(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102686566 A
(43)申请公布日 2012.09.19

(21)申请号 201080060006.8

(22)申请日 2010.12.28

(30)优先权数据
09180902.0 2009.12.29 EP

(85)PCT申请进入国家阶段日
2012.06.29

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2010/070790 2010.12.28

(87)PCT申请的公布数据
WO2011/080264 EN 2011.07.07

(71)申请人 波利化学公司
地址 卢森堡卢森堡市

(72)发明人 斯特凡尼娅·加利亚尔迪
西蒙·德尔索尔多 F·马兰德
M·勒戈拉

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 杨洲 郑霞

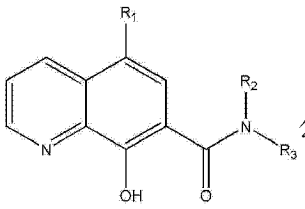
(51)Int.Cl.
C07D 215/48(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 407/06(2006.01)
C07D 407/12(2006.01)
C07D 417/06(2006.01)
C07D 491/113(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61P 31/10(2006.01)

权利要求书 5 页 说明书 39 页

(54)发明名称

新的叔8-羟基喹啉-7-羧酰胺衍生物和其用途

(57)摘要

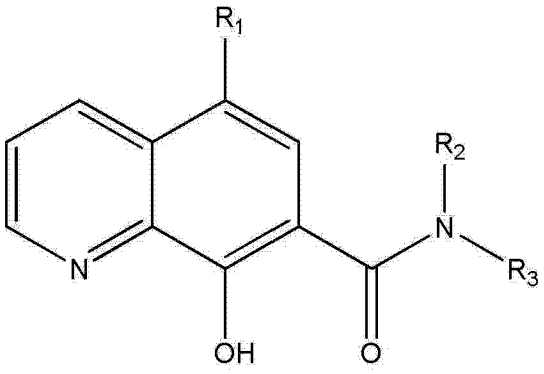


(I)

公开通式(I)的新的叔8-羟基喹啉-7-羧酰胺衍生物和其药学上可接受的盐。这些化合物可用作抗真菌剂。具体地，针对红色毛癣菌、须癣毛癣菌、黑曲霉和短帚霉测试这些化合物。这些化合物对念珠菌属物种诸如白念珠菌和光滑念珠菌还是有效的。

CN 102686566 A

1. 通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或衍生物



(I)

其中 R_1 选自：

a)-H、

b)-F、

c)-Cl、

d)-Br、

e)-NO_2、

f)-CF_3、

g)-C_1-C_6 烷基、

h)-(X)-NR_4R_5、

i)-CN、

j)-(Y)-R_6、

k)-$(CH_2)_n$- 芳基，任选地被取代、或

l)-$(CH_2)_n$- 杂环，任选地被取代；

其中 X 选自：

a)-$(CH_2)_n$-、

b)-(SO_2)-、

c)-(C ＝ O)-、或

d)-(N-C ＝ O)-；

其中 Y 选自：

a)-O-、

b)-S-、

c)-(SO_2)-、

d)-(SO_3)-、

e)-(C ＝ O)-、

f)-(CO_2)-、

g)-(CH_2O)-、或

h)-$(NHSO_2)$-；

其中 R_2 和 R_3 彼此独立地选自：

a)-C_1-C_6 烷基，条件是 R_2 和 R_3 不都是甲基、

b)-$(CH_2)_n$- 芳基，任选地被取代、

c)-$(CH_2)_n$- 环烷基，任选地被取代、

d)-$(CH_2)_n$- 杂环，任选地被取代、

e)-$(CH_2)_n$-OR_6、

f)-$(CH_2)_n$-CN、

g)-$(CH_2)_n$-NR_4R_5、

h) 与它们所连接的氮原子一起形成包含一至三个选自由氧和硫组成的组的杂原子的任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环、或

i) 与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环，所述杂单环与一个或两个任选地取代的饱和或不饱和的环稠合或与包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的其他杂环稠合；

其中 R_4 和 R_5 彼此独立地选自：

a)-H、

b)-C_1-C_6 烷基、

c)-$(CH_2)_n$- 芳基，任选地被取代、

d)-$(CH_2)_n$- 环烷基，任选地被取代、

e)-$(CH_2)_n$- 杂环，任选地被取代、

f)-$(CH_2)_n$-OR_6、

g)-$(CH_2)_n$-CN、

h) 与它们所连接的氮原子一起形成包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环、或

j) 与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环，所述杂单环与一个或两个任选地取代的饱和或不饱和的环稠合或与包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的其他任选地取代的杂环稠合；

其中 R_6 选自：

a)-H、

b)-C_1-C_6 烷基、

c)-$(CH_2)_n$- 芳基，任选地被取代、

d)-$(CH_2)_n$- 环烷基，任选地被取代、或

e)-$(CH_2)_n$- 杂环，任选地被取代；

且其中 n 是 0 至 6 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，

其中：R_1 选自：

a)-H、

b)-Br、或

c)-NO_2；

其中 R_2 和 R_3 彼此独立地选自：

a)-C_1-C_6 烷基，条件是 R_2 和 R_3 不都是甲基、

b)-$(CH_2)_n$- 芳基，任选地被取代、

c)-$(CH_2)_n$- 环烷基，任选地被取代、

d)-$(CH_2)_n$- 杂环，任选地被取代、

e)-$(CH_2)_n$-OR_6、

f)-$(CH_2)_n$-CN、

g) 与它们所连接的氮原子一起形成包含一至三个选自由氧和硫组成的组的杂原子的任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环、或

h) 与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环，所述杂单环与一个或两个任选地取代的不饱和或饱和的环稠合或与包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的其他杂环稠合；

和 / 或其中 R_6 是 H。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，

其中 R_1 是 -H；

和 / 或其中 R_2 和 R_3 彼此独立地选自：

a)-C_1-C_6 烷基，条件是 R_2 和 R_3 不都是甲基、

b)-$(CH_2)_n$- 芳基，任选地被取代、或

c) 与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环，所述杂单环与一个或两个任选地取代的不饱和或饱和的环稠合或与包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的其他杂环稠合。

4. 如权利要求 3 所述的化合物，其中所述任选地取代的 -$(CH_2)_n$- 芳基是 4- 卤代 - 苄基或 4- 卤代 - 苯基。

5. 如权利要求 3 所述的化合物，其中所述稠合的并任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环是卤素和 / 或羟基取代的二氢喹啉。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 是 -H，且其中 R_2 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环，所述杂单环与一个或两个任选地取代的不饱和或饱和的环稠合或与包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的其他杂环稠合。

7. 如权利要求 1 所述的化合物，其中所述任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环与一个或两个任选地取代的不饱和或饱和的环稠合或与包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的其他杂环稠合。

8. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 n 是 0 至 2 的整数。

9. 如权利要求 1 所述的化合物，选自由以下组成的组：

8- 羟基 -N- 甲基 -N-(4-(2- 苯基丙烷 -2- 基) 苄基) 喹啉 -2- 羧酰胺；

N- 苄基 -8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(异二氢吲哚 -2- 基) 甲酮；

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(吗啉代) 甲酮；

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(哌啶 -1- 基) 甲酮；

8- 羟基 -N- 甲基 -N- 苯乙基喹啉 -7- 羧酰胺；

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(二氢吲哚 -1- 基) 甲酮；

N-(呋喃 -2- 基甲基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

(3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

N-(4- 溴苄基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
8- 羟基 -N-(4- 甲氧基苯基)-N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
(6,7- 二甲氧基 -3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;
8- 羟基 -N- 甲基 -N-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基) 喹啉 -7- 羧酰胺 ;
8- 羟基 -N- 甲基 -N- 苯基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
N-(4- 氯苯基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
N- 乙基 -8- 羟基 -N- 苯基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
N- 环己基 -8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
8- 羟基 -N- 甲基 -N-(1- 甲基哌啶 -4- 基) 喹啉 -7- 羧酰胺 ;
8- 羟基 -N- 甲基 -N-(1- 甲基吡咯烷 -3- 基) 喹啉 -7- 羧酰胺 ;
N-(2- 氰乙基)-N-(呋喃 -2- 基甲基)-8- 羟基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
N-(2- 氰乙基)-8- 羟基 -N-((四氢呋喃 -2- 基) 甲基) 喹啉 -7- 羧酰胺 ;
N- 乙基 -8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
8- 羟基 -N- 甲基 -N- 丙基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
(3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;
(5- 溴二氢吲哚 -1- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;
(8- 羟基喹啉 -7- 基)(6- 甲氧基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮 ;
(8- 羟基喹啉 -7- 基)(5- 硝基二氢吲哚 -1- 基) 甲酮 ;
8- 羟基 -N- 苯基 -N- 丙基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
(8- 羟基喹啉 -7- 基)(八氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮 ;
N-(4- 氟苄基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
N-(3- 溴苄基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
(8- 羟基喹啉 -7- 基)(4-(三氟甲基) 哌啶 -1- 基) 甲酮 ;
(4- 叔丁基哌啶 -1- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;
(S)-8- 羟基 -N- 甲基 -N-(1- 苯乙基) 喹啉 -7- 羧酰胺 ;
N- 苄基 -8- 羟基 -N-(2- 羟乙基) 喹啉 -7- 羧酰胺 ;
(3,3- 二甲基哌啶 -1- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;
N-(2- 溴苄基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 ;
(8- 羟基喹啉 -7- 基)(4- 苯基哌啶 -1- 基) 甲酮 ;
((4aS,8S,8aR)-8- 羟基 - 八氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;
(8- 羟基喹啉 -7- 基)(2- 甲基哌啶 -1- 基) 甲酮 ;
(8- 羟基喹啉 -7- 基)(2- 苯基哌啶 -1- 基) 甲酮 ;
(1,1- 二氧代 - 硫代吗啉 -4- 基)-(8- 羟基 - 喹啉 -7- 基)- 甲酮 ;
(8- 羟基喹啉 -7- 基)(4- 甲基哌啶 -1- 基) 甲酮 ;
(R)-8- 羟基 -N-(1- 苯乙基) 喹啉 -7- 羧酰胺 ;
(8- 羟基喹啉 -7- 基)(2- 甲基吡咯烷 -1- 基) 甲酮 ;
(2,5- 二甲基吡咯烷 -1- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;
(8- 羟基喹啉 -7- 基)(3- 苯基吡咯烷 -1- 基) 甲酮 ;
(3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(3- 甲基哌啶 -1- 基) 甲酮 ;

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(吡咯烷 -1- 基) 甲酮 ;

(1,4- 二氧杂 -8- 氮杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 基)-(8- 羟基 - 喹啉 -7- 基)- 甲酮 ;

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(6- 甲基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮 ;

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(6- 硝基二氢吲哚 -1- 基) 甲酮 ;

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(7-(三氟甲基)-3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮 ;

(5- 溴 -8- 羟基喹啉 -7- 基)(异二氢吲哚 -2- 基) 甲酮 ;

(六氢 -1H- 异吲哚 -2(3H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(2- 甲基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮 ;

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(3- 甲基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮 ;

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(4- 甲基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮 ;

(8- 氟 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(6- 异丙基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮 ;

(6- 氯 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(7- 甲基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮 ;

(6- 溴 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮。

10. 如权利要求 1 所述的化合物,选自由以下组成的组 :

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(异二氢吲哚 -2- 基) 甲酮 ;

(8- 羟基喹啉 -7- 基)(八氢异喹啉 -2(1H)- 基) 甲酮 ;

N-(4- 溴苯基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 ;

(十氢 -1H- 咔唑 -9(9aH)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

N-(4- 氯苄基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 ;

(5,7- 二氟 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

(7- 氟 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

(5- 氟 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

(6- 氟 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

(5- 氯 -8- 羟基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

(2H- 苯并 [b][1,4] 噁嗪 -4(3H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮。

11. 如权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物,用作药物。

12. 如权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物,用作抗真菌剂。

13. 如权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物,用于治疗和 / 或预防真菌感染。

14. 如权利要求 13 所述的化合物,其中所述真菌感染是源于红色毛癣菌 (Tricophyton Rubrum)、须癣毛癣菌 (Tricophyton Mentagrophytes)、黑曲霉 (Aspergillus Niger)、短帚霉 (Scopulariopsis Brevicaulis)、或念珠菌属 (Candida),诸如白念珠菌 (Candida Albicans) 或光滑念珠菌 (Candida Glabrata)。

15. 如权利要求 13 所述的化合物,其中所述治疗或预防的接受者是哺乳动物,优选地是人类。

16. 一种药物制剂,包含至少一种根据权利要求 1 至 10 中任一项的化合物连同至少一种药学上可接受的载体、赋形剂和 / 或佐剂。

新的叔 8- 羟基喹啉 -7- 羧酰胺衍生物和其用途

[0001] 本发明提供用作抗真菌剂的新的叔 8- 羟基喹啉 -7- 羧酰胺衍生物和其药学上可接受的盐，以及用于制备它们的方法。具体地，针对红色毛癣菌 (Tricophyton Rubrum)、须癣毛癣菌 (Tricophyton Mentagrophytes)、黑曲霉 (Aspergillus Niger) 和短帚霉 (Scopulariopsis Brevicaulis) 测试这些化合物。这些化合物中的许多对念珠菌属 (Candida) 物种诸如白念珠菌 (Candida Albicans) 和光滑念珠菌 (Candida Glabrata) 还是有效的。

[0002] 发明背景

[0003] 致病性真菌可分为两类 :能够在正常受试者内引起疾病的真菌和只能够在严重患病的宿主内产生疾病的侵袭性较弱的真菌。在过去的二十年，侵袭性机会性真菌感染的发生率和伴随的发病率与死亡率有明显增加。这主要是因为现代医学的较大进展增加了危重患者诸如重症加强护理病房 (ICU) 中带有血管内导管和导尿管、总的肠胃外营养和血液透析或连接于供氧系统的那些患者的存活。

