

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D215/00

A61K 31/47



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00807442.9

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1148352C

[22] 申请日 2000.5.4 [21] 申请号 00807442.9

[30] 优先权

[32] 1999.5.4 [33] KR [31] 16076/1999

[86] 国际申请 PCT/KR2000/000426 2000.5.4

[87] 国际公布 WO01/012605 英 2001.2.22

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.12

[71] 专利权人 日进素材产业株式会社

地址 韩国全罗北道益山市

[72] 发明人 柳忠珪

审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 沈阳科威专利代理有限责任公
司

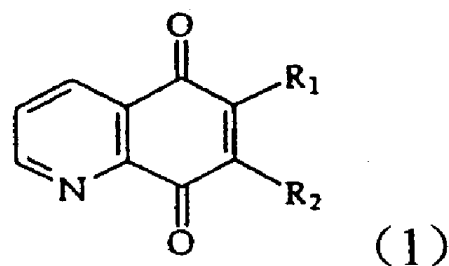
代理人 杨 滨

权利要求书 5 页 说明书 14 页 附图 4 页

[54] 发明名称 一种抗真菌剂—6,7-二代-5,8-
喹啉二酮衍生物

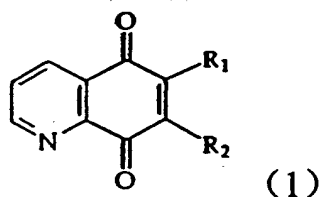
[57] 摘要

一种抗真菌剂——6,7-二代-5,8-喹啉二酮衍生物,其结构式 1 表示的 6,7-二代-5,8-喹啉二酮,其中: R₁ 表示一种苯胺基,该苯胺基由一种取代物在 1 到 3 个位置上取代,这种取代物是从包括有一种卤素原子和一种乙酰基或 C₁-C₂₀ 的烷基硫醇基的组中选出的; R₂ 代表一种氰硫基;或 C₁-C₂₀ 烷基硫醇基。本发明的 6,7-二代-5,8-喹啉二酮衍生物化合物及其在制药方面可接受的盐类具有优异的抗真菌活性。本发明揭示了一种制药的组分,这种组分含有作为有效成分的化合物,这种抗真菌剂对使人类和动物造成感染的真菌具有优异的抗真菌活性。



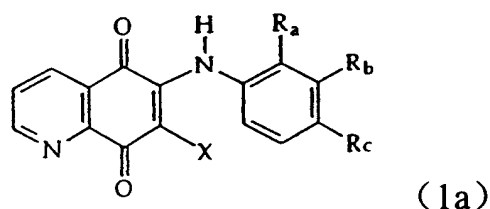
(1)

1、一种抗真菌剂——6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物, 其结构式 1 表示的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮



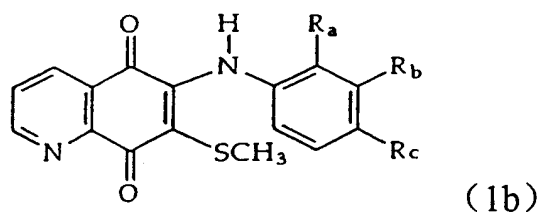
其中: R_1 表示苯胺基或 C_1-C_9 直链烷基, 该苯胺基的苯基可以被卤素、乙酰基在 1-3 个位置上所取代; R_2 代表一种氰硫基、卤素或甲硫基。

2、根据权利要求 1 所述的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物, 其中该化合物以结构式 1a 表示,



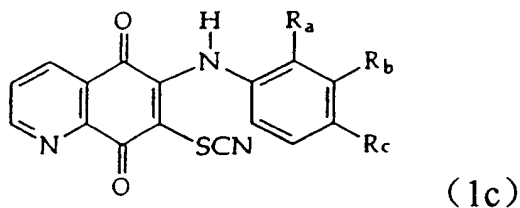
其中 R_a , R_b 和 R_c 是相同的或不同的, 或一个氢原子, 一个卤素原子或乙酰基, x 是卤素原子。

3、根据权利要求 1 所述的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物, 其中该化合物以结构式 1b 表示,



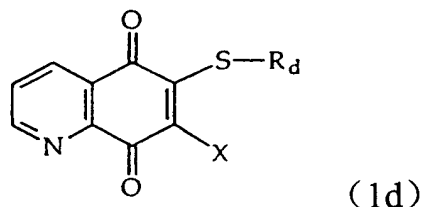
其中 R_a , R_b 和 R_c 与权利要求 2 的化合物 1a 中限定的相同。

4、根据权利要求 1 所述的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物, 其中该化合物以结构式 1c 表示,



其中的 Ra, Rb 和 Rc 与权利要求 2 的化合物 1a 中限定的相同。

5、根据权利要求 1 所述的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物, 其中该化合物以结构式 1d 表示,



其中 Rd 是 C₁—C₉ 的直链烷基; x 是一个卤素原子。

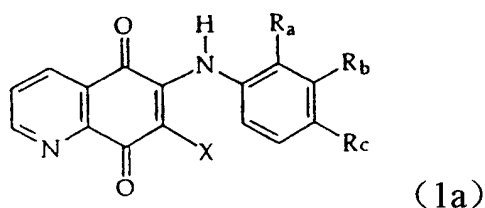
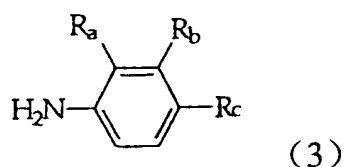
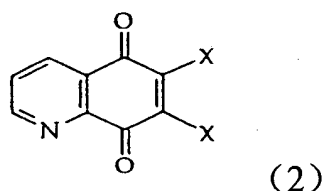
6、根据权利要求 1 所述的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物, 其中该衍生物是从包括有下述化合物的组中选出的:

- 6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—溴代—5, 8—喹啉二酮,
- 6—[(N—3, 5—二氯苯基)氨基]—7—氯代—5, 8—喹啉二酮,
- 6—[(N—4—溴苯基)氨基]—7—溴代—5, 8—喹啉二酮,
- 6—[(N—4—乙酰苯基)氨基]—7—氯代—5, 8—喹啉二酮,
- 6—[(N—2, 3, 4—三氟苯基)氨基]—7—甲硫基—5, 8—喹啉二酮,
- 6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—甲硫基—5, 8—喹啉二酮,
- 6—[(N—4—碘苯基)氨基]—7—甲硫基—5, 8—喹啉二酮,
- 6—[(N—4—碘苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮,
- 6—[(N—4—溴苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮,
- 6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮,
- 6—[(N—4—乙酰苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮,
- 6—[(N—3, 5—二氟苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮,
- 6—正乙硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮,
- 6—正丙硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮,
- 6—正丁硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮,
- 6—正戊硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮,
- 6—正己硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮,
- 6—正庚硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮,

