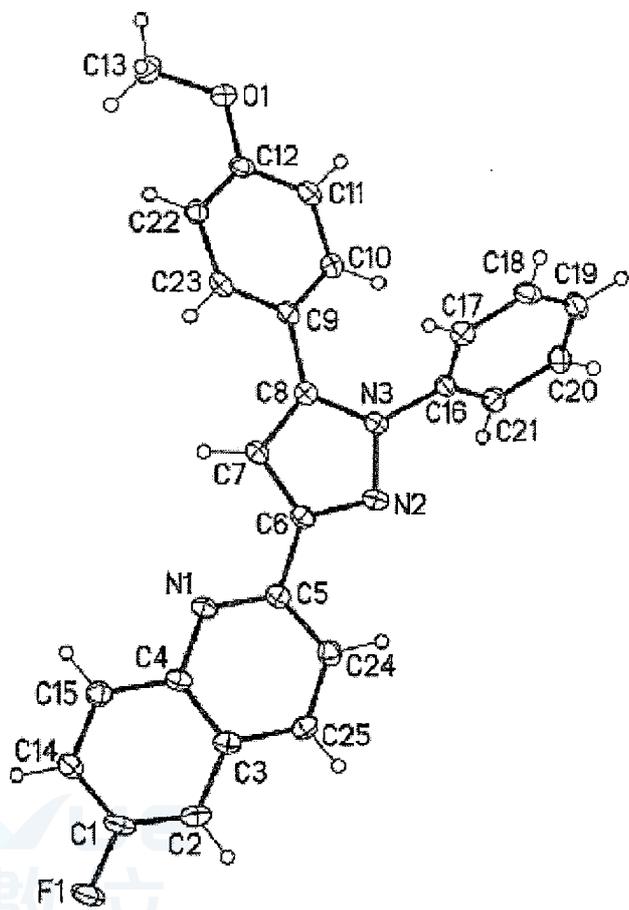
第一圖

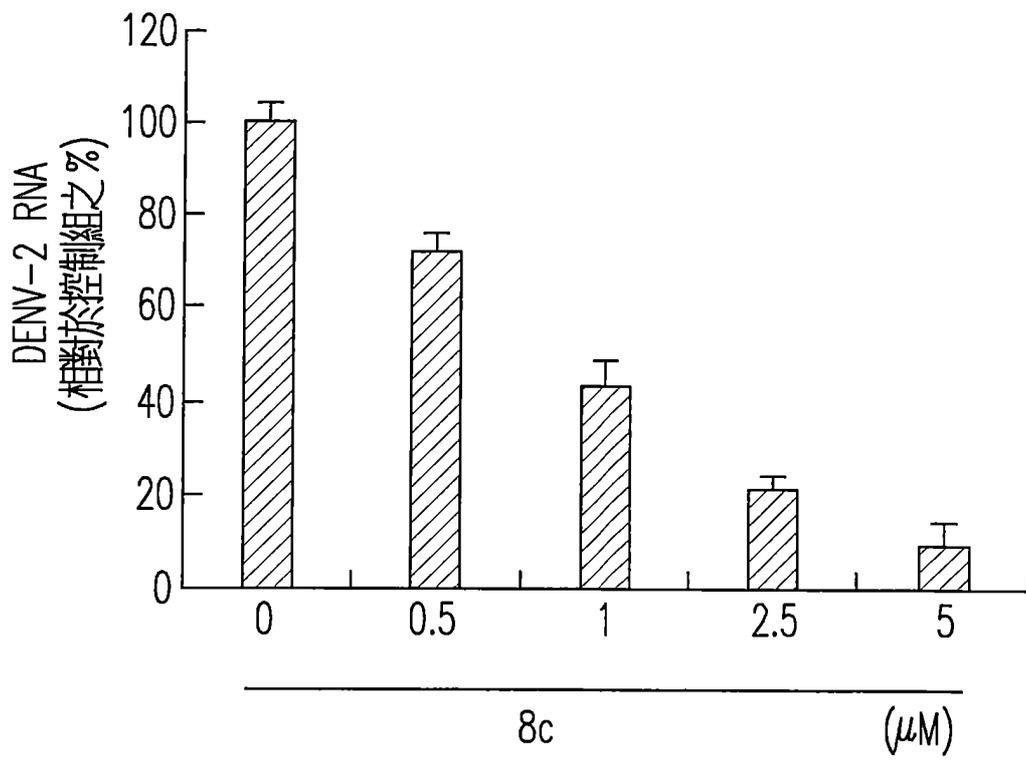


第二圖