[0004] 念珠菌属物种通常导致 ICU 中患者的医院血流感染。英国念珠菌菌血症的住院发生率是每 100,000 床位天数约 3 例，且所有病例的 40％至 52％发生在 ICU(Schelenz S., J.Antimicrob.Chemother.2008 ;61,Suppl 1,31-34)。这一类型的霉菌病经常伴随着相当大的发病率和死亡率。归因死亡率是约 38％，但是可在 5％与 71％之间变化。在近年间，在准许进入 ICU 的患者中侵袭性肺部曲霉病的发生率上升。该疾病发生率从 0.3％至 5.8％变化，且总死亡率超过 80％ (Trof R.J. 等，Intensive Care Med.,2007 ;33,1694-1703)。严重患病的患者在 ICU 停留期间处于发展免疫调节的扰乱的风险中，这使得他们更易遭受真菌感染。已经描述了风险因素诸如慢性阻塞性肺病、长期使用类固醇、晚期肝病、长期肾替代疗法、接近溺死和糖尿病。

[0005] 免疫妥协患者的数目也有显著增加，尤其是在实体器官和骨髓移植、自身免疫综合征、获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 和肿瘤学领域。

[0006] 约 40％的骨髓移植人群发展侵袭性真菌感染 (Khan S.A., Wingard J.R., Natl. Cancer Inst.Monogr.2001 ;29,31-36)。念珠菌属和曲霉属 (Aspergillus) 物种是在血液恶性肿瘤和骨髓移植患者造成医院浅表性和侵袭性霉菌病的最常见病原体。在这些患者中，全身性念珠菌病带来的死亡率非常高 (50-90％)。

[0007] 有关实体器官移植，在肺移植患者中感染性并发症更常见。除了免疫抑制治疗方案以外，增加的易感性主要是因为经常暴露于外部环境。平行于免疫抑制治疗强度，侵袭性真菌感染可能在手术操作后的前几天发生，其频率在前两个月最高并在 6 个月后降低，但还可在移植后数年发生 (Hamacher J. 等，Eur.Respir.J.,1999 ;13,180-186)。

[0008] 侵袭性真菌感染在其他类型的实体器官移植诸如肾和肝脏移植中也是频繁的，报道其发生率为 5％至 50％ (Dictar M.O. 等，Med Mycol.,2000 ;38Suppl.1,251-258)。

[0009] 霉菌病是 AIDS 患者发病的主要原因之一，且这些感染的发生率和严重度随着疾病发展和随之发生的 T- 细胞介导的免疫的损伤而增加。不同霉菌病的发生率与居住地中存在的地方性机会性真菌紧密相关。一般来说，影响 AIDS 患者的最常见霉菌病是组织胞浆

菌病、芽生菌病、球孢子菌病和南美芽生菌病 (Sarosi G.A., Davies S.F., West J.Med., 1996 ;164,335-340)。

[0010] 念珠菌的粘膜感染也是极其常见的。在正常患者中,所有这些霉菌病通常是自身限制性的,但在免疫抑制患者中变得高度侵袭性,导致渐进性和普遍的传播。

[0011] 而且,生物体对现有疗法的耐药性导致的霉菌病增加在近年变得明显。这一现象对于由白念珠菌导致的真菌感染和氟康唑与其他唑类尤其明显 (Bastert J. 等, Int. J.Antimicrob.Agents,2001 ;17,81-91)。

[0012] 由于其活性范围有限和其使用带来的严重副作用,现在可获得的抗真菌药物不是完全令人满意的。

[0013] 例如,多烯药物两性霉素 B 是对至少曲霉属、接合菌 (Zygomycete) 和其他霉菌有效的,且由于其毒性,用于治疗侵袭性霉菌病的批准剂量是每天 3-5mg/kg。在患有侵袭性曲霉病的高度免疫妥协患者中,以每天 3mg/kg 施用脂质体包封的两性霉素 B 在 50%的患者中得到了有利的响应和提供 72%的 12 周存活率 (Cornely O.A. 等,Clin.Infect.Dis., 2007 ;44,1289-1297)。该药物在 14-16%的患者引起肾毒性和低钾血。当以每天 10mg/kg 施用时,两性霉素 B 不提供任何另外的益处并导致更高比例的肾毒性 (31%)。

[0014] 在二十世纪 70 年代的后半期引入的唑类是麦角固醇合成的阻断剂。属于这一家族的药物的使用被它们窄的活性范围限制。例如,伏立康唑对于治疗侵袭性曲霉病比两性霉素 B 更有效,但对接合菌无活性 (Johnson L.B., Kauffman C.A., Clin.Infect. Dis.,2003,36,630-637)。唑类的采用也被引起许多副作用而限制。唑类与哺乳动物 p450 酶相互作用,导致干扰其他药物的代谢,另外,一些唑类诸如酮康唑能够阻断心脏钾通道 Kv1.5,导致 Q-T 延长和‘尖端扭转型室性心动过速’(Dumaine R., Roy M.L., Brown A.M., J.Pharmacol.Exp.Ther.,1998 ;286,727-735)。

[0015] 烯丙胺类诸如特比萘芬结合于角鲨烯环氧酶并抑制它,导致麦角固醇合成的阻断。这些药物对皮肤癣菌 (Dermatophytes) 非常强效,但其对念珠菌属物种的活性非常差。在一些病例中,烯丙胺类治疗伴有严重的皮肤副反应。最近的多国病例 - 对照研究 (euroSCAR)(Sidoroff A. 等, Br.J.Dermatol.,2007 ;15,989-996) 揭示,特比萘芬全身性治疗强烈地伴有急性泛发性发疹性脓疱病 (AGEP) 的发展。这一疾病的特征是迅速出现许多无菌性非毛囊性脓疱,通常伴随白细胞增多和发热。AGEP 通常归因于以特定药物治疗患者,并表现为与改变的 T 细胞活性相关。特比萘芬治疗还可能引起皮肌炎,这是一种严重的自身免疫性结缔组织疾病,特征为红斑、肌无力和间质性肺纤维化 (Magro C.M. 等, J.Cutan.Pathol.,2008 ;35,74-81)。另外,如同多种抗真菌药物,特比萘芬可能导致严重的肝脏损伤 (Perveze Z. 等, Liver Transpl.,2007 ;13,162-164)。

[0016] 灰黄霉素是在二十世纪 60 年代引入的一种苯并呋喃,用于治疗皮肤癣菌感染。该化合物通过干扰微管产生来引起其抑制真菌活性。灰黄霉素在治疗甲癣方面展示有限的活性,并经常导致严重的副作用诸如恶心、腹泻、头痛、意识障碍和疲乏 (Korting H.C. 等, Antimicrob.Agents Chemother.,1993 ;37,2064-2068),可导致治疗停止。

[0017] 两种 N- 羟基吡啶酮即环吡酮胺和羟甲辛吡酮,表现为主要通过螯合多价阳离子来作用,导致金属依赖性酶的抑制。采用它们来针对不同的真菌感染,但其使用限于局部治疗。

[0018] 棘球白素（卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净）是半合成的脂－肽类，是最近引入的抗霉菌药。它们通过非竞争性地抑制维持细胞壁必需的酶 β-(1-3)-D 葡聚糖合酶来作用，主要用于静脉内治疗侵袭性念珠菌病和曲霉病。它们对酵母是杀真菌的但对丝状真菌仅是抑制真菌的；另外，它们对双相真菌诸如芽生菌属 (Blastomyces) 和组织胞浆菌属 (Histoplasma) 相当无效。棘球白素通常是良好耐受的，但动物生殖研究显示对胎儿的副作用。为此，FDA 将棘球白素列为怀孕风险 C 类 (http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/mar_PI/Cancidas_PI.pdf ;http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Aug_PI/Mycamine_PI.pdf)。

[0019] EP1375486 公开具有 HIV 整合酶抑制活性的通用和非常广的类别的化合物。这一广的通用类别包括在 7- 位被多种取代基取代的 8- 羟基－喹啉衍生物，所述取代基例如取代的羧酰胺基团。这一参考文献中公开的具体化合物与本发明的化合物在结构上都不相似。

[0020] EP1541558 公开具有 HIV 整合酶抑制活性的通用和非常广的类别的化合物。事实上，这一参考文献中公开的具体化合物通常在吡啶环上带有取代基并优选地是 3-(4- 氟苄基)-8- 羟基喹啉。这一参考文献中公开的具体化合物与本发明的化合物在结构上都不相似。

[0021] WO98/11073(US6310211) 公开具有 HIV 整合酶抑制活性的通用类别的抗病毒化合物。这一参考文献中公开的具体化合物与本发明的化合物在结构上都不相似。

[0022] WO02/30426 公开具有 HIV 整合酶抑制活性的通用类别的化合物。事实上，这一参考文献中公开的大多数具体化合物带有萘啶基残基。这一参考文献中公开的具体化合物与本发明的化合物在结构上都不相似。

[0023] WO02/30930 公开具有 HIV 整合酶抑制活性的通用和非常广的类别的化合物。这一参考文献中公开的具体化合物与本发明的化合物在结构上都不相似。

[0024] US0326330 和 US0326328 公开包含两种杀真菌剂的组合的杀真菌组合物，其中之一是喹啉或噌啉化合物。这一参考文献中公开的具体化合物与本发明的化合物在结构上都不相似。

[0025] WO96/32015 公开由喹啉衍生物和细胞色素 III 复合物抑制剂制成的协同杀真菌组合物。这一参考文献中公开的具体化合物与本发明的化合物在结构上都不相似。

[0026] US6194413 公开报告为可用于治疗病毒、真菌或细菌感染的吡啶甲酰基 (picolinoyl) 衍生物。

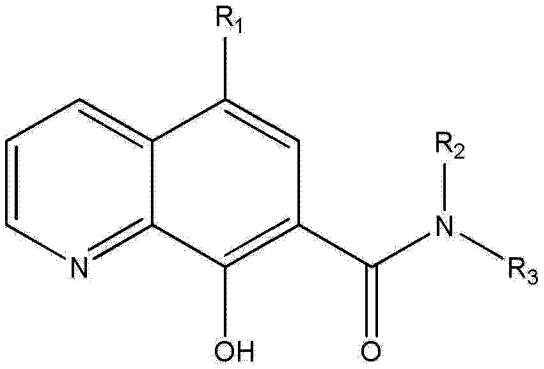
[0027] EP1669348 公开以非常宽的式定义的抗真菌剂，包括某些仲酰胺。

[0028] 从以上描述明显的是，在近几年对有效抗真菌药物的临床需求已经显著增加。遗憾地是，由于其窄的作用范围、药代动力学特性和严重副作用，目前可获得的药物诸如以上引用的参考文献中公开的那些药物不令人满意。

[0029] 发明描述

[0030] 本发明具体地提供被赋予强效抗真菌活性的通式 (I) 的化合物

[0031]



(I)

[0032] 其中 R_1 是：

[0033] a)-H、

[0034] b)-F、

[0035] c)-Cl、

[0036] d)-Br、

[0037] e)-NO_2、

[0038] f)-CF_3、

[0039] g)-C_1-C_6 烷基、

[0040] h)-(X)-NR_4R_5、

[0041] i)-CN、

[0042] j)-(Y)-R_6、

[0043] k)-$(CH_2)_n$- 芳基，任选地被取代、或

[0044] l)-$(CH_2)_n$- 杂环，任选地被取代；

[0045] 其中 X 是：

[0046] a)-$(CH_2)_n$-、

[0047] b)-(SO_2)-、

[0048] c)-(C = O)-、或

[0049] d)-(N-C = O)-；

[0050] 其中 Y 是：

[0051] a)-O-、

[0052] b)-S-、

[0053] c)-(SO_2)-、

[0054] d)-(SO_3)-、

[0055] e)-(C = O)-、

[0056] f)-(CO_2)-、

[0057] g)-(CH_2O)-、或

[0058] h)-$(NHSO_2)$-；

[0059] 其中 R_2 和 R_3 彼此独立地选自：

[0060] a)-C_1-C_6 烷基，条件是 R_2 和 R_3 不都是甲基、

[0061] b)-$(CH_2)_n$- 芳基，任选地被取代、

[0062] c)-$(CH_2)_n$- 环烷基，任选地被取代、

[0063] d)-$(CH_2)_n$- 杂环，任选地被取代、

[0064] e)-$(CH_2)_n$-OR_6、

[0065] f)-$(CH_2)_n$-CN、

[0066] g)-$(CH_2)_n$-NR_4R_5、

[0067] h) 与它们所连接的氮原子一起形成包含一至三个选自由氧和硫组成的组的杂原子的任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环、或

[0068] i) 与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环，所述杂单环与一个或两个任选地取代的饱和或不饱和的环稠合或与包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的其他杂环稠合；

[0069] 其中 R_4 和 R_5 彼此独立地选自：

[0070] a)-H、

[0071] b)-C_1-C_6 烷基、

[0072] c)-$(CH_2)_n$- 芳基，任选地被取代、

[0073] d)-$(CH_2)_n$- 环烷基，任选地被取代、

[0074] e)-$(CH_2)_n$- 杂环，任选地被取代、

[0075] f)-$(CH_2)_n$-OR_6、

[0076] g)-$(CH_2)_n$-CN、

[0077] h) 与它们所连接的氮原子一起形成包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环、或

[0078] j) 与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环，所述杂单环与一个或两个任选地取代的饱和或不饱和的环稠合或与包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的其他任选地取代的杂环稠合；

[0079] 其中 R_6 是：

[0080] a)-H、

[0081] b)-C_1-C_6 烷基、

[0082] c)-$(CH_2)_n$- 芳基，任选地被取代、

[0083] d)-$(CH_2)_n$- 环烷基，任选地被取代、或

[0084] e)-$(CH_2)_n$- 杂环，任选地被取代；

[0085] 其中 n 是 0 至 6 的整数；

[0086] 或其药学上可接受的盐和衍生物。

[0087] 本文所用的术语“C_1-C_6 烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链的烷基基团，并包括所有的己基和戊基烷基异构体以及正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、正丙基和异丙基、乙基和甲基。

[0088] 术语“环烷基”是指环状环的烷，选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0089] 术语“芳基”是指芳香族单碳环系统和多碳环系统，其中多环系统中的单个碳环可经由单键彼此稠合或连接。适合的芳基基团包括但不限于，苯基、萘基和联苯基。

