



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109689627 B

(45) 授权公告日 2022.10.11

(21) 申请号 201680088415.6

曾敬凯

(22) 申请日 2016.08.26

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109689627 A

专利代理师 谭玮

(43) 申请公布日 2019.04.26

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.02.13

C07D 215/18 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2016/096817 2016.08.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/035834 ZH 2018.03.01

(56) 对比文件

CN 105377253 A, 2016.03.02

CN 102731394 A, 2012.10.17

CN 102056483 A, 2011.05.11

CN 103497192 A, 2014.01.08

(73) 专利权人 高雄医学大学
地址 中国台湾高雄市三民区十全一路100
号

审查员 府莹

(72) 发明人 李景钦 曾志华 陈义龙 曾诚齐

权利要求书2页 说明书19页
序列表1页 附图6页

(54) 发明名称

吡唑基喹啉化合物及其制备方法与医药组
成物

(57) 摘要

一种吡唑基喹啉化合物,包含一喹啉基,C6
位置与一取代基 R_1 连接,且 R_1 为一卤素原子;一
吡唑基;一第一苯基;以及一第二苯基;其中,该
喹啉基的C2位置与该吡唑基的C3或C5位置连接;
当在第一情况下,该喹啉基的C2位置与该吡唑基
的C3位置连接时,该吡唑基的C5位置与该第一苯
基的C4位置连接;以及当在第二情况下,该喹啉
基的C2位置与该吡唑基的C5位置连接时,该吡唑
基的C3位置与该第一苯基的C4位置连接;以及该
吡唑基的N1位置与该第二苯基的C4位置连接。

- 4- [5- (6- 氟喹啉-2-基) -3- 苯基-1氢-吡啶-1-基] 苯磺酰胺、
- 4- [3- (4- 氟苯基) -5- (6- 氟喹啉-2-基) -1氢-吡啶-1-基] 苯磺酰胺、以及
- 4- [5- (6- 氟喹啉-2-基) -3- (4- 甲氧苯基) -1氢-吡啶-1-基] 苯磺酰胺。
4. 如权利要求1所述的吡啶基喹啉化合物, 其中该吡啶基喹啉化合物选自由下列化合物所组成的群组:
 - 4- [5- (6- 氟喹啉-2-基) -3- 苯基-1氢-吡啶-1-基] 苯磺酰胺、
 - 4- [3- (4- 氟苯基) -5- (6- 氟喹啉-2-基) -1氢-吡啶-1-基] 苯磺酰胺、以及
 - 4- [5- (6- 氟喹啉-2-基) -3- (4- 甲氧苯基) -1氢-吡啶-1-基] 苯磺酰胺。
5. 一种制备如权利要求1或4所述的吡啶基喹啉化合物的方法, 包含下列步骤:
 - 提供6- 氟-2- 甲基喹啉、
 - 以二氧化硒氧化该6- 氟-2- 甲基喹啉, 以形成6- 氟-2- 喹啉甲醛; 将该6- 氟-2- 喹啉甲醛与一苯乙酮类缩合, 以形成一羰基产物; 以及
 - 以一苯胼类处理该羰基产物, 以形成该吡啶基喹啉化合物。
6. 如权利要求5所述的方法, 其中该苯乙酮类为苯乙酮、4- 氟苯乙酮或4- 甲氧基苯乙酮。
7. 如权利要求5所述的方法, 其中该苯胼类为苯胼、4- 氟苯胼、4- 甲氧基苯胼或4- 磺酰胺基苯胼。
8. 如权利要求5所述的方法, 其中该苯乙酮类为4- 甲氧基苯乙酮, 该羰基产物为(E) -3-(6- 氟喹啉-2-基) -1- (4- 甲氧苯基) 丙-2- 烯-1- 酮, 而该苯胼类为4- 氟苯胼、4- 甲氧基苯胼或4- 磺酰胺基苯胼。
9. 如权利要求5所述的方法, 其中该苯胼类为苯胼, 且在以该苯胼处理该羰基产物后, 进行2,3- 二氯-5,6- 二氰苯醌(DDQ) 氧化。
10. 一种医药组成物, 包含治疗有效量的如权利要求1至4中任一项所述的吡啶基喹啉化合物或其医药上可接受的盐类、及其医药上可接受的载体。

吡啶基喹啉化合物及其制备方法与医药组成物

【技术领域】

[0001] 本发明系关于一种吡啶基喹啉化合物及其制备方法与医药组成物,尤指一种抗登革热病毒之吡啶基喹啉化合物及其制备方法与医药组成物。

【先前技术】

[0003] 登革热病毒(dengue virus,DENV)属于黄病毒科(family Flaviviridae),和西尼罗河病毒(West Nile virus,WNV)、黄热病病毒(Yellow Fever virus,YFV)以及C型肝炎病毒(Hepatitis C virus,HCV)密切相关。登革热病毒是由埃及斑蚊(Aedes aegypti)或白线斑蚊(Aedes albopictus)传播,感染登革热病毒会导致登革热(dengue fever)、出血性登革热(dengue hemorrhagic fever,DHF)和登革热休克症候群(dengue shock syndrome,DSS)。

[0004] 在全球,每年约有五千万到一亿的人受到登革热病毒感染,约五十万人罹患出血性登革热,约造成二万人死亡。目前,登革热在世界上各地一百一十二个国家或地区流行,多分布在亚洲热带及亚热带地区、拉丁美洲和加勒比海地区,约二十五亿人口有被感染的危险。中国台湾位于亚热带地区,每年皆有许多的登革热感染病例,登革热疫情在中国台湾已成为严重的公共卫生问题。

[0005] 然而,目前医药市场上针对感染登革热病毒所导致的疾病之治疗并无有效的药物,患者多只能接受症状疗法或支持性治疗,因此,开发安全有效的治疗登革热病毒所导致的疾病之药物为当务之急。

【发明内容】

[0006] 本发明之第一面向系提供一种吡啶基喹啉化合物,包含:一喹啉基,C6位置与一取代基 R_1 连接,且 R_1 为一卤素原子;一吡啶基;一第一苯基;以及一第二苯基,其中:该喹啉基的C2位置与该吡啶基的C3或C5位置连接;当在第一情况下,该喹啉基的C2位置与该吡啶基的C3位置连接时,该吡啶基的C5位置与该第一苯基的C4位置连接;以及当在第二情况下,该喹啉基的C2位置与该吡啶基的C5位置连接时,该吡啶基的C3位置与该第一苯基的C4位置连接;以及该吡啶基的N1位置与该第二苯基的C4位置连接。

[0007] 本发明之第二面向系提供一种吡啶基喹啉化合物,包含:一喹啉基,C6位置与一取代基 R_1 连接,且 R_1 为一卤素原子;一吡啶基;一第一苯基;以及一第二苯基,其中:该喹啉基的C2位置与该吡啶基的一碳原子位置连接,该吡啶基的另一碳原子位置与该第二苯基的C4位置连接,该吡啶基的N1位置与该第一苯基的C4位置连接。

[0008] 本发明之第三面向系提供一种制备一吡啶基喹啉化合物的方法,包含下列步骤:提供6-氟-2-甲基喹啉;以二氧化硒氧化该6-氟-2-甲基喹啉,以形成6-氟-2-喹啉甲醛(6-fluoro-2-formylquinoline);将该6-氟-2-喹啉甲醛与一苯乙酮类缩合,以形成一羰基产物;以及以一苯胍类处理该羰基产物,以形成该吡啶基喹啉化合物。

[0009] 本发明之第四面向系提供一种医药组成物,包含治疗有效量的如前所述之吡啶基喹啉化合物或其医药上可接受的盐类、及其医药上可接受的载体。

[0010] 【图式简单说明】

[0011] 图1 显示本发明之合成例1:制备喹啉基查耳酮化合物3a-c。

[0012] 图2 显示本发明之合成例2:制备吡唑基喹啉化合物4a-5c及合成例3:制备吡唑基喹啉化合物6a-8c。

[0013] 图3 显示本发明之实验例1:6-氟-2-[5-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氢-吡唑-3-基]喹啉(化合物4c)及6-氟-2-[3-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氢-吡唑-5-基]喹啉(化合物5c)之结构测定。

[0014] 图4 显示本发明之实验例6的反转录酶-实时定量聚合酶连锁反应(RT-qPCR)。

[0015] 图5 显示本发明之实验例6的西方墨点转渍法。

[0016] 图6(a)、图6(b)及图6(c)显示本发明之实验例7:体内抗DENV-2活性分析。

[0017] 【实施方式】

[0018] 有关本发明之技术内容、特点及功效,藉由以下较佳实施例的详细说明将可清楚的呈现。

[0019] 本发明第一实施例系提供一种吡唑基喹啉化合物,包含:一喹啉基,C6位置与一取代基 R_1 连接,且 R_1 为一卤素原子,该卤素原子可为氟原子、氯原子、溴原子、碘原子,但不限于此;一吡唑基;一第一苯基;以及一第二苯基,其中:该喹啉基的C2位置与该吡唑基的C3或C5位置连接;当在第一情况下,该喹啉基的C2位置与该吡唑基的C3位置连接时,该吡唑基的C5位置与该第一苯基的C4位置连接;以及当在第二情况下,该喹啉基的C2位置与该吡唑基的C5位置连接时,该吡唑基的C3位置与该第一苯基的C4位置连接;以及该吡唑基的N1位置与该第二苯基的C4位置连接。

[0020] 本实施例之吡唑基喹啉化合物,该第一苯基的C1位置可与一取代基 R_2 连接,且 R_2 可为氢原子、卤素原子或烷氧基,其中该卤素原子可为氟原子、氯原子、溴原子、碘原子,但不限于此,该烷氧基可为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基,但不限于此;该第二苯基的C1位置可与一取代基 R_3 连接,且 R_3 可为氢原子、卤素原子、烷氧基或磺酰胺基(sulfonamide group),其中该卤素原子可为氟原子、氯原子、溴原子、碘原子,但不限于此,该烷氧基可为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基,但不限于此。

