



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103254191 B

(45) 授权公告日 2016.01.27

(21) 申请号 201310184986.8

(22) 申请日 2013.05.17

(73) 专利权人 中国人民解放军第二军医大学  
地址 200433 上海市杨浦区翔殷路 800 号

(72) 发明人 盛春泉 张万年 江志赶 谌卫  
董国强 缪震元 姚建忠

(74) 专利代理机构 上海元一成知识产权代理事  
务所(普通合伙) 31268

代理人 赵青

(51) Int. Cl.

C07D 471/16(2006.01)

C07D 495/16(2006.01)

C07D 491/16(2006.01)

A61K 31/4745(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61P 31/10(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1373761 A, 2002.10.09, 权利要求 6.

US 2004/0192721 A1, 2004.09.30, 说明书实  
施例 1-4.

Seon A. Hepburn 等. A CONCISE SYNTHESIS  
OF FURTHER THIOPHENE ANALOGUES OF  
KUANONIAMINE A. 《HETEROCYCLES》. 2006, 第 68

卷 975 - 981.

Seon A. Hepburn 等. A CONCISE SYNTHESIS  
OF FURTHER THIOPHENE ANALOGUES OF  
KUANONIAMINE A. 《HETEROCYCLES》. 2006, 第 68  
卷 975 - 981.

Michael A. Lyon 等. Synthesis and  
structure verification of an analogue of  
kuanoniamine A. 《J. Chem. Soc., Perkin  
Trans. 1》. 1999, 437 - 442.

Sandra S. Matsumoto 等. Mechanism  
of action studies of cytotoxic marine  
alkaloids: ascididemin exhibits  
thiol-dependent oxidative DNA cleavage.  
《Tetrahedron Letters》. 2000, 第 41 卷 1667 -  
1670.

Yvette A. Jackson 等. Synthesis of a  
thiophene analogue of kuanoniamine A. 《J.  
Chem. Soc., Perkin Trans. 1》. 2001, 2237 -  
2239.

Yvette A. Jackson 等. Synthesis of a  
thiophene analogue of kuanoniamine A. 《J.  
Chem. Soc., Perkin Trans. 1》. 2001, 2237 -  
2239.

审查员 张慧慧

权利要求书 2 页 说明书 19 页

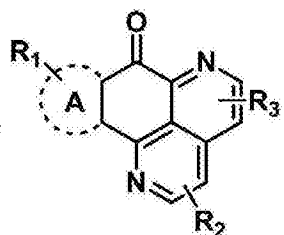
(54) 发明名称

取代芳香四环类抗真菌化合物及其制备方法  
与应用

(57) 摘要

本发明涉及医药技术领域。本发明提供了一种取代芳香四环类化合物及其药学上可接受的盐,所述的取代芳香四环类化合物,其结构通式如

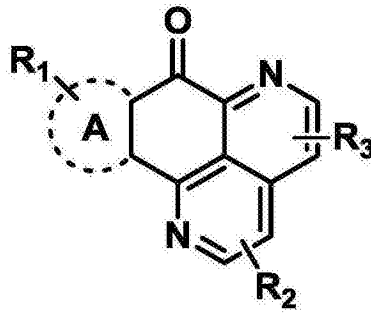
下:



化合物的制备方法,以及在制备抗真菌药物中的

应用。

1. 一种取代芳香四环类化合物及其药学上可接受的盐,所述的取代芳香四环类化合物,其结构通式如下:



其中:

A 基团,代表吡咯、呋喃,或噻吩;

R<sub>1</sub>基团,代表A基团上的取代基,取代基位于A基团上各个位置,是单取代或多取代,取代基为硝基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、氟、氯、溴,或碘;

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>基团,代表所处吡啶环上的取代基,取代基位于吡啶环上N原子的邻位或者间位,取代基选自以下a)至d)任一:

a) 硝基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、氟、氯、溴、碘;

b) 苯基和取代苯基:取代苯基的取代基位置位于邻、间或对位,是单取代或多取代,取代基为甲基、乙基、丙基、三氟甲基、氟、氯、溴,或碘;

c) 吡啶-2-基、吡啶-3-基,或1-甲基-哌嗪-4-基;

d) 4-乙酰苯胺基。

2. 根据权利要求1所述的一种取代芳香四环类化合物及其药学上可接受的盐,其特征在于,结构通式中的A基团、R<sub>1</sub>基团和R<sub>2</sub>基团的组合分别为:

	A 基团	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
化合物 1	二氢吡咯	2, 2-二甲基	氢	氢
化合物 3	噻吩	氢	氢	间-溴
化合物 4	噻吩	氢	邻苯基	氢

化合物 5	噻吩	氢	邻 3-吡啶基	氢
化合物 6	噻吩	氢	邻 2-甲基苯基	氢
化合物 7	噻吩	氢	邻 4-乙酰氨基 苯基	氢
化合物 8	噻吩	溴	氢	氢
化合物 9	噻吩	氢	氢	间-氯
化合物 10	噻吩	氯	氢	间-氯
化合物 11	噻吩	氢	氢	间-N-甲基哌 嗪基
化合物 12	噻吩	氢	氢	间-甲氧基
化合物 13	N-甲基吡咯	氢	氢	氢
化合物 14	呋喃	氢	氢	氢
化合物 15	呋喃	氢	氢	氢
化合物 16	N-甲基吡咯	氢	氢	氢。

3. 一种如权利要求 1 或 2 所述的取代芳香四环类化合物及其药学上可接受的盐在制备抗真菌药物中的应用。

## 取代芳香四环类抗真菌化合物及其制备方法与应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一种新的取代芳香四环类化合物—芳(杂)环并喹啉二酮和其盐类以及制备方法,以及作为抗真菌药物的应用。

### 背景技术

[0002] 近年来,抗菌素的滥用、肿瘤放化疗和器官移植等因素引起免疫抑制,加之艾滋病患者急速增加,白念菌、烟曲霉菌、卡氏肺囊虫和新生隐球菌深部感染大幅度上升,深部真菌感染现已成为艾滋病和肿瘤等重大疾病死亡的主要原因。然而,临床上理想的抗真菌药物十分缺乏。作用于真菌细胞膜脂质的多烯类抗生素(例如两性霉素B)为首选治疗药,但是毒副作用大,临床应用严重受限。作用于羊毛甾醇 $14\alpha$ -去甲基化酶(CYP51)的唑类药物(例如氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑)是目前应用最多的一种抗真菌药物,但是该类药物由于对细胞色素P450酶系的抑制作用,会引起明显的药物-药物相互作用,并且对耐药菌株无效。作用于真菌细胞壁 $\beta$ -1,3葡聚糖合成酶的脂肽类药物(例如卡泊芬净和米卡芬净)又存在价格昂贵、生物利用度较低等问题。因此,除了优化改良现有药物的结构和制剂外,寻找具全新结构类型和全新作用机制先导化合物已成为抗真菌药物研究的重要方向。天然产物是新型抗真菌先导结构的重要来源,脂肽类抗真菌药物即从天然产物棘球白素等进行半合成结构优化得到。Sampangine是一种提取自依兰树(*Cananga odorata*)茎皮中的生物碱,具有良好的抗真菌活性。但是Sampangine的溶解性很差,而且抗真菌活性和抗真菌谱也有待于提高。

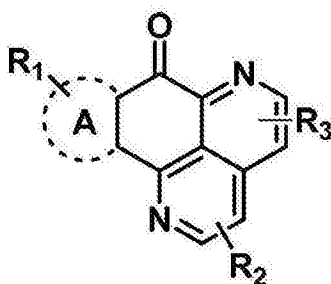
### 发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种取代芳香四环类化合物—芳(杂)环并喹啉二酮及其盐类。本发明的另一目的在于提供所述的取代芳香四环类化合物及其盐类的制备方法。本发明的第三目的在于提供所述的取代芳香四环类化合物及其盐类在制备抗真菌药物中的应用。

[0004] 本发明的技术方案是,运用骨架跃迁(scaffold hopping)策略将稠环中的苯环替换为其它杂环,并在骨架上引入各种取代基,发现了结构新颖、溶解性好的取代芳香四环类化合物,目前尚未见有该类化合物的合成及其抗真菌活性的报道。