6—正辛硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮,

6—正壬硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮。

7、根据权利要求1所述的6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物的制备工艺, 通过使下述结构式2的6, 7—二卤代—5, 8—喹啉二酮与由结构式3所代表的一种芳基胺进行反应而制备结构式为1a的化合物,



其中 Ra, Rb 和 Rc 是相同的或不同的, 或是一个氢原子, 一个卤素原子或一个乙酰基; 而 x 是一个卤素原子。

8、根据权利要求7所述的制备结构式1a的化合物所使用的工艺, 其中的溶剂是从含有乙醇, 冰乙酸, 二甲亚砷和二氧杂环己烷的组中选出的。

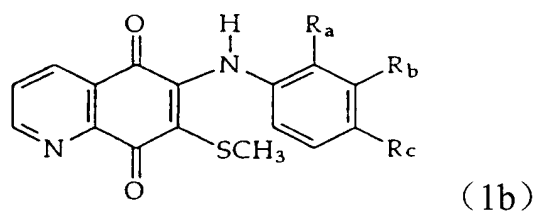
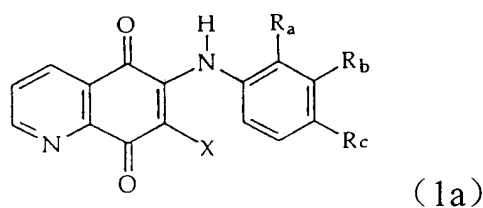
9、根据权利要求8所述的制备结构式1a的化合物所使用的工艺, 其中的溶剂是乙醇。

10、根据权利要求7所述的制备结构式1a的化合物所使用的工艺, 其中的反应是在室温到100℃的温度下进行的。

11、根据权利要求7所述的制备结构式1a的化合物所使用的工艺, 其中的反应进行2到6小时。

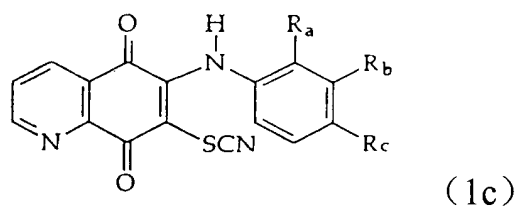
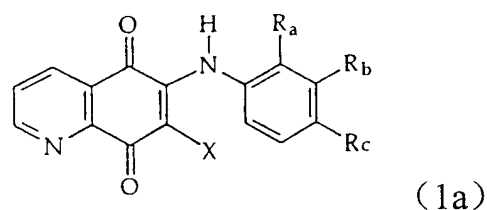
12、一种通过使结构式为1a的化合物与硫化钠和硫酸二甲酯

(CH₃)₂SO₂ 反应制备结构式为 1b 的化合物的工艺,



其中 Ra, Rb 和 Rc 是相同的或不同的, 或是一个氢原子, 一个卤素原子或一个乙酰基; x 是一个卤素原子。

13、一种通过使结构式为 1a 的化合物与硫氰酸铵 NH₄SCN 反应, 制备结构式为 1c 的化合物的工艺,

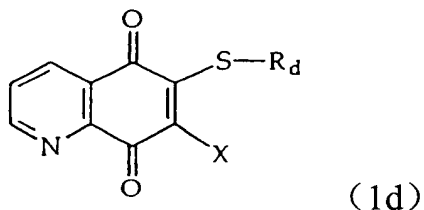
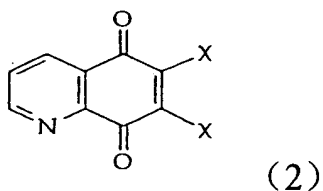


其中 Ra, Rb 和 Rc 是相同的或不同的, 或是一个氢原子, 一个卤素原子或一个乙酰基; x 是一个卤素原子。

14、根据权利要求 13 所述的制备结构式 1c 的化合物所使用的工艺, 其中的反应是通过回流加热的方法在丙酮中进行的。

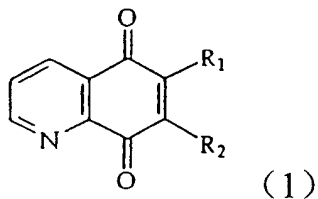
15、根据权利要求 13 所述的制备结构式 1c 的化合物所使用的工艺, 其中的反应进行时间为 2 到 6 小时。

16、一种通过使结构式 2 的 6, 7—二卤代—5, 8—喹啉二酮与烷基硫醇 R_d-SH 反应, 制备结构式为 1d 的化合物的一种工艺,



其中 R_d 是 C_1-C_9 的直链烷基; x 是一个卤素原子。

17、一种抗真菌剂, 它含有结构式 1 的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物, 或这种衍生物在制药方面可以接受的盐类,

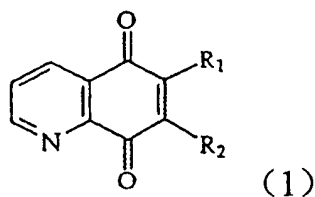


其中: R_1 表示苯胺基或 C_1-C_9 直链烷硫基, 该苯胺基的苯基可以被卤素、乙酰基在 1-3 个位置上所取代; 并且 R_2 代表一种氰硫基、卤素或甲硫基。

一种抗真菌剂——6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物

技术领域

本发明涉及到一种作为抗真菌剂使用的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物, 该衍生物以下面的结构式 1 表示, 这种抗真菌剂对使人类和动物造成感染的真菌具有优异的抗真菌活性。



其中:

R_1 代表苯胺基, 由 1 到 3 个取代物所取代, 取代物选自一个组, 这个组中包括一个卤素原子, 和一个乙酰基, 或 C_1-C_{20} 的烷基硫醇基;