[0021] 本实施例之吡唑基喹啉化合物可选自由下列化合物所组成之群组:

[0022] 6-氟-2-(1,5-二苯基-1-氢-吡唑-3-基)喹啉(6-Fluoro-2-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)quinoline)、

[0023] 6-氟-2-[5-(4-氟苯基)-1-苯基-1-氢-吡唑-3-基]喹啉(6-fluoro-2-[5-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

[0024] 6-氟-2-[5-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氢-吡唑-3-基]喹啉(6-Fluoro-2-[5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

[0025] 6-氟-2-(1,3-二苯基-1-氢-吡唑-5-基)-喹啉(6-Fluoro-2-(1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)-quinoline)、

[0026] 6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-苯基-1-氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0027] 6-氟-2-[3-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0028] 6-氟-2-[1-(4-氟苯基)-3-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉 (6-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0029] 6-氟-2-[1,3-双(4-氟苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉 (6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0030] 6-氟-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基)喹啉 (6-Fluoro-2-(1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl) quinoline)、

[0031] 6-氟-2-[1-(4-甲氧苯基)-3-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉 (6-Fluoro-2-[1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0032] 6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉 (6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl] quinoline)、

[0033] 6-氟-2-[1,3-双(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉 (6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0034] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-苯基-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfon amide)、

[0035] 4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benz enesulfonamide)、
以及

[0036] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H- pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide)。

[0037] 本实施例之吡唑基喹啉化合物更佳可选自由下列化合物所组成之群组：

[0038] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-苯基-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfon amide)、

[0039] 4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benz enesulfonamide)、
以及

[0040] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]be nzenesulfonamide)。

[0041] 本实施例之吡唑基喹啉化合物最佳为4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]be nzenesulfonamide)。

[0042] 本发明第二实施例系提供一种吡唑基喹啉化合物,包含:一喹啉基,C6位置与一取代基R₁连接,且R₁为一卤素原子,该卤素原子可为氟原子;一吡唑基;一第一苯基;以及一第二苯基,其中:该喹啉基的C2位置与该吡唑基的一碳原子位置连接,该吡唑基的另一碳原子位置与该第二苯基的C4位置连接,该吡唑基的N1位置与该第一苯基的C4位置连接。

[0043] 本实施例之吡唑基喹啉化合物,该第一苯基的C1位置可与一取代基R₂连接,且R₂可为氢原子、卤素原子或烷氧基,其中该卤素原子可为氟原子、氯原子、溴原子、碘原子,但不限于此,该烷氧基可为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基,但不限于此;该第二苯基的C1 位置

可与一取代基 R_3 连接,且 R_3 可为氢原子、卤素原子、烷氧基或磺酰胺基(sulfonamide group),其中该卤素原子可为氟原子、氯原子、溴原子、碘原子,但不限于此,该烷氧基可为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基,但不限于此。

[0044] 本实施例之吡唑基喹啉化合物可选自由下列化合物所组成之群组:

[0045] 6-氟-2-(1,5-二苯基-1氢-吡唑-3-基)喹啉(6-Fluoro-2-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)quinoline)、

[0046] 6-氟-2-[5-(4-氟苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-3-基]喹啉(6-fluoro-2-[5-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

[0047] 6-氟-2-[5-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-3-基]喹啉(6-Fluoro-2-[5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

[0048] 6-氟-2-(1,3-二苯基-1氢-吡唑-5-基)-喹啉(6-Fluoro-2-(1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)-quinoline)、

[0049] 6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0050] 6-氟-2-[3-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0051] 6-氟-2-[1-(4-氟苯基)-3-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0052] 6-氟-2-[1,3-双(4-氟苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0053] 6-氟-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基)喹啉(6-Fluoro-2-(1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl)quinoline)、

[0054] 6-氟-2-[1-(4-甲氧苯基)-3-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0055] 6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0056] 6-氟-2-[1,3-双(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0057] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-苯基-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)、

[0058] 4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺(4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)、
以及

[0059] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)。

[0060] 本实施例之吡唑基喹啉化合物更佳可选自由下列化合物所组成之群组:

[0061] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-苯基-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺(4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)、

[0062] 4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)、以及

[0063] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)。

[0064] 本实施例之吡唑基喹啉化合物最佳为4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)。

[0065] 本发明第三实施例系提供一种制备一吡唑基喹啉化合物的方法,包含下列步骤:提供6-氟-2-甲基喹啉、以二氧化硒氧化该6-氟-2-甲基喹啉,以形成6-氟-2-喹啉甲醛 (6-fluoro-2-formylquinoline);将该6-氟-2-喹啉甲醛与一苯乙酮类缩合,以形成一羰基产物;以及以一苯胍类处理该羰基产物,以形成该吡唑基喹啉化合物。

[0066] 本实施例之方法,其中该苯乙酮类可为苯乙酮、4-氟苯乙酮或4-甲氧基苯乙酮,但不限于此。

[0067] 本实施例之方法,其中该苯胍类可为苯胍、4-氟苯胍、4-甲氧基苯胍或4-磺酰胺基苯胍 (4-hydrazinobenzenesulfonamide),但不限于此。

[0068] 本实施例之方法,其中该苯乙酮类可为4-甲氧基苯乙酮,该羰基产物为(E)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-(4-甲氧苯基)丙-2-烯-1-酮 ((E)-3-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one),而该苯胍类为4-氟苯胍、4-甲氧基苯胍或4-磺酰胺基苯胍 (4-hydrazinobenzenesulfonamide),但不限于此。

[0069] 本实施例之方法,在该苯胍类为苯胍时,可在以该苯胍处理该羰基产物后,进行2,3-二氯-5,6-二氰苯醌(DDQ)氧化。

[0070] 本发明第四实施例系提供一种医药组成物,包含治疗有效量的如本发明第一实施例或第二实施例所述的吡唑基喹啉化合物或其医药上可接受的盐类、及其医药上可接受的载体。

[0071] 合成例1:制备喹啉基查耳酮化合物3a-c:

[0072] 请参阅第一图,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),方法为将化合物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1,4-二恶烷 (1,4-dioxane) (50毫升)中以 100°C 加热2小时(以薄层层析(thin layer chromatography, TLC)监测)。冷却后,以5%碳酸氢钠(NaHCO_3)水溶液(80毫升)处理,以二氯甲烷(CH_2Cl_2) (50毫升 \times 3)萃取,收集有机层,以硫酸镁(MgSO_4)干燥并蒸发。将粗产物以酒精结晶,得到化合物2 (0.43克, 81%),其为白色固体。将化合物2与苯乙酮 (acetophenone) 缩合,以排他地得到反式共轭羰基产物(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),方法为将化合物2 (0.36克, 2.0毫莫耳)及苯乙酮 (2.0毫莫耳) 在 0°C 下搅拌15分钟,加入氢氧化钾(KOH)水溶液(6当量),并在室温下搅拌12小时(以TLC监测)。反应完成后,将得到的混合物中加入1M的盐酸(HCl)直到pH等于3,并用乙酸乙酯(ethyl acetate) (50 毫升 \times 3)

萃取。收集有机层,以硫酸镁干燥及真空浓缩。将粗产物纯化,并以酒精结晶,以得到喹啉基查耳酮化合物3a。相应地,化合物2在相同的反应条件下分别与4-氟苯乙酮及4-甲氧基苯乙酮分别形成(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)。

[0073] 分析例1:(E)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-苯丙-2-烯-1-酮(化合物3a):

[0074] 产率:50%的黄色固体。熔点: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(400MHz,CDCl₃):7.45(dd,1H,J=8.4,2.8Hz,Ar-H),7.51-7.56(m,3H,Ar-H),7.60-7.64(m,1H,Ar-H),7.68(d,1H,J=8.4Hz),7.93(d,1H,J=15.6Hz),8.10-8.17(m,5H,Ar-H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃):110.61(d,J=22.0Hz),120.50(d,J=25.8Hz),122.20,127.02,128.71(2C),128.77(2C),128.83(d,J=9.7Hz),132.43(d,J=9.1 Hz),133.12,136.14(d,J=5.3Hz),137.78,143.18,145.50,152.87(d,J=3.0Hz),160.95(d,J=248.7Hz),190.58。ESIMS[M+H]⁺:278。C₁₈H₁₂FNO•0.5H₂O的分析计算值:C 75.51,H 4.58,N 4.89;实测值:C 75.50,H 4.38,N 4.65。

[0075] 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)

[0076] 产率:69%的黄色固体。熔点: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(400MHz,CDCl₃):7.18-7.24(m,2H,Ar-H),7.45(dd,1H,J=8.4,2.8Hz,Ar-H),7.54(ddd,1H,J=9.2,8.4,2.8Hz,Ar-H),7.67(d,1H,J=8.4Hz,Ar-H),7.93(d,1H,J=15.6Hz,CH=),8.12-8.18(m,5H,Ar-H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃):110.66(d,J=21.9Hz),115.86(2C,d,J=21.3Hz),120.58(d,J=25.7Hz),122.37,126.49,128.91(d,J=9.8Hz),131.41(2C,d,J=9.8Hz),132.42(d,J=9.1Hz),134.12(d,J=2.8Hz),136.20(d,J=6.1Hz),143.28,145.49,152.66(d,J=3.1Hz),160.97(d,J=248.6Hz),165.82(d,J=253.1Hz),188.84。ESIMS[M+H]⁺:296。C₁₈H₁₁F₂NO•0.4H₂O的分析计算值:C 71.47,H 3.93,N 4.63;实测值:C 71.57,H 3.96,N 4.65。