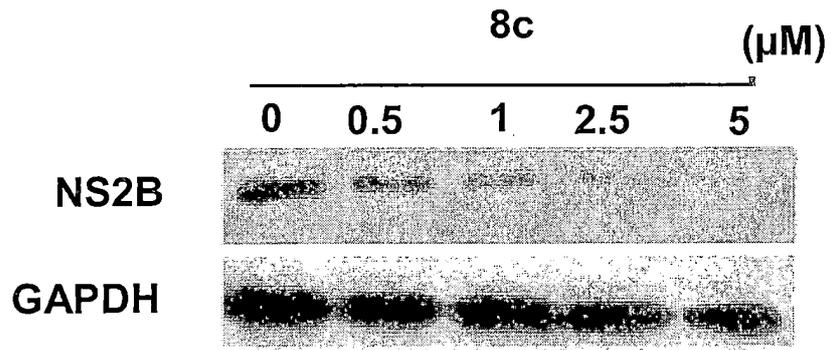


第三圖

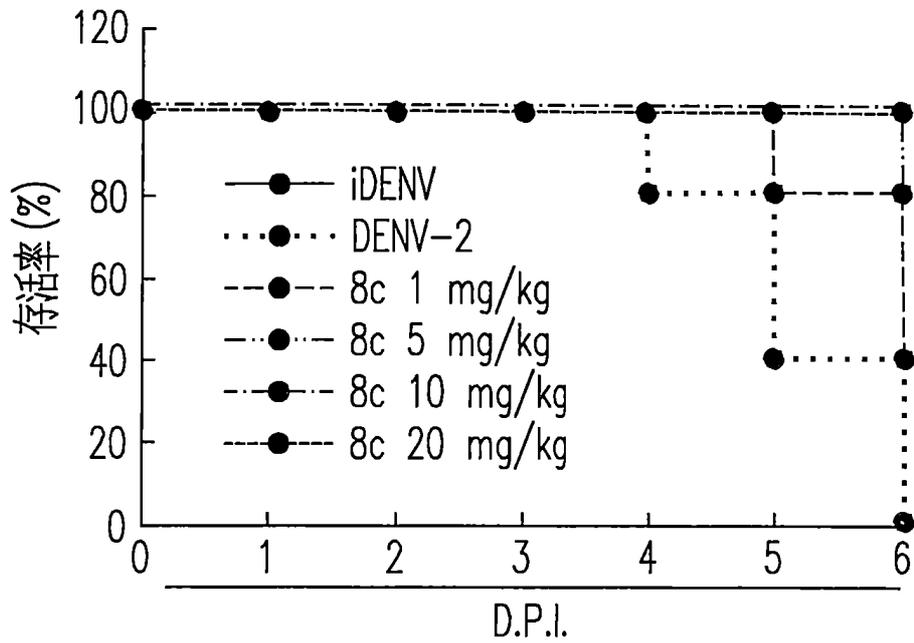




