

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D215/56



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D401/04 A61K 31/495

A61K 31/55

[21] 申请号 95194136.4

[43]公开日 1997 年 6 月 25 日

[11] 公开号 CN 1152916A

[22]申请日 95.6.7

[30]优先权

[32]94.7.18 [33]JP[31]165126/94

[86]国际申请 PCT/JP95/01123 95.6.7

[87]国际公布 WO96/02512 日 96.2.1

[85]进入国家阶段日期 97.1.14

[71]申请人 宇部兴产株式会社

地址 日本山口县

共同申请人 三共株式会社

[72]发明人 木村富美夫 胜部哲嗣

西垣隆

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 段承恩

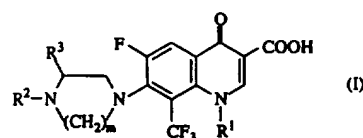
权利要求书 4 页 说明书 29 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 三氟甲基喹啉羧酸衍生物

[57]摘要

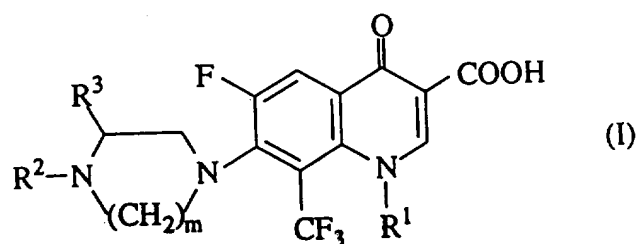
本发明涉及由下式表示的 8-三氟甲基喹啉羧酸衍生物:

(其中 R¹ 表示低级烷基, 卤代低级烷基或环烷基, R² 代表可被 R⁰ 取代的苯基, 可被 R⁰ 取代的含 1 或 2 个选自 N, O 和 S 的杂原子的 5-员或 6-员芳香杂单环基, 或由上述芳香杂单环和一个苯环稠合的芳香杂环稠环, R⁰ 表示选自卤素, 低级烷基, 氟取代的低级烷基, 低级烷氧基或低级烷硫基, R³ 表示氢或低级烷基, 而 m 表示 2 或 3 的整数) 或其药用盐或其酯。



权 利 要 求 书

1. 由下式(I)表示的8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物:



(其中 R^1 表示低级烷基, 卤代低级烷基或环烷基, R^2 表示可被 R^0 取代的苯基, 可被 R^0 取代的含 1 或 2 个选自 N, O 和 S 的杂原子的 5—员或 6—员芳香杂单环基, 或由上述芳香杂单环和一个苯环稠合的芳香杂环稠环, R^0 表示选自卤素, 低级烷基, 氟取代的低级烷基, 低级烷氧基或低级烷硫基, R^3 表示氢或低级烷基, 而 m 表示 2 或 3 的整数)

或其药用盐或其酯。

2. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯, 其中 R^1 是 C_1 至 C_4 烷基, 卤代 C_1 — C_4 烷基或 C_3 至 C_6 环烷基。

3. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯, 其中 R^1 选自由甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 氟代甲基, 氟代乙基, 二氟甲基, 三氟甲基, 2—氟乙基, 2—氟丙基, 2—溴乙基, 2—碘乙基, 2,2,2—三氟乙基, 3—氟丙基, 3—氟丙基, 3—溴丙基, 4—氟丁基, 环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基组成的一组。

4. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯, 其中 R^1 选自由甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 2—氟乙基, 2—氟丙基, 2,2,2—三氟乙基, 环丙基, 环丁基和环戊基组成的一组。

5. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯, 其中 R^1 选自由甲基, 乙基, 2—氟乙基和环丙基组成的一组。

6. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其

酯,其中 R^2 是苯基。

7. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中 R^2 的取代基 R^0 选自由卤原子, $C_1—C_4$ 烷基,氟取代的 $C_1—C_4$ 烷基, $C_1—C_4$ 烷氧基和 $C_1—C_4$ 烷硫基组成的一组。

8. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中 R^2 的取代基 R^0 选自由氟,氯,溴,碘,甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,仲丁基,异丁基,叔丁基,——,二—或三氟甲基,2—氟乙基,2—或 3—氟丙基,2—,3—或 4—氟丁基,甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,异丁氧基,仲丁氧基,叔丁氧基,甲硫基,乙硫基,丙硫基,异丙硫基,丁硫基,异丁硫基,仲丁硫基和叔丁硫基组成的一组。

9. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中 R^2 的取代基 R^0 选自由氟,氯,甲基,乙基,三氟甲基,甲氧基,乙氧基,甲硫基和乙硫基组成的一组。

10. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中 R^2 的取代基 R^0 选自由氟,氯,乙基,三氟甲基,甲氧基和甲硫基组成的一组。

11. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中 R^2 的芳香杂单环或芳香杂环稠环基选自由 2—噻吩基,2—呋喃基,2—噁唑基,2—噻唑基,2—咪唑基,2—,3—或 4—吡啶基,2—,4—或 5—嘧啶基,2—吡嗪基,3—吡嗪基,2—苯并噁唑基,2—苯并噻唑基和 2—苯并咪唑基组成的一组。

12. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中 R^2 的芳香杂单环或芳香杂环稠环基选自由 2—噻吩基,2—呋喃基,2—噁唑基,2—噻唑基,2—咪唑基,2—,3—或 4—吡啶基,2—,4—或 5—嘧啶基,2—吡嗪基和 3—吡嗪基组成的一组。

13. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中 R^2 的芳香杂单环或芳香杂环稠环基是 2—吡啶基或 2—嘧啶基。

14. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或

其酯,其中 R^3 是氢原子。

15. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中 R^3 是 C_1 — C_4 烷基。

16. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中 R^3 选自由甲基,乙基,丙基和异丙基组成的一组。

17. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中 R^3 是甲基或乙基。

18. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中式(I)的羧基是被保护基保护的酯,保护基选自由 C_1 — C_4 烷基,芳烷基, C_2 — C_5 烷酰氧基烷基, C_2 — C_5 烷酰氧基烷基, N, N—二烷基取代的氨基羰基烷基,被含有 1 或 2 个选自 N, O 和 S 的杂原子的 5—员或 6—员饱和杂单环取代的烷基,和(5—甲基(或 5—苯基)—2—氧代—1,3—二氧环戊烯—4—基)甲基组成的一组。

19. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中式(I)的羧基是被保护基保护的酯,保护基选自由甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基和异丁基,苄基和苯乙基,乙酰氧基甲基,新戊酰氧基甲基,1—(乙氧羰基氧基)乙基,1—(异丙氧羰基氧基)乙基, N, N—二甲基氨基羰基甲基,2—(N, N—二甲基氨基)乙基;2—吗啉代乙基取代的烷基,2—哌啶子基乙基取代的烷基,2—(4—甲基哌啶子基)乙基取代的烷基和(5—甲基(或 5—苯基)—2—氧代—1,3—二氧杂环戊烯—4—基)甲基组成的一组。

20. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中式(I)化合物是矿物酸的酸加成盐,有机酸的酸加成盐或羧酸的金属盐。

21. 根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯,其中式(I)化合物是选自由盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,硫酸盐,磷酸盐,甲磺酸盐,乙磺酸盐,苯磺酸盐,对甲苯磺酸盐,草酸盐,马来酸盐,富马酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,钠盐,钾盐,钙盐,镁盐,锰盐,铁盐和铝盐组成的一组。

22. 1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—

- [4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸或其药用盐或其酯。
- 23.6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸或其药用盐或其酯。
- 24.6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸或其药用盐或其酯。
25. 一种医用组合物, 包含至少一种根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯作为活性成分, 如果需要, 包括药用佐剂。
26. 用于抑制人免疫缺损病毒生长的用途, 包括施用至少一种根据权利要求 1 的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯。

说明书

三氟甲基喹啉羧酸衍生物

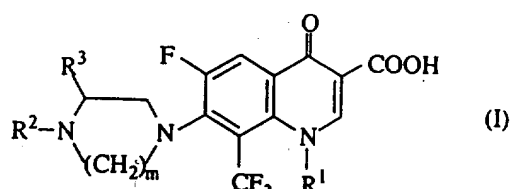
本发明涉及抑制人体免疫缺损病毒(以后称作 HIV)生长的新的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物,或其药用盐或其酯。