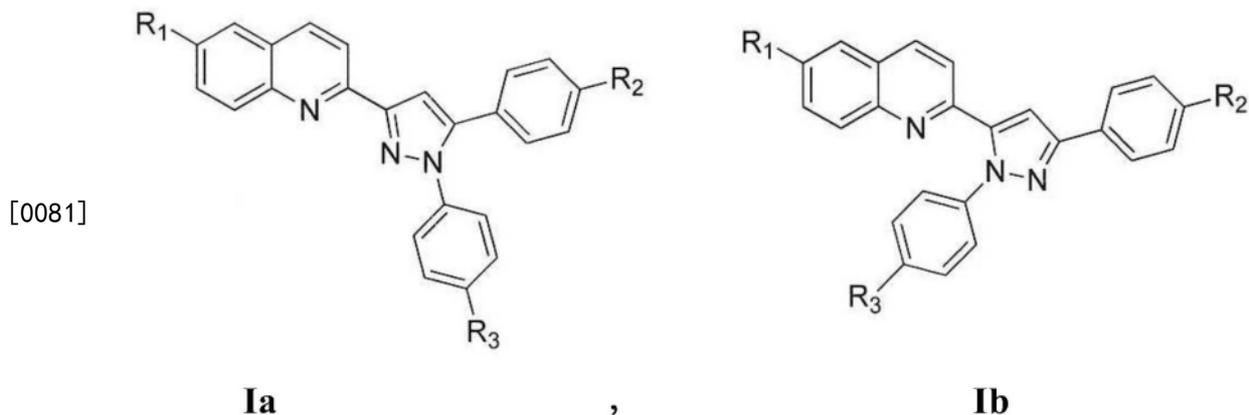
[0077] 分析例3:(E)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(化合物3c):

[0078] 产率:79%的黄色固体。熔点: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(400MHz,CDCl₃):3.91(s,3H,OCH₃),7.01(d,2H,J=8.8Hz,Ar-H),7.44(dd,1H,J=8.8,2.8Hz,Ar-H),7.52(ddd,1H,J=9.2,8.4,2.8 Hz,Ar-H),7.67(d,1H,J=8.4Hz,Ar-H),7.92(d,1H,J=15.6 Hz,CH=),8.12-8.19(m,5H,Ar-H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃):55.51,110.62(d,J=21.9Hz),113.92(2C),120.43(d,J=25.7Hz),122.29,126.92,128.80(d,J=9.8Hz),130.76,131.14(2C),132.37(d,J=9.1Hz),136.09(d,J=5.3Hz),142.30,145.48,153.05(d,J=3.0Hz),160.87(d,J=248.7Hz),163.70,188.66。ESIMS[M+H]⁺:308。C₁₉H₁₄FNO₂•0.5H₂O的分析计算值:C 72.14,H 4.78,N 4.43;实测值:C 72.15,H 4.51,N 4.18。

[0079] 合成例2:藉由环化缩合(cyclocondensation)喹啉基查耳酮化合物 3a-c及苯胼制备吡啶基喹啉化合物4a-5c:

[0080] 请参阅第二图,以苯胼处理(E)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-苯丙-2-烯-1-酮(化合物3a),接着进行2,3-二氯-5,6-二氰苯醌(2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone,DDQ)

氧化,得到产率21%的6-氟-2-(1,5-二苯基-1氢-吡唑-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氢-吡唑-5-基)-喹啉(6-Fluoro-2-(1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)-quinoline) (化合物5a)。方法为加苯肼(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),将所得溶液回流直至反应完成,并以TLC监测(约18 小时)。在真空中蒸发溶剂,然后加入1,4-二恶烷中的DDQ(10毫升),将反应混合物回流12小时(以TLC监测),接着在真空下浓缩,残余物以二氯甲烷(50毫升×3)萃取。收集有机层,经硫酸镁干燥及真空浓缩,粗产物在硅胶上藉由急速层析法(flash chromatography)纯化,用二氯甲烷/甲醇(20:1)作为冲提液,并以甲醇再结晶以得到吡唑基喹啉化合物4a及5a。相应地,在相同的反应条件下从(E)-1-(4-氟苯基)-3-(6-氟喹啉-2-基)丙-2-烯-1-酮(化合物3b)与苯肼得到6-氟-2-[5-(4-氟苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-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氢-吡唑-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,并从(E)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-(4-甲氧苯基)丙-2-烯-1-酮(化合物3c)与苯肼得到化合物6-氟-2-[5-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-3-基]喹啉(6-Fluoro-2-[5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline) (化合物4c)及6-氟-2-[3-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-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。



[0082] 分析例4:6-氟-2-(1,5-二苯基-1氢-吡唑-3-基)喹啉(化合物4a):

[0083] 化合物4a以21% (0.16g)的产率获得,为黄色固体。熔点:153.4-154.4℃。UVλ_{max} nm(logε):甲醇中331(4.10),260(4.78),218(4.78)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):7.33-7.51(m,13H,Ar-H),8.14-8.17(m,2H,Ar-H),8.30(d,1H,J=8.8Hz,Ar-H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃):106.83,110.68(d,J=21.2Hz),119.55(d,J=25.0Hz),119.56,125.41(2C),127.75,128.34(d,J=10.6Hz),128.39,128.48(2C),128.77(2C),128.98(2C),130.33,131.88(d,J=9.1Hz),135.77(d,J=5.3Hz),140.07,144.87,145.20,151.62,152.30,160.30(d,J=246.3Hz)。ESIMS[M+H]⁺:366。C₂₄H₁₆FN₃•0.1H₂O的分析计算值:C 78.50,H 4.45,N 11.44;实测值:C 78.37,H 4.52,N 11.45。

[0084] 分析例5:6-氟-2-(1,3-二苯基-1氢-吡唑-5-基)-喹啉(化合物5a):

[0085] 化合物5a以20% (0.15g)的产率获得,为粉红色固体。熔点:114.5-115.2℃。UV

λ_{\max} nm (log ϵ): 甲醇中 258 (4.78), 219 (4.78)。 ^1H NMR (400MHz, 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 (100MHz, CDCl_3): 106.62, 110.57 (d, J=22.0Hz), 120.26 (d, J=25.8Hz), 121.87, 125.54 (2C), 125.88 (2C), 127.68 (d, J=9.8Hz), 127.80, 128.11, 128.65 (2C), 128.93 (2C), 133.14 (d, J=9.1Hz), 132.82, 135.55 (d, J=5.3Hz), 140.48, 143.56, 144.99, 148.81 (d, J=3.0Hz), 152.23, 160.77 (d, J=247.8Hz)。ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366。 $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{FN}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C 78.50, H 4.45, N 11.44; 实测值: C 78.22, H 4.54, N 11.37。

[0086] 分析例6: 6-氟-2-[5-(4-氟苯基)-1-苯基-1-氢-吡啶-3-基]喹啉 (化合物4b):

[0087] 化合物4b以22% (0.17g) 的产率获得, 为黄色固体。熔点: 178.0-178.9°C。UV λ_{\max} nm (log ϵ): 甲醇中 330 (4.12), 259 (4.80), 219 (4.81)。 ^1H NMR (400MHz, 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=9.2Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): 106.81, 110.69 (d, J=22.0Hz), 115.65 (2C, d, J=21.2Hz), 119.50, 119.60 (d, J=25.0Hz), 125.41 (2C), 126.45 (d, J=2.8Hz), 127.89, 128.36 (d, J=9.8Hz), 129.07 (2C), 130.59 (2C, d, J=7.6Hz), 131.86 (d, J=9.1Hz), 135.80 (d, J=5.3Hz), 139.87, 143.84, 145.18, 151.47 (d, J=3.0Hz), 152.34, 160.26 (d, J=234.0Hz), 162.33 (d, J=234.1Hz)。ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384。 $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C 74.83, H 3.98, N 10.91; 实测值: C 74.68, H 4.16, N 10.87。

[0088] 分析例7: 6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-苯基-1-氢-吡啶-5-基]喹啉 (化合物5b):

[0089] 化合物5b以25% (0.19g) 的产率获得, 为黄色固体。熔点: 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 (400MHz, 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=8.4Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): 106.38, 110.59 (d, J=22.0Hz), 115.59 (2C, d, J=21.2Hz), 120.33 (d, J=25.0Hz), 121.82, 125.51 (2C), 127.57 (d, J=9.8Hz), 127.70 (2C, d, J=9.9Hz), 127.89, 128.98 (2C), 132.13 (d, J=9.1Hz), 135.59 (d, J=6.0Hz), 135.82 (d, J=2.8Hz), 140.36, 143.69, 144.99, 148.69 (d, J=2.8Hz), 151.36, 160.78 (d, J=247.8Hz), 162.82 (d, J=244.7 Hz)。ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384。 $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C 74.83, H 3.98, N 10.91; 实测值: C 74.99, H 4.33, N 10.61。

[0090] 分析例8: 6-氟-2-[5-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氢-吡啶-3-基]喹啉 (化合物4c):

[0091] 化合物4c以23% (0.18g) 的产率获得, 为白色固体。熔点: 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 (400MHz, CDCl_3): 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.86 (d, 2H, J=8.8Hz, ArH), 7.25 (d, 2H, J=8.8Hz, 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=8.4Hz, Ar-H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): 55.25, 106.28, 110.67 (d, J=22.0Hz), 113.93 (2C), 119.52 (d, J=25.7Hz), 119.57, 122.73, 125.41 (2C), 127.66, 128.32 (d, J=9.1Hz), 128.96 (2C), 130.07 (2C), 131.86 (d, J=9.1Hz), 135.73 (d, J=5.3Hz), 140.18, 144.73, 145.19, 151.71 (d, J=2.3Hz), 152.19, 159.63, 160.28 (d, J=246.2Hz)。ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396。 $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$ 的分析计算值: C 75.93, H 4.59, N 10.63; 实测值: C 75.63, H 4.61, N 10.96。

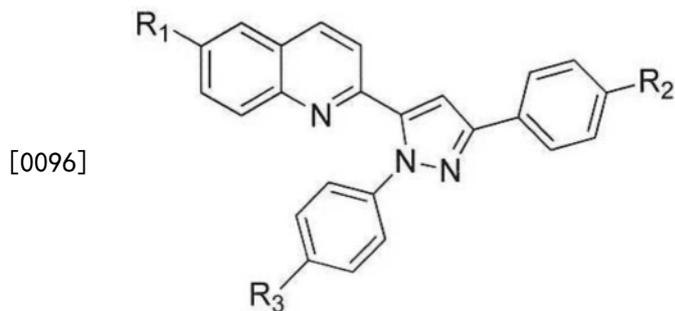
[0092] 分析例9: 6-氟-2-[3-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1-氢-吡啶-5-基]喹啉 (化合物5c):