[0090] 术语“杂环”（和其变化形式诸如“杂环的”）宽泛地是指 4 元至 8 元的单环、7 元

至 12 元的二环环系统或 11 元至 16 元的三环环系统，其任一个环是饱和或不饱和的，且其由碳原子和一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子组成，且其中氮和硫杂原子可任选地被氧化且氮杂原子可任选地被季铵化。杂环的环可在任何杂原子或碳原子处被连接，条件是连接导致产生稳定结构。当杂环的环具有取代基时，应理解取代基可连接于环中无论是杂原子或碳原子的任何原子，条件是导致稳定的化学结构。

[0091] 术语“杂单环”（和其变化形式诸如“杂单环的”）是指饱和或不饱和的 4 元至 8 元的单环，且其由碳原子和一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子组成，且其中氮和硫杂原子可任选地被氧化且氮杂原子可任选地被季铵化。杂环的环可在任何杂原子或碳原子处被连接，条件是连接导致产生稳定结构。当杂环的环是芳香族杂环时，其可被定义为“杂芳香族环”。

[0092] 除非相反地明确陈述，否则“不饱和”的环是部分或完全不饱和的环。例如，“不饱和单环 C_6 碳环”是指环己烯、环己二烯和苯。

[0093] 术语“取代的”包括被指定的取代基单取代和多取代到化学上允许的单取代和多取代的程度。例如，被多于一个取代基取代的碳环或杂环可在同一个环原子上具有多个取代基，到化学上允许的程度。饱和杂环中的环硫原子可例如通常被一个 (-S(=O)-) 或两个氧基团 ($-SO_2-$) 取代。

[0094] “药学上可接受的盐或衍生物”是指具备母体化合物的生物效力和特性，且不是生物学上或以其他方式不期望的那些盐或衍生物。这样的盐包括无机酸或有机酸的盐，例如氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、钠盐、镁盐；这样的衍生物包括酯类、醚类和 N- 氧化物。

[0095] 本发明的化合物和其药学上可接受的盐或衍生物可具有不对称中心，除了具体指明时之外，可作为立体异构体的混合物或作为单独的非对映异构体或对映异构体存在，且所有异构体形式被包括在本发明中。

[0096] 与包含本发明化合物的制剂关联使用的短语“药学上可接受的”是指这样的制剂的分子部分和其他成分是生理上可耐受的且当施用于动物诸如哺乳动物（例如人类）时通常不产生不利的反应。优选地，本文所用的术语“药学上可接受的”是指被管理机构诸如 FDA 或 EMEA 批准的，或在美国药典或欧洲药典或其他一般公认药典中列出用于哺乳动物、更尤其是用于人类的。

[0097] 优选地在式 (I) 中：

[0098] R_1 是：

[0099] a)-H、

[0100] b)-Br、或

[0101] c)$-NO_2$；

[0102] R_2 和 R_3 彼此独立地选自：

[0103] a)$-C_1-C_6$ 烷基，条件是 R_2 和 R_3 不都是甲基、

[0104] b)$-(CH_2)_n-$ 芳基，任选地被取代、

[0105] c)$-(CH_2)_n-$ 环烷基，任选地被取代、

[0106] d)$-(CH_2)_n-$ 杂环，任选地被取代、

[0107] e)$-(CH_2)_n-OR_6$、

[0108] f)$-(CH_2)_n-CN$、

[0109] g) 与它们所连接的氮原子一起形成包含一至三个选自由氧和硫组成的组的杂原

子的任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环、或

[0110] h) 与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环，所述杂单环与一个或两个任选地取代的不饱和或饱和的环稠合或与包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的其他杂环稠合；

[0111] R_6 是 H；

[0112] 和 / 或 n 是 0 至 6 的整数，优选地 0 至 2。

[0113] 进一步优选地在式 (I) 中：

[0114] R_1 是 H；

[0115] R_2 和 R_3 不同于 H 且独立地是：

[0116] a)-C_1-C_6 烷基，条件是 R_2 和 R_3 不都是甲基、

[0117] b)-$(CH_2)_n$- 芳基，任选地被取代、或

[0118] c) 与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的 5 元至 8 元的杂单环，所述杂单环与一个或两个任选地取代的不饱和或饱和的环稠合或与包含一至三个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子的其他杂环稠合；

[0119] 和 / 或 n 是 0 至 6 的整数，优选地 0 至 2。

[0120] 根据本发明的优选实施方案，R_2 不同于 R_3。

[0121] 本发明的优选化合物包括但不限于选自由以下组成的组的化合物：

[0122] 8- 羟基 -N- 甲基 -N-(4-(2- 苯基丙烷 -2- 基) 苄基) 喹啉 -2- 羧酰胺；

[0123] N- 苄基 -8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0124] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(异二氢吲哚 -2- 基) 甲酮；

[0125] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(吗啉代) 甲酮；

[0126] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(哌啶 -1- 基) 甲酮；

[0127] 8- 羟基 -N- 甲基 -N- 苯乙基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0128] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(二氢吲哚 -1- 基) 甲酮；

[0129] N-(呋喃 -2- 基甲基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0130] (3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

[0131] N-(4- 溴苄基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0132] 8- 羟基 -N-(4- 甲氧基苯基)-N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0133] (6,7- 二甲氧基 -3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

[0134] 8- 羟基 -N- 甲基 -N-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基) 喹啉 -7- 羧酰胺；

[0135] 8- 羟基 -N- 甲基 -N- 苯基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0136] N-(4- 氯苯基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0137] N- 乙基 -8- 羟基 -N- 苯基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0138] N- 环己基 -8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0139] 8- 羟基 -N- 甲基 -N-(1- 甲基哌啶 -4- 基) 喹啉 -7- 羧酰胺；

[0140] 8- 羟基 -N- 甲基 -N-(1- 甲基吡咯烷 -3- 基) 喹啉 -7- 羧酰胺；

[0141] N-(2- 氰乙基)-N-(呋喃 -2- 基甲基)-8- 羟基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0142] N-(2- 氰乙基)-8- 羟基 -N-((四氢呋喃 -2- 基) 甲基) 喹啉 -7- 羧酰胺；

[0143] N- 乙基 -8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0144] 8- 羟基 -N- 甲基 -N- 丙基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0145] (3,4- 二氢异喹啉 -2(1H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

[0146] (5- 溴二氢吲哚 -1- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

[0147] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(6- 甲氧基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮；

[0148] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(5- 硝基二氢吲哚 -1- 基) 甲酮；

[0149] 8- 羟基 -N- 苯基 -N- 丙基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0150] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(八氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮；

[0151] N-(4- 氟苄基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0152] N-(3- 溴苄基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0153] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(4-(三氟甲基) 哌啶 -1- 基) 甲酮；

[0154] (4- 叔丁基哌啶 -1- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

[0155] (S)-8- 羟基 -N- 甲基 -N-(1- 苯乙基) 喹啉 -7- 羧酰胺；

[0156] N- 苄基 -8- 羟基 -N-(2- 羟乙基) 喹啉 -7- 羧酰胺；

[0157] (3,3- 二甲基哌啶 -1- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

[0158] N-(2- 溴苄基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺；

[0159] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(4- 苯基哌啶 -1- 基) 甲酮；

[0160] ((4aS,8S,8aR)-8- 羟基 - 八氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

[0161] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(2- 甲基哌啶 -1- 基) 甲酮；

[0162] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(2- 苯基哌啶 -1- 基) 甲酮；

[0163] (1,1- 二氧代 - 硫代吗啉 -4- 基)-(8- 羟基 - 喹啉 -7- 基)- 甲酮；

[0164] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(4- 甲基哌啶 -1- 基) 甲酮；

[0165] (R)-8- 羟基 -N-(1- 苯乙基) 喹啉 -7- 羧酰胺；

[0166] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(2- 甲基吡咯烷 -1- 基) 甲酮；

[0167] (2,5- 二甲基吡咯烷 -1- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

[0168] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(3- 苯基吡咯烷 -1- 基) 甲酮；

[0169] (3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

[0170] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(3- 甲基哌啶 -1- 基) 甲酮；

[0171] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(吡咯烷 -1- 基) 甲酮；

[0172] (1,4- 二氧杂 -8- 氮杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 基)-(8- 羟基 - 喹啉 -7- 基)- 甲酮；

[0173] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(6- 甲基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮；

[0174] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(6- 硝基二氢吲哚 -1- 基) 甲酮；

[0175] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(7-(三氟甲基)-3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮；

[0176] (5- 溴 -8- 羟基喹啉 -7- 基)(异二氢吲哚 -2- 基) 甲酮；

[0177] (六氢 -1H- 异吲哚 -2(3H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

[0178] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(2- 甲基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮；

[0179] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(3- 甲基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮；

[0180] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(4- 甲基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮；

[0181] (8- 氟 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮；

[0182] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(6- 异丙基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮；

[0183] (6- 氯 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

[0184] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(7- 甲基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基) 甲酮 ;

[0185] (6- 溴 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 ;

[0186] (2H- 苯并 [b][1,4] 噁嗪 -4(3H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮。

[0187] 在尤其优选的实施方案中,本发明的化合物选自 :

[0188] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(异二氢吲哚 -2- 基) 甲酮 (实施例 10) ;

[0189] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(八氢异喹啉 -2(1H)- 基) 甲酮 (实施例 6) ;

[0190] N-(4- 溴苯基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 (实施例 29) ;

[0191] (十氢 -1H- 咔唑 -9(9aH)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 (实施例 49) ;

[0192] N-(4- 氯苄基)-8- 羟基 -N- 甲基喹啉 -7- 羧酰胺 (实施例 56) ;

[0193] (5,7- 二氟 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 (实施例 70) ;

[0194] (7- 氟 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 (实施例 61) ;

[0195] (5- 氟 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 (实施例 71) ;

[0196] (6- 氟 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 (实施例 72) ;

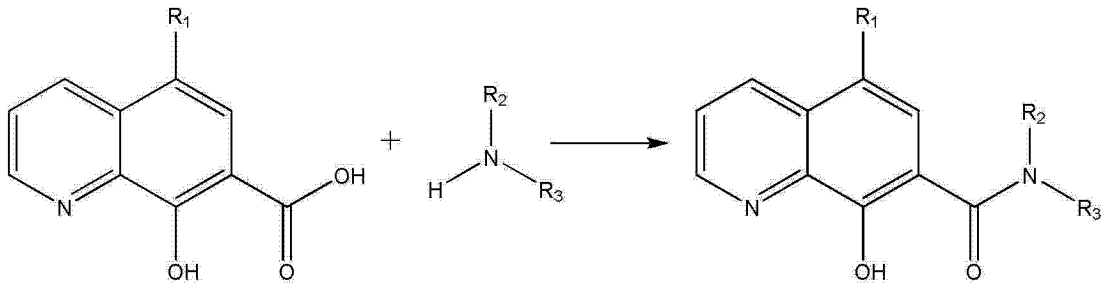
[0197] (5- 氯 -8- 羟基 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 (实施例 73) ;

[0198] (2H- 苯并 [b][1,4] 噁嗪 -4(3H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮 (实施例 74)。

[0199] 本发明的化合物可通过偶联适合的 8- 羟基喹啉 -7- 羧酸 1-1(或酸衍生物诸如酰基卤或酯) 与适合的胺 1-2 来制备,如由以下总图 1 表示的 :

[0200] 图 1

[0201]



1-1 1-2 (I)

[0202] 可选地,可在进行与胺偶联之前保护羧酸的羟基 (如 Bioorg.Med.Chem.,14, 2006,5742-5755 或 Synthesis,12,1997,1425-1428 或 DE540842 中所述),然后最后阶段中脱保护。

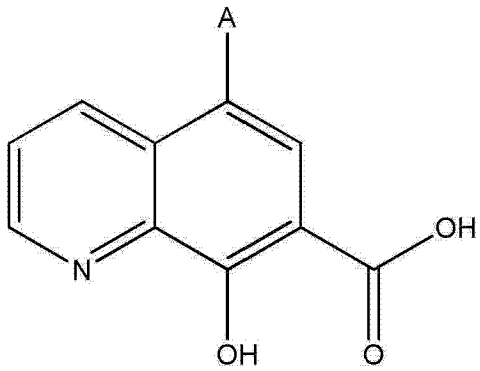
[0203] 用于偶联羧酸与胺来形成羧酰胺的方法是本领域公知的。适合的方法描述在例如 Jerry March,Advanced Organic Chemistry,第 4 版,John Wiley & Sons,1992,pp.417-425 中。

[0204] 用于保护和脱保护芳香族羟基的方法是本领域公知的。按照有机合成的标准方法操纵保护基 (Green T.W. 和 Wuts P.G.M.(1991)Protecting Groups in Organic Synthesis,John Wiley et Sons)。

[0205] 下图 2-3 说明并详述图 1 中描绘的化学反应。

[0206] 图 2

[0207]



2-1

[0208] 当 A 是 Br 时，羧酸 2-1（在以下制品 4 中制备）通过将可商业获得的 8- 羟基喹啉 -7- 羧酸与一当量的溴在乙酸中反应来获得（1998 年 3 月 19 日公布的国际公布 WO98/11073）。

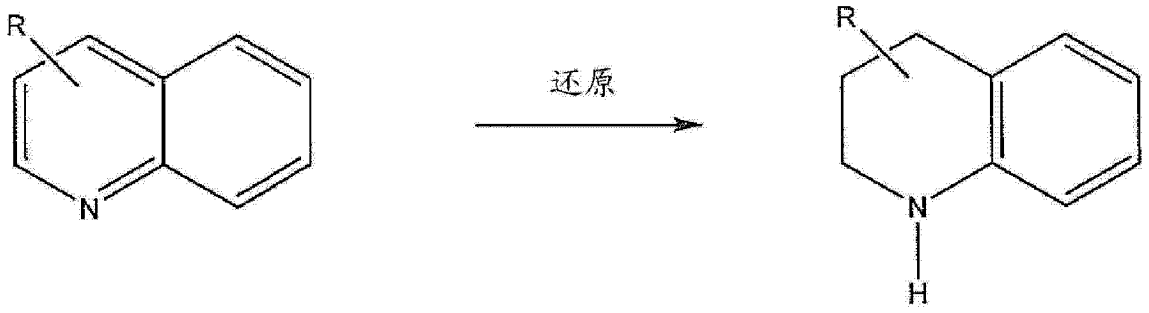
[0209] 当 A 是 F 或 Cl 时，羧酸 2-1 可使用在 1998 年 3 月 19 日公布的国际公布 WO98/11073 中描述的方法从相应的可商业获得的起始材料 5- 卤代 -8- 羟基喹啉制备。