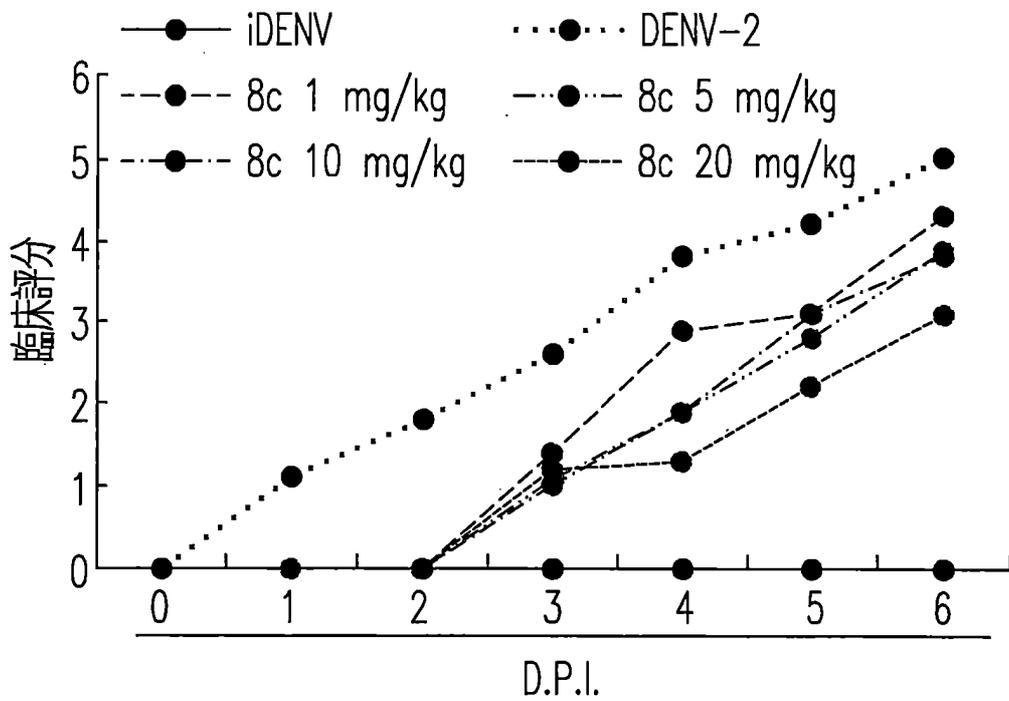
第四圖



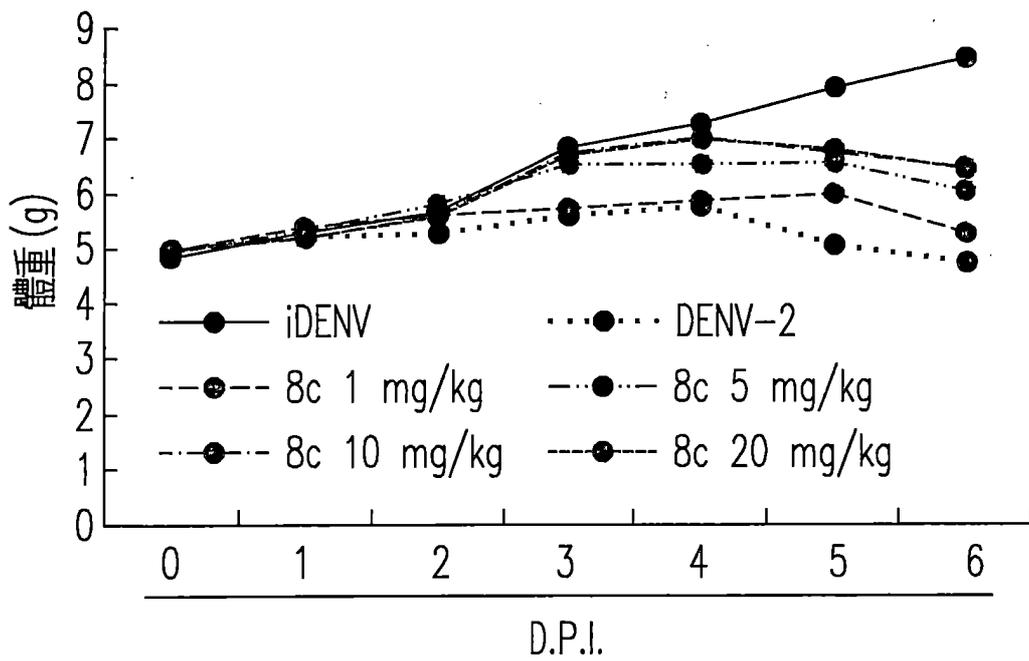
第五圖



第六圖(a)



第六圖(b)



第六圖(c)