HIV 主要感染 CD_4^+ 淋巴细胞(辅助细胞/诱导物),逐渐减少细胞数量并最终引起严重的获得性免疫缺损综合征(以后称作 AIDS)。为了治疗 AIDS,已作了很多努力,但开发疫苗是极其困难的,因而希望开发抗病毒剂。尽管目前已被通过的,对病毒固有的逆转录酶具有抑制作用的抗病毒剂,对 AIDS 患者具有长期作用,但这些抗病毒剂不能完全治愈他们。而且,这些抑制剂具有许多问题,副作用如骨髓病和消化系统失调等是严重的,抗药的病毒以高频率与长期施用该药剂的患者分离,因而新化学药剂和用多剂量结合的治疗方法一直是迫切需要的。

最近,已报道合成抗菌剂 Ofloxacin,具有喹啉羧酸骨架,其光学异构体 DR—3355 具有抗—HIV 活性(J. Nozaki, Renard et al., AIDS 4, 1283(1990))。然而,当本发明人根据 R. Pauwel 等人在下面描述的方法研究 DR—3355 对 HIV—感染的细胞的病症抑制活性时,没有抗—HIV 活性被确认。而且,也描述了 Norfloxacin, Enoxacin, Ciprofloxacin, Lomefloxacin, Difloxacin, Tosufloxacin 等等的抗—HIV 活性(WO 90/13542),但关于这些化合物也没有抗—HIV 活性被确认。

本发明人研究了关于各种喹啉羧酸衍生物的抗—HIV 活性并发现喹啉羧酸衍生物其中通过在 8—位引入三氟甲基并在 7—位引入被苯基或芳香杂环基取代的环状二胺(例如,可被取代的哌嗪基或高哌嗪基)增加其疏水性并减弱抗菌活性,可以特别抑制在 HIV—感染的细胞中 HIV 的生长,并进一步具有抑制 HIV 的细胞病作用的活性(CPE),从而完成本发明。

本发明是由通式(I)表示的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物或其药用盐或其酯。



(其中 R^1 表示低级烷基, 卤代低级烷基或环烷基, R^2 表示可被 R^0 取代的苯基, 可被 R^0 取代的, 含有 1 或 2 个选自 N, O 和 S 的杂原子的 5—员或 6—员芳香杂单环基, 或由上述芳香杂单环和一个苯环稠合的芳香杂环稠环基, R^0 选自卤素, 低级烷基, 氟代低级烷基, 低级烷氧基或低级烷硫基, R^3 代表氢或低级烷基, 而 m 代表 2 或 3 的整数。)

实施本发明的最佳方式

作为在上面式 (I) 中 R^1 的低级烷基, 可以提到的有, 例如, C_1 — C_4 烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基和叔丁基, 等等, 优选甲基, 乙基, 丙基和异丙基, 特别优选甲基和乙基。

作为 R^1 的卤代低级烷基, 可被提到的有, 例如, 卤代— C_1 — C_4 烷基如氟代甲基, 氯代甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 2—氟乙基, 2—氯乙基, 2—溴乙基, 2—碘乙基, 2, 2, 2—三氟乙基, 3—氟丙基, 3—氯丙基, 3—溴丙基和 4—氟丁基, 等等, 优选 2—氟乙基, 2—氯乙基和 2, 2, 2—三氟乙基, 特别优选 2—氟乙基。

作为 R^1 的环烷基, 可被提到的有, 例如, C_3 至 C_6 环烷基如环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基, 等等, 优选环丙基, 环丁基和环戊基, 特别优选环丙基。