[0210] 当 A 是 NO_2 时，羧酸 2-1 通过将相应的乙基酯与 HNO_3 和 H_2SO_4 的混合物反应，随后碱水解来制备。可选地，A ＝ NO_2 的羧酸 2-1 通过将 3- 氨基 -2- 羟基 -5- 硝基苯甲酸与丙烯醛在 6N HCl 中反应来制备。

[0211] 图 1 的通式 1-2 的化合物是可商业获得的，或使用本领域技术人员公知的常规合成方案制备。当 1-2 是不可商业获得的四氢喹啉 (3-2) 时，它们通过使用常规合成方案诸如以氧化铂和 H_2 或以 Zn 和盐酸还原相应的喹啉 3-1 来获得。

[0212] 图 3

[0213]



3-1 **3-2**

[0214] 适当的取代的不可商业获得的喹啉 3-1 的制备通过使用常规合成方案实现，不更详细地提及。在这些反应中，还可能使用本身是本领域技术人员已知的变化形式。

[0215] 对本领域技术人员明显的是，描述的合成方案本质上仅是代表性的，且替代的合成方法是有机化学领域技术人员已知的。

[0216] 以下实施例仅为了说明本发明和其实施。实施例不解释为对本发明的范围或精神的限制。

[0217] 实验部分

[0218] 1. 化学合成

[0219] 除非另外指明，否则所有起始试剂都是可商业获得的，且不经任何预先纯化来使

用。使用常规合成方案可容易地制备本发明的化合物。在这些反应中，还可以使用本身是本领域技术人员已知的，但没有更详细提及的变体。而且，根据以下反应方案和实施例，用于制备本发明化合物的其他方法对于本领域技术人员将是容易明显的。除非另外指明，否则所有变量都如以上定义。

[0220] 当提及使用“类似”方案时，如本领域技术人员将理解的，这样的方案可包括在例如反应温度、试剂 / 溶剂量、反应时间、后处理条件或色谱纯化条件方面的微小改变。

[0221] 本说明书中尤其是表格和实施例中使用的缩写概述在表 1。

[0222] 表 1

[0223]

UPLC（超高效液相色谱）	R_t（以分钟计的保留时间）
LC-MS（液相色谱质谱）	ESI（电喷雾电离）
HPLC（高效液相色谱）	min（分钟）
CH_3CN（乙腈）	h（小时）
μm（微米）	μL（微升）
mmol（毫摩尔）	TFA（三氟乙酸）
psi（磅每平方英寸）	Pd/C（碳上的钯）
RT（室温）	MW（微波）
SPE-SI（硅胶固相萃取）	HOBt（1-羟基苯并三唑）
DCM（二氯甲烷）	THF（四氢呋喃）
K_2CO_3（碳酸钾）	DIPEA（*N,N*-二异丙基乙胺）
Na_2SO_4（硫酸钠）	NaOH（氢氧化钠）
Et_2O（二乙醚）	$LiAlH_4$（氢化铝锂）
EtOAc（乙酸乙酯）	$NaBH_4$（硼氢化钠）
TEA（三乙胺）	HCl（盐酸）
i-PrOH（异丙醇）	MeOH（甲醇）
DMSO（二甲基亚砜）	CFU（菌落形成单位）
EDC.HCl（1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐）	

[0224] 除非另外指明，否则所有温度都以℃（摄氏度）或 K（开尔文）表示。

[0225] 质子核磁共振（^{1}H-NMR）光谱在 Brucker 300MHz 上记录。化学位移以百万分之几（ppm，δ 单位）表示。裂分图案描述表观多重性，称为 s（单峰）、d（双峰）、t（三重峰）、q（四重峰）、quint（五重峰）、sxt（六重峰）、m（多重峰）、br.s（宽单峰）。

[0226] 在以下条件下记录 LC-MS：

[0227] •方法 A-C：带有样品管理器和 2996PDA 检测器（Waters）的 UPLC 连接单四极杆质谱仪 ZQ(Waters)。ZQ 界面：ESI 正电离模式。全扫描从 102 至 900amu。毛细管电压 3.2V，锥孔电压 25V，提取锥孔电压 3V，RF0.3V，源温 115℃，脱溶剂温度 350℃，脱溶剂气流量 800L/h，锥孔气流量 100L/h。柱 Aquity UPLC-BEH C18(50×2.1mm，1.7μm)。流速 0.6mL/min，柱在 40℃，注入 2μL。流动相：A 相＝水 /CH_3CN 95/5+0.1% TFA，B 相＝水 /CH_3CN ＝ 5/95+0.1% TFA。

[0228] - 方法 A :0-0.25min(A :95%,B :5%),3.30min(A :0%,B :100%),3.30-4.00(A :0%,B :100%),4.10min(A :95%,B :5%),4.10-5.00min(A :95%,B :5%)。

[0229] - 方 法 B :0-1.00min(A :100 %, B :0 %),1.50min(A :95 %, B :5 %),3.50min(A :0 %, B :100 %),3.50-4.00(A :0 %, B :100 %),4.10min(A :100 %, B :0 %),4.10-5.00min(A :100%,B :0%)。

[0230] -方法C :0-0.50min(A :95%,B :5%),6.00min(A :0%,B :100%), 6.00-7.00(A :0%,B :100%),7.10min(A :95%,B :5%),7.10-8.50min(A :95%,B :5%)。

[0231] • 方法 D :Waters 1525 HPLC 泵 (Waters) 和 2996 PDA 检测器 (Waters),连接单四极杆质谱仪 ZQ(Waters)。ZQ 界面 :ESI 正电离模式。全扫描从 102 至 900amu。毛细管电压 3.2V,锥孔电压 25V,提取锥孔电压 3V, RF0.3V,源温 115℃,脱溶剂温度 350℃,脱溶剂气流量 600L/h,锥孔气流量 100L/h。柱 X-bridge C18(50×2.1mm,3.5μm)。流速 0.4mL/min,柱在 40℃,注入 5μL。流动相 :A 相=水 /CH_3CN 95/5+NH_3pH 9.5, B 相=水 /CH_3CN = 5/95+NH_3pH 9.5。0-1.00min(A :95%, B :5%),7.50min(A :0%, B :100%),7.50-8.50min(A :0 %, B :100 %),8.60min(A :95 %, B :5 %),8.60-9.60min(A :95 %, B :5%)。

[0232] •方法 E :带有样品管理器和 2996PDA 检测器 (Waters) 的 UPLC 连接单四极杆质谱仪 ZQ(Waters)。ZQ 界面 :ESI 正电离模式。全扫描从 100 至 600amu。毛细管电压 3.25V,锥孔电压 26V,提取锥孔电压 3V,源温 120℃,脱溶剂温度 400℃,脱溶剂气流量 800L/h,锥孔气流量 100L/h。柱 Aquity UPLC-BEH C18(50×2.1mm,1.7μm)。流速 0.5mL/min,柱在 40℃,注入 2μL。流动相 :A 相=水 /CH_3CN 95/5+0.1% TFA,B 相=水 /CH_3CN = 5/95+0.1% TFA。0min(A :95 %, B :5 %),0.30min(A :92 %, B :8 %),1.50min(A :0 %, B :100 %),1.50-2.00min(A :0%,B :100%)。

[0233] •方法 F :Waters 1525HPLC 泵 (Waters) 和 2996PDA 检测器 (Waters),连接单四极杆质谱仪 ZQ(Waters)。ZQ 界面 :ESI 正电离模式。全扫描从 102 至 900amu。毛细管电压 3.2V,锥孔电压 25V,提取锥孔电压 3V, RF0.3V,源温 115℃,脱溶剂温度 350℃,脱溶剂气流量 600L/h,锥孔气流量 100L/h。柱 Synergy C18(20×2.0mm,2.5μm)。流速 0.7mL/min,注入 2μL。流动相 :A 相=水 /CH_3CN 95/5+TFA 0.1%, B 相=水 /CH_3CN = 5/95+TFA 0.1%。0-0.25min(A :95%,B :5%),3.50min(A :0%,B :100%),3.50-4.50min(A :0%,B :100%),4.60min(A :95%,B :5%),4.60-6.00min(A :95%,B :5%)。

[0234] 用于制备 HPLC 纯化的软件、柱和条件

[0235] 软件

[0236] Shimadzu CLASS-VP 1.0.0.1

[0237] 柱

[0238] 使用的柱是 Waters Symmetry Prep C18 柱,其尺寸是内径 19mm 乘以长度 300mm。固定相粒径是 7μm。

[0239] 溶剂

[0240] A. 水性溶剂=水 /CH_3CN 90/10+0.05% TFA.

[0241] B. 有机溶剂= CH_3CN/ 水 90/10+0.05% TFA.

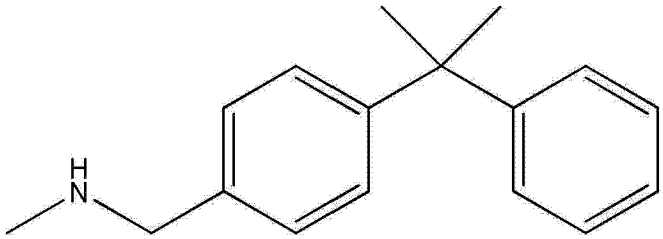
[0242] 针头漂洗溶剂= i-PrOH.

[0243] 方法

[0244] 仅使用一种方法 (5-100％ B) ;其具有 20mL/min 的流速和 35 分钟的运行时间,这包括 28 分钟的梯度,随后是 7 分钟的柱冲洗和再平衡步骤。

[0245] 制品 1 :

[0246]



[0247] N- 甲基 -1-(4-(2- 苯基丙烷 -2- 基) 苯基) 甲胺盐酸盐

[0248] 步骤 A :4-(2- 苯基丙烷 -2- 基) 苯甲醛

[0249] 在 100℃加热丙烷 -2,2- 二基二苯 (3.93g,20mmol) 和 1- 氮杂 - 三环 [3.3.1.1*3,7*] 癸烷 (2.80g,20mmol) 在 TFA(35mL) 中的悬液持续 16 小时。使反应混合物冷却到室温,将其倒入冷水,以固态 K_2CO_3 使其为碱性 (pH = 9)。用 Et_2O(3×250mL) 萃取水溶液,通过 Na_2SO_4 干燥分离的有机物,过滤并减压浓缩。通过快速色谱 (硅胶,石油醚 : EtOAc 95 : 5) 纯化残留物,得到标题化合物 (3.47g,15.46mmol)。

[0250] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :10.00(s,1H) ;7.81(m,2H) ;7.42(m,2H) ;7.14-7.38(m,5H) ;1.74(s,6H)。

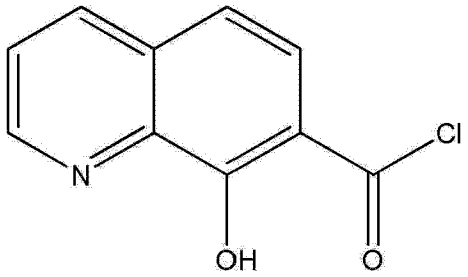
[0251] 步骤 B :N- 甲基 -1-(4-(2- 苯基丙烷 -2- 基) 苯基) 甲胺盐酸盐

[0252] 将甲胺在乙醇 (4mL,40mmol) 中的 10M 溶液加入制品 1 的 4-(2- 苯基丙烷 -2- 基) 苯甲醛 (2.24g,10mmol) 在无水乙醇 (30mL) 中的溶液,在氮气下在室温搅拌所得的混合物过夜。然后经 CELITE 垫过滤反应混合物,减压浓缩液体。将残留物溶解在无水甲醇 (25mL) 中并在 0℃以 $NaBH_4$(456mg,12mmol) 分批处理。完成添加后,将反应混合物加热至 40℃持续 1 小时然后在氮气下在室温搅拌过夜。用 H_2O 骤冷反应混合物并减压浓缩。将残留物在 H_2O 与 Et_2O 之间分配,通过 Na_2SO_4 干燥分离的有机物,过滤并浓缩至干燥。然后将残留物溶解在无水乙醇中,加入 HCl 在二噁烷中的 4N 溶液 (4mL),在室温搅拌混合物过夜。减压浓缩混合物,以 iPrOH 研磨获得的残留物,得到标题化合物 (1.71g,7.15mmol)。

[0253] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :9.25(br.s,2H) ;7.44(m,2H) ;7.10-7.36(m,7H) ;4.04(t,2H) ;2.51-2.57(m,3H) ;1.65(s,6H)。

[0254] 制品 2 :

[0255]

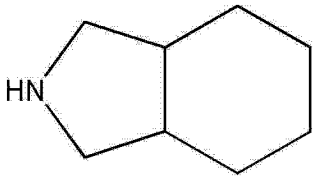


[0256] 8- 羟基喹啉 -7- 碳酰氯

[0257] 将亚硫酰氯 (906mg,7.61mmol) 逐滴加入 8- 羟基喹啉 -7- 羧酸 (1.2g,6.34mmol) 在无水 DCM(18mL) 中的冷溶液。允许反应混合物升温到室温,然后在氮气下搅拌 4 小时。然后浓缩反应混合物至干燥,得到标题化合物 (1.3g,6.26mmol),无需任何进一步纯化地用于下一步骤。

[0258] 制品 3 :

[0259]