R_2 代表氰硫基; 或 C_1-C_{20} 的烷基硫醇基。

背景技术

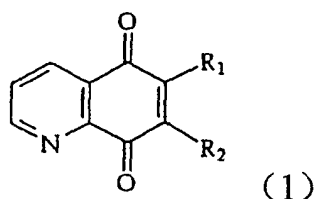
由于近期真菌感染的增加, 促使人们对抗真菌药物产生新的兴趣。其中包括开发新的抗菌药物。我们把注意力集中在开发一种具有优异的抗真菌活性的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮上。作为辅酶 Q 的抗代谢物, 6—(代)—7—氯代—5, 8—喹啉二酮依赖于酿酒酵母中的琥珀酸氧化酶和电子迁移来抑制线粒体辅酶—Q, 而这种情况可能与抗真菌活性有关(生物化学、生物物理文献, 1978 年第 191 期, 306—315 页)。5, 8—喹啉二酮, 作为辅酶 Q 的抗代谢物, 由于封锁真菌中的线粒体电子迁移, 从而可以抑制细胞色素 bc 络合物(医药化学杂志, 1973 年第 16 期, 206—209 页)。在德国专利出版物 4,208,874 (1993 年)中也已经把 6/7 一代—5, 8—喹啉二酮衍生物作为杀菌剂加以报导, 但未对人类病理学真菌的抗真菌活性进行实验或提及。

发明内容

通过合成 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物和确认这种衍生物的抗真菌活性, 已经完成了本发明。

因此, 本发明的一个目的就是提供以结构式 1 表示的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物, 包括制备这种衍生物的方法以及作为一种抗真菌剂的使用。

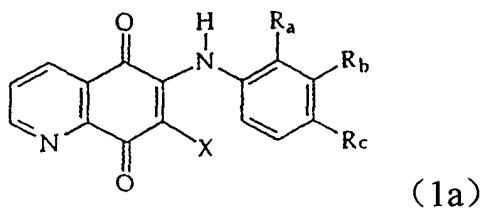
本发明的目的是这样实现的: 以结构式 1 表示的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物,



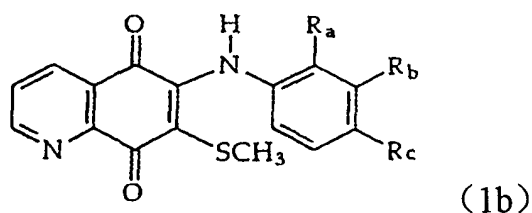
其中, R_1 代表由 1 到 3 个取代物取代的苯胺基, 取代物选自一个组, 这个组中包括 1 个卤素原子, 和一个乙酰基, 或 C_1-C_{20} 的烷基硫醇基;
 R_2 代表氰硫基; 或烷基硫醇基。

下面对本发明做更详细的描述。

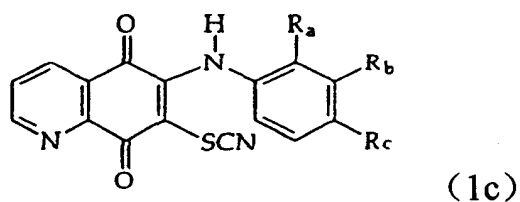
在以结构式 1 表示的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物中, 择优的化合物是由下面的结构式 1a, 1b, 1c 和 1d 表示的化合物:



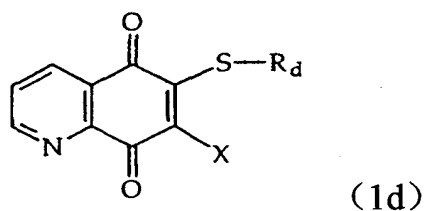
其中 R_a , R_b 和 R_c 是相同的或不同的, 或一个氢原子, 一个卤素原子或乙酰基; x 是一个卤素原子;



其中 R_a , R_b 和 R_c 与化合物 1a 中所限定的相同。



其中 Ra, Rb 和 Rc 与化合物 1a 中所定义的相同。



其中 Rd 是 C₁—C₂₀ 的烷基；x 是一个卤素原子。

结构式为 1 的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物的例子如下：

6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—溴代—5, 8—喹啉二酮（化合物 1），

6—[(N—3, 5—二氯苯基)氨基]—7—氯代—5, 8—喹啉二酮（化合物 2），

6—[(N—4—溴苯基)氨基]—7—溴代—5, 8—喹啉二酮（化合物 3），

6—[(N—4—乙酰苯基)氨基]—7—氯代—5, 8—喹啉二酮（化合物 4），

6—[(N—2, 3, 4—三氟苯基)氨基]—7—甲硫基—5, 8—喹啉二酮（化合物 5），

6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—甲硫基—5, 8—喹啉二酮（化合物 6），

6—[(N—4—碘苯基)氨基]—7—甲硫基—5, 8—喹啉二酮（化合物 7），

6—[(N—4—碘苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮（化合物 8），

6—[(N—4—溴苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮（化合物 9），

6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮(化合物 10),

6—[(N—4—乙酰苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮(化合物 11),

6—[(N—3, 5—二氟苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮(化合物 12),

6—正乙硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮(化合物 13),

6—正丙硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮(化合物 14),

6—正丁硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮(化合物 15),

6—正戊硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮(化合物 16),

6—正己硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮(化合物 17),

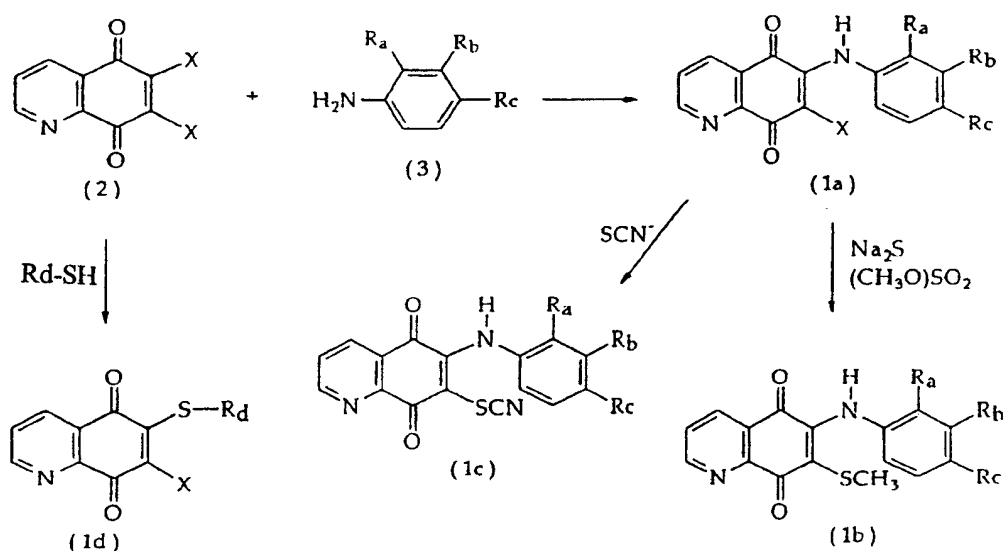
6—正庚硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮(化合物 18),

6—正辛硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮(化合物 19),

6—正壬硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮(化合物 20)。

在下面的示意图中示出制备结构式 1 的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物的方法:

示意图 1



其中 Ra , Rb , Rc , Rd 和 x 与上面所限定的相同。

在“化学社会杂志”等 82 期第 1155 页(1960 年)和“化学纪要”,

第 624 期, 第 108—119 页 (1959 年) 中, 已经揭示了一种制备 6, 7—二卤代—5, 8—喹啉二酮的方法, 它作为一种起始的材料, 以本发明下面的结构式 2 表示。这种化合物是通过以 5—亚硝基—8—羟基喹啉和氯化 5—氨基—8—羟基喹啉作为中间体, 从 8—羟基喹啉制备出来的。

下面描述示意图 1 中详细的制备方法。

结构式 1a 的化合物是通过结构式 2 的 6, 7—二卤代—5, 8—喹啉二酮和结构式 3 的一种芳基胺进行缩合反应制备出来的。在此反应中使用的溶剂是 C_1 — C_3 低分子量的醇, 例如甲醇, 乙醇和异丙醇, 乙酸, 二甲基亚砷 (DMSO) 或二氧杂环己烷, 择优的是乙醇。反应是在室温到 100°C 的温度下进行的, 反应时间为 2—6 小时, 择优的是在回流温度下进行 3—5 小时。

结构式 1b 的化合物是通过使溶解在一种醇溶剂中的化合物 1a 与硫化钠(Na_2S)在室温下反应 2—5 小时, ——择优的是 2—3 小时——制备出来的。

结构式 1c 的化合物是通过使化合物 1a 与硫氰酸铵 (NH_4SCN) 在丙酮中反应制备出来的, 作为一种溶剂的丙酮可以用一种醇来代替, 例如甲醇和乙醇, 择优的是乙醇。

结构式 1d 的化合物是通过使结构式 2 的 6, 7—二卤代—5, 8—喹啉二酮与烷基硫醇 ($\text{Rd}-\text{SH}$) 反应制备出来的, 反应的条件与制备化合物 1a 的反应条件相同。

通过常规的方法, 把结构式为 1a, 1b, 1c 和 1d 的这些化合物分离出来并净化, 所用的方法如重结晶和色层分离法。

具体实施方式

下面的例子旨在说明本发明, 而且不应构成对本发明的范围的限制, 本发明的保护范围是由附加的权利要求范围所限定的。

例 1: 盐酸 5—亚硝基—8—羟基喹啉

向一种混合物中加入 NaNO_2 水溶液, 其中水为 100ml, NaNO_2 为

30g, 加入的时间为 1 小时, 温度为 0—4℃, 混合物是由下列物质组成的: 在蒸馏水中的 8—羟基喹啉 (58g, 0.4 克分子), 浓盐酸 (75ml) 和冰 (200g)。在整个一夜的时间内, 反应物保持在 0℃, 然后通过用冷水清洗进行过滤, 得到盐酸 5—亚硝基—8—羟基喹啉 (95%)。

例 2: 二盐酸 5—氨基—8—羟基喹啉

向由水 (160ml) 和 5N—NaOH(260ml)组成的混合物中加入氯化 5—氨基—8—羟基喹啉 (40g), 并加热到 40℃。在反应混合物中加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (95g), 反应温度升高到 75—80℃。把反应混合物冷却到 50℃, 再向反应混合物中加入 12N—HCL (250ml)。然后把反应混合物冷却到 0℃, 并进行过滤, 得到二盐酸 5—氨基—8—羟基喹啉 (34g, 69%)。

例 3: 结构式 2 的 6, 7—二卤代—5, 8—喹啉二酮

在向盐酸 (81g) 中加入二盐酸 5—氨基—8—羟基喹啉 (9g) 之后, 把反应混合物加热到 60℃, 并加入 NaClO_3 (4.5g)。在 50—60℃ 的温度下, 把反应混合物搅拌 30 分钟, 过滤, 并使用丁醇进行重结晶两次, 得到 6, 7—二卤代—5, 8—喹啉二酮 (90%) 黄色沉淀物。熔点: 221—222℃。

例 4: 结构式 2 的 6, 7—二溴代—5, 8—喹啉二酮

在盐酸 (81g) 中加入二盐酸 5—氨基—8—羟基喹啉 (9g) 之后, 把反应混合物加热到 60℃, 并加入 NaBrO_3 (7.5g)。在 50—60℃ 的温度下, 把反应混合物搅拌 30 分钟, 过滤, 并使用丁醇进行重结晶两次, 得到 6, 7—二溴代—5, 8—喹啉二酮 (67%) 黄色沉淀物。熔点: 243—245℃。

例 5: 结构式 1 的 6—[(N—4—氯苯基) 氨基]—7—溴代—5, 8—喹啉二酮

在乙醇 (100ml) 中溶解 6, 7—二溴代—5, 8—喹啉二酮 (10mmol), 然后加入 CeCl_3 (0.1mmol) 作为一种催化剂, 以及 4 摩尔的 4—氯苯胺 (10mmol)。在回流的情况下, 对反应混合物加热达 8 小时。使用薄层色谱法读到反应完成之后, 把反应混合物冷却, 过滤, 并用乙醇进行重结晶, 得到一种红色粉末, 即 6—[(N—4—氯苯基) 氨基]—7—

溴代—5, 8—喹啉二酮。

例 6: 结构式 6 的 6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—甲硫基—5, 8—喹啉二酮

在乙醇 (100ml) 中溶入 6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—溴代—5, 8—喹啉二酮 (10mmol), 然后加入硫酸二甲酯 (12mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 2 小时, 然后把反应混合物冷却, 过滤, 并用乙醇进行重结晶, 得到 6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—甲硫基—5, 8—喹啉二酮。

例 7: 结构式 10 的 6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮

把 1 摩尔的硫氰酸铵 (NH_4SCN) 加入到 6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—溴代—5, 8—喹啉二酮 (1g) 中。在回流的情况下, 使反应混合物加热 3 小时。使用薄层色谱法读到反应完成之后, 把反应物冷却、过滤, 并使用乙醇进行重结晶, 得到 6—[(N—4—氯苯基)氨基]—7—氰硫基—5, 8—喹啉二酮。

例 8: 结构式 13 的 6—乙硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮

在乙醇 (100ml) 中溶入 6, 7—二氯代—5, 8—喹啉二酮 (1g), 把 CeCl_3 (0.1mmol) 作为一种催化剂和 1 摩尔的硫化钠 (Na_2S) 加入到上述溶液中。在室温下把反应混合物搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入 1 摩尔的乙基硫醇, 在回流的温度下加热 1 小时。然后把反应混合物冷却并过滤, 得到 6—乙硫基—7—氯代—5, 8—喹啉二酮。