[0093] 化合物5c以40% (0.32g) 的产率获得, 为白色固体。熔点: 142.8-143.5°C。UV λ_{\max}

nm (log ϵ): 甲醇中 260 (4.81), 219 (4.82)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz, Ar-H), 7.18 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J=9.2Hz, Ar-H), 7.33-7.51 (m, 7H, Ar-H), 7.89 (d, 2H, J=8.8Hz, Ar-H), 7.98-8.01 (m, 2H, ArH)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): 55.31, 106.22, 110.57 (d, J=21.9Hz), 114.06 (2C), 120.24 (d, J=25.7Hz), 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=5.3Hz), 140.49, 143.46, 144.99, 148.90 (d, J=3.1Hz), 152.08, 159.67, 160.74 (d, J=247.8Hz)。ESIMS [M+H]⁺: 396。C₂₅H₁₈FN₃O 的分析计算值: C 75.93, H 4.59, N 10.63; 实测值: C 75.95, H 4.61, N 10.83。

[0094] 合成例3: 藉由环化缩合喹啉基查耳酮化合物3a-c及4-取代苯肼制备吡啶基喹啉化合物6a-8c:

[0095] 请参阅第二图, 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) 排他地得到单一产物6-氟-2-[1-(4-氟苯基)-3-苯基-1-氢-吡啶-5-基]喹啉 (6-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline) (6a)。方法为加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)。将所得溶液回流直至反应完成, 并以TLC监测 (约12小时)。在真空中蒸发溶剂, 并且在硅胶上藉由急速层析法纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 作为冲提液, 并以甲醇再结晶以得到吡啶基喹啉化合物6a。相应地, 在相同的反应条件下从 (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) 与4-氟苯肼得到6-氟-2-[1,3-双(4-氟苯基)-1-氢-吡啶-5-基]喹啉 (6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]quinoline) (化合物6b) 及6-氟-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氢-吡啶-5-基)喹啉 (6-Fluoro-2-(1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl)quinoline) (化合物6c)。以4-甲氧基苯肼 (4-methoxyphenylhydrazine) 回流化合物3a以排他地得到单一产物6-氟-2-[1-(4-甲氧苯基)-3-苯基-1-氢-吡啶-5-基]喹啉 (6-Fluoro-2-[1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline) (7a)。在相同的反应条件下从化合物3b及3c与4-甲氧基苯肼分别得到6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧苯基)-1-氢-吡啶-5-基]喹啉 (6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]quinoline) (化合物7b) 及6-氟-2-[1,3-双(4-甲氧苯基)-1-氢-吡啶-5-基]喹啉 (6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]quinoline) (化合物7c)。以4-磺酰胺基苯肼 (4-hydrazinobenzenesulfonamide) 回流化合物3a以排他地得到单一产物4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-苯基-1-氢-吡啶-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) (8a)。在相同的反应条件下从化合物8b及8c与4-磺酰胺基苯肼分别得到4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氢-吡啶-1-基]苯磺酰胺 (化合物8b) 及4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氢-吡啶-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) (化合物8c)。化合物6a-8c具有如式Ib之通式。



[0097]

Ib

[0098] 分析例10:6-氟-2-[1-(4-氟苯基)-3-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉(化合物6a):

[0099] 产率29%,为黄色固体。熔点: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(400MHz,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(100MHz,CDCl₃):106.45,110.60(d,J=22.0Hz),115.73(2C,d,J=22.7Hz),120.39(d,J=25.8Hz),121.66,125.88(2C),127.47(d,J=8.3Hz),127.69(d,J=9.9Hz),128.21,128.70(2C),132.12(2C,d,J=9.1Hz),132.69,135.76,136.87,143.56,144.92,148.48,152.26,160.83(d,J=247.9Hz),161.92(d,J=245.7Hz)。ESIMS [M+H]⁺:384。C₂₄H₁₅F₂N₃的分析计算值:C 75.19,H 3.94,N 10.96;实测值:C 75.30,H 3.63,N 10.87。

[0100] 分析例11:6-氟-2-[1,3-双(4-氟苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉(化合物6b):

[0101] 产率28%,为黄色固体。熔点: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(400MHz,CDCl₃):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=8.8Hz,Ar-H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃):106.23,110.61(d,J=21.9Hz),115.64(2C,d,J=21.3Hz),115.78(2C,d,J=22.7Hz),120.45(d,J=25.7Hz),121.61,127.39(2C,d,J=9.1 Hz),127.55(2C,d,J=8.4Hz),127.69(d,J=10.6Hz),128.87(d,J=3.1Hz),132.08(d,J=9.1Hz),135.83(d,J=5.3Hz),136.67(d,J=3.0Hz),143.65,144.88,148.29(d,J=3.1Hz),151.35,160.82(d,J=247.8Hz),161.91(d,J=246.3Hz),162.84(d,J=245.6Hz)。ESIMS[M+H]⁺:402。C₂₄H₁₄F₃N₃的分析计算值:C 71.82,H 3.52,N 10.47;实测值:C 71.98,H 3.21,N 10.40。

[0102] 分析例12:6-氟-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基)喹啉(化合物6c):

[0103] 产率29%,为黄色固体。熔点: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(400MHz,CDCl₃):3.86(s,3H,OCH₃),6.96-7.10(m,4H,Ar-H),7.16(s,1H),7.35(d,1H,J=8.8Hz,Ar-H),7.39-7.51(m,4H,Ar-H),7.86-7.89(m,2H,Ar-H),7.94(dd,1H,J=9.2,5.2Hz,Ar-H),8.03(d,1H,J=8.4Hz,Ar-H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃):55.31,106.05,110.59(d,J=21.2Hz),114.07(2C),115.72(2C,d,J=22.7Hz),120.36(d,J=25.9Hz),121.68,125.39,127.13(2C),127.39(2C,d,J=9.1Hz),127.65(d,J=9.9Hz),132.08(d,J=9.1Hz),135.74(d,J=5.3Hz),136.80(d,J=3.1Hz),143.44,144.88,148.51(d,J=3.0Hz),152.07,159.71,160.77(d,J=247.8Hz),161.82(d,J=246.3Hz)。ESIMS [M+H]⁺:414。C₂₅H₁₇F₂N₃O的分析计算值:C 72.63,H 4.14,N 10.16;

实测值:C 72.86,H 4.23,N 9.94。

[0104] 分析例13:6-氟-2-[1-(4-甲氧苯基)-3-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉(化合物7a):

[0105] 产率18%,为褐色固体。熔点:203.6-204.5℃。UVλ_{max} nm(logε):甲醇中258(4.72),215(4.81)。¹H NMR(400MHz,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(100MHz,CDCl₃):55.52,106.17,110.55(d,J=21.9Hz),114.11(2C),120.24(d,J=25.0Hz),121.80,125.84(2C),126.95(2C),127.63(d,J=9.9Hz),128.01,128.63(2C),132.12(d,J=9.1Hz),132.89,133.67,135.51(d,J=5.3Hz),143.56,144.98,148.83(d,J=3.0Hz),151.91,159.15,160.73(d,J=247.8Hz)。ESIMS[M+H]⁺:396。C₂₅H₁₈FN₃O·0.1H₂O的分析计算值:C 75.59,H 4.62,N 10.58;实测值:C 75.49,H 4.47,N 10.54。

[0106] 分析例14:6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉(化合物7b):

[0107] 产率19%,为褐色固体。熔点:167.5-168.3℃。UVλ_{max} nm(logε):甲醇中259(4.84),219(4.84)。¹H NMR(400MHz,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=8.8Hz,Ar-H),7.33-7.36(m,2H,Ar-H),7.40(dd,1H,J=8.8,2.8Hz,Ar-H),7.47-7.52(m,1H,Ar-H),7.90-7.94(m,2H,Ar-H),7.98(d,1H,J=8.8Hz,Ar-H),8.03(dd,1H,J=9.2,5.6Hz,Ar-H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃):55.53,105.91(d,J=22.0Hz),114.15(2C),114.19,115.55(d,J=22.0Hz),120.28(d,J=25.7Hz),121.74,126.91(2C),127.52(2C,d,J=8.4Hz),127.65(d,J=9.9Hz),129.13(d,J=3.0Hz),132.13(d,J=9.1Hz),133.55,135.53(d,J=5.3Hz),143.72,144.99,148.71(d,J=3.0Hz),151.03,159.20,160.75(d,J=247.8Hz),162.76(d,J=245.5Hz)。ESIMS[M+H]⁺:414。C₂₅H₁₇F₂N₃O·0.2H₂O的分析计算值:C 72.00,H 4.21,N 10.08;实测值:C 71.90,H 4.33,N 9.79。

[0108] 分析例15:6-氟-2-[1,3-双(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉(化合物7c):

[0109] 产率22%,为褐色固体。熔点:63.5-63.9℃。UVλ_{max} nm(logε):甲醇中261(4.85),218(4.86)。¹H NMR(400MHz,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=8.8Hz,Ar-H),7.334-7.37(m,2H,Ar-H),7.40(dd,1H,J=8.8,2.8Hz,Ar-H),7.47-7.52(m,1H,Ar-H),7.88-7.90(m,2H,Ar-H),7.98(d,1H,J=8.8Hz,Ar-H),8.03(dd,1H,J=8.8,5.2Hz,Ar-H)。¹³C NMR(100MHz,CDCl₃):55.30,55.53,105.71,110.54(d,J=22.0Hz),114.04(2C),114.11(2C),120.19(d,J=25.0Hz),121.82,125.71,126.94(2C),127.12(2C),127.58(d,J=9.8Hz),132.15(d,J=9.1Hz),133.75,135.45(d,J=5.3Hz),143.53,145.03,148.96,151.78,159.10,159.60,160.72(d,J=247.9Hz)。ESIMS[M+H]⁺:426。C₂₆H₂₀FN₃O₂的分析计算值:C 73.40,H 4.74,N 9.88;实测值:C 73.29,H 4.95,N 9.84。