[0260] 八氢 -1H- 异吲哚

[0261] 步骤 A :六氢 -1H- 异吲哚 -1,3(2H)- 二酮

[0262] 在 Parr 装置中在 H_2 氛 (300psi) 下摇动 (3aR,7aS)-3a,4,7,7a- 四氢 -1H- 异吲哚 -1,3(2H)- 二酮 (3.0g,19.9mmol) 和 10% Pd/C(300mg) 在 MeOH(100mL) 中的溶液持续 24 小时。过滤反应混合物,将液体浓缩至干燥,得到标题化合物 (2.6g,16.99mmol) 为白色粉末,无需任何进一步纯化地使用。

[0263] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :8.16(br.s,1H) ;2.73-3.05(m,2H) ;1.64-1.98(m,4H),1.40-1.64(m,4H)。

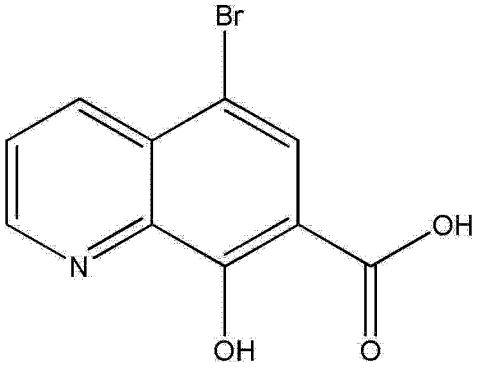
[0264] 步骤 B :八氢 -1H- 异吲哚

[0265] 将六氢 -1H- 异吲哚 -1,3(2H)- 二酮 (1.0g,6.5mmol) 在无水 THF 中的溶液 (14mL) 逐滴加入 $LiAlH_4$ 在无水 THF(6mL) 中的搅拌浆料中,搅拌速率使得溶剂轻柔地回流。加热所得的反应混合物至回流持续 20 小时,然后冷却到室温。以冰浴冷却反应混合物,顺序地加入 H_2O(1mL)、20% NaOH 水溶液 (2.5mL) 和 H_2O(2mL)。过滤混合物并减压去除 THF。用 Et_2O 萃取水相,通过 Na_2SO_4 干燥分离的有机物,过滤并浓缩至干燥,得到标题化合物 (690mg,5.52mmol) 为白色粉末,无需任何进一步纯化地用于下一步骤。

[0266] LC-MS m/z(ESI^+) :126.1(MH^+),R_t = 0.80min(方法 E)。

[0267] 制品 4 :

[0268]



[0269] 5- 溴 -8- 羟基喹啉 -7- 羧酸

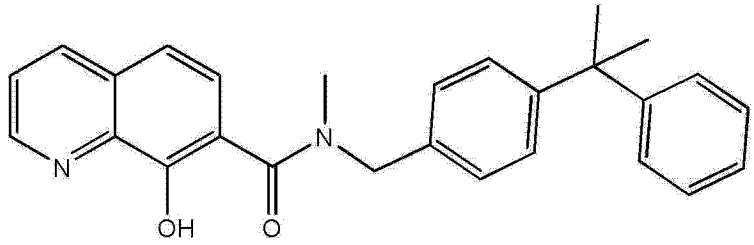
[0270] 将溴 (819.8mg,5.13mmol) 逐滴加入 8- 羟基喹啉 -7- 羧酸 (970mg,5.13mmol) 在冰乙酸 (24mL) 中的悬液。回流反应混合物 1 小时,冷却至 50℃并将其倒入冰水中。在布氏漏斗上过滤形成的黄色固体,以 H_2O 洗涤并在真空下干燥,得到标题化合物 (1.20g,4.51mmol)

为浅棕色固体，无需任何进一步纯化地用于下一步骤。

[0271] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ ：9.90(dd,1H) ；8.58(dd,2H) ；8.12(s,1H) ；7.90(dd,1H)。

[0272] 实施例 1 ：

[0273]



[0274] 8- 羟基 -N- 甲基 -N-(4-(2- 苯基丙烷 -2- 基) 苄基) 喹啉 -2- 羧酰胺

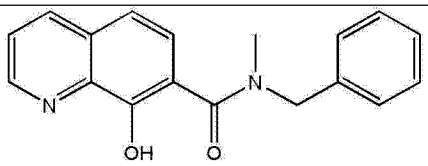
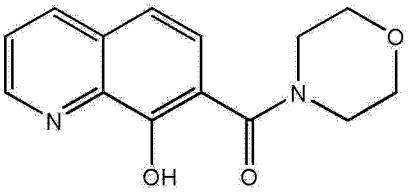
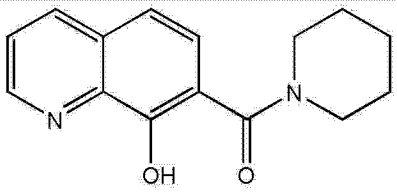
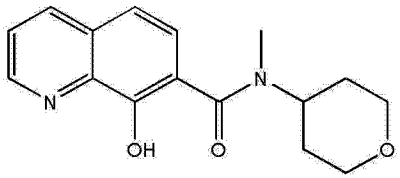
[0275] 将 TEA(42mg,0.42mmol)、EDC.HCl(80mg,0.42mmol)、HOBt(57mg,0.418mmol) 和制品 1 的 N- 甲基 -1-(4-(2- 苯基丙烷 -2- 基) 苯基) 甲胺 (50mg,0.21mmol) 顺序地加入 8- 羟基喹啉 -7- 羧酸 (48mg,0.25mmol) 在 DCM(2.5mL) 的悬液中。在室温搅拌所得的反应混合物过夜。以 H_2O 骤冷混合物，然后用 DCM 萃取三次。通过 Na_2SO_4 干燥分离的有机物，过滤并减压浓缩。通过快速色谱 (硅胶，DCM ： MeOH 95 ： 5) 纯化残留物，得到标题化合物 (39mg,0.1mmol) 为灰色固体。LC-MS m/z(ESI$^+$) ：411.2(MH^+)，R_t = 2.42min(方法 A)。

[0276] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6,353K) δ ：8.89(dd,1H) ；8.33(dd,1H) ；7.59(dd,1H) ；7.35-7.50(m,2H) ；7.11-7.32(m,9H) ；4.60(s,2H) ；2.88(s,3H) ；1.66(s,6H)。

[0277] 按照与以上描述的方案类似的方案，制备本发明的另外的化合物 (表 2)。

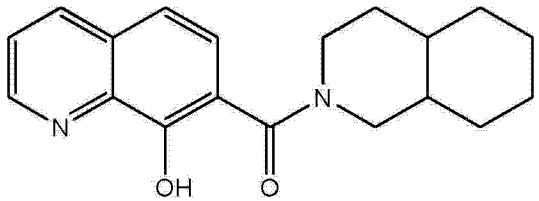
[0278] 表 2

[0279]

实施例	化学名称	^{1}H-NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t [MH^+]
2	 *N*-苄基-8-羟基-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	(+Na_2CO_3) δ: 8.48 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 6.78-7.73 (m, 7H); 6.49 (d, 1H); 4.64 (br. s, 2H); 2.89 (br. s, 3H)	A	1.53; 293
3	 (8-羟基喹啉-7-基)(吗啉代)甲酮	δ: 10.26 (br. s, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.37 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 3.61 (br. s, 4H); 3.28 (br. s, 4H)	A	0.76; 259.1
4	 (8-羟基喹啉-7-基)(哌啶-1-基)甲酮	δ: 10.12 (br. s, 1H); 8.90 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 3.27 (br. s, 4H); 1.12-1.98 (m, 6H)	A	1.20; 257.2
5	 8-羟基-*N*-甲基-*N*-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-7-羧酰胺	δ: 10.04 (br. s, 1H); 8.65-8.95 (m, 1H); 8.06-8.35 (m, 1H); 7.44-7.72 (m, 1H); 7.02-7.35 (m, 7H); 3.37 (s, 3H)	A	1.34; 279.1

[0280] 实施例 6：

[0281]



[0282] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(八氢异喹啉 -2(1H)- 基) 甲酮

[0283] 搅拌制品 2 的 8- 羟基喹啉 -7- 碳酰氯 (70mg,0.35mmol) 和十氢异喹啉 (62.6mg, 0.45mmol) 在 THF(8mL) 中的溶液与 DIPEA(259mg,2.0mmol) 并在 50℃加热过夜。减压浓缩反应混合物,将残留物在 DCM 与 H_2O 之间分配。通过 Na_2SO_4 干燥分离的有机物,过滤并减压浓缩。通过快速色谱 (硅胶, DCM ： MeOH 98 ： 2) 纯化残留物,然后通过制备 HPLC 纯化。合并含产物的级份,以碳酸氢钠的饱和水溶液使其为碱性,减压去除 CH_3CN。用 DCM 萃取水

相，通过 Na_2SO_4 干燥分离的有机物，过滤并浓缩至干燥，得到标题化合物（49mg，0.16mmol）为米白色固体。

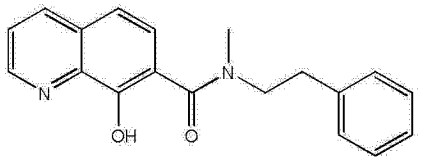
[0284] LC-MS m/z(ESI$^+$)：311.2(MH^+)，R_t = 2.64-2.73min（方法 C）。

[0285] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6，353K) δ：8.89(dd，1H)；8.33(dd，1H)；7.59(dd，1H)；7.44(d，1H)；7.35(d，1H)；3.56-4.22(m，2H)；3.24(dd，1H)；3.16(ddd，1H)；1.02-2.12(m，12H)。

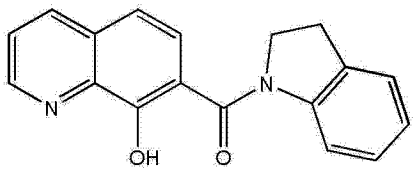
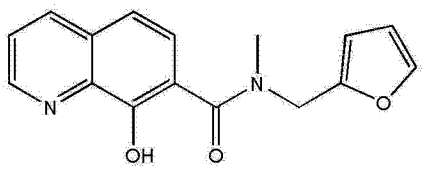
[0286] 按照与以上描述的方案类似的方案，制备本发明的另外的化合物（表 3）。

[0287] 表 3

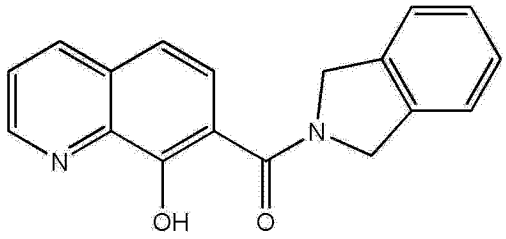
[0288]

实施例	化学名称	^{1}H-NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
7	 8-羟基-*N*-甲基-*N*-苯乙基喹啉-7-羧酰胺	δ: 8.90 (dd, 1H); 8.33 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H), 6.77-7.34 (m, 6H); 3.61 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 2.89 (dd, 2H)	A	1.56; 307.1

[0289]

8	 (8-羟基喹啉-7-基)(二氢吲哚-1-基)甲酮	(353K) δ: 8.93 (dd, 1H); 8.38 (dd, 1H); 7.81 (br. s, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.19-7.33 (m, 1H); 7.09-7.20 (m, 1H); 7.03 (td, 1H); 4.01 (t, 2H), 3.11 (t, 2H)	A	1.56; 291.1
9	 *N*-(呋喃-2-基甲基)-8-羟基-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 6.41 (dd, 1H); 6.33 (d, 1H); 4.61 (s, 2H); 2.94 (s, 3H)	A	1.28; 283.1

[0290] 实施例 10：

[0291] 

[0292] (8- 羟基喹啉 -7- 基)(异二氢吲哚 -2- 基) 甲酮

[0293] 在氮气下将 8- 羟基喹啉 -7- 羧酸 (189mg,1.0mmol) 和二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (162.2mg,1.0mmol) 在 THF(10mL) 中的混合物加热至回流持续 4 小时。使反应混合物冷却到室温并加入异二氢吲哚 (95.3mg,0.80mmol)。在室温搅拌所得的混合物 3 小时,然后在室温静置过夜。然后以 H_2O 和碳酸氢钠的饱和水溶液骤冷反应混合物,用 DCM 萃取两次。通过 Na_2SO_4 干燥分离的有机物,过滤并减压浓缩。通过 SPE-SI 筒 (2g, DCM 至 DCM ： MeOH 99 ： 1) 纯化残留物,得到标题化合物 (123mg,0.42mmol) 为浅棕色固体。

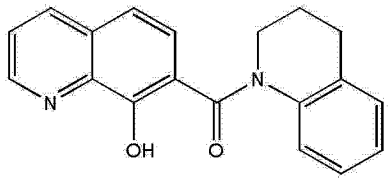
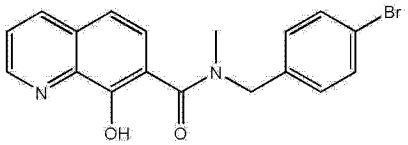
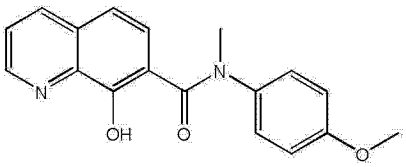
[0294] LC-MS m/z(ESI$^+$) :291.2(MH^+), R_t = 3.47min(方法 C)

[0295] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :8.98(dd,1H) ;8.54(dd,1H) ;7.74(dd,1H) ;7.58(m,1H) ;7.53(m,1H) ;7.38-7.47(m,1H) ;7.17-7.37(m,3H) ;4.90(s,2H) ;4.69(s,2H)。

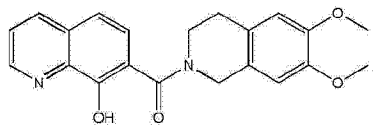
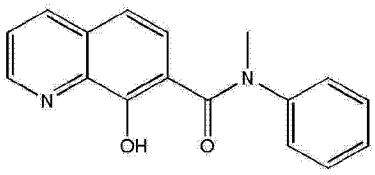
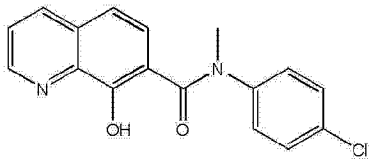
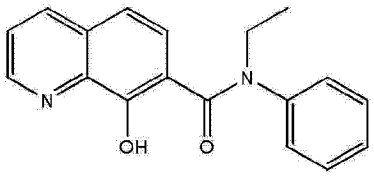
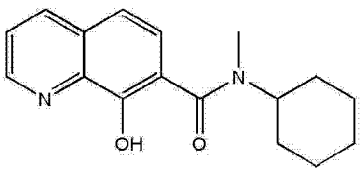
[0296] 按照与以上描述的方案类似的方案,制备本发明的另外的化合物 (表 4)。