在表 1a 和 1b 中总结了用上述方法制备的结构式 1 的化合物的物理性质。

表 1a

化合物序号	状态	熔点 (°C)	MS (m/e)	IR(溴化钾, cm^{-1})	H—NMR(二甲亚砜-d), ppm
1	红色粉末	223~225	215,255,282, 362 (M^+)	3500(s,NH), 3200,1660(s,C=O), 1550,1470	7.2~7.4(4H,m,芳环), 8.4~8.9(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 9.3(1H,s,NH)
2	红色粉末	228~230	251,279,294, 352 (M^+)	3340(s,NH), 3040,1675(s,C=O),1 600,1575,1575, 1380	9.21(1H,NH), 7.0~8.4(8H,m,2 芳环)
3	深褐色粉末	236~238	218,246,274, 406 (M^+)	3500(s,NH), 1620(s,C=O),1550, 1470	7.1~7.5(4H,m,芳环), 7.8~9.0(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 9.3(1H,s,NH)
4	棕红色粉末	239~241	130,224,311, 326 (M^+)	3200(s,NH), 3025,1650(s,C=O), 1560,1290,1255	2.55(3H,s, COCH_3), 6.57,7.614(4H,dd,2 芳环), 8.0~9.23(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 9.3(1H,s,NH)
5	深红色片状晶体	396~400	78,130,228,260 ,316,338, 350 (M^+)	3200(NH), 1670(C=O),1400, 1250,1030,850,700	2.18~2.32(3H,s, SCH_3), 6.97~7.41(4H,m,芳环), 8.39~8.50(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$),9.4(1 H,s,NH)
6	黑色粉末	288~290	111,192,220, 283,318,330 (M^+)	3200(NH), 1650(C=O),1550, 1450,1300,1200, 1000,830	2.2(3H,s, SCH_3), 7.15~7.3(4H,m,芳环), 7.86~9.1(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 9.39(1H,s,NH)
7	红色片状晶体	244~246	76,128,164, 192,220,248, 410,422 (M^+)	3500(NH), 1700(C=O),1550, 1510,1430,,1300,10 00,630	2.14~2.33(3H,s, SCH_3), 6.99~7.07(4H,m,芳环), 7.68~7.92(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 9.30(1H,s,NH)
8	黑色粉末	254~257	76,164,192, 220,248,375, 410,433 (M^+)	3200(NH), 2320($\text{C}\equiv\text{N}$),1700(C =O),1400,1200, 1000,850,800	7.03~7.87(4H,m,芳环), 8.47~9.07(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 9.50(1H,s,NH)
9	深褐色粉末	245~248	127,192,220,24 8,283,327,364, 386 (M^+)	3200(NH), 2300($\text{C}\equiv\text{N}$),1600(C =O),1500,1400 ,1310,1200,800,700	7.18~7.22(3H,m,芳环), 8.46~8.50(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 9.45(1H,s,NH)
10	黑色粉末	279~281	75,111,164, 192,220,283, 318,341 (M^+)	3200(NH), 2320($\text{C}\equiv\text{N}$),1700(C =O),1500,1400, 1200,1000,800,700	7.22~7.48(3H,m,芳环), 7.92~8.50(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 9.47(1H,s,NH)

表 1b

化合物序号	状态	熔点(°C)	MS (m/e)	IR(溴化钾, cm^{-1})	$^1\text{H-NMR}$ (二甲亚砜-d), ppm
11	褐色粉末	253~257	215,291,306,349 (M^+)	3300(NH), 2000($\text{C}\equiv\text{N}$), 1500($\text{C}=\text{O}$),1200, 1160,1000	2.28~2.32(3H,q,p- COCH_3), 7.47~7.75(4H,m,芳环), 8.54~8.85(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 9.54(1H,s,NH)
12	红色粉末	211~213	63,77,125,202,257, 285,343 (M^+)	3200(NH), 2300($\text{C}\equiv\text{N}$), 1700($\text{C}=\text{O}$),1600, 1400,1310,1220, 900,850,700	7.30~7.86(3H,m,芳环), 8.45~8.48(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$) 9.31(1H,s,NH)
13	深褐色片状晶体	328~330	91,263,298 (M^+)	1700($\text{C}=\text{O}$),1450 (CH_2), 1300(CH_3),1200, 1150,800	1.15~1.29(3H,m, 3 CH_3), 2.63~2.97(2H,t, CH_2), 7.96~8.69(1H,m $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$)
14	深褐色片状晶体	299~302	91,263,298 (M^+)	1650($\text{C}=\text{O}$),1450 (CH_2), 1300(CH_3),1250, 1150,800	1.02~1.12(3H,q, CH_3), 2.42~3.72(4H,m,2 CH_2), 8.44~9.23(3H,m $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$)
15	黑色片状晶体	达 400°C	91,263,298 (M^+)	1680($\text{C}=\text{O}$),1460 (CH_2), 1310(CH_3),1150, 1050,800	1.06~1.35(3H,q,3 CH_3), 2.59~2.60(6H,m, 3 CH_2), 8.44~9.13(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$)
16	黑色片状晶体	311~314	91,263,298 (M^+)	1670($\text{C}=\text{O}$),1450 (CH_2), 1300(CH_3),1250, 1000,800	0.94~0.97(3H,q, CH_3), 1.15~1.80(8H,m, 4 CH_2), 8.44~8.58(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$)
17	深红色粉末	289~303	91,263,298 (M^+)	1670($\text{C}=\text{O}$),1150 (CH_2), 1320(CH_3),1130, 820	0.93~0.96(3H,q, CH_3), 2.01~2.59(10H,m, 5 CH_2), 7.82~9.09(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$)
18	深褐色片状晶体	128~131	55,134,190, 225,288,323 M^+)	1650($\text{C}=\text{O}$),1500 (CH_2), 1280(CH_3),1140, 890,830	0.88~0.91(3H,q, CH_3), 1.33~1.65(12H,m, CH_2), 7.89~9.09(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$)
19	黑色片状晶体	达 400°C	91,263,298 (M^+)	1670($\text{C}=\text{O}$),1530 (CH_2), 1300(CH_3),1160, 780	0.87~1.28(3H,m, CH_3), 2.58~2.63(14H,m,7 CH_2), 7.74~9.04(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$)
20	黄色粉末	142~145	55,69,134, 190,225,320,351 (M^+)	1680($\text{C}=\text{O}$),1460 (CH_2), 1280(CH_3),1200, 1110,890	0.87~0.92(3H,q, CH_3), 1.30~2.59(10H,m,8 CH_2), 7.94~9.05(3H,m, $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$)