[0005] 本发明的第一方面,是提供一种取代芳香四环类化合物及其药学上可接受的盐,所述的取代芳香四环类化合物,其结构通式如下:

[0006]



[0007] 其中：

[0008] A 基团,代表各种杂环,指吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、哌啶、哌嗪、吗啉；

[0009]  $R_1$ 基团,代表芳环 A 上的各种取代基,取代基可以位于杂环上各个位置,可以是单取代,也可以多取代,取代基指:硝基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、氟、氯、溴、碘；

[0010]  $R_2$ 、 $R_3$ 基团,代表所处吡啶环上的各种取代基,取代基可以位于吡啶环上 N 原子的邻位或者间位,取代基选自以下 a) 至 d) 任一：

[0011] a) 硝基、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、氟、氯、溴、碘；

[0012] b) 苯基和取代苯基:取代苯基的各种取代基位置可以位于邻、间、对位,可以是单取代,也可以多取代,取代基指:甲基、乙基、丙基、三氟甲基、氟、氯、溴、碘；

[0013] c) 杂环取代基,选自吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基、1- 甲基 - 哌嗪 -4- 基；

[0014] d) 4- 乙酰苯胺基

[0015] 经试验抗真菌效果较好的部分优先化合物,其 A、 $R_1$ 和  $R_2$ 基团的组合分别为如下：

[0016] 表 1 :部分优先化合物其 A、 $R_1$ 和  $R_2$ 基团的组合

[0017]

化合物编号	A 基团	$R_1$	$R_2$	$R_3$	化合物命名

[0018]

化合物 1	二氢吡咯	2, 2-二甲基	氢	氢	9,9-二甲基-9,10-二氢-7H-苯并呋喃并[4,5,6-ij][2,7]萘啶-7-酮
化合物 2	噻吩	氢	氢	氢	7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮
化合物 3	噻吩	氢	氢	间-溴	4-溴-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮
化合物 4	噻吩	氢	邻苯基	氢	2-苯基-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮 (4)
化合物 5	噻吩	氢	邻 3-吡啶基	氢	2-(吡啶-3-基)-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮
化合物 6	噻吩	氢	邻 2-甲基苯基	氢	2-(邻-甲基苯基)-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮
化合物 7	噻吩	氢	邻 4-乙酰氨基苯基	氢	N-(4-(7-氧代-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-2-基)苯基)乙酰胺
化合物 8	噻吩	溴	氢	氢	9-溴-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮
化合物 9	噻吩	氢	氢	间-氯	4-氯-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮

[0019]

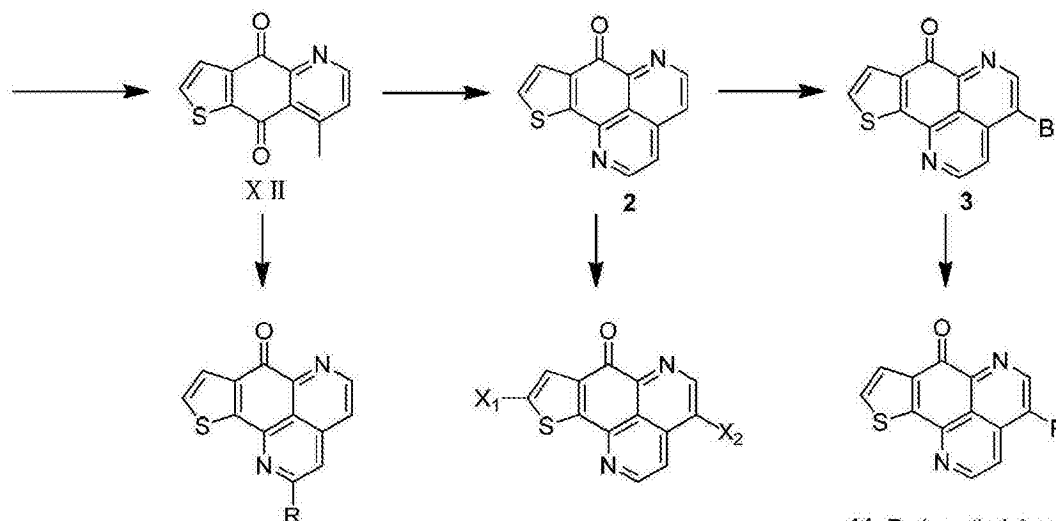
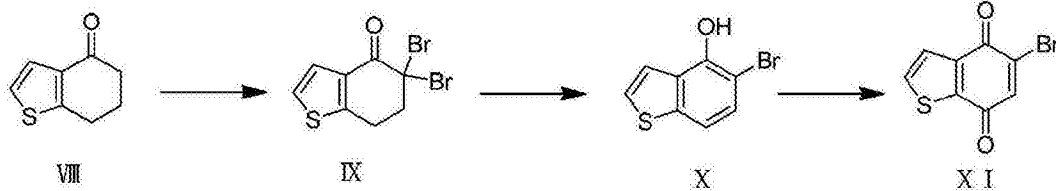
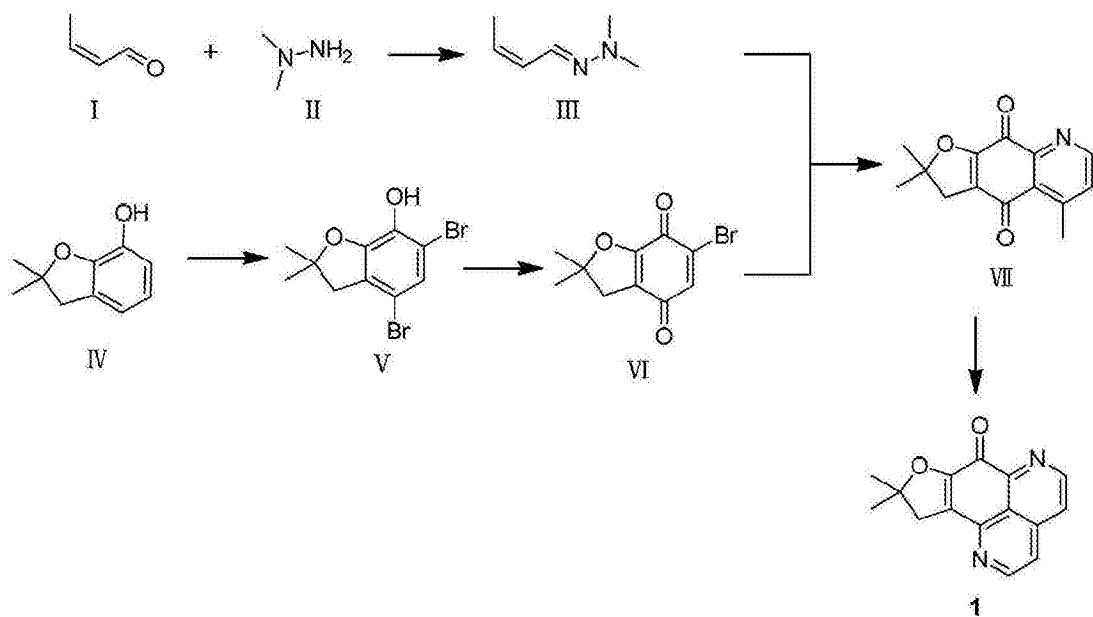
化合物 10	噻吩	氯	氢	间-氯	4,9-二氯-7 <i>H</i> -噻吩并 [2',3',4,5]苯并[1,2,3- <i>ij</i> ][2,7] 萘啶-7-酮
化合物 11	噻吩	氢	氢	间- <i>N</i> -甲基哌嗪 基	3-(4-甲基哌嗪-1-基)-7 <i>H</i> - 噻吩并[2',3',4,5]苯并 [1,2,3- <i>ij</i> ][2,7]二氮杂萘-7- 酮
化合物 12	噻吩	氢	氢	间-甲氧基	3-甲氧基-7 <i>H</i> -噻吩并 [2',3',4,5]苯并[1,2,3- <i>ij</i> ][2,7] 萘啶-7-酮
化合物 13	<i>N</i> -甲基吡 咯	氢	氢	氢	9-甲基异吲哚基 [4,5,6- <i>ij</i> ][2,7]二氮杂萘-7 (9 <i>H</i> )-酮
化合物 14	呋喃	氢	氢	氢	7 <i>H</i> -苯并呋喃并 [4,5,6- <i>ij</i> ][2,7]萘啶-7-酮
化合物 15	呋喃	氢	氢	氢	7 <i>H</i> -苯并呋喃并 [5,6,7- <i>y</i> ][2,7]二氮杂萘-7- 酮
化合物 16	<i>N</i> -甲基吡 咯	氢	氢	氢	8-甲基吲哚并[4,5,6- <i>ij</i> ][2,7] 萘啶-7 (8 <i>H</i> )-酮