作为 R^2 的芳香杂单环或芳香杂环稠合的环基(以后称作芳香杂环基), 可被提到的有, 例如, 2—噻吩基, 2—呋喃基, 2—恶唑基, 2—噻唑基, 2—咪唑基, 2—, 3—或 4—吡啶基, 2—, 4—或 5—嘧啶基, 2—吡嗪基, 3—哒嗪基, 2—苯并恶唑基, 2—苯并噻唑基和 2—苯并咪唑基, 优选 2—噻吩基, 2—呋喃基, 2—恶唑基, 2—噻唑基, 2—咪唑基, 2—, 3—或 4—吡啶基, 2—, 4—或 5—嘧啶基, 2—吡嗪基和 3—哒嗪基, 特别优选 2—吡啶基和 2—嘧啶基。

作为 R^2 苯基和芳香杂环上的取代基 R^0 , 可被提到的有, 例如, 卤原子如氟, 氯, 溴, 碘, 等等; C_1 至 C_4 烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 仲丁基, 异丁基和叔丁基, 等等; 氟代的 C_1 至 C_4 烷基如一

—, 二—或三氟甲基, 2—氟乙基, 2—或 3—氟丙基, 2—, 3—或 4—氟丁基, 等等; C_1 至 C_4 烷氧基如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基和叔丁氧基, 等等; 和 C_1 至 C_4 烷硫基如甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 丁硫基, 异丁硫基, 仲丁硫基和叔丁硫基, 等等, 优选氟, 氯, 甲基, 乙基, 三氟甲基, 甲氧基, 乙氧基, 甲硫基和乙硫基, 特别优选氟, 氯, 甲基, 三氟甲基, 甲氧基和甲硫基。

作为 R^3 的低级烷基, 可被提到的有, 例如, C_1 至 C_4 烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基和叔丁基, 等等, 优选甲基, 乙基, 丙基和异丙基, 特别优选甲基和乙基。

由上面式(I)表示的化合物的羧基可以是由保护基保护的酯。对于这类保护基, 可被提到的有, 例如, C_1 至 C_4 烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基和异丁基, 等等, 或芳烷基和苄基和苯乙基, 等等; 或容易在体内水解转化为羧基的 C_2 至 C_5 烷酰氧烷基, 如乙酰氧甲基和新戊酰氧甲基, 等等; C_1 至 C_4 烷氧羰氧烷基如 1—(乙氧羰氧基)乙基和 1—(异丙氧羰氧基)乙基, 等等; 和 N, N—二烷基取代的氨基羰基烷基如 N, N—二甲基氨基羰基甲基, 等等; N, N—二烷基取代的氨基烷基如 2—(N, N—二甲氨基)乙基, 等等; 被含有 1 或 2 个选自 N, O 和 S 的杂原子的 5—员或 6—员饱和杂单环取代的烷基, 如 2—吗啉代乙基, 2—哌啶子乙基和 2—(4—甲基哌啶子)乙基, 等等, 或 (5—甲基(或 5—苯基)—2—氧代—1, 3—二氧杂环戊烯—4—基)甲基。

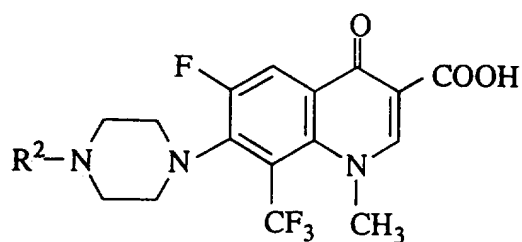
在本发明中, 如果需要, 由上面式(I)代表的化合物可以是药用盐。

对于盐, 可被提到的有矿物酸的酸加成盐, 如盐酸盐, 氢溴酸盐, 氢碘酸盐, 硫酸盐和磷酸盐, 等等; 有机酸的酸加成盐, 如甲磺酸盐, 乙磺酸盐, 苯磺酸盐, 对甲苯磺酸盐, 草酸盐, 马来酸盐, 富马酸盐, 酒石酸盐和柠檬酸盐, 等等; 或羧酸的金属盐, 如钠盐, 钾盐, 钙盐, 镁盐, 锰盐, 铁盐和铝盐, 等等。