结构式 1 的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物化合物及其在制药方面可接受的盐类具有优异的抗真菌活性。本发明揭示了一种制药的组分, 这种组分含有作为有效成分的化合物。这种在制药方面可以接受的盐类包括盐酸盐、硫酸盐和亚硫酸氢盐。

一种制药用的组分包括结构式 1 的化合物, 在制药方面可以接受

的载体，充填剂及其他添加剂。载体必须是在这样的意义上是可以接受的：即它必须与处方中的其他成分相兼容，并且对这种载体的受体不构成损害。

本发明的组分包括这样的一种形式，也就是特别制成：a) 口服投药的形式，例如片剂，胶囊，锭剂，溶液，乳化液和悬浮液，b) 通过注射的方式在胃肠外投药，它们的存在方式是悬浮液，溶液，乳化液和可以用一种适合的赋形剂，例如无菌的水，在使用前构型的粉末，以及c) 以软膏，乳剂，胶冻或洗液的形式进行局部投药。在适合的构型方面所使用的在制药上可以接受的载体是：用于口服投药的粘合剂，润滑剂，稀释剂，增溶剂，分解剂，稳定剂，乳化剂，着色剂和芳香剂；用于胃肠外投药的保存剂，增溶剂和稳定剂；以及用于局部投药的制药主剂，稀释剂，润滑剂，增稠剂和保存剂。这些在制药方面可以接受的配方是通过口服，通过静脉注射，皮下注射和腹膜内注射/输液，或通过局部进行投药的。在口服投药时，在制药组分中可以加入抗酸剂，以便防止被胃酸降解，片剂可以加外衣，以便制成有肠溶衣的片剂。

剂量根据患者的年龄，体重，性别，病症和类似的情况而变化，还要根据投药的方式而变化，但通常是 0.01—200 毫克/公斤/天，即每天每公斤体重 0.01—200 毫克，这个剂量按一天分几次投药，择优的是单一的剂量，或几个剂量。

对包括结构式 1 的 6, 7—二代—5, 8—喹啉二酮衍生物及其制药方面可以接受的盐类作为一种有效的成分的剂型例子进行了描述，但应注意到本发明并不受到这些例子的限制。

剂型例 1：口服投药的胶囊

把 100 毫克有效化合物，10 毫克无水硅酸，190 毫克微晶状纤维素，5 毫克硬脂酸镁，60 毫克淀粉和葡萄糖酸钠和 135 毫克无水磷酸氢钙混合在一起并搅拌。把混合物放入硬的胶囊中，得到一种胶囊药物。

剂型例 2：肠胃外投药的注射剂

把 100 毫克有效化合物，180 毫克甘露糖醇，26 毫克无水磷酸氢钠

共同溶解在 2,974 毫克的无菌水中，制成一种注射液。

剂型例 3：局部投药的软膏

把 2 克有效化合物，7 克羊毛脂片剂和有效量的白色软膏混合起来，得到总重量为 10 克的软膏。

根据本发明得到的结构式 1 的化合物，其抗真菌活性由下列实验例子来确定。

实验例子 1：确定最低抑制浓度（MIC）值

最低抑制浓度（MIC）——它表示在生长介质中有效成分的最低浓度——是通过固体介质稀释法来确定的。所使用的致病菌株是白色念珠菌，ATCC10231，（ATCC=美国标准菌库），近平滑念珠菌，ATCC2001，热带念珠菌，ATCC28775，近平滑念珠菌，ATCC22019，新型隐球菌，KCTC7223。

把 4 毫克的一种实验化合物溶解在 2 毫升二甲亚砜（DMSO）中，得到具有 2 毫克/毫升浓度的溶液供使用，并制备成连续的两倍稀释液。实验介质是萨布罗氏琼脂。把连续的两倍稀释液的 50 微升可分量加入到装在 10×1.2 厘米培替氏培养皿中的 1 毫升琼脂介质中，得到 100，50，25，12.5，6.3，1.6 和 0.8 微克/毫升的实验化合物浓度，并通过倾斜培替氏培养皿，制备出斜面培养物。确定出不含有一种实验化合物的 MIC 值，以便实验一种溶剂对抗真菌活性的作用。用 2×10^5 的集落形成单位接种直径为 2 毫米的菌丝。在 30℃ 的温度下，对介质培养 3 天之后，确定出 MIC 值。控制药物是氟康唑和酮康唑。实验的数据在表 2 中示出。

表 2

化合物序号	MIC (μ g/ml)				
	白色念珠菌	近平滑念珠菌	热带念珠菌	近平滑念珠菌	新型隐球菌
1 号化合物	6.3	12.5	12.5	25.0	12.5
2 号化合物	12.5	12.5	25.0	6.3	12.5
3 号化合物	6.3	6.3	12.5	25.0	6.3
4 号化合物	1.6	3.2	3.2	6.3	12.5
5 号化合物	1.6	3.2	3.2	25.0	6.3
6 号化合物	12.5	6.3	<0.8	25.0	12.5
7 号化合物	6.3	3.2	3.2	25.0	3.2
8 号化合物	12.5	12.5	12.5	100.0	12.5
9 号化合物	<0.8	6.3	<0.8	<0.8	3.2
10 号化合物	12.5	12.5	12.5	100.0	6.3
11 号化合物	6.3	25	3.2	3.2	<0.8
12 号化合物	12.5	12.5	3.2	1.6	<0.8
13 号化合物	12.5	50	100	3.2	6.3
14 号化合物	12.5	50	50	12.5	3.2
15 号化合物	25	12.5	100	25	12.5
16 号化合物	3.2	12.5	50	6.3	25
17 号化合物	25	50	50	25	12.5
18 号化合物	6.3	50	12.5	6.3	12.5
19 号化合物	12.5	25	12.5	3.2	12.5
20 号化合物	50	50	6.3	25	25
氟康唑	25.0	25.0	100.0	12.5	25.0
酮康唑	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5

如表 2 所示, 本发明的化合物对白色念珠菌, 近平滑念珠菌, 热带念珠菌, 近平滑念珠菌, 新型隐球菌及类似的菌类具有优异的抑制活性, 并且它们的活性超过或类似于控制药物, 即氟康唑和酮康唑的抑制活性。

特别是, 当化合物的浓度是 50 微克/毫升时, 5 种菌株的真菌生长被完全抑制。

实验例子 2:

把分离的白色念珠菌 (1×10^7) 接种到萨布罗氏琼脂上, 悬浮在生理食盐水中, 并注射到一只老鼠的尾部静脉血管中, 选择出在 48 小时内杀死一只老鼠的菌株。把悬浮在生理食盐水中的白色念珠菌 (2×10^6 , 这是在 48 小时内杀死一只老鼠的浓度) 注射到和感染 125 只老鼠的静脉血管中。把表 3 中的化合物的每种浓度 (10, 2, 0.5, 0.1, 0.025 毫克/公斤) 投药给每 10 只老鼠。在感染念珠菌以后, 每种化合物投药给每 10 只老鼠。另外把氟康唑作为一种控制药物, 以 10, 2, 0.5 和 0.1 毫克/公斤的浓度也投药给每 10 只老鼠。把含有 0.2% 吐温 20 的生理食盐水作为对照组投药。数据示于表 3 中。

表 3

化合物序号	ED ₅₀ ± SD (n=5), (mg/kg)
1 号化合物	0.06 ± 0.03
2 号化合物	0.07 ± 0.03
3 号化合物	0.06 ± 0.03
4 号化合物	0.40 ± 0.25
氟康唑	6.00 ± 1.70

译者注: ED₅₀=半数有效量,

SD=皮肤量

根据表 3, 对于一只由白色念珠菌感染的老鼠, 控制药物, 即氟康唑的半数有效量是 6.00mg/kg 的浓度, 化合物 1, 2, 3, 4 的半数有效量是 0.06, 0.07, 0.06 和 0.04mg/kg 的浓度。

实验例子 3: 感染白色念珠菌的老鼠的存活延长作用。

把悬浮在生理食盐水中的 $2 \times 10^4/0.1\text{ml}$ 的白色念珠菌通过尾部静脉血管注射到 49 只老鼠中, 使老鼠感染, 并把老鼠分成 4 组, 每组 7 只老鼠 (原文如此, 似应为分成 7 组——译者注)。在感染 4 天之后, 把半数有效量 (ED₅₀) 的浓度以腹膜内注射的方式, 每天一次注射 14 天。换句话说, 把实验化合物 1, 2, 3, 4 的 0.06, 0.07, 0.06 和 0.04mg/kg 以及酮康唑 (控制药物) 的 6.00mg/kg 的浓度注射给老鼠, 以便确定存

活率。结果示于说明书附图 1—4 中。

根据说明书附图 1—4，在较低的浓度下，本发明的化合物与控制药物酮康唑相比，显示出类似的抑制活性。因此，结构式 1 的 6, 7—二取代—5, 8—喹啉二酮衍生物具有优异的抗各种真菌的抑制活性。