[0020] 本发明的某些化合物可按照常规方法制备为药用盐的形式。包括其有机酸盐及无机酸盐；无机酸包括(但不限于)盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸、硝酸等，有机酸包括(但不限于)乙酸、马来酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸、乳酸、对甲苯磺酸、水杨酸、草酸等。

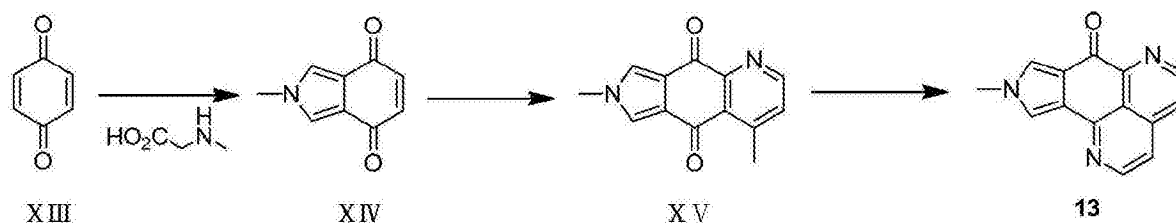
[0021] 本发明的第二方面，是提供上述的取代芳香四环类化合物及其药学上可接受的盐的制备方法。

[0022] 本发明化合物的合成反应流程如下：

[0023]

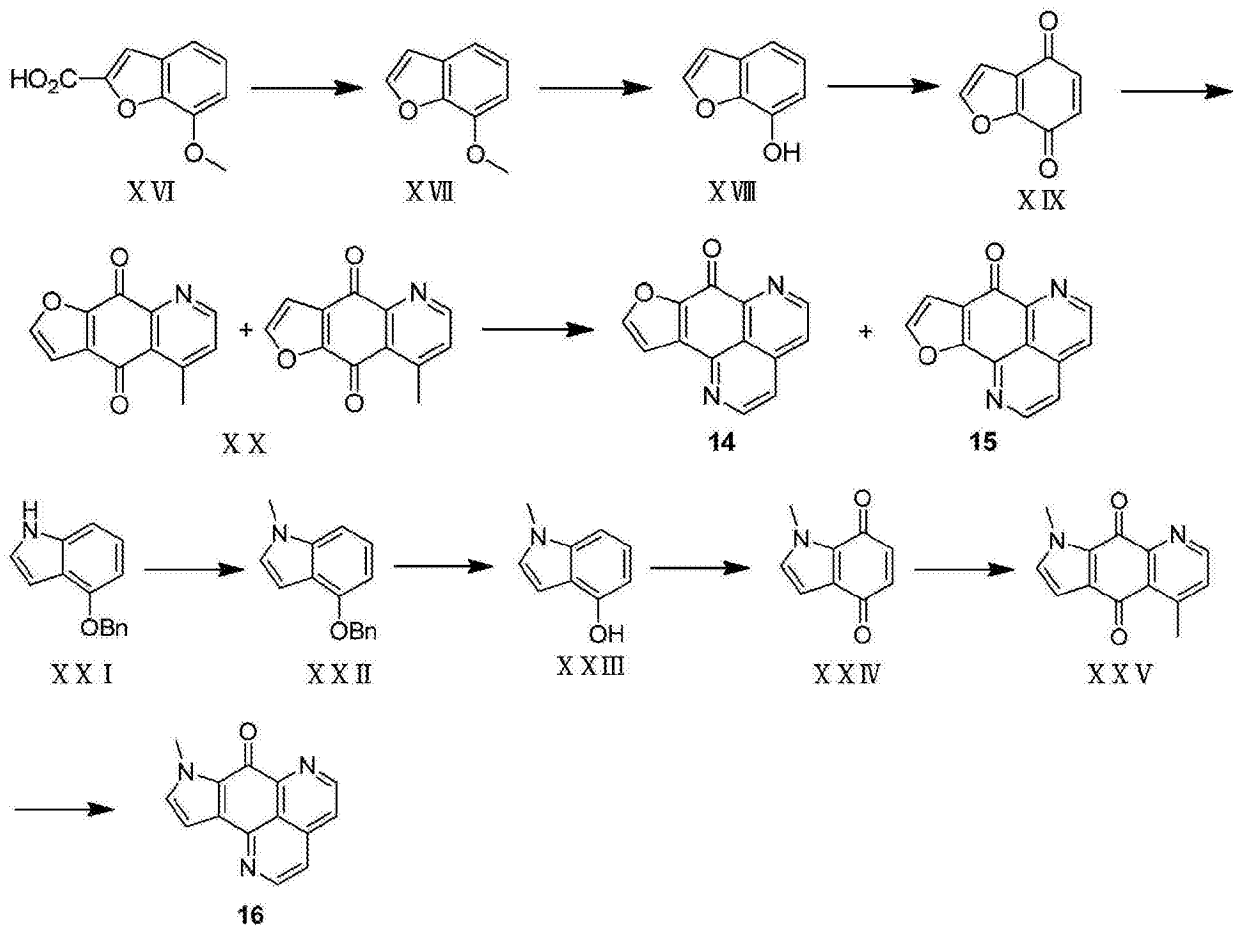


- 4 R = Ph
- 5 R = 3-pyridinyl
- 6 R = 2-Me-ph
- 7 R = 4-Ac aniline
- 8 X<sub>1</sub> = Br, X<sub>2</sub> = H
- 9 X<sub>1</sub> = H, X<sub>2</sub> = Cl
- 10 X<sub>1</sub> = Cl, X<sub>2</sub> = Cl
- 11 R = 1-methylpiperazine
- 12 R = OMe



[0024]





[0025] 具体步骤为：

[0026] (1) 制备(E)-2-((Z)-丁-2-烯-亚基)-1,1-二甲基胍(III)

[0027] (Z)-丁-2-烯醛(I)在无水THF中,与偏二甲胍(II)反应,室温下搅拌过夜,生成(E)-2-((Z)-丁-2-烯-亚基)-1,1-二甲基胍(III);

[0028] (2) 制备4,6-二溴-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-醇(V)

[0029] 2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-醇(IV)溶到氯仿中并冷却到0℃,与液溴反应2小时生成4,6-二溴-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-醇(V);

[0030] (3) 制备6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-4,7-二酮(VI)

[0031] 4,6-二溴-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-醇(V)在体积比为7:2的醋酸-水溶液中,在三氧化铬水溶液中氧化反应1小时,生成6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-4,7-二酮(VI);

[0032] (4) 制备2,2,5-三甲基-2,3-二氢呋喃并[3,2-g]喹啉-1,9-二酮(VII)

[0033] 6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-4,7-二酮(VI)与(E)-2-((E)-丁-2-烯-亚基)-1,1-二甲基胍(III)在二甲苯中加热回流6小时,生成2,2,5-三甲基-2,3-二氢呋喃并[3,2-g]喹啉-1,9-二酮(VII);

[0034] (5) 制备目标化合物9,9-二甲基-9,10-二氢-7H-苯并呋喃并[4,5,6-ij][2,7]萘啶-7-酮(1)