[0110] 分析例16:4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-苯基-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺(化合物8a):

[0111] 产率25%,为褐色固体。熔点:244.5~245.3℃。UVλ_{max} nm(logε):甲醇中260(4.86),219(4.86)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):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=8.4Hz, Ar-H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): 107.58, 111.11 (d, J=22.0Hz), 120.37 (d, J=25.8Hz), 121.94, 125.53 (2C), 125.70 (2C), 126.27 (2C), 127.67 (d, J=9.8Hz), 128.45, 128.88 (2C), 131.62 (d, J=9.1Hz), 132.12, 136.74 (d, J=5.3Hz), 142.90, 142.95, 143.29, 144.02, 147.97 (d, J=2.3Hz), 151.65, 160.24 (d, J=244.8 Hz)。ESIMS [M+H]⁺: 445。C₂₄H₁₇FN₄O₂S的分析计算值: C 64.85, H 3.86, N 12.60; 实测值: C 64.60, H 3.94, N 12.45。

[0112] 分析例17: 4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺(化合物8b):

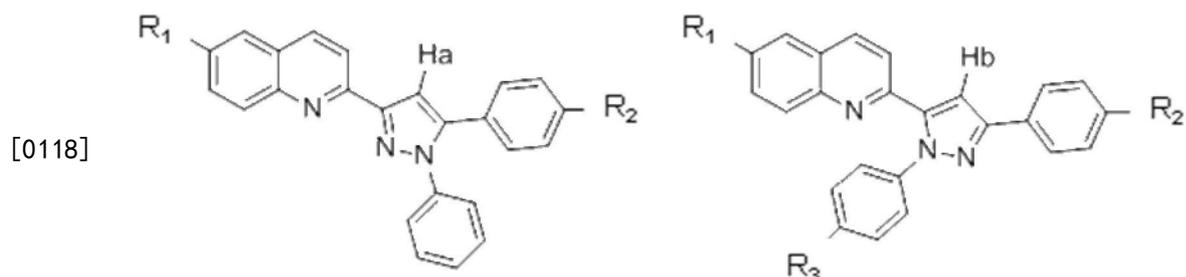
[0113] 产率28%, 为绿色固体。熔点: 236.5-237.7°C。UVλ_{max} nm (log ε): 甲醇中 332 (4.10), 260 (4.61), 224 (4.52)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.32-7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.49 (s, 2H, NH₂), 7.60-7.75 (m, 5H, Ar-H), 7.82-7.88 (m, 4H, Ar-H), 8.02-8.05 (m, 2H, Ar-H), 8.46 (d, 1H, J=8.8Hz, Ar-H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): 107.50, 111.10 (d, J=22.0Hz), 115.79 (2C, d, J=21.3Hz), 120.38 (d, J=25.8Hz), 121.90, 125.68 (2C), 126.27 (2C), 127.59 (2C, d, J=8.3Hz), 127.67 (d, J=9.1Hz), 128.70 (d, J=3.0Hz), 131.61 (d, J=9.8Hz), 136.74 (d, J=5.3Hz), 142.87, 142.93, 143.37, 144.01, 147.92, 150.76, 160.04 (d, J=244.8Hz), 162.25 (d, J=244.0Hz)。ESIMS [M+H]⁺: 463。C₂₄H₁₆F₂N₄O₂S • 0.5H₂O的分析计算值: C 61.14, H 3.63, N 11.88; 实测值: C 61.43, H 3.40, N 11.76。

[0114] 分析例18: 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺(化合物8c):

[0115] 产率23%, 为黄色固体。熔点: 233.1-234°C。UVλ_{max} nm (log ε): 甲醇中 262 (4.89), 219 (4.89)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 3.37 (s, 3H, OCH₃), 7.05-7.07 (m, 2H, Ar-H), 7.49 (s, 2H, NH₂), 7.58-7.76 (m, 5H, Ar-H), 7.82-7.93 (m, 6H, Ar-H), 8.46 (d, 1H, J=8.8Hz, Ar-H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): 55.20, 107.21, 111.11 (d, J=22.0Hz), 114.27 (2C), 120.36 (d, J=25.7Hz), 121.95, 124.70, 125.58 (2C), 126.27 (2C), 126.92 (2C), 127.66 (d, J=11.3Hz), 131.63 (d, J=9.9Hz), 136.71 (d, J=5.3Hz), 142.73, 143.00, 143.18, 144.05, 148.09 (d, J=3.0Hz), 151.59, 159.52, 160.04 (d, J=244.8Hz)。ESIMS [M+H]⁺: 475。C₂₅H₁₉FN₄O₃S • 0.5H₂O的分析计算值: C 62.10, H 4.17, N 11.59; 实测值: C 61.72, H 3.85, N 11.51。

[0116] 本发明之分析例, 熔点系以电热IA9100熔点仪 (Electrothermal IA9100 melting point apparatus) 测定。红外光谱使用Perkin Elmer 系统-2000光谱仪 (Perkin Elmer System-2000spectrometer) 测定。紫外光谱以光谱等级的MeOH记录于UV-160A紫外光-可见光分光亮度计 (Shimadzu UV-160A UV-vis spectrophptometer)。核磁共振 (¹H和¹³C) 记录于Varian Gemini 200光谱仪 (Varian Gemini 200 spectrometer) 或Varian-Unity-400光谱仪 (Varian-Unity-400 spectrometer)。化学位移以百万分之一 (δ) 表示, 并以四甲基硅烷 (tetramethylsilane, TMS) 做为内标准品。薄层层析于购自默克公司 (E. Merck and Co.) 的硅胶60F-254板 (silica gel 60F-254plate) 进行。质谱记录于Bruker APEX II (ESI) 质谱仪 (Bruker APEX II (ESI) mass spectrometer)。元素分析使用EA公司的Heraeus CHN-0-RAPID元素分析仪 (Heraeus CHN-0 Rapid EA), 在台湾地区成功大学及台湾地区台湾大学的“国家科学委员会仪器中心”进行, 并且所有值均在理论组成的±0.4%以内。

[0117] 表1吡唑基喹啉化合物之吡唑部分的¹H NMR化学位移 (d 7.16-7.68ppm) 的比较研究



化合物	H _a 化学位移	H _b 化学位移
4a¹	7.37	--
5a¹	--	7.25
4b¹	7.34	--
5b¹	--	7.20
4c¹	7.30	--
5c¹	--	7.18
[0119] 6a¹	--	7.25
6b¹	--	7.20
6c¹	--	7.17
7a²	--	7.68
7b²	--	7.67
7c²	--	7.61
8a¹	--	7.23
8b¹	--	7.18
[0120] 8c¹	--	7.16

[0121] ¹CDC1₃; ²DMSO-d₆

[0122] 本发明之实验例, 化合物系溶解于10mM的DMSO中, 接着以培养基稀释。人类肝癌 Huh-7细胞购自生物资源保存及研究中心 (Bioresources Collection and Research Center)。Huh-7-DV-Fluc细胞及C6/36细胞由台湾地区“中央研究院”分子生物研究所吴惠南博士提供。DENV-2病毒株16681从患有出血性登革热的泰国病人分离, 并于C6/36蚊子细胞扩增。

[0123] 实验例1: 6-氟-2-[5-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-3-基]喹啉 (化合物4c) 及 6-氟-2-[3-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉 (化合物 5c) 之结构测定:

[0124] 请参阅第三图,化合物4c及化合物5c的结构系以X射线结晶学分析测定。该结构藉由方法Shelx 97⁴²程序组(Shelx 97⁴²suite of programs)解析(solve)及精修(refine)。藉由从甲醇/二氯甲烷(30/70)溶液缓慢蒸发得到化合物4c的白色单晶:三斜晶系,空间群P-1, $a=6.262(3)$ Å, $b=11.961(5)$ Å, $c=13.502(6)$ Å, $\alpha=68.380(11)^\circ$, $\beta=87.617(13)^\circ$, $\gamma=83.998(12)^\circ$, $V=935.0(8)$ Å³, $Z=2$, $\delta(\text{calcd})=1.405\text{Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, C₂₅H₁₈FN₃O之FW=395.42, $F(000)=412$ 。结构分析的完整结晶学数据已被保存在剑桥结晶学数据中心(Cambridge Crystallographic Data Centre),化合物4c为CCDC 1054761。藉由从甲醇/二氯甲烷(30/70)溶液缓慢蒸发得到化合物5c的白色单晶:单斜晶系,空间群P21/c, $a=12.8551(14)$ Å, $b=14.1552(15)$ Å, $c=10.8351(13)$ Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=98.879(2)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=1948.0(4)$ Å³, $Z=4$, $\delta(\text{calcd})=1.348\text{Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, C₂₅H₁₈FN₃O之FW=395.42for, $F(000)=824$ 。结构分析的完整结晶学数据已被保存在剑桥结晶学数据中心,化合物5c为CCDC 1054760。这些信息的副本可从剑桥结晶学数据中心(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) 免费获得。

[0125] 实验例2:细胞毒性分析:

[0126] 请参阅表2,细胞毒性分析起始密度为 5×10^3 Huh-7细胞/孔于维持培养基(maintenance medium)中,含或不含序列稀释(20及200μM)的化合物4a-8c。三天后在37°C于加湿的CO₂(5%)大气中以2,3-双[2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基]-2H-四唑-5-苯胺基甲酰(2,3-bis [2-methyloxy-4-nitro-5-sulfophenyl]-2H-tetrazolium-5-carboxanilide, XTT)方法测定细胞存活率。结果化合物6c、7c和8c显示低细胞毒性,其在200μM的浓度具有大于50%的存活率。

[0127] 实验例3:抗DENV-2病毒分析:

[0128] 请参阅表2, Huh-7-DV-Fluc细胞以 2×10^4 细胞/孔的密度接种于24孔盘,并分别以两种浓度(1及10μM)的化合物4a-8c、做为负对照组的0.1%DMSO或做为正对照组的利巴韦林(ribavirin)处理。培养三天后,根据制造商的指示,使用Bright-Glo荧光素酶分析系统(Promega)进行荧光素酶活性分析。