[0297] 表 4

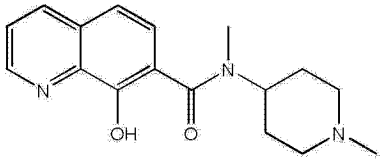
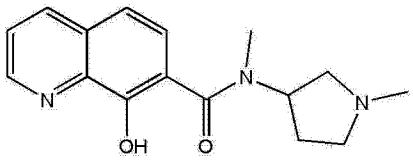
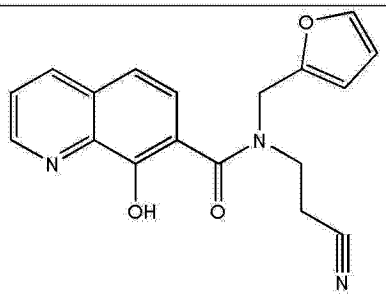
[0298]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
11	 (3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 8.86 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.42 (s, 2H), 7.06-7.34 (m, 2H); 6.74-7.05 (m, 2H); 3.74 (t, 2H); 2.82 (t, 2H); 1.81-2.09 (m, 2H)	A	1.55; 305.2
12	 *N*-(4-溴苄基)-8-羟基-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.36-7.49 (m, 2H); 7.31 (m, 2H); 4.62 (s, 2H); 2.89 (s, 3H)	A	1.86; 370.95
13	 8-羟基-*N*-(4-甲氧基苯基)-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.81 (dd, 1H); 8.22 (dd, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.23-7.33 (m, 2H); 7.19 (m, 2H); 6.74 (m, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.34 (s, 3H)	A	1.38; 309.1

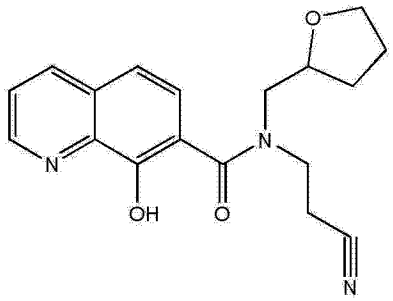
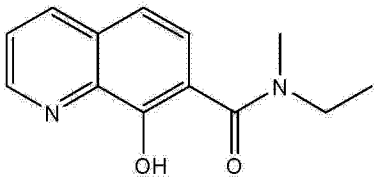
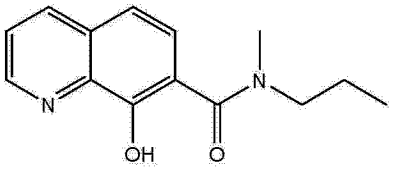
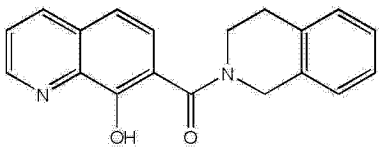
[0299]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
14	 (6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	(353K) δ: 8.91 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 6.75 (s, 2H); 4.63 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 3.63-3.71 (m, 2H); 2.75-2.83 (m, 2H)	A	1.42; 365.1
15	 8-羟基-*N*-甲基-*N*-苯基喹啉-7-羧酰胺	δ: 10.04 (br. s, 1H); 8.65-8.95 (m, 1H); 8.06-8.35 (m, 1H); 7.44-7.72 (m, 1H); 7.02-7.35 (m, 7H); 3.37 (s, 3H)	A	1.34; 279.1
16	 *N*-(4-氯苯基)-8-羟基-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	δ: 10.09 (br. s, 1H); 8.83 (dd, 1H); 8.18-8.38 (m, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.14-7.42 (m, 6H); 3.36 (s, 3H)	A	1.61; 313.1
17	 *N*-乙基-8-羟基-*N*-苯基喹啉-7-羧酰胺	δ: 10.01 (br. s, 1H); 8.80 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.02-7.35 (m, 7H); 3.72-3.99 (m, 2H); 1.12 (t, 3H)	A	1.52; 293.2
18	 *N*-环己基-8-羟基-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 3.88 (br. s, 1H); 2.85 (s, 3H); 1.42-1.90 (m, 8H); 0.76-1.37 (m, 2H)	A	1.57; 285.2

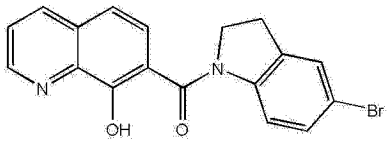
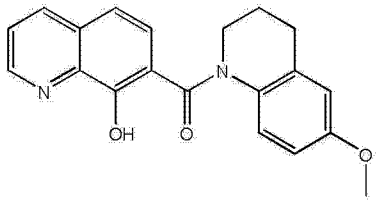
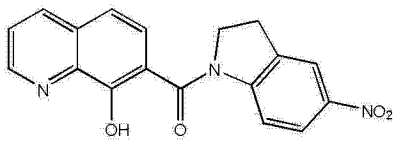
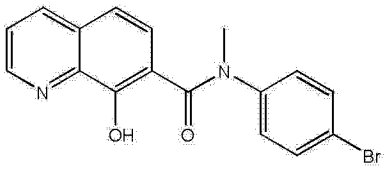
[0300]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
19	 8-羟基-*N*-甲基-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 3.86 (br. s, 1H); 2.86 (s, 3H); 2.75-2.84 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 1.73-2.06 (m, 4H); 1.49-1.73 (m, 2H)	A	0.85; 300.2
20	 8-羟基-*N*-甲基-*N*-(1-甲基吡咯烷-3-基)喹啉-7-羧酰胺	δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 4.63 (br. s, 1H); 2.95 (s, 3H); 2.61-2.81 (m, 2H); 2.46 (dd, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.14-2.24 (m, 1H); 1.94-2.13 (m, 1H); 1.69-1.96 (m, 1H)	A	0.81; 286.2
21	 *N*-(2-氰乙基)-*N*-(呋喃-2-基甲基)-8-羟基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.91 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 6.40 (dd, 1H); 6.34 (br. s, 1H); 4.66 (s, 2H); 3.66 (t, 2H); 2.73 (t, 2H)	A	1.30; 322.1

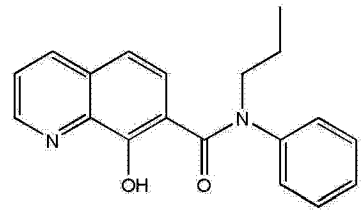
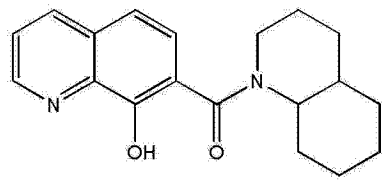
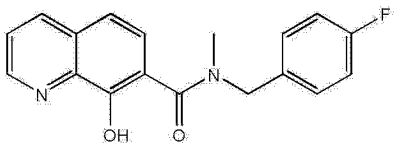
[0301]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
22	 *N*-(2-氰乙基)-8-羟基-*N*-((四氢呋喃-2-基)甲基)喹啉-7-羧酰胺	δ: 8.91 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 3.94-4.18 (m, 1H); 3.52-3.84 (m, 5H); 3.29-3.48 (m, 1H); 2.81 (t, 2H); 1.64-1.96 (m, 3H); 1.44 (br. s, 1H)	A	1.50; 326.0
23	 *N*-乙基-8-羟基-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 3.40 (q, 2H); 2.95 (s, 3H); 1.13 (t, 3H)	A	0.96; 231.1
24	 8-羟基-*N*-甲基-*N*-丙基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 9.59 (br. s, 1H); 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 3.35 (t, 2H); 2.95 (s, 3H); 1.60 (sxt, 2H); 0.85 (t, 3H)	A	1.18; 245.1
25	 (3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	(353K) δ: 8.92 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.04 - 7.23 (m, 4H); 4.72 (s, 2H); 3.71 (t, 2H); 2.89 (t, 2H)	A	1.48; 305.2

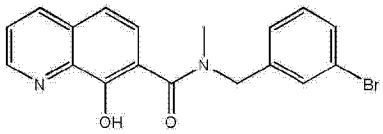
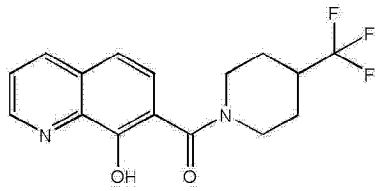
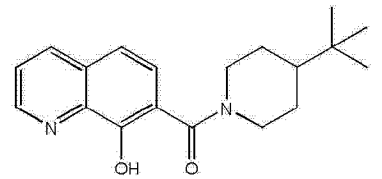
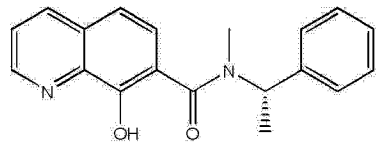
[0302]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
26	 (5-溴二氢吲哚-1-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 10.50 (br. s, 1H); 8.94 (dd, 1H); 8.41 (dd, 1H); 8.12 (br. s, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.44-7.49 (m, 1H); 7.42 (br. s, 1H); 3.83-4.16 (m, 2H); 3.11 (t, 2H)	A	1.83; 370.8
27	 (8-羟基喹啉-7-基)(6-甲氧基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲酮盐酸盐	δ: 8.87 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.17 (d, 1H); 6.74 (d, 1H); 6.47 (dd, 1H); 3.70-3.81 (m, 2H); 3.68 (s, 3H); 2.82 (t, 2H); 1.88-2.08 (m, 2H)	A	1.57; 335.2
28	 (8-羟基喹啉-7-基)(5-硝基二氢吲哚-1-基)甲酮	δ: 10.66 (s, 1H); 8.95 (dd, 1H); 8.43 (dd, 1H); 8.16 (s, 3H); 7.67 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.52 (d, 1H); 4.09 (t, 2H); 3.21 (t, 2H)	A	1.68; 336.1
29	 *N*-(4-溴苯基)-8-羟基-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	δ: 10.11 (br. s, 1H); 8.83 (dd, 1H); 8.27 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.26-7.47 (m,4H); 7.21 (m, 2H); 3.36 (s, 3H)	A	1.65; 359.0

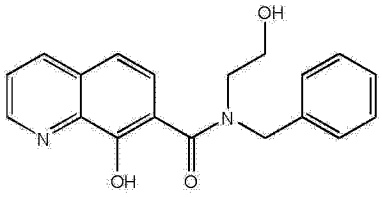
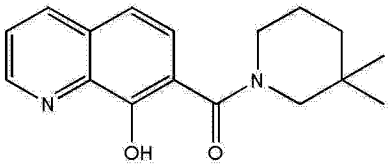
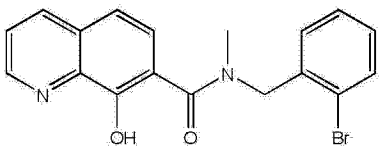
[0303]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
30	 8-羟基-*N*-苯基-*N*-丙基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.80 (dd, 1H); 8.21 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.21-7.28 (m, 2H); 7.13-7.21 (m, 2H); 7.04-7.11 (m, 1H); 3.71-3.94 (m, 2H); 1.59 (sxt, 2H); 0.92 (t, 3H)	A	1.72; 307.2
31	 (8-羟基喹啉-7-基)(八氢喹啉-1(2H)-基)甲酮	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 4.03-4.48 (m, 1H); 3.56-3.99 (m, 1H); 2.98 (t, 1H); 1.63-2.03 (m, 5H); 0.93-1.63 (m, 8H)	A	1.73; 311.3
32	 *N*-(4-氟苄基)-8-羟基-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.39 (m, 2H); 7.02-7.24 (m, 2H); 4.64 (s, 2H); 2.89 (s, 3H)	A	1.57; 311.2

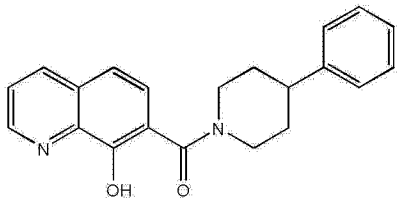
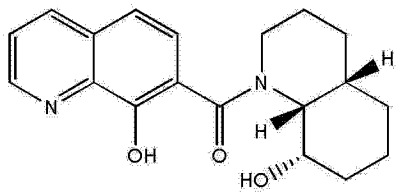
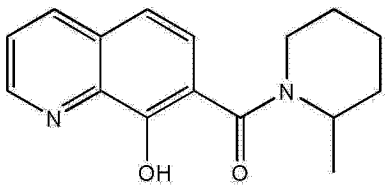
[0304]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
33	 *N*-(3-溴苄基)-8-羟基-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.91 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.53 (br. s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.47 (dt, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.34-7.40 (m, 1H); 7.32 (t, 1H); 4.66 (s, 2H); 2.91 (s, 3H)	A	1.77; 371.1
34	 (8-羟基喹啉-7-基)(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲酮	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 4.03-4.24 (m, 2H); 2.93-3.08 (m, 2H); 2.54-2.69 (m, 1H); 1.88 (d, 2H); 1.52 (m, 2H)	A	1.51; 325.2
35	 (4-叔丁基哌啶-1-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.33 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 4.07-4.19 (m, 2H); 2.77-2.92 (m, 2H); 1.55-1.82 (m, 2H); 1.12-1.39 (m, 3H); 0.88 (s, 9H)	A	1.89; 313.3
36	 *(S)*-8-羟基-*N*-甲基-*N*-(1-苯乙基)喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.22-7.44 (m, 6H); 5.54 (br. s, 1H); 2.68 (s, 3H); 1.60 (d, 3H)	A	1.64; 307.2