[0035] 2,2,5-三甲基-2,3-二氢呋喃并[3,2-g]喹啉-1,9-二酮(VII)先与DMFDMA试剂在DMF溶剂中加热反应0.5小时,生成中间体。然后继续在醋酸催化下与氯化铵反应,加热0.5小时生成9,9-二甲基-9,10-二氢-7H-苯并呋喃并[4,5,6-ij][2,7]萘啶-7-酮

(1);

[0036] (6) 制备 5,5-二溴-6,7-二氢苯并[b]噻吩-4(5H)-酮(IX)

[0037] 6,7-二氢苯并[b]噻吩-4(5H)-酮(VIII)在乙酸乙酯中,与溴化铜反应,加热 12 小时,生成 5,5-二溴-6,7-二氢苯并[b]噻吩-4(5H)-酮(IX);

[0038] (7) 制备 5-溴苯并[b]噻吩-4-醇(X)

[0039] 5,5-二溴-6,7-二氢苯并[b]噻吩-4(5H)-酮(IX)在 DMF 中,与碳酸锂在 100℃ 反应 6 小时,生成制备 5-溴苯并[b]噻吩-4-醇(X);

[0040] (8) 制备 5-溴苯并[b]噻吩-4,7-二酮(XI)

[0041] 5-溴苯并[b]噻吩-4-醇(X)在醋酸、三氟醋酸及几滴水的混合溶剂中,零度下与碘苯二乙酸酯反应 30 分钟,生成 5-溴苯并[b]噻吩-4,7-二酮(XI);

[0042] (9) 制备 8-甲基噻吩并[2,3-g]喹啉-4,9-二酮(XII)

[0043] 5-溴苯并[b]噻吩-4,7-二酮(XI)在无水乙醇中,以碳酸氢钠为碱,与(E)-2-((E)-丁-2-烯-1-亚基)-1,1-二甲基肼(III)加热反应 3 小时,生成 8-甲基噻吩并[2,3-g]喹啉-4,9-二酮(XII);

[0044] (10) 制备目标分子 7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮(2)

[0045] 8-甲基噻吩并[2,3-g]喹啉-4,9-二酮(XII)先与 DMFDMA 试剂在 DMF 溶剂中加热反应 2 小时,生成中间体。然后继续在醋酸催化下与氯化铵反应,加热 2 小时生成 7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮(2);

[0046] (11) 制备目标化合物 4-溴-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮(3)

[0047] 7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮(2)在 DMF 中与 NBS 加热 120 度反应 2h,发生溴代反应,生成 4-溴-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮(3);

[0048] (12)制备目标化合物 2-苯基-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮(4)

[0049] 在 N<sub>2</sub>保护条件下,8-甲基噻吩并[2,3-g]喹啉-4,9-二酮(XII)在乙酸中先和氯化铵 70 度反应 30 分钟,然后滴加苯甲醛,继续反应 15 小时,生成 2-苯基-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮(4);

[0050] 化合物 5-7 参照 4 的合成方法。

[0051] (13) 制备目标分子 9-溴-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮(8)

[0052] 7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮(2)在醋酸和氯仿混合溶剂中,与 NBS 在 80℃ 反应 5 小时,生成 9-溴-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮(XVII);化合物 9-10 的合成参照 8 的方法,用 NCS 替换 NBS,同时得到单氯产物(9)和双氯产物(10)。

[0053] (14) 制备目标分子 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮(11)及 4-甲氧基-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮(12)

[0054] 4-溴-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮(3)在N,N-二甲基氨基乙醇中,以碘化亚铜为催化剂,与N-甲基哌嗪在室温反应12小时,生成4-(4-甲基哌嗪-1-基)-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮(11);或以碳酸铯为碱,与甲醇在40度反应1小时,生成4-甲氧基-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮(12);

[0055] (15)制备2-甲基-2H-异吲哚-4,7-二酮(XIV)

[0056] 1,4-对二苯醌和肌氨酸在甲苯中加热回流4.5小时,生成2-甲基-2H-异吲哚-4,7-二酮(XIV);

[0057] (16)制备4,7-二甲基-5H-吡咯并[3,4-g]喹啉-5,9(7H)-二酮(XV)

[0058] 2-甲基-2H-异吲哚-4,7-二酮(XIV)与(E)-2-((E)-丁-2-烯-1-亚基)-1,1-二甲基胍(III)在二甲苯中,加热到130度反应6小时,生成4,7-二甲基-5H-吡咯并[3,4-g]喹啉-5,9(7H)-二酮(XV);

[0059] (17)制备目标化合物9-甲基异吲哚基[4,5,6-ij][2,7]二氮杂萘-7(9H)-酮(13)

[0060] 4,7-二甲基-5H-吡咯并[3,4-g]喹啉-5,9(7H)-二酮(XV)先与DMFDMA试剂在DMF溶剂中加热反应2小时,生成中间体。然后继续在醋酸催化下与氯化铵反应,加热2小时生成9-甲基异吲哚基[4,5,6-ij][2,7]二氮杂萘-7(9H)-酮(13);

[0061] (18)制备7-甲氧基苯并呋喃(XVII)

[0062] 7-甲氧基-2-苯并呋喃-2-羧酸(XVI)在喹啉中,加入铜粉催化剂,加热回流2小时,发生脱羧反应,生成7-甲氧基苯并呋喃(XVII);

[0063] (19)制备苯并呋喃-7-醇(XVIII)

[0064] 7-甲氧基苯并呋喃(XVII)在无水二氯甲烷中,冷却至-78度后在三溴化硼作用下脱去甲基,生成苯并呋喃-7-醇(XVIII);

[0065] (20)制备苯并呋喃-4,7-二酮(XIX)

[0066] 苯并呋喃-7-醇在水和丙酮混合溶剂中,与Fremy盐0℃下发生氧化反应,生成苯并呋喃-4,7-二酮(XIX);

[0067] (21)制备8-甲基呋喃并[2,3-g]喹啉-4,9-二酮(XX)

[0068] 苯并呋喃-4,7-二酮(XIX)与(E)-2-((E)-丁-2-烯-1-亚基)-1,1-二甲基胍(III)在二甲苯中加热回流4小时,生成8-甲基呋喃并[2,3-g]喹啉-4,9-二酮(XX);

[0069] (22)制备目标分子7H-苯并呋喃并[4,5,6-ij][2,7]萘啶-7-酮(14)和7H-苯并呋喃并[5,6,7-y][2,7]二氮杂萘-7-酮(15)

[0070] 8-甲基呋喃并[2,3-g]喹啉-4,9-二酮(XX)先与DMFDMA试剂在DMF溶剂中加热反应3小时,生成中间体。然后继续在醋酸催化下与氯化铵反应,加热3小时,生成7H-苯并呋喃并[4,5,6-ij][2,7]萘啶-7-酮(14)和7H-苯并呋喃并[5,6,7-y][2,7]二氮杂萘-7-酮(15);

[0071] (23)制备4-(苄氧基)-1-甲基-1H-吲哚(XXII)

[0072] 4-苄氧基-1H-吲哚(XXI)在DMF中,以NaH为碱,与碘甲烷室温反应1.5小时,4-(苄氧基)-1-甲基-1H-吲哚(XXII);

[0073] (24)制备1-甲基-1H-吲哚-4-醇(XXIII)

[0074] 4-(苄氧基)-1-甲基-1H-吡啶(X X I)在甲醇溶剂中,以钨碳为催化剂,在40psi氢气压下室温反应16小时,脱去苄基保护基,生成1-甲基-1H-吡啶-4-醇(X X III);

[0075] (25)制备1-甲基-1H-吡啶-4,7-二酮(X X IV)

[0076] 1-甲基-1H-吡啶-4-醇(X X III)在醋酸和三氟醋酸混合溶剂中(加几滴水),与碘苯二乙酸酯0℃下发生氧化反应,生成制备1-甲基-1H-吡啶-4,7-二酮(X X IV);

[0077] (26)制备1,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-g]喹啉-1,9-二酮(X X V)

[0078] 1-甲基-1H-吡啶-4,7-二酮(X X IV)与(E)-2-((E)-丁-2-烯-1-亚基)-1,1-二甲基胍(III)在二甲苯中,加热到140度反应6小时,生成1,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-g]喹啉-1,9-二酮(X X V);