[0129] 在10μM的浓度显示>32%的DENV-2抑制的化合物被认为是有活性的。表2结果指出,化合物4a在10μM的浓度显示15%的DENV-2抑制,比氟取代的对应物4b和甲氧基取代的对应物4c活性更强。化合物4a也比其位置异构物(positional isomer)5a活性更强。然而,化合物5b在10μM的浓度显示25%的DENV-2抑制,较其位置异构物(positional isomer)4b活性更强。在N-1苯环导入4-甲氧基或4-磺酰胺基(sulfonamide group)会增进抗DENV-2的活性,化合物7a和8a较化合物5a活性更强,而化合物7c和8c较化合物5c活性更强。然而,化合物5b抗DENV-2比7a和8a活性更强。在这些化合物中,化合物6c、7c和8c活性最强,其在10μM的浓度于Huh-7-DV-Fluc细胞分别显示55%、65%及85%的DENV-2复制的抑制,而正对照组利巴韦林仅显示33%的抑制。

[0130] 表2吡唑基喹啉化合物4a-8c的抗病毒活性及细胞毒性

化合物	DENV-2		Huh-7 细胞	
	1 μM 的抑制百分率	10 μM 的抑制百分率	20 μM 的存活百分率	200 μM 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
[0131] 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
利巴韦林	10.14 \pm 1.98	32.53 \pm 2.3	71.37 \pm 1.31	26.78 \pm 1.59

[0132] 实验例4: 化合物6c、7c和8c之DENV-2的复制50%抑制浓度 (IC_{50})、细胞生长的50%的细胞毒性浓度 (CC_{50}) 及选择性指数 ($\text{SI}: \text{CC}_{50}/\text{IC}_{50}$):

[0133] 请参阅表3, 化合物6c、7c及8c的抑制DENV-2复制之50%抑制浓度 (IC_{50})、抑制未感染之Huh-7细胞生长的50%细胞毒性浓度 (CC_{50}) 及选择性指数 (selectivity index, $\text{SI}: \text{CC}_{50}/\text{IC}_{50}$) 被测定并列于表 3。结果指出, 化合物6c、7c和8c (IC_{50} 分别为1.36、1.0及0.81 μM) 显示约比利巴韦林 (IC_{50} 为12.61 μM) 高10倍的抗DENV-2活性, 且其分别具有大于147、183和247的SI值, 较利巴韦林 (SI为4.47) 为高, 具有良好的选择性。

[0134] 表3吡唑基喹啉化合物6c、7c及8c的抗病毒活性 [IC_{50} (μM)]^a

化合物	IC_{50} ^a	CC_{50} ^b	SI^c
6c	1.36 \pm 0.13	> 200	> 147.06
[0135] 7c	1.09 \pm 0.15	> 200	> 183.49
8c	0.81 \pm 0.07	> 200	> 246.91
利巴韦林	12.61 \pm 1.17	56.31 \pm 2.32	4.47

[0136] 实验例5: DENV-2感染:

[0137] Huh-7细胞以 4×10^4 细胞/孔的密度接种于24孔盘16-20小时,然后以0.1MOI之DENV-2(16681病毒株)在37°C感染2小时。细胞用PBS洗涤一次,然后重新加至包含各种指示浓度的8c之DMEM加2%FBS培养液中。

[0138] 实验例6:化合物8c降低DENV-2感染的Huh-7细胞中DENV-2的复制:

[0139] 为了确认在Huh-7-DV-Fluc细胞中荧光素酶活性剂量依赖性地减少系DENV-2复制减少的结果,分别使用特异性引子及抗DENV-2的NS2B蛋白的特异性抗体进行反转录酶-实时定量聚合酶连锁反应(RT-qPCR)及西方墨点转渍法,其中以细胞内生性参考基因甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)做为控制组(loading control)。

[0140] 在RT-qPCR中,以化合物8c处理三天后,根据制造商的指示,以总RNA小量制备纯化套组(Total RNA Miniprep Purification Kit)(Gmbiolab,Taiwan)萃取总RNA。DENV之NS5的mRNA表现量系以对应于DENV之NS基因的特定引子藉由定量实时PCR测定,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)。每一样本的NS5复制数(copy number)以GAPDH标准化(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)。每一样本的CT值以ABI Step One实时聚合酶连锁反应系统(ABI Step One Real-Time PCR-System)(ABI Warrington,UK)测定。

[0141] 在西方墨点转渍法中,膜以抗NS2B兔子多株抗体(1:3000)(Genetex,Irvine,CA,USA)以及做为控制组(loading control)的GAPDH(1:10000)(Genetex,Irvine,CA,USA)培养隔夜。

[0142] 请参阅第四图及第五图,反转录酶-实时定量聚合酶连锁反应及西方墨点转渍法的结果均显示,经过三天的处理,化合物8c降低了Huh-7-DV-Fluc细胞中登革热病毒的复制。在DENV-2复制的抑制上,系以0.1%DMSO处理做为模拟对照控制组(mock control)。

[0143] 实验例7:体内抗DENV-2活性分析:

[0144] 请参阅第六图(a)、第六图(b)及第六图(c),为了调查在体内化合物8c是否行使针对登革热病毒感染的保护作用,六天大的ICR哺乳期小鼠被随机分为3组($n=5$ /组):第1组:脑内注射 2.5×10^5 PFU以60°C加热失活的DENV-2(iDENV)(作为模拟控制组)。第2组:脑内注射 2.5×10^5 PFU之DENV-2病毒+腹腔注射生理食盐水(DENV)。第3组:脑内注射 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天后(D.P.I)藉由腹腔注射给予生理食盐水、1、5、10及20毫克/公斤的化合物8c。DENV-2注射后每天测定存活率、体重及临床评分,共测量6天。疾病症状评分如下:0无症状;1轻微的体重减轻及零乱的毛发;2活动减缓;3衰弱;4麻痹及导致死亡的严重疾病(mortally ill);5死亡。结果以平均值 \pm S.D表示。在组之间平均值的差异以变异数分析(ANOVA)及Student的t检定(Student's t-test)分析。败血性休克分析使用对数秩检定(log-rank test)。统计显著性被评估为 $p < 0.05$ [* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$]。

[0145] 请参阅第六图(a)、第六图(b)及第六图(c),与感染iDENV的控制组小鼠相比,没有以化合物8c处理之感染DENV-2的小鼠在感染4至6天后(dpi)发展为导致死亡的严重疾病。相反地,相比于没有以化合物8c处理的小鼠,各种浓度的化合物8c保护小鼠免于DENV-2感染之威胁生命的作用。在感染6天后(dpi)与感染iDENV的控制组小鼠相比,未接受化合物8c

之DENV-2感染的小鼠显示了严重的麻痹、厌食及衰弱。相反地,在感染6天后(dpi)与感染iDENV的控制组小鼠相比,以化合物8c处理之感染DENV-2的小鼠仅显示轻微的麻痹、厌食及衰弱。

实施例

[0146] 1. 一种吡唑基喹啉化合物,包含:一喹啉基,C6位置与一取代基 R_1 连接,且 R_1 为一卤素原子;一吡唑基;一第一苯基;以及一第二苯基,其中:该喹啉基的C2位置与该吡唑基的C3或C5位置连接;当在第一情况下,该喹啉基的C2位置与该吡唑基的C3位置连接时,该吡唑基的C5位置与该第一苯基的C4位置连接;以及当在第二情况下,该喹啉基的C2位置与该吡唑基的C5位置连接时,该吡唑基的C3位置与该第一苯基的C4位置连接;以及

[0147] 该吡唑基的N1位置与该第二苯基的C4位置连接。

[0148] 2. 如实施例1所述的吡唑基喹啉化合物,该第一苯基的C1位置与一取代基 R_2 连接,且 R_2 为氢原子、卤素原子或烷氧基;该第二苯基的C1位置与一取代基 R_3 连接,且 R_3 为氢原子、卤素原子、烷氧基或磺酰胺基(sulfonamide group)。

[0149] 3. 如实施例1-2所述的吡唑基喹啉化合物,其中 R_1 为氟原子, R_2 为氢原子、氟原子或甲氧基,而 R_3 为氢原子、氟原子、甲氧基或磺酰胺基(sulfonamide group)。

[0150] 4. 如实施例1-3所述的吡唑基喹啉化合物,其中该吡唑基喹啉化合物系选自由下列化合物所组成之群组:

[0151] 6-氟-2-(1,5-二苯基-1氢-吡唑-3-基)喹啉(6-Fluoro-2-(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)quinoline)、

[0152] 6-氟-2-[5-(4-氟苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-3-基]喹啉(6-fluoro-2-[5-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

[0153] 6-氟-2-[5-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-3-基]喹啉(6-Fluoro-2-[5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]quinoline)、

[0154] 6-氟-2-(1,3-二苯基-1氢-吡唑-5-基)-喹啉(6-Fluoro-2-(1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)-quinoline)、

[0155] 6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0156] 6-氟-2-[3-(4-甲氧苯基)-1-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0157] 6-氟-2-[1-(4-氟苯基)-3-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0158] 6-氟-2-[1,3-双(4-氟苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0159] 6-氟-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基)喹啉(6-Fluoro-2-(1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl)quinoline)、

[0160] 6-氟-2-[1-(4-甲氧苯基)-3-苯基-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0161] 6-氟-2-[3-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉(6-Fluoro-2-[3-

(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl] quinoline)、

[0162] 6-氟-2-[1,3-双(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-5-基]喹啉 (6-Fluoro-2-[1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]quinoline)、

[0163] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-苯基-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)、

[0164] 4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)、以及

[0165] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)。

[0166] 5.如实施例1-4所述的吡唑基喹啉化合物,其中该吡唑基喹啉化合物系选自由下列化合物所组成之群组:

[0167] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-苯基-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)、

[0168] 4-[3-(4-氟苯基)-5-(6-氟喹啉-2-基)-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[3-(4-Fluorophenyl)-5-(6-fluoroquinolin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)、以及