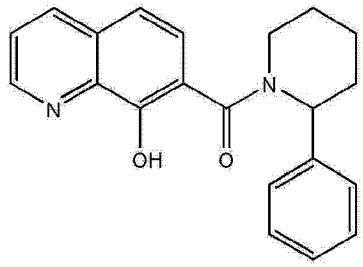
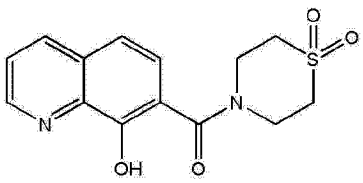
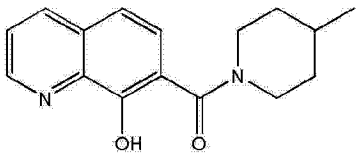
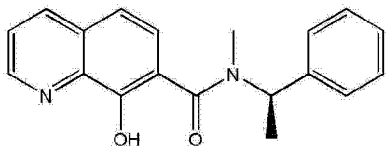
[0305]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
37	 *N*-苄基-8-羟基-*N*-(2-羟乙基)喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.13-7.38 (m, 5H); 4.73 (s, 2H); 3.51 (t, 2H); 3.37 (t, 2H)	A	1.33; 323.2
38	 (3,3-二甲基哌啶-1-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 3.32-3.49 (m, 2H); 3.24 (s, 2H); 1.50-1.68 (m, 2H); 1.36-1.50 (m, 2H) 0.92 (s, 6H)	A	1.54; 285.3
39	 *N*-(2-溴苄基)-8-羟基-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.91 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59-7.66 (m, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.48-7.55 (m, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.38-7.46 (m, 1H); 7.24 (td, 1H); 4.74 (s, 2H); 2.95 (s, 3H)	A	1.84; 371.2

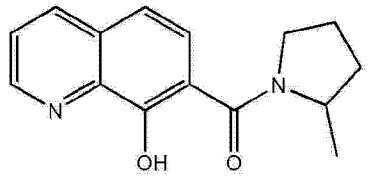
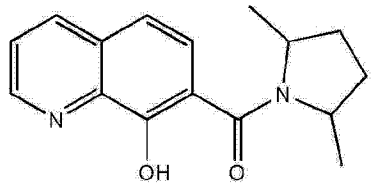
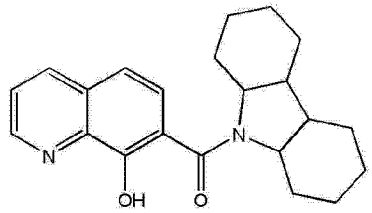
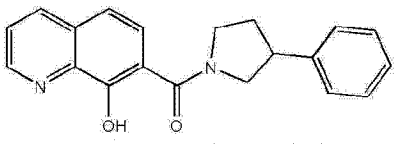
[0306]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
40	 (8-羟基喹啉-7-基)(4-苯基哌啶-1-基)甲酮	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.24-7.36 (m, 4H); 7.14-7.24 (m, 1H); 4.13-4.26 (m, 2H); 3.01-3.13 (m, 2H); 2.85 (tt, 1H); 1.78-1.97 (m, 2H); 1.53-1.78 (m, 2H)	A	1.85; 333.3
41	 ((4a*S*,8*S*,8a*R*)-8-羟基-八氢喹啉-1(2H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 10.03 (br. s, 1H); 8.90 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 4.60-4.90 (m, 1H); 4.07-4.57 (m, 1H); 3.72-3.90 (m, 1H); 3.41-3.67 (m, 1H); 2.09-2.24 (m, 1H); 0.70-1.95 (m, 10H)	A	1.46; 327.3
42	 (8-羟基喹啉-7-基)(2-甲基哌啶-1-基)甲酮	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.33 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 4.29-4.58 (m, 1H); 3.80-3.93 (m, 1H); 3.03 (td, 1H); 1.33-1.80 (m, 6H); 1.22 (d, 3H)	A	1.43; 271.2

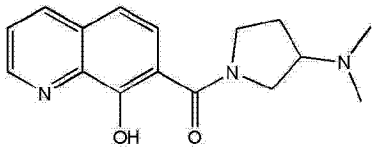
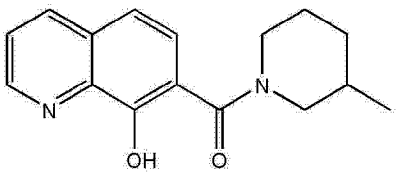
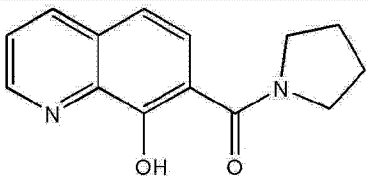
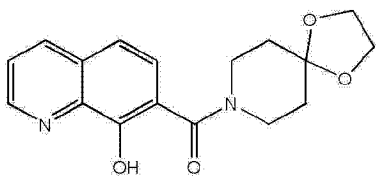
[0307]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
43	 (8-羟基喹啉-7-基)(2-苯基哌啶-1-基)甲酮	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.35-7.44 (m, 5H); 7.15-7.32 (m, 1H); 5.60-5.67 (m, 1H); 3.67-4.02 (m, 1H); 2.89-3.05 (m, 1H); 2.32-2.47 (m, 1H); 1.91-2.11 (m, 1H); 1.39-1.72 (m, 4H)	A	1.98; 333.3
44	 (1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-(8-羟基-喹啉-7-基)-甲酮	δ: 10.48 (br. s, 1H); 8.93 (dd, 1H); 8.39 (dd, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.47 (d, 1H); 4.11 (br. s, 2H); 3.68 (br. s, 2H); 3.22 (br. s, 4H)	A	1.24; 307.2
45	 (8-羟基喹啉-7-基)-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 4.00 (d, 2H); 2.95 (ddd, 2H); 1.51-1.82 (m, 3H); 1.05-1.26 (m, 2H); 0.96 (d, 3H)	A	1.45; 271.2
46	 *(R)*-8-羟基-*N*-(1-苯乙基)喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.33-7.42 (m, 5H); 7.22-7.32 (m, 1H); 5.55 (br. s, 1H); 2.68 (s, 3H); 1.60 (d, 3H)	A	1.73; 307.3

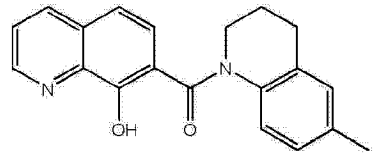
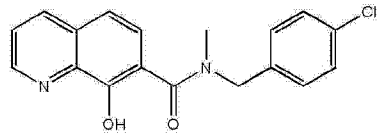
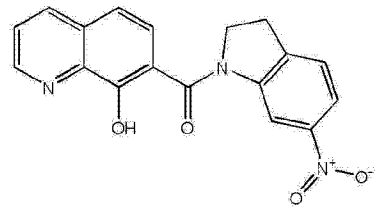
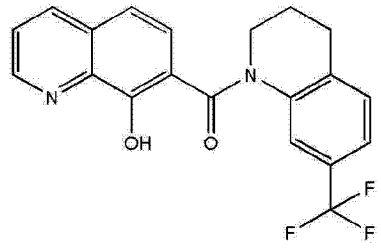
[0308]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
47	 (8-羟基喹啉-7-基)(2-甲基吡咯烷-1-基)甲酮	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.42 (q, 2H); 4.03-4.28 (m, 1H); 3.30-3.58 (m, 2H); 2.09 (dq, 1H); 1.74-2.01 (m, 2H); 1.60 (dddd, 1H); 1.16 (d, 3H)	A	1.21; 257.2
48	 (2,5-二甲基吡咯烷-1-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 3.94-4.25 (m, 2H); 1.94-2.25 (m, 2H); 1.48-1.78 (m, 2H); 1.16 (d, 6H)	A	1.39; 271.2
49	 (十氢-1H-咔唑-9(9aH)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 10.05 (br. s, 1H); 8.90 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 3.06-3.25 (m, 2H); 0.51-2.16 (m, 18H)	A	2.30 351.2
50	 (8-羟基喹啉-7-基)(3-苯基吡咯烷-1-基)甲酮	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (s, 2H); 7.14-7.38 (m, 5H); 3.80-4.03 (m, 1H); 3.63-3.77 (m, 1H); 3.53-3.66 (m, 1H); 3.34-3.55 (m, 2H); 2.20-2.42 (m, 1H); 1.93-2.18 (m, 1H)	A	1.83; 319.2

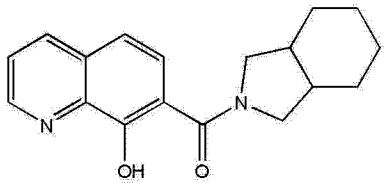
[0309]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
51	 (3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 3.54-3.77 (m, 2H); 3.38-3.52 (m, 1H); 3.29 (dd, 1H); 2.75-2.91 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 1.97-2.12 (m, 1H); 1.79 (m, 1H)	B	0.75; 286.3
52	 (8-羟基喹啉-7-基)(3-甲基哌啶-1-基)甲酮	(353K) δ: 8.89 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 3.70-4.04 (m, 2H); 2.98 (ddd, 1H); 2.69 (dd, 1H); 1.75-1.88 (m, 1H); 1.59-1.75 (m, 2H); 1.40-1.59 (m, 1H); 1.09-1.27 (m, 1H); 0.86 (d, 3H)	A	1.40; 271.2
53	 (8-羟基喹啉-7-基)(吡咯烷-1-基)甲酮	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.33 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 3.34-3.64 (m, 4H); 1.71-2.04 (m, 4H)	A	1.01; 243.2
54	 (1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(8-羟基-喹啉-7-基)-甲酮	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 3.93 (s, 4H); 3.49-3.68 (m, 4H); 1.63-1.79 (m, 4H)	A	1.08; 315.2

[0310]

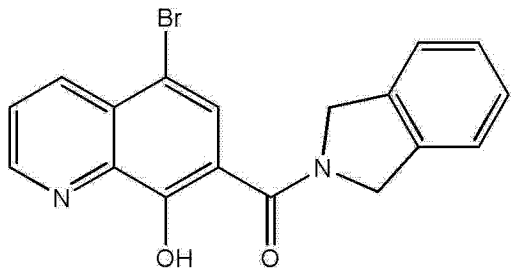
实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
55	 (8-羟基喹啉-7-基)(6-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲酮	(353K) δ: 8.86 (dd, 1H); 8.31 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 6.90-7.02 (m, 1H); 6.58-6.78 (m, 1H); 3.67-3.86 (m, 2H); 2.75-2.85 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.99 (m, 2H)	A	1.81; 327.2
56	 *N*-(4-氯苄基)-8-羟基-*N*-甲基喹啉-7-羧酰胺	(353K) δ: 8.90 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.33-7.42 (m, 4H); 4.65 (s, 2H); 2.90 (s, 3H)	A	1.81; 319.2
57	 (8-羟基喹啉-7-基)(6-硝基二氢吲哚-1-基)甲酮	δ: 10.61 (br. s, 1H); 8.88-9.01 (m, 2H); 8.43 (dd, 1H); 7.78-8.08 (m, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.47-7.60 (m, 3H); 3.95-4.22 (m, 2H); 3.16-3.28 (m, 2H)	A	1.65; 336.1
58	 (8-羟基喹啉-7-基)(7-(三氟甲基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲酮	δ: 10.25 (br. s, 1H); 8.87 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.65 (br. s, 1H); 7.43-7.53 (m, 2H); 7.36-7.43 (m, 1H); 7.24-7.34 (m, 1H); 3.77 (t, 2H); 2.90 (t, 2H); 1.98 (quin, 2H)	A	2.03; 373.1

[0311]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
59	 (六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 10.28 (br. s, 1H); 8.91 (dd, 1H); 8.36 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 3.32-3.57 (m, 3H); 3.07-3.22 (m, 1H); 2.06-2.32 (m, 2H); 1.27-1.60 (m, 8H)	A	1.62; 297.3

[0312] 实施例 60：

[0313]



[0314] (5- 溴 -8- 羟基喹啉 -7- 基)(异二氢吲哚 -2- 基) 甲酮

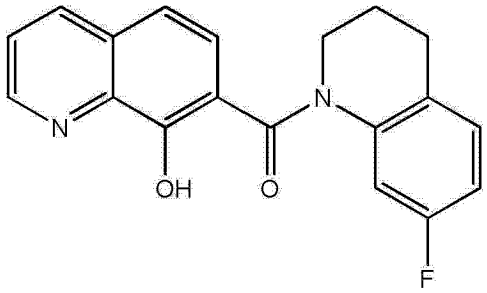
[0315] 在氮气下将制品 5 的 5- 溴 -8- 羟基喹啉 -7- 羧酸 (150mg,0.56mmol) 和二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (90.7mg,0.56mmol) 在 THF(10mL) 中的混合物加热至回流持续 3 小时。使反应混合物冷却到室温并加入异二氢吲哚 (53mg,0.45mmol)。在室温搅拌所得的混合物过夜。然后以 H_2O 和碳酸氢钠的饱和水溶液骤冷反应混合物，用 DCM 萃取两次。通过 Na_2SO_4 干燥分离的有机物，过滤并减压浓缩。通过 SPE-SI 筒 (2g，DCM 至 DCM ： MeOH 99 ： 1) 纯化残留物，得到标题化合物 (39.1mg,0.11mmol) 为浅棕色固体。

[0316] LC-MS m/z(ESI$^+$) :369.09(MH^+)，R_t = 2.21min(方法 A)

[0317] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :10.80(br.s,1H) ;8.96-9.07(m,1H) ;8.45-8.54(m,1H) ;7.76-7.87(m,2H) ;7.42(d,1H) ;7.18-7.37(m,3H) ;4.88(s,2H) ;4.71(s,2H)。

[0318] 实施例 61：

[0319]