[0079] (27)制备目标分子8-甲基吡啶并[4,5,6-ij][2,7]萘啶-7(8H)-酮(16)

[0080] 先与DMFDMA试剂在DMF溶剂中加热反应2.5小时,生成中间体。然后继续在醋酸催化下与氯化铵反应,加热2小时,先与DMFDMA试剂在DMF溶剂中加热反应3小时,生成中间体。然后继续在醋酸催化下与氯化铵反应,加热3小时,生成[4,5,6-ij][2,7]萘啶-7(8H)-酮(16)。

[0081] 本发明的第三方面,是提供所述的取代芳香四环类化合物及其药学上可接受的盐在制备抗真菌药物中的应用。

[0082] 本发明的化合物经体外抑菌实验,证明大部分化合物具有较好的抗真菌活性和较广的抗菌谱,尤其是化合物广谱性得到了较大的提高,说明本类化合物可用于制备治疗抗真菌感染的药物。

[0083] 本发明所述化合物是一类全新结构类型的抗真菌先导化合物,具有广谱抗真菌活性,为深入研究和开发新结构类型抗真菌药物开辟了新的途径,可用于制备治疗抗真菌感染的药物。

## 具体实施方式

[0084] 以下结合具体实施例,对本发明作进一步说明。应理解,以下实施例仅用于说明本发明而非用于限定本发明的范围。

[0085] 实施例1:(E)-2-((E)-丁-2-烯-1-亚基)-1,1-二甲基胍(III)的制备

[0086] 取(Z)-丁-2-烯醛(7.1g,0.1mol)溶于100mL无水THF中,慢慢滴加偏二甲胍(6.0g,0.1mol,1.0eq)。滴加完毕后将反应液在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干,得到浅棕色液体9.8g,收率87.5%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:6.96(d, J=8.8Hz, 1H), 6.12-6.18(dd, J=8.8, 12.6Hz, 1H), 5.73-5.79(m, 1H), 2.76(s, 6H), 1.77(d, J=6.8Hz, 3H)。

[0087] 实施例2:4,6-二溴-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-醇(V)的制备

[0088] 取1g原料2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-醇(IV)(6.0mmol)溶到氯仿(35mL)中并冷到0℃。慢慢滴加液溴(1g,15mmol,2.5eq)。撤去冰浴后室温反应2小时。浓缩去除溶剂后得到棕色固体,柱层析(二氯甲烷为洗脱剂)后得到产物1.4g,收率67.3%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:6.98(s, 1H), 4.99(br s, 1H), 3.00(s, 2H), 1.44(s, 6H)。

[0089] 实施例3:6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-4,7-二酮(VI)的制备

[0090] 将470mg三氧化铬(4.7mmol)溶到水(5mL)中。将此溶液滴加到含有4,6-二溴-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-醇(V)(500mg,1.6mmol)的体积比为7:2的醋

酸-水溶液(23mL)中。反应1小时后,加50mL水稀释,用乙酸乙酯萃取3次。合并有机相,干燥浓缩后得到粗品。经硅胶柱层析(洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=1:5)得到红色粉末状化合物220mg,收率52%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:7.01(s, 1H), 2.85(s, 2H), 1.49(s, 6H)。

[0091] 实施例4:2,2,5-三甲基-2,3-二氢咪喃并[3,2-g]喹啉-4,9-二酮(VII)的制备

[0092] 向溶有6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并咪喃-4,7-二酮(VI)(220mg,0.86mmol)的二甲苯(5mL)溶液中迅速加入(E)-2-((E)-丁-2-烯-1-基)-1,1-二甲基肼(III)(115mg,1.0mmol,1.2eq)的二甲苯(5mL)的溶液。将所得反应液在130℃下加热6小时。浓缩该混合物后,将残余物经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1-2:1),得到淡棕色固体100mg,收率48%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:8.57(d, J=5.2Hz, 1H), 7.46(d, J=5.2, 1H), 2.95(s, 2H), 2.69(s, 3H), 1.49(s, 6H)。MS(ESI)m/z:244.3(M+1)。

[0093] 实施例5:9,9-二甲基-9,10-二氢-7H-苯并咪喃并[4,5,6-i,j][2,7]萘啶-7-酮(1)的制备

[0094] 向盛有DMF(80mL)的250mL三口瓶中分别加入2,2,5-三甲基-2,3-二氢咪喃并[3,2-g]喹啉-4,9-二酮(VII)(222mg,0.92mmol)和DMFDMA(143mg,1.3eq)。在氮气保护下将此混合物放入预热为120℃的油浴中加热0.5小时。然后加入氯化铵(540mg,10.0eq)和HOAc(3drops)并继续在此温度下反应0.5小时。冷却至室温后,向混合物中加入乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)。分层后,水层用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并有机层相,干燥并浓缩,得到黑色残余物。经柱层析后得到淡棕色固体156mg,收率67.6%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:9.01(d, J=5.6Hz, 1H), 8.83(d, J=5.6Hz, 1H), 8.83(d, J=5.6Hz, 1H), 8.07(d, J=5.6Hz, 1H), 2.97(s, 2H), 1.58(s, 6H)。MS(ESI)m/z:255.3(M+1)。

[0095] 实施例6:5,5-二溴-6,7-二氢苯并[b]噻吩-4(5H)-酮(IX)的制备

[0096] 向一个500mL圆底烧瓶中加入CuBr<sub>2</sub>(28.2g,126mmol,4eq)及80mL乙酸乙酯。将此悬浮液加热到80度反应几分钟。然后加入溶有6,7-二氢苯并[b]噻吩-4(5H)-酮VIII(4.78g,31.45mmol)的氯仿溶液80mL。加完后,将混合物在该温度下搅拌过夜。原料反应完后将混合物在真空中浓缩至干。残余物用乙酸乙酯稀释后通过氧化铝过滤。滤液用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤,有机相经硫酸钠干燥并过滤后浓缩,得到白色晶体产物9.5g,收率97%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:7.51(d, J=5.2Hz, 1H), 7.20(d, J=5.2Hz, 1H), 3.18(s, 4H)。

[0097] 实施例7:5-溴苯并[b]噻吩-4-醇(IX)的制备

[0098] 在250mL圆底烧瓶中加入5,5-二溴-6,7-二氢苯并[b]噻吩-4(5H)-酮(IX)(9.6g,31mmol)及DMF(100mL)。向该溶液中加入碳酸锂(14g,186mmol,6eq)。在氮气下将反应混合物加热至100℃反应6小时。然后将反应溶液冷却至室温并过滤。将滤液用水稀释,用HCl酸化至pH=1,并用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤,浓缩并经柱层析纯化(洗脱剂为乙酸乙酯:石油醚=1:50),得到白色固体6.82g,收率95.8%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:7.52(d, J=5.2Hz, 1H), 7.41(d, J=5.2Hz, 1H), 7.40(d, J=8.4, 1H), 7.35(d, J=8.4, 1H), 5.89(br s, 4H)。

[0099] 实施例8:5-溴苯并[b]噻吩-4,7-二酮(XI)的制备

[0100] 向一个500mL圆底烧瓶中加入5-溴苯并[b]噻吩-4-醇X(4.6g,20mmol),80mL醋酸,120mL三氟醋酸和几滴水。将此反应混合物用冰水浴冷却到零度,然后分批加入碘苯二乙酸酯(19.3g,60mmol,3eq)。加完后,将混合物继续搅拌10分钟,再在室温下搅拌20

分钟。然后加入 100mL 甲醇, 搅拌 10 分钟后, 加入水和二氯甲烷。分离有机相并浓缩。将浓缩后的残余物进行硅胶柱层析纯化(洗脱剂为乙酸乙酯:石油醚=1:50), 得到黄色固体 3.91g, 收率 80.5%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.73(d, J=5.2Hz, 1H), 7.66(d, J=5.2Hz, 1H), 7.42(s, 1H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 177, 174, 143, 139.6, 139.3, 139, 134, 127.