[0169] 4-[5-(6-氟喹啉-2-基)-3-(4-甲氧苯基)-1氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺 (4-[5-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide)。

[0170] 6.一种吡唑基喹啉化合物,包含:一喹啉基,C6位置与一取代基R₁连接,且R₁为一卤素原子;一吡唑基;一第一苯基;以及一第二苯基,其中:

[0171] 该喹啉基的C2位置与该吡唑基的一碳原子位置连接,该吡唑基的另一碳原子位置与该第二苯基的C4位置连接,该吡唑基的N1位置与该第一苯基的C4位置连接。

[0172] 7.一种制备一吡唑基喹啉化合物的方法,包含下列步骤:提供6-氟-2-甲基喹啉、以二氧化硒氧化该6-氟-2-甲基喹啉,以形成6-氟-2-喹啉甲醛(6-fluoro-2-formylquinoline);将该6-氟-2-喹啉甲醛与一苯乙酮类缩合,以形成一羰基产物;以及以一苯胍类处理该羰基产物,以形成该吡唑基喹啉化合物。

[0173] 8.如实施例7所述的方法,其中该苯乙酮类为苯乙酮、4-氟苯乙酮或4-甲氧基苯乙酮。

[0174] 9.如实施例7-8所述的方法,其中该苯胍类为苯胍、4-氟苯胍、4-甲氧基苯胍或4-磺酰胺基苯胍(4-hydrazinobenzenesulfonamide)。

[0175] 10.如实施例7-9所述的方法,其中该苯乙酮类为4-甲氧基苯乙酮,该羰基产物为(E)-3-(6-氟喹啉-2-基)-1-(4-甲氧苯基)丙-2-烯-1-酮((E)-3-(6-Fluoroquinolin-2-yl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one),而该苯胍类为4-氟苯胍、4-甲氧基苯胍或4-磺酰胺基苯胍(4-hydrazinobenzenesulfonamide)。

[0176] 11.如实施例7-10所述的方法,其中该苯胍类为苯胍,且在以该苯胍处理该羰基产物后,进行2,3-二氯-5,6-二氧苯醌(DDQ)氧化。

[0177] 12. 一种医药组成物, 包含治疗有效量的如实施例1-6中任一项所述的吡唑基喹啉化合物或其医药上可接受的盐类、及其医药上可接受的载体。

- [0001] <110> 高雄医学大学
[0002] <120> 吡唑基喹啉化合物及其制备方法与医药组成物
[0003] <160> 4
[0004] <210> 1
[0005] <211> 20
[0006] <212> DNA
[0007] <213> 登革热病毒 (Dengue virus)
[0008] <400> 1
[0009] aaggtgagaa gcaatgcagc 20
[0010] <210> 2
[0011] <211> 20
[0012] <212> DNA
[0013] <213> 登革热病毒 (Dengue virus)
[0014] <400> 2
[0015] ccactcaggg agttctctct 20
[0016] <210> 3
[0017] <211> 20
[0018] <212> DNA
[0019] <213> Homo sapiens
[0020] <400> 1
[0021] gtcttcacca ccatggagaa 20
[0022] <210> 4
[0023] <211> 20
[0024] <212> DNA
[0025] <213> Homo sapiens
[0026] <400> 1
[0027] atggcatgga ctgtggtcat 20