[0320] (7- 氟 -3,4- 二氢喹啉 -1(2H)- 基)(8- 羟基喹啉 -7- 基) 甲酮

[0321] 在氮气下将 8- 羟基喹啉 -7- 羧酸 (100mg,0.53mmol) 和二 (1H- 咪唑 -1- 基) 甲酮 (86mg,0.53mmol) 在 THF(6mL) 中的混合物加热至回流持续 4 小时。使反应混合物冷却到室温并加入 7- 氟 -1,2,3,4- 四氢喹啉盐酸盐 (84.4mg,0.45mmol) 和 TEA(0.062mL,0.45mmol)。在微波炉中以 120℃加热所得的混合物 90min,然后以 140℃加热 2 小时。然后以 H_2O 和碳酸氢钠的饱和水溶液骤冷反应混合物,用 DCM 萃取两次。通过 Na_2SO_4 干燥分离的有机物,过滤并减压浓缩。通过制备 HPLC 纯化残留物。合并含产物的级份,以碳酸氢钠的饱和水溶液使其为碱性,减压去除 CH_3CN。用 DCM 萃取水相,通过 Na_2SO_4 干燥分离的有机物,过滤并浓缩至干燥,得到标题化合物 (19mg,0.06mmol) 为米白色固体。

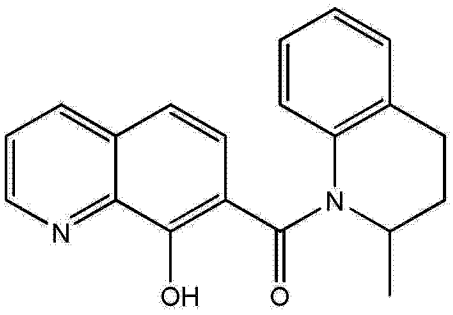
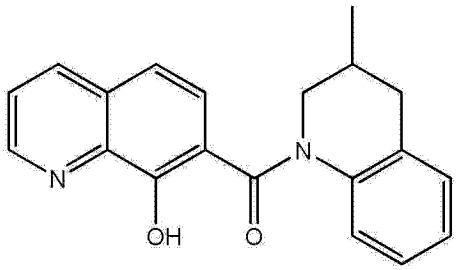
[0322] LC-MS m/z(ESI$^+$) :323.1(MH^+), R_t = 1.78min(方法 A)

[0323] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :8.88(dd,1H) ;8.36(dd,1H) ;7.61(dd,1H) ;7.47(d,1H) ;7.43(d,1H) ;7.25-7.36(m,1H) ;7.20(dd,1H) ;6.85(td,1H) ;3.62-3.78(m,2H) ;2.80(t,2H) ;1.93(m,2H)。

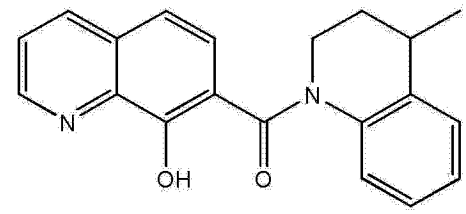
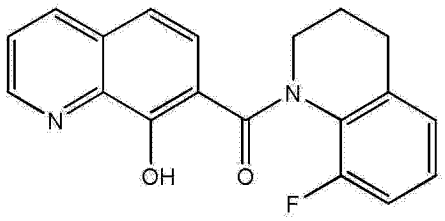
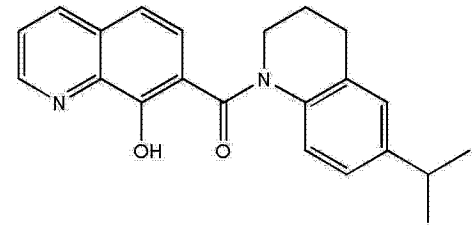
[0324] 按照与以上描述的方案类似的方案,制备本发明的另外的化合物 (表 5)。

[0325] 表 5

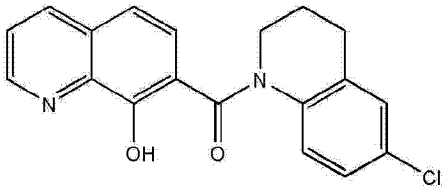
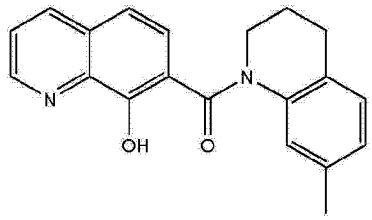
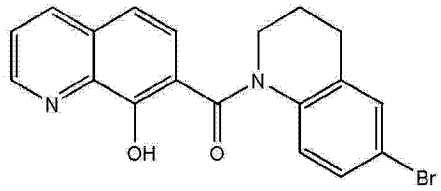
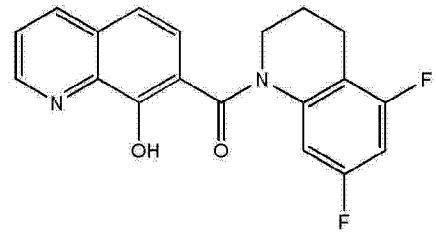
[0326]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
62	 (8-羟基喹啉-7-基)(2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲酮	δ: 10.00 (br. s, 1H); 8.84 (dd, 1H); 8.31 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.36 (s, 2H); 7.16 (d, 1H); 6.89-7.04 (m, 1H); 6.86-7.06 (m, 1H); 6.81 (br. s, 1H); 4.57-4.72 (m, 1H); 2.59-2.86 (m, 2H); 2.30-2.46 (m, 1H); 1.38-1.61 (m, 1H); 1.14 (d, 3H)	A	1.73; 319.1
63	 (8-羟基喹啉-7-基)(3-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲酮	δ: 10.16 (br. s, 1H); 8.87 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.43 (s, 2H); 7.28 (br. s, 1H); 7.06-7.22 (m, 1H); 6.77-7.06 (m, 2H); 3.81-4.01 (m, 1H); 3.25 (dd, 1H); 2.95 (dd, 1H); 2.48 (dd, 1H); 1.99-2.25 (m, 1H); 0.99 (d, 3H)	A	1.81; 319.1

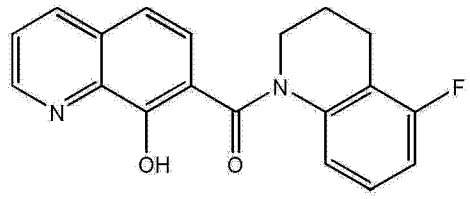
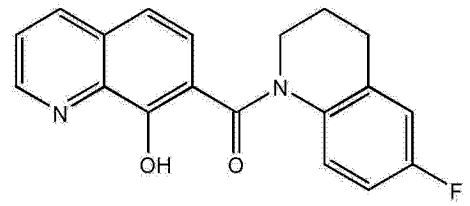
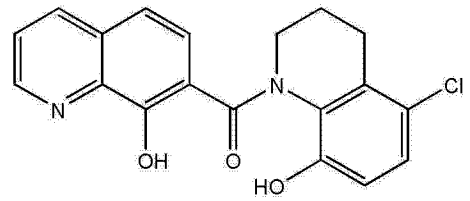
[0327]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
64	 (8-羟基喹啉-7-基)(4-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲酮	δ: 10.11 (br. s, 1H); 8.86 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.42 (s, 2H), 7.07-7.34 (m, 2H); 6.92-7.07 (m, 1H); 6.71-6.92 (m, 1H); 3.59-3.87 (m, 2H); 2.85-3.08 (m, 1H); 2.01-2.24 (m, 1H); 1.60 (m, 1H); 1.33 (d, 3H)	C	2.65; 319.1
65	 (8-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 10.15 (br. s, 1H); 8.86 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 6.97-7.21 (m, 2H); 6.73-6.97 (m, 1H); 3.73 (br. s, 2H); 2.85 (t, 2H); 1.82-2.09 (m, 2H)	A	1.63; 323.1
66	 (8-羟基喹啉-7-基)(6-异丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲酮	(353K) δ: 8.86 (dd, 1H); 8.31 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.40 (s, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 6.79 (dd, 1H); 3.66-3.79 (m, 2H); 2.76-2.90 (m, 3H); 1.98 (dq, 2H); 1.16 (d, 6H)	A	2.12; 347.1

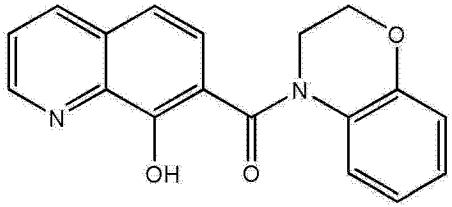
[0328]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
67	 (6-氯-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 10.19 (br. s, 1H); 8.87 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.07-7.39 (m, 2H); 6.94 (d, 1H); 3.73 (t, 2H); 2.82 (t, 2H); 1.95 (m, 2H)	C	2.87; 338.95
68	 (8-羟基喹啉-7-基)(7-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲酮	δ: 8.86 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.41 (s, 2H); 7.20 (br. s, 1H); 7.03 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 3.69 (t, 2H); 2.68-2.87 (m, 2H); 2.02 (br. s, 3H); 1.92 (m, 2H)	A	1.78; 319.1
69	 (6-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 8.86 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.32-7.51 (m, 3H); 7.13-7.32 (m, 1H); 6.88-7.13 (m, 1H); 3.73 (t, 2H); 2.82 (t, 2H); 1.85-2.06 (m, 2H)	A	2.03; 382.96
70	 (5,7-二氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 8.89 (dd, 1H); 8.37 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.09-7.34 (m, 1H); 6.93 (td, 1H); 3.50-3.82 (m, 2H); 2.68-2.82 (m, 2H); 1.89-2.01 (m, 2H)	A	1.99; 341.1

[0329]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
71	 (5-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 10.23 (br. s, 1H); 8.87 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.16 (br. s, 1H); 6.89-7.00 (m, 1H); 6.75-6.89 (m, 1H); 3.65-3.85 (m, 2H); 2.80 (t, 2H); 1.90-2.07 (m, 2H)	A	1.82; 323.1
72	 (6-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 8.85 (dd, 1H); 8.34 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.23-7.43 (m, 2H); 7.02 (dd, 1H); 6.56-6.88 (m, 1H); 3.59-3.86 (m, 2H); 2.83 (t, 2H); 1.86-2.07 (m, 2H)	A	2.60; 323.1
73	 (5-氯-8-羟基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 8.82 (dd, 1H); 8.29 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.45 (d, 1H); 3.47-3.79 (m, 2H); 2.83 (t, 2H); 1.84-2.16 (m, 2H)	A	1.71; 355

[0330]

实施例	化学名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS 方法	R_t; [MH^+]
74	 (2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)(8-羟基喹啉-7-基)甲酮	δ: 10.37 (br. s, 1H); 8.90 (dd, 1H); 8.38 (dd, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.54 (br. s, 1H); 7.52 (m, 1H); 7.48 (d, 1H); 6.94-7.06 (m, 1H); 6.90 (dd, 1H); 6.75 (br. s, 1H); 4.31 (t, 2H); 3.83 (br. s, 2H)	F	1.42; 306.9

[0331] 2. 活性测试：方法和结果

[0332] 用于测试抗真菌活性的生物体

[0333] 红色毛癣菌 (ATCC 28188，PBI International)、须癣毛癣菌 (ATCC 9533，PBI International)、黑曲霉 (ATCC 16404，PBI International)、短帚霉 (ATCC36840，DSMZ)、白念珠菌 (ATCC 90028，PBI International)、光滑念珠菌 (ATCC 90030，DSMZ)。

[0334] 制备和保存

[0335] 菌株从冻干的安瓿或冻干的小粒制备。

[0336] 在马铃薯葡萄糖琼脂 (PDA) 上进行悬液的分离以测试菌株纯度。然后通过在 PDA 平板上将微生物悬液划线来进行菌株的大规模生长。

[0337] 培养是在 30℃进行 48-72 小时（念珠菌属酵母）和进行 7-10 天（丝状真菌）。

[0338] 以 3-5mL 的 RPMI 1640+50％甘油收获酵母的菌落和丝状真菌的分生孢子，将等份试样冷冻在 -80℃。

[0339] 抗真菌易感性测试

[0340] 使用按照美国临床实验室标准委员会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards，NCCLS) 开发的方法（美国临床实验室标准委员会 .Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts；Approved standard- 第二版 M27-A2.2002；第 22 卷，第 15 期）（美国临床实验室标准委员会 .Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi；Approved standard M38-A.2002；第 22 卷，第 16 期），经由肉汤微量稀释易感性测试确定化合物的最小抑制浓度 (MIC)。

[0341] 在带有 L- 谷氨酰胺、以 0.165M 3-(N- 吗啉代）丙磺酸 (MOPS) 和 10MNaOH 缓冲到 pH 7 并补充有 18g 葡萄糖 / 升的 RPMI 1640 培养基中进行测定。使用 96 孔无菌板进行测试（接种量为 1×10^5CFU/mL）。制备化合物母液为 100％ DMSO 中 12.8mg/mL。使用 RPMI 1640 在平板中制备一系列两倍稀释液。最终浓度在 1％ DMSO 下从 0.125 至 128μg/mL 变化。

[0342] MIC 定义为抗真菌剂阻止任何可见生长的最低浓度，在培养酵母 (35℃) 48 小时后

和培养丝状真菌（35℃）五天后确定。

[0343] 结果

[0344] 最优选化合物的 MIC 值计算为两次单独实验获得的数值的几何平均值，报告于表 6。

[0345] 表 6

[0346]

实施例	红色毛癣菌 ATCC 28188	须癣毛癣菌 ATCC 9533	黑曲霉 ATCC 16404	短帚霉 ATCC 36840	白念珠菌 ATCC 90028	光滑念珠菌 ATCC 90030
10	1.00	2.00	0.25	2.00	2.00	2.00
6	1.41	1.41	0.50	1.41	1.41	2.00
29	2.00	1.00	0.13	2.00	4.00	4.00
49	0.71	1.41	0.25	1.00	2.00	2.83
56	2.00	1.00	0.71	2.00	1.41	2.00
70	1.00	2.00	0.25	1.00	2.00	1.00
61	1.00	2.00	0.25	0.71	2.00	2.00
71	1.00	2.00	0.25	0.71	2.00	2.83
72	1	2	0.25	0.50	2	2
73	2	2	0.125	4	2	1
74	1	1.41	0.18	0.71	2	2