[0101] 实施例 9: 8-甲基噻吩并[2,3-g]喹啉-4,9-二酮(XII)的制备

[0102] 取 5-溴苯并[b]噻吩-4,7-二酮(XI) (610mg, 2.5mmol) 溶于 30mL 无水乙醇中并冷却到 0°C。向此溶液中加入(E)-2-((E)-丁-2-烯-亚基)-1,1-二甲基胍(III) (560mg, 2eq) 的乙醇溶液(4mL)。滴加完毕后, 加入碳酸氢钠粉末 425mg (2eq)。然后将反应液加热到 80°C, 继续反应 3 小时。冷却后加入二氯甲烷 40mL, 过滤, 浓缩滤液得到黄色固体 420mg, 收率 73.1%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.37(d, J=4.8Hz, 1H), 7.54(d, J=4.8Hz, 1H), 7.33(d, J=4.8Hz, 1H), 7.20(d, J=4.8Hz, 1H), 2.49(s, 3H). MS (ESI) m/z: 230 (M+1).

[0103] 实施例 10: 7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮(2)的制备

[0104] 参考实施例 5 合成方法, 得到深黄色固体 246mg, 收率 58.2%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9.08(d, J=4.8Hz, 1H), 8.76(d, J=5.6Hz, 1H), 8.20(d, J=4.8Hz, 1H), 7.98(d, J=5.2Hz, 1H), 7.68(d, J=4.8Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 239 (M+1); <sup>13</sup>C NMR(100MHz) δ ppm: 177.34, 148.78, 148.60, 148.54, 147.99, 147.58, 139.91, 138.22, 131.49, 129.25, 127.04, 124.20, 120.60, 118.56.

[0105] 实施例 11: 4-溴-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮(3)的制备

[0106] 将原料 7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮(2) (71.4mg, 0.3mmol) 溶于 3mL DMF 中, 然后加入 NBS (64mg, 1.2eq)。将反应液加热到 120°C 反应 2 小时, 直至原料消失。冷却后, 除去大部分溶剂, 加入二氯甲烷和水萃取, 有机相干燥后经制备硅胶板分离, 得到灰褐色粉末状溴代物 54mg, 收率 56.9%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.27(s, 1H), 8.85(d, J=6.0Hz, 1H), 7.92(d, J=6.0Hz, 1H), 7.83(d, J=4.2Hz, 1H), 7.59(d, J=4.2Hz, 1H), 7.29(s, 1H). MS (ESI) m/z: 317.2 (M+1).

[0107] 实施例 12: 2-苯基-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]二氮杂萘-7-酮(4)的制备

[0108] 向 60mL 乙酸中加入化合物 8-甲基噻吩并[2,3-g]喹啉-4,9-二酮(XII) (134mg, 0.49mmol) 和氯化铵 (860mg, 16.07mmol), 在氮气保护下加热至 70°C 反应 30 分钟。然后逐滴加入苯甲醛 (0.4mL, 3.93mmol) 的 10mL 乙酸溶液, 并将混合物加热回流 15 小时。冷却后, 将混合物用 90mL 氨水中和并用二氯甲烷萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。将粗产物通过快柱(乙酸乙酯/石油醚=65:35)进行纯化, 得到棕色固体 82mg, 收率 45.1%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.09(d, J=5.52Hz, 1H), 8.25(d, J=7.28Hz, 2H), 8.08(s, 1H), 7.92(d, J=5.52Hz, 1H), 7.85(d, J=5.02Hz, 1H), 7.48-7.65(m, 4H). MS (ESI) m/z: 313.8 (M+1).

[0109] 表 1 中化合物 5-7 可通过不同的取代苯甲醛为合成原料, 重复实施例 12 中的步骤, 便能合成所需的 2-芳杂取代噻吩并喹啉二酮类化合物。

[0110] 实施例 13: 9-溴-7H-噻吩并[2',3',4,5]苯并[1,2,3-ij][2,7]萘啶-7-酮(8)

的制备

[0111] 取 7H- 噻吩并 [2', 3', 4, 5] 苯并 [1, 2, 3-ij][2, 7] 二氮杂萘 -7- 酮 (71.4mg, 0.3mmol) 溶于 1mL 醋酸和 2mL 氯仿中, 然后加入 NBS (64mg, 1.2eq)。将反应液加热到 80℃ 反应 5 小时, 直至原料消失。冷却后, 除去大部分溶剂, 加入二氯甲烷和水萃取, 有机相干燥后经制备硅胶板分离, 得到褐色粉末状溴代物 24mg, 收率 25.2%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.14 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.15 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.92 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.59 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.28 (s, 1H)。MS (ESI) m/z: 317.2 (M+1)。

[0112] 表 1 中化合物 9-10 可经重复实施例 13 中的步骤, 以 NCS 为氯代试剂, 同时得到单氯 (9) 和双氯产物 (10)。

[0113] 实施例 14 : 4- (4- 甲基哌嗪 -1- 基) -7H- 噻吩并 [2', 3', 4, 5] 苯并 [1, 2, 3-ij][2, 7] 二氮杂萘 -7- 酮 (11) 及 4- 甲氧基 -7H- 噻吩并 [2', 3', 4, 5] 苯并 [1, 2, 3-ij][2, 7] 萘啶 -7- 酮 (12) 的制备

[0114] 将 4- 溴 -7H- 噻吩并 [2', 3', 4, 5] 苯并 [1, 2, 3-ij][2, 7] 萘啶 -7- 酮 (3) (95.1mg, 0.3mmol) 溶于 5mL N, N- 二甲基氨基乙醇中, 然后加入 N- 甲基哌嗪 (45mg, 1.5eq), 水合磷酸钾 (138mg, 2eq) 和碘化亚铜 (6mg, 0.1eq)。将反应液在室温下搅拌反应 12 小时。过滤后, 去除溶剂, 经制备 HPLC 分离得到灰色固体产物 39mg, 收率 38.2%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm: 9.94 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 4H), 3.40-3.48 (m, 4H), 3.02 (s, 3H)。MS (ESI) m/z: 336.9 (M+1)。

[0115] 将原料 4- 溴 -7H- 噻吩并 [2', 3', 4, 5] 苯并 [1, 2, 3-ij][2, 7] 萘啶 -7- 酮 (3) (35mg, 0.15mmol) 溶于 4mL 甲醇中, 然后加入碳酸铯 (96mg, 2eq)。将反应液加热到 40℃ 反应 1 小时。冷却后, 过滤, 除去大部分溶剂, 残余物经制备硅胶板分离得到褐色状产物 10mg, 收率 25.3%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.78 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.98 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.27 (s, 3H)。MS (ESI) m/z: 269.3 (M+1)。

[0116] 实施例 15 : 2- 甲基 -2H- 异吲哚 -4, 7- 二酮 (XIV) 的制备

[0117] 取向 30mL 甲苯中加入 0.54g (5mmol) 1, 4- 对二苯醌 X III 和 0.89g 肌氨酸 (10mmol)。然后安装油水分离器, 加热回流 4.5 小时。旋干溶剂后, 经柱层析得到目标化合物 120mg, 收率 : 15.0%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 7.42 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

[0118] 实施例 16 : 4, 7- 二甲基 -5H- 吡咯并 [3, 4-g] 喹啉 -5, 9 (7H) - 二酮 (XV) 的制备

[0119] 参考实施例 4 合成方法, 得到深黄色固体 66mg, 收率 39.0%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 7.40 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。MS (ESI) m/z: 227.1 (M+1)。

[0120] 实施例 17 : 9- 甲基异吲哚基 [4, 5, 6-ij][2, 7] 二氮杂萘 -7 (9H) - 酮 (13) 的制备

[0121] 参考实施例 5 的合成方法。得到深黄色固体 12mg, 收率 61.5%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.92 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.74 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)。MS (ESI) m/z: 236.2 (M+1)。