本发明化合物(I)也可以水合物存在。

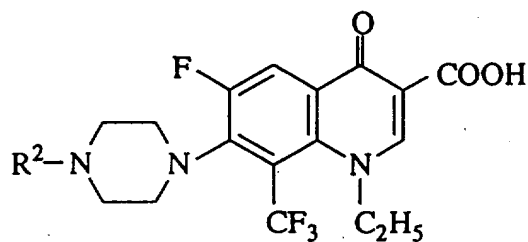
由上面式(I)代表的优选化合物在表 1 至表 10 中举例说明。

表 1



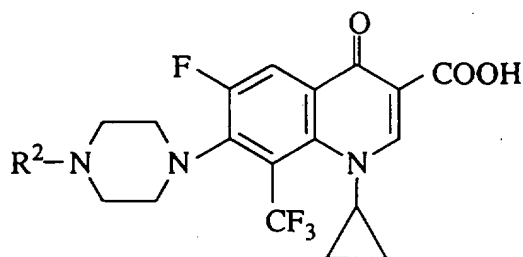
R ²	R ²
苯基	2—噁唑基
2—氟苯基	2—噻唑基
3—氟苯基	2—咪唑基
4—氟苯基	2—吡啶基
2—氟苯基	6—甲氧基—2—吡啶基
3—氟苯基	3—氟—2—吡啶基
4—氟苯基	3—吡啶基
2—甲氧基苯基	4—吡啶基
3—甲氧基苯基	2—苯并噁唑基
4—甲氧基苯基	5—氟—2—苯并噁唑基
2—乙氧基苯基	2—苯并噻唑基
	5—甲基—2—苯并噻唑基
2—三氟甲基苯基	2—苯并咪唑基
3—三氟甲基苯基	2—嘧啶基
4—三氟甲基苯基	5—氟—2—嘧啶基
2,4—二氟苯基	4—甲氧基—2—嘧啶基
2—甲基苯基	4,6—二甲氧基—2—嘧啶基
3—甲基苯基	
2—甲硫基苯基	4—嘧啶基
3—甲硫基苯基	6—乙基—4—嘧啶基
4—甲硫基苯基	6—氟—4—嘧啶基
2—乙硫基苯基	5—氟—6—甲基—4—嘧啶基
	3—哒嗪基
3—乙硫基苯基	6—氟—3—哒嗪基
4—乙硫基苯基	2—吡嗪基

表 2



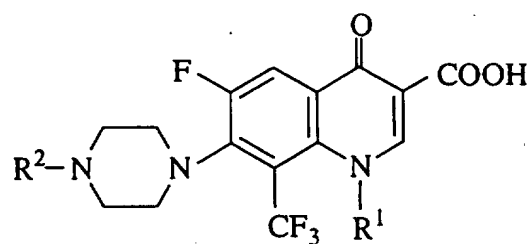
R ²	R ²
苯基	2-噁唑基
2-氟	2-噻唑基
苯基3-氟	2-咪唑基
4-氟苯基	2-吡啶基
2-氟苯基	6-甲氧基-2-吡啶基
3-氟苯基	3-氟-2-吡啶基
4-氟苯基	3-吡啶基
2-甲氧基苯基	4-吡啶基
3-甲氧基苯基	2-苯并噁唑基
4-甲氧基苯基	5-氟-2-苯并噁唑基
2-乙氧基苯基	2-苯并噻唑基
2-三氟甲基苯基	5-甲基-2-苯并噻唑基
3-三氟甲基苯基	2-苯并咪唑基
4-三氟甲基苯基	2-嘧啶基
2,4-二氟苯基	5-氟-2-嘧啶基
2-甲基苯基	4-甲氧基-2-嘧啶基
3-甲基苯基	4,6-二甲氧基-2-嘧啶基
2-甲硫基苯基	4-嘧啶基
3-甲硫基苯基	6-乙基-4-嘧啶基
4-甲硫基苯基	6-氟-4-嘧啶基
2-乙硫基苯基	5-氟-6-甲基-4-嘧啶基
3-乙硫基苯基	3-哒嗪基
4-乙硫基苯基	6-氟-3-哒嗪基
	2-吡嗪基