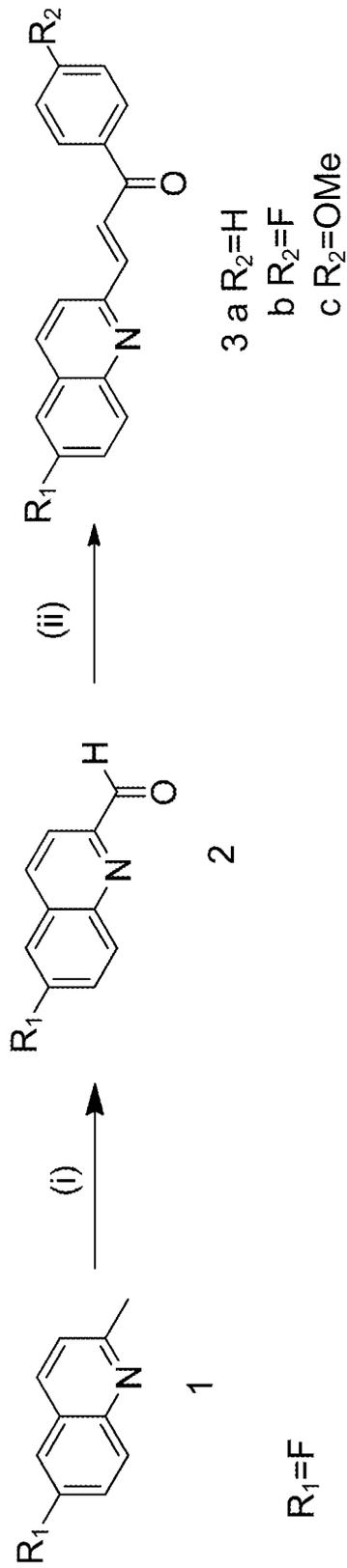


图1

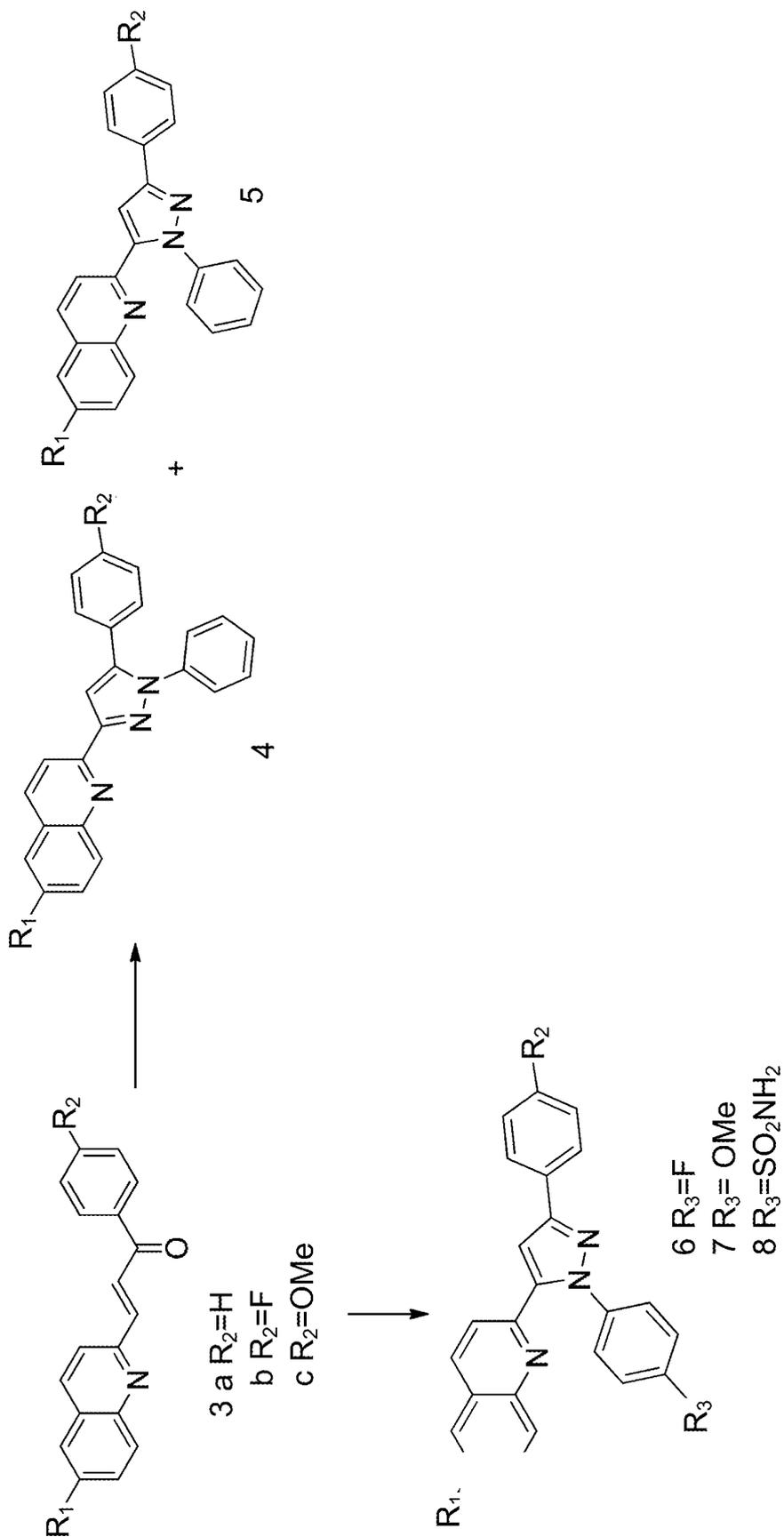


图2

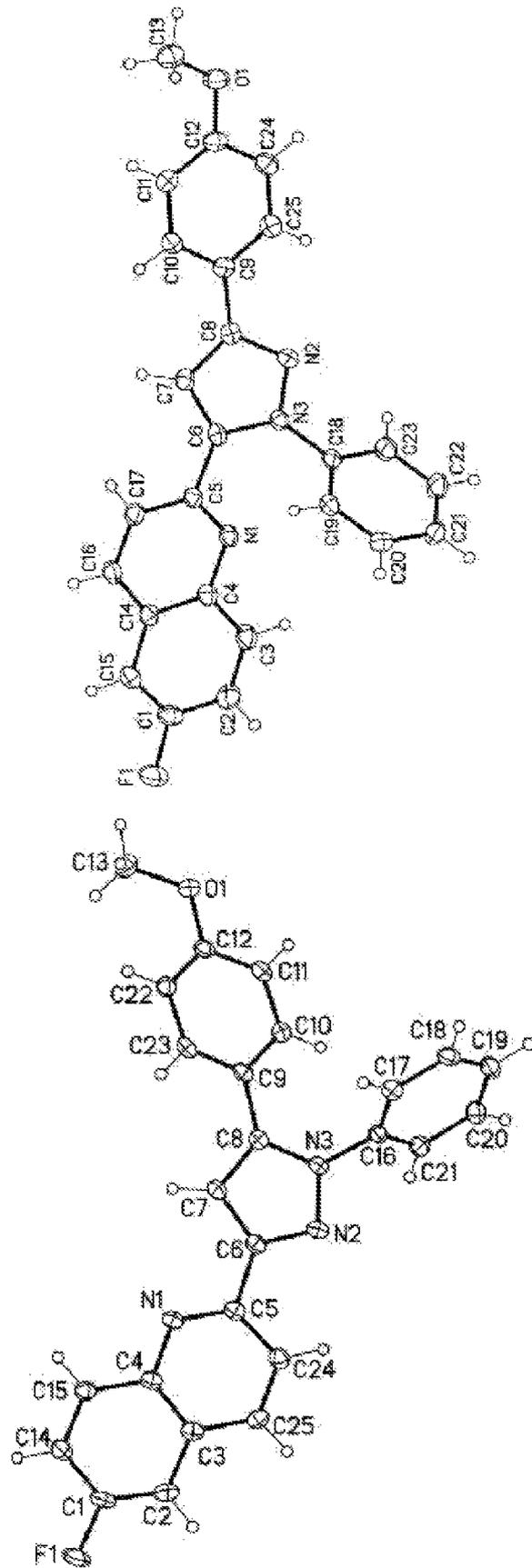


图3

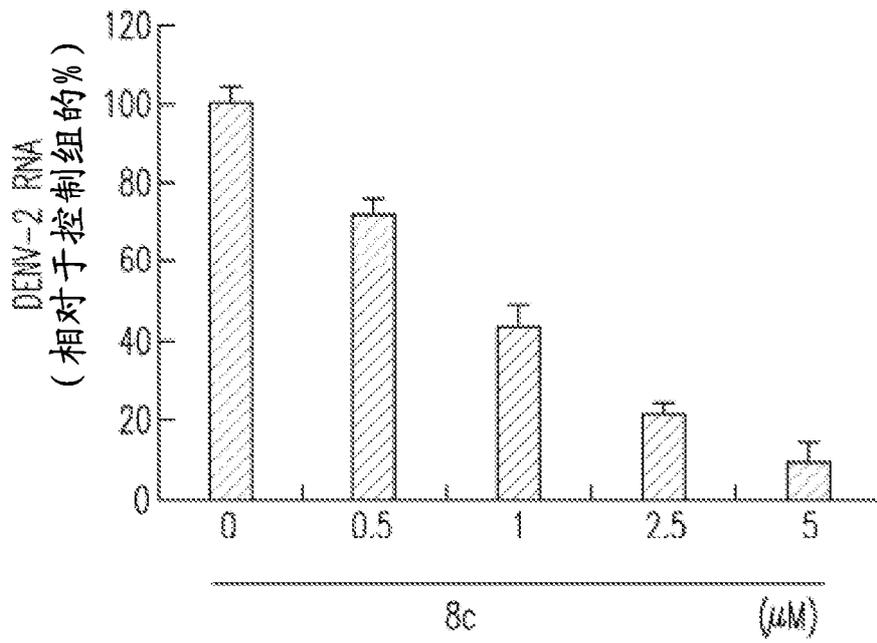


图4

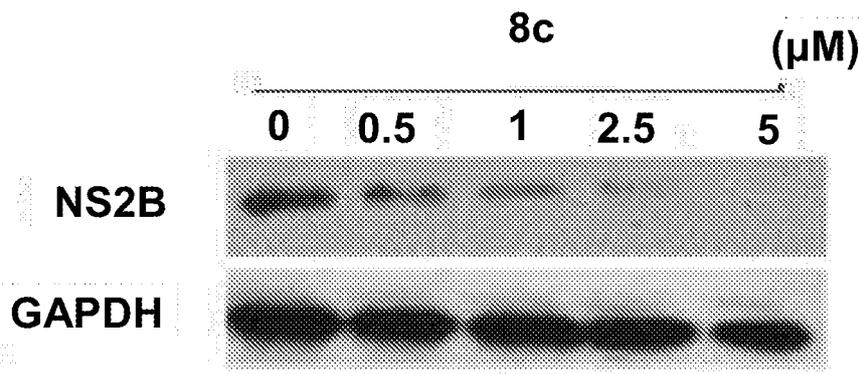


图5

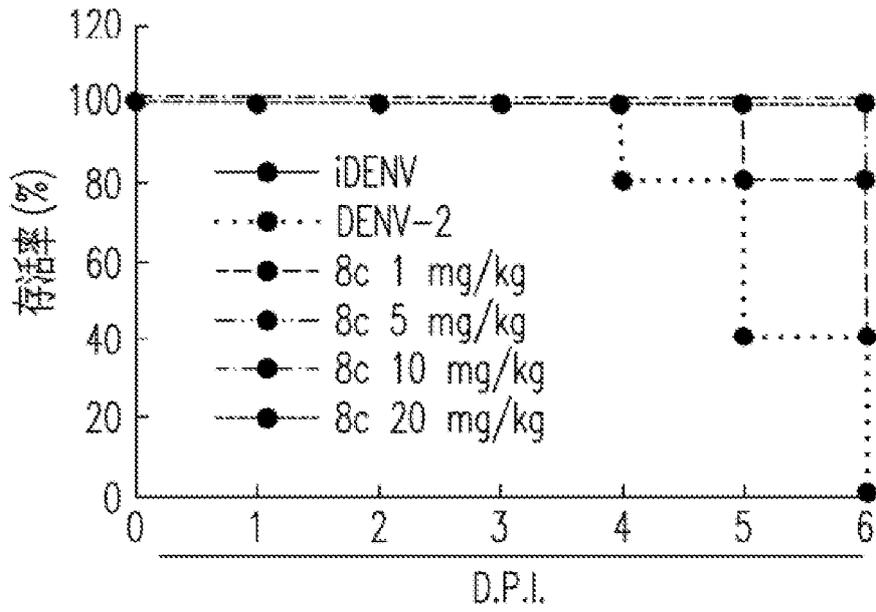


图6 (a)

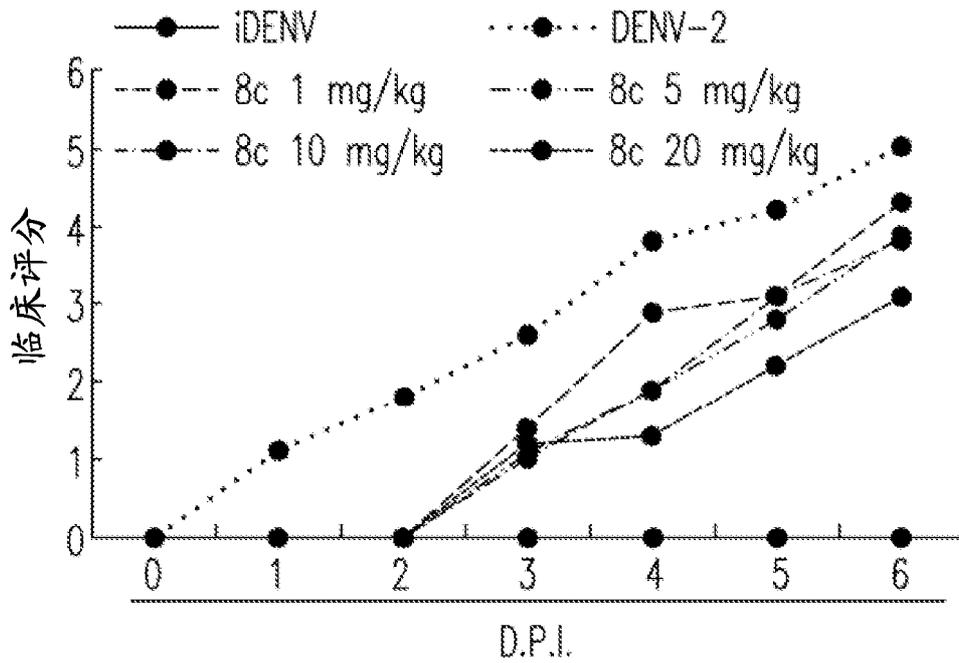


图6 (b)

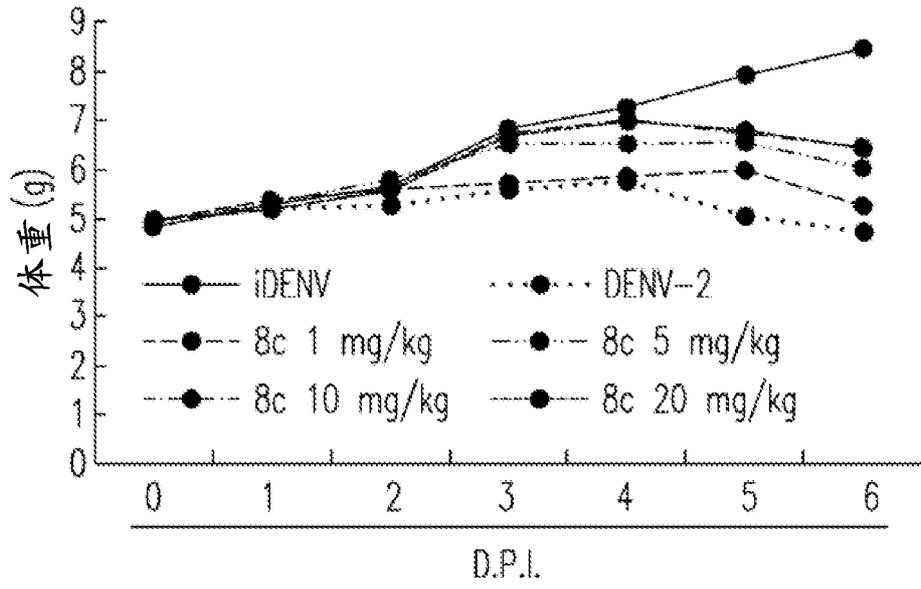


图6(c)