[0122] 实施例 18 : 7- 甲氧基苯并呋喃 (XVII) 的制备

[0123] 取 7- 甲氧基 -2- 苯并呋喃 -2- 羧酸 XVI (5g, 0.026mol) 加到 30mL 喹啉中。然后

加入铜(0.2g),加热回流 2 小时。将该混合物通过硅藻土过滤,并用 EtOAc 洗涤。除去溶剂,然后通过柱层析法(25% EtOAc-己烷)得到黄色油状物 2.45g,收率 64%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.01(s, 3H), 6.76(d, J=2.0Hz, 1H), 6.81(dd, J=7.6, 3.2Hz, 1H), 7.14-7.19(m, 2H), 7.62(d, J=2.0Hz, 1H)。MS(ESI)m/z:148.9(M+1)。

[0124] 实施例 19:苯并呋喃-7-醇(XVIII)的制备

[0125] 取 7-甲氧基苯并呋喃(XVII)(2g, 13.4mmol)溶于无水二氯甲烷中(40mL)中,然后将反应瓶置于干冰-丙酮浴中冷却到-78℃。然后滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(1M, 20mL)。将反应混合物在-78℃下保持 6 小时,然后缓慢升到室温下搅拌过夜。用水(20mL)淬灭后,将反应混合物用甲基叔丁基醚萃取,并在真空下除去溶剂。通过柱层析法(25% EtOAc-己烷)得到浅棕色油状物 0.94g,收率 52%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.62(br s, 1H), 6.78(d, J=2.0Hz, 1H), 6.86(dd, J=7.6, 0.8Hz, 1H), 7.10-7.18(m, 2H), 7.61(d, J=2.0Hz, 1H)。MS(ESI)m/z:134.9(M+1)。

[0126] 实施例 20:苯并呋喃-4,7-二酮(XIX)的制备

[0127] 取磷酸二氢钾(0.9g, 6.6mmol)溶于 50mL 水和 20mL 丙酮溶液中。然后加入 Fremy 盐(4.9g, 18.5mmol),并将此悬浮液冷却至 0℃。接着逐滴加入 7-羟基苯并[b]呋喃 XVIII(0.94g, 7mmol)的丙酮(10mL)溶液,并维持在 0℃搅拌 1 小时。反应结束后用乙酸乙酯萃取,合并的萃取液用 10%的连二亚硫酸钠(100mL),无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,得到褐色固体 437mg,收率 42.1%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:7.74(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.76(s, 2H)。MS(ESI)m/z:149.3(M+1)。

[0128] 实施例 21:8-甲基呋喃并[2,3-g]喹啉-4,9-二酮(XX)的制备

[0129] 参考实施例 4 的合成方法,得到褐色固体 65mg,总收率 35%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:8.75(d, J=5.2Hz, 1H), 8.07(d, J=2.0Hz, 1H), 7.66(d, J=5.2Hz, 1H), 7.11(d, J=2.0Hz, 1H), 2.91(s, 3H)。MS(ESI)m/z:213(M+1)。

[0130] 实施例 22:7H-苯并呋喃并[4,5,6-ij][2,7]萘啉-7-酮(14)和 7H-苯并呋喃并[5,6,7-y][2,7]二氮杂萘-7-酮(15)的制备

[0131] 参考实施例 5 的合成方法,分别得到深黄色固体 16 和 18mg,总收率 20%。化合物 14:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:9.05(d, J=5.6Hz, 1H), 8.83(d, J=6.0Hz, 1H), 8.20(d, J=5.6Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.99(d, J=5.6Hz, 1H), 7.17(s, 1H)。MS(ESI)m/z:223.2(M+1);化合物 15:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:9.02(d, J=5.6Hz, 1H), 8.82(d, J=6.0Hz, 1H), 8.16(d, J=5.6Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.94(d, J=6.0Hz, 1H), 7.36(s, 1H)。MS(ESI)m/z:223.2(M+1)。

[0132] 实施例 23:4-(苄氧基)-1-甲基-1H-吡啶(XXII)的制备

[0133] 在 0℃下向含有氢化钠(8.9g, 0.22mol)的 DMF(150mL)悬浮液中加入 4-苄氧基-1H-吡啶 XXI(50g, 0.22mol)。室温搅拌 30 分钟后加入碘甲烷(28mL, 0.45mol),然后继续搅拌 5 小时。再次加入 2 当量的碘甲烷(28mL, 0.45mol),将反应混合物搅拌 1 小时。用乙酸乙酯(2×200mL)萃取,然后干燥,过滤,浓缩,得到棕色油状残余物。残余物经柱层析(用 EtOAc/石油醚 1:4 为洗脱剂)得到棕色油状物 18g,收率 55%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:7.47(d, J=8.4Hz, 1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31(d, J=5.4Hz, 1H), 7.18(d, J=2.8Hz, 1H), 7.02(m, 2H), 6.60(dd, J=3.2, 5.6Hz, 1H), 5.2(s, 2H), 3.74(s, 3H)。

[0134] 实施例 24:1-甲基-1H-吡啶-4-醇(XXXIII)的制备



[0135] 称量 4-(苄氧基)-1-甲基-1H-吡啶(X X X III) (2.5g, 11mmol) 溶于 30mL 甲醇中, 在氮气氛围下加入 5% 的黑色 Pd/C (1.2g)。然后置换氢气与氮气三次后, 控制压力 40psi 搅拌振摇 16 小时。通过薄层硅藻土过滤, 用 10mL 甲醇洗涤。浓缩后得到褐色油状物 1.4g, 收率 91%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 6.97(d, J=3.2Hz, 1H), 6.94(m, 1H), 6.82(d, J=8.4Hz, 1H), 6.48(d, 3.2Hz, 1H), 6.40(d, J=7.9Hz, 1H), 4.81(br s, 1H), 3.71(s, 3H)。

[0136] 实施例 25 : 1-甲基-1H-吡啶-4,7-二酮(X X IV) 的制备

[0137] 参考实施例 8 的合成方法, 得到黑褐色粗品, 无需进一步纯化直接投料下一步反应中。

[0138] 实施例 26 : 1,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-g]喹啉-1,9-二酮(X X V) 的制备

[0139] 参考实施例 4 的合成方法, 得到褐色固体 80mg, 总收率 42.0%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.69(d, J=4.8Hz, 1H), 7.58(d, J=4.8Hz, 1H), 7.31(d, J=2.4Hz, 1H), 6.78(d, J=2.4Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 2.89(s, 3H)。MS(ESI)m/z: 2272(M+1)。

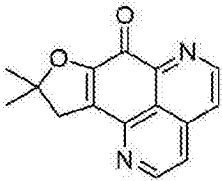
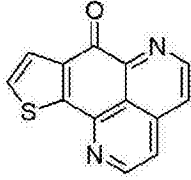
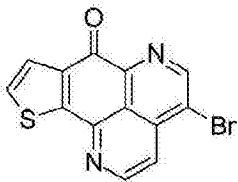
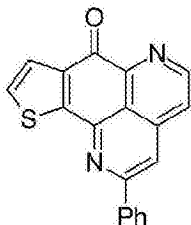
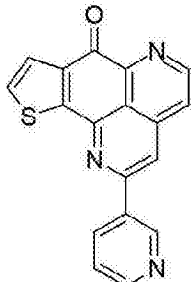
[0140] 实施例 27 : 8-甲基吡啶并[4,5,6-ij][2,7]萘啶-7(8H)-酮(16) 的制备

[0141] 参考实施例 5 的合成方法。得到褐色固体 13mg, 收率 42.0%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.86(d, J=4.8Hz, 1H), 8.57(d, J=4.8Hz, 1H), 7.96(d, J=6.0Hz, 1H), 7.67(d, J=4.8Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 6.81(s, 1H), 4.09(s, 3H)。MS(ESI)m/z: 236.2(M+1)。