表 3



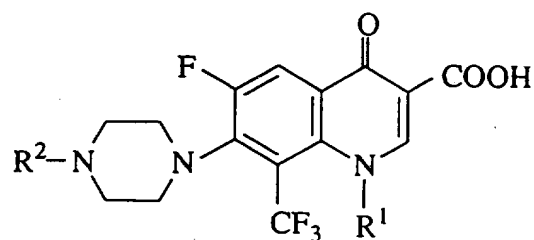
R ²	R ²
苯基	2—噁唑基
2—氟苯基	2—噻唑基
3—氟苯基	2—咪唑基
4—氟苯基	2—吡啶基
2—氯苯基	6—甲氧基—2—吡啶基
3—氯苯基	3—氟—2—吡啶基
4—氯苯基	3—吡啶基
2—甲氧基苯基	4—吡啶基
3—甲氧基苯基	2—苯并噁唑基
4—甲氧基苯基	5—氯—2—苯并噁唑基
2—乙氧基苯基	2—苯并噻唑基
2—三氟甲基苯基	5—甲基—2—苯并噻唑基
3—三氟甲基苯基	2—苯并咪唑基
4—三氟甲基苯基	2—嘧啶基
2,4—二氟苯基	5—氯—2—嘧啶基
2—甲基苯基	4—甲氧基—2—嘧啶基
3—甲基苯基	4,6—二甲氧基—2—嘧啶基
2—甲硫基苯基	4—嘧啶基
3—甲硫基苯基	6—乙基—4—嘧啶基
4—甲硫基苯基	6—氯—4—嘧啶基
2—乙硫基苯基	5—氯—6—甲基—4—嘧啶基
3—乙硫基苯基	3—哒嗪基
4—乙硫基苯基	6—氯—3—哒嗪基
	2—吡嗪基

表 4



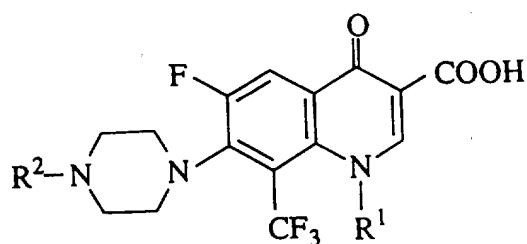
R ¹	R ²	R ¹	R ²
丙基	苯基	异丙基	苯基
丙基	2-氟苯基	异丙基	2-氟苯基
丙基	3-氟苯基	异丙基	3-氟苯基
丙基	4-氟苯基	异丙基	4-氟苯基
丙基	2-氟苯基	异丙基	2-氟苯基
丙基	3-氟苯基	异丙基	3-氟苯基
丙基	4-氟苯基	异丙基	4-氟苯基
丙基	2-甲氧基苯基	异丙基	2-甲氧基苯基
丙基	3-甲氧基苯基	异丙基	3-甲氧基苯基
丙基	4-甲氧基苯基	异丙基	4-甲氧基苯基
丙基	2-	异丙基	2-
丙基	3-	异丙基	3-
丙基	4- } 三氟甲基苯基	异丙基	4- } 三氟甲基苯基
丙基	2-吡啶基	异丙基	2-吡啶基
丙基	3-吡啶基	异丙基	3-吡啶基
丙基	4-吡啶基	异丙基	4-吡啶基
丙基	2-嘧啶基	异丙基	2-嘧啶基
丙基	4-嘧啶基	异丙基	4-嘧啶基
丙基	2-甲硫基苯基	异丙基	2-甲硫基苯基
丙基	3-甲硫基苯基	异丙基	3-甲硫基苯基
丙基	4-甲硫基苯基	异丙基	4-甲硫基苯基
丙基	2-乙硫基苯基	异丙基	2-乙硫基苯基
丙基	3-乙硫基苯基	异丙基	3-乙硫基苯基
丙基	4-乙硫基苯基	异丙基	4-乙硫基苯基