根据上述说明，本发明的结构式 1 的化合物对于医治人类和动物的各种真菌感染是有用的。

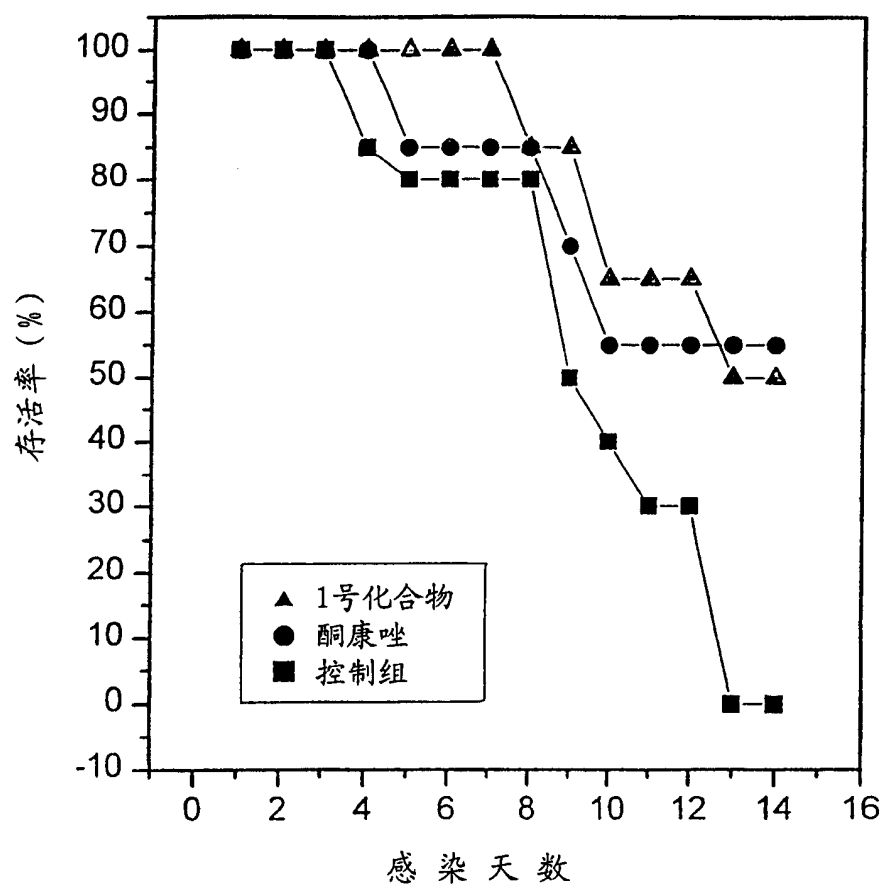


图1

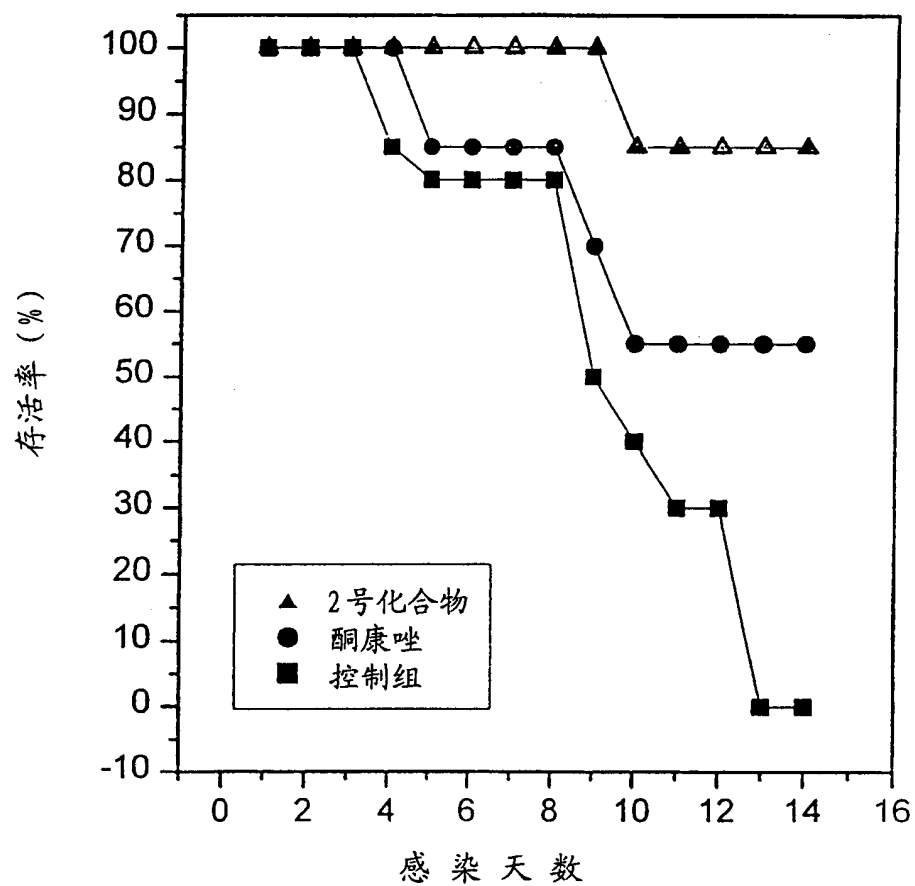


图2

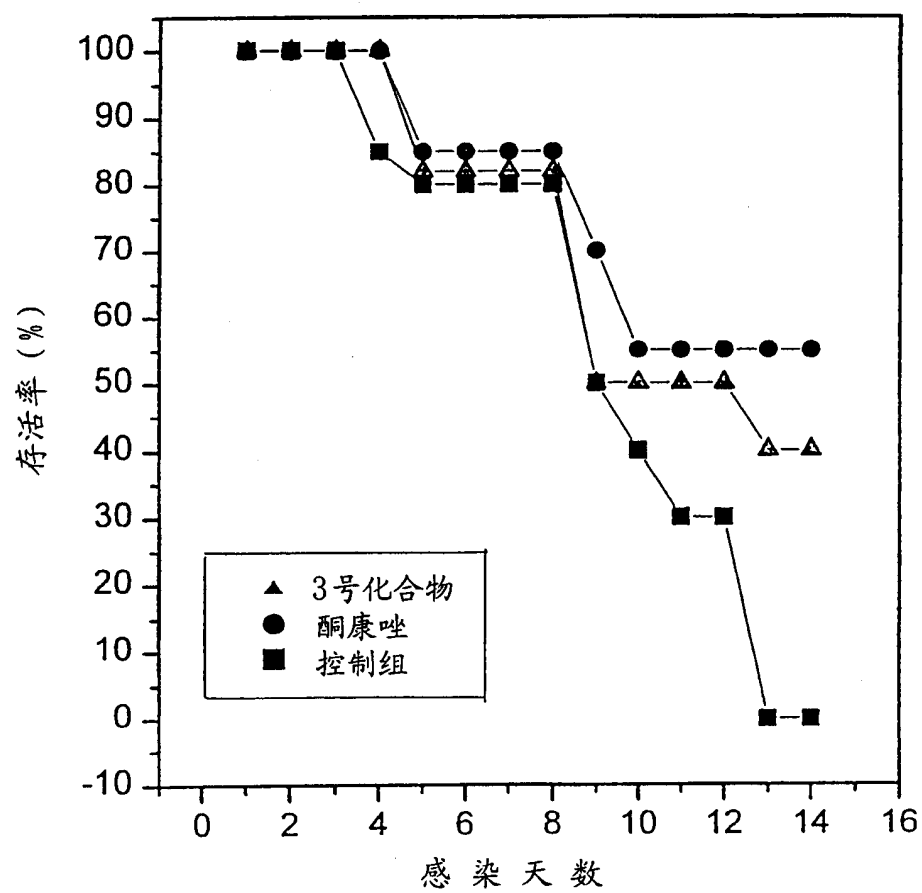


图3

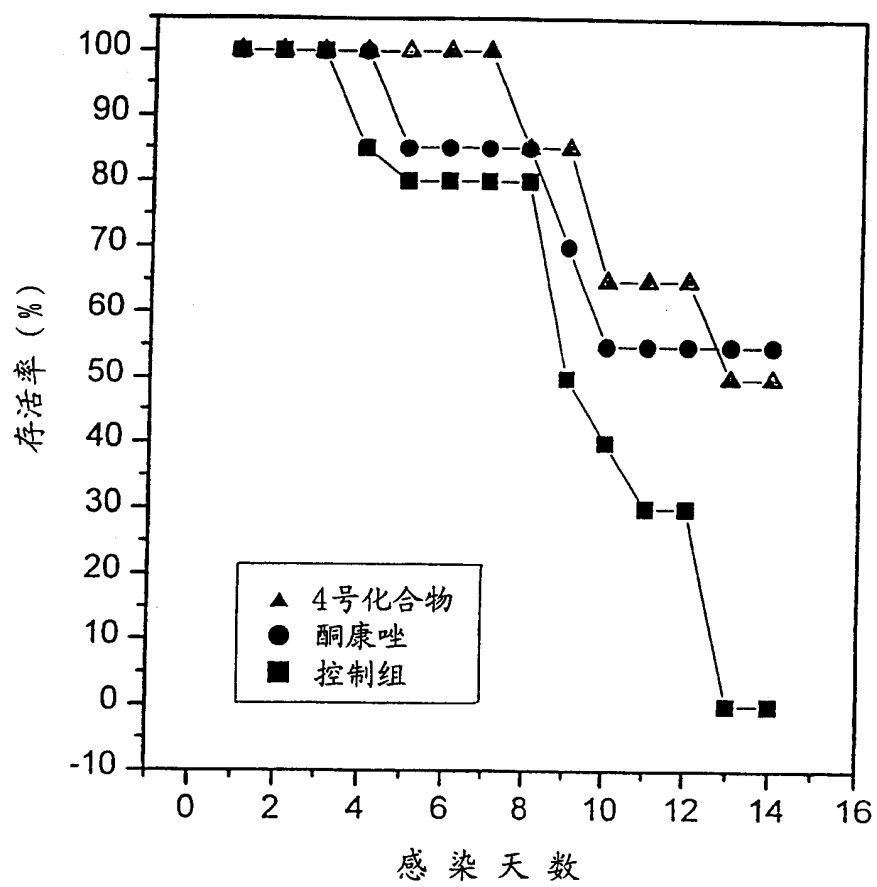


图4