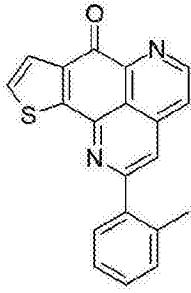
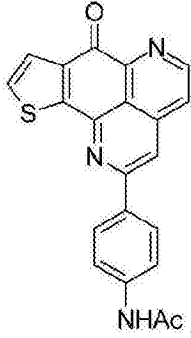
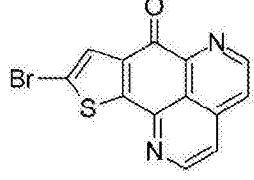
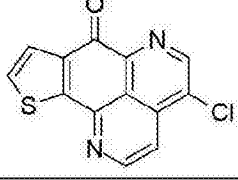
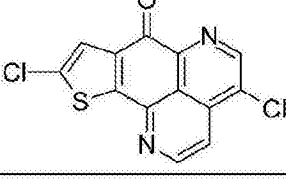
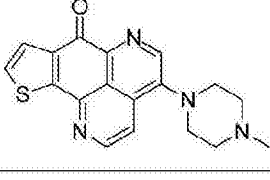
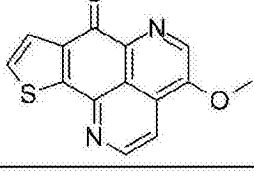
[0142] 本发明已合成的部分优选化合物的化学结构和 <sup>1</sup>H-NMR 数据见表 2, 表 2 与表 1 化合物编号一致。

[0143] 表 2 部分优选化合物的化学结构和 <sup>1</sup>H-NMR 数据

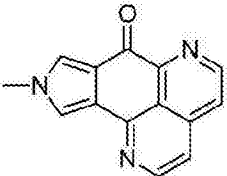
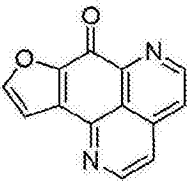
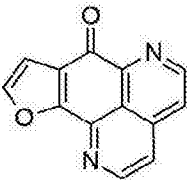
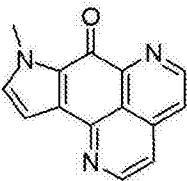
[0144]

化合物编号	化学结构	<sup>1</sup> H-NMR 数据
1		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 9.01 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 2.97 (s, 2H), 1.58 (s, 6H).
2		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm: 9.08 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H).
3		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 9.14 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H).
4		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 9.09 (d, <i>J</i> = 5.52 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 7.28 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 5.52 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5.02 Hz, 1H), 7.48-7.65 (m, 4H).
5		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm: 9.75 (s, 1H), 9.50 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1H), 9.07 (br. s., 1H), 9.02 (d, <i>J</i> = 5.77 Hz, 1H), 8.68-8.77 (m, 1H), 8.23-8.37 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 4.77 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 4.77 Hz, 1H).

[0145]

6		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm: 9.13 (d, $J = 5.52$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.52$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 5.27$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.03$ Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 3H), 2.48 (s, 3H).
7		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm: 10.24 (s, 1H), 9.07 (d, $J = 5.52$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 5.52$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 5.27$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H).
8		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 9.27 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H).
9		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 9.12 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 6.00$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 6.00$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 4.80$ Hz, 1H).
10		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 9.11 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 6.02$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 6.02$ Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H).
11		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ ppm: 9.94 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 4H), 3.40-3.48 (m, 4H), 3.02 (s, 3H).
12		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 8.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.27 (s, 3H).

[0146]

13		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm: 8.92 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).
14		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm: 9.05 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 8.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H).
15		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm: 9.02 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 8.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H).
16		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm: 8.86 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.09 (s, 3H).

[0147] 实施例 28 : 本发明合成的芳(杂)环并喹啉二酮化合物的抗真菌作用

[0148] (一) 实验方法 : 采用常规的体外抑菌实验方法 ( 详见 : Antimicrob Agents Chemother1995, 39 (5) : 1169)

[0149] 1. 材料与amp;方法

[0150] (1) 实验菌株

[0151] 本实验选用了以下 8 种重要的人体致病标准真菌菌株作为筛选对象, 真菌菌株由第二军医大学长海医院真菌室 ( 或购自中科院药物所) 提供。

[0152] 1) 白色念珠菌 (Candida albicans, 标准株 SC5314) ;

[0153] 2) 白色念珠菌 (Candida albicans, 标准株 Y0109) ;

[0154] 3) 近平滑念珠菌 (Candida parapsilosis, ATCC22019)

[0155] 4) 新型隐球菌 (Cryptococcus neoformans, 标准株 56992) ;

[0156] 5) 光滑念珠菌 (Candida glabrata, 537) ;

[0157] 6) 烟曲霉菌 (Aspergillus fumigatus, 0796) ;

[0158] 7) 红色毛癣菌 (Trichophyton rubrum, Cmccftla)

[0159] 8) 石膏状小孢子菌 (Microsporum gypseum, Cmccfmza)。

[0160] (2) 试验方法

[0161] 菌悬液配制 : a. 新型隐球菌和念珠菌经 YEPD 液体培养基 35℃ 培养 16 小时, 两次活化, 用血细胞计数板计数, 以 RPM1640 液体培养基调整浓度至  $1 \times 10^3 \sim 5 \times 10^3$  个 / mL。

b. 丝状菌 ( 烟曲霉菌和红色毛癣菌、石膏状小孢子菌) 经 SDA 斜面分别培养 (35℃) 一周和 (28℃) 两周, 两次活化, 加 RPM1640 液体培养基并用吸管吹打, 使孢子游离于 RPM1640 液中, 经四层纱布过滤, 计数, 调整浓度至  $1 \times 10^3 \sim 5 \times 10^3$  个 / mL。

[0162] 药液配制 : 取本发明待测化合物溶于二甲亚砜, 配成 8.0mg/ml 的药物储存液, 实

验前用 RPM1640 稀释成 640  $\mu\text{g/ml}$ 。

[0163] 接种 :96 孔板 1 号孔加 RPM1640 100  $\mu\text{l}$  作空白对照, 3-12 号孔各加菌悬液 120  $\mu\text{l}$ , 2 号孔加菌悬液 160  $\mu\text{l}$  和药液 1.6  $\mu\text{l}$ , 2-11 号孔的药物浓度作 10 级 4 倍比稀释, 各孔药物浓度分别为 64、16、4、1、0.25、0.0625、0.0156、0.0039、0.00097、0.00024  $\mu\text{g/mL}$ 。12 号孔不加药液, 作阳性对照。药物对照为氟康唑。

[0164] 培养及检测 :设阳性对照孔光密度值 (OD 值) 为 100%, 以光密度值比阳性对照孔低于 80% 的最低药物浓度为最小抑菌浓度值 (MIC)。

[0165] (二) 实验结果

[0166] 体外抑菌实验结果见表 3。

[0167] 表 3 :部分优选目标化合物体外抗真菌最小抑菌浓度值 (MIC,  $\mu\text{g/mL}$ )

[0168]

化合物	白色	白色	近平滑	新型	光滑	烟曲	红色	石膏状小
	念珠菌	念珠菌	念珠菌	隐球菌	念珠菌	霉菌	毛癣菌	孢子菌
1	>64	>64	>64	2	$\leq 0.125$	1	8	>64
2	4	4	8	0.25	4	1	2	2
3	4	8	16	4	4	8	2	0.5
4	32	>64	>64	4	>64	>64	16	>64
5	32	>64	>64	32	>64	>64	>64	32
6	32	>64	>64	>64	>64	>64	32	>64
7	32	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
8	8	32	64	4	4	4	2	1
9	32	4	>64	0.5	0.5	2	2	0.125
10	32	32	>64	>64	>64	>64	>64	8
11	>64	>64	>64	64	64	>64	>64	>64

[0169]

12	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
13	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
14	32	32	>64	16	32	32	8	16
15	32	32	>64	8	64	32	8	16
16	32	64	>64	8	32	64	16	>64
氟康唑	0.5	1	2	4	4	1	>64	16

[0170] 上述实验结果表明, 与阳性对照药相比, 本发明所述化合物中大部分具有较好的抗真菌活性和较广的抗菌谱, 尤其是化合物广谱性得到了较大的提高, 说明本类化合物可用于制备治疗抗真菌感染的药物。

[0171] 以上显示和描述了本发明的基本原理、主要特征和本发明的优点。本行业的技术人员应该了解,本发明不受上述实施例的限制,上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理,在不脱离本发明精神和范围的前提下本发明还会有各种变化和改进,这些变化和进步都落入要求保护的本发明范围内。本发明要求保护范围由所附的权利要求书及其等同物界定。