表 5



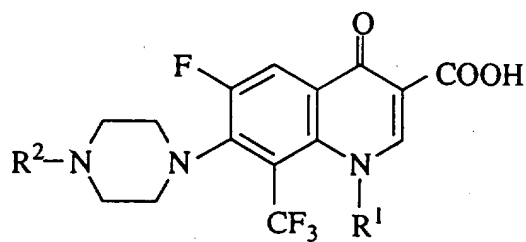
R ¹	R ²	R ¹	R ²
丁基	苯基	异丁基	苯基
丁基	2-氟苯基	异丁基	2-氟苯基
丁基	3-氟苯基	异丁基	3-氟苯基
丁基	4-氟苯基	异丁基	4-氟苯基
丁基	2-氟苯基	异丁基	2-氟苯基
丁基	3-氟苯基	异丁基	3-氟苯基
丁基	4-氟苯基	异丁基	4-氟苯基
丁基	2-甲氧基苯基	异丁基	2-甲氧基苯基
丁基	3-甲氧基苯基	异丁基	3-甲氧基苯基
丁基	4-甲氧基苯基	异丁基	4-甲氧基苯基
丁基	2- $\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} \text{三氟甲基苯基}$	异丁基	2- $\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} \text{三氟甲基苯基}$
丁基	3- $\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} \text{三氟甲基苯基}$	异丁基	3- $\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} \text{三氟甲基苯基}$
丁基	4- $\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} \text{三氟甲基苯基}$	异丁基	4- $\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} \text{三氟甲基苯基}$
丁基	2-吡啶基	异丁基	2-吡啶基
丁基	3-吡啶基	异丁基	3-吡啶基
丁基	4-吡啶基	异丁基	4-吡啶基
丁基	2-嘧啶基	异丁基	2-嘧啶基
丁基	4-嘧啶基	异丁基	4-嘧啶基
丁基	2-甲硫基苯基	异丁基	2-甲硫基苯基
丁基	3-甲硫基苯基	异丁基	3-甲硫基苯基
丁基	4-甲硫基苯基	异丁基	4-甲硫基苯基
丁基	2-乙硫基苯基	异丁基	2-乙硫基苯基
丁基	3-乙硫基苯基	异丁基	3-乙硫基苯基
丁基	4-乙硫基苯基	异丁基	4-乙硫基苯基

表 6



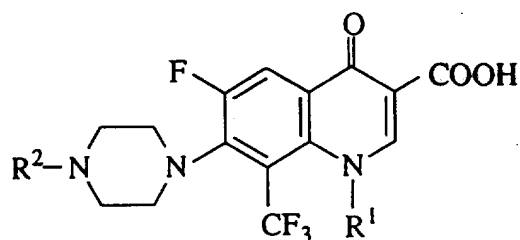
R ¹	R ²	R ¹	R ²
叔丁基	苯基	环丁基	苯基
叔丁基	2-氟苯基	环丁基	2-氟苯基
叔丁基	3-氟苯基	环丁基	3-氟苯基
叔丁基	4-氟苯基	环丁基	4-氟苯基
叔丁基	2-氟苯基	环丁基	2-氟苯基
叔丁基	3-氟苯基	环丁基	3-氟苯基
叔丁基	4-氟苯基	环丁基	4-氟苯基
叔丁基	2-甲氧基苯基	环丁基	2-甲氧基苯基
叔丁基	3-甲氧基苯基	环丁基	3-甲氧基苯基
叔丁基	4-甲氧基苯基	环丁基	4-甲氧基苯基
叔丁基	2-吡啶基	环丁基	2-吡啶基
叔丁基	3-吡啶基	环丁基	3-吡啶基
叔丁基	4-吡啶基	环丁基	4-吡啶基
叔丁基	2-嘧啶基	环丁基	2-嘧啶基
叔丁基	4-嘧啶基	环丁基	4-嘧啶基
叔丁基	2-甲硫基苯基	环丁基	2-甲硫基苯基
叔丁基	3-甲硫基苯基	环丁基	3-甲硫基苯基
叔丁基	4-甲硫基苯基	环丁基	4-甲硫基苯基
叔丁基	2-乙硫基苯基	环丁基	2-乙硫基苯基
叔丁基	3-乙硫基苯基	环丁基	3-乙硫基苯基
叔丁基	4-乙硫基苯基	环丁基	4-乙硫基苯基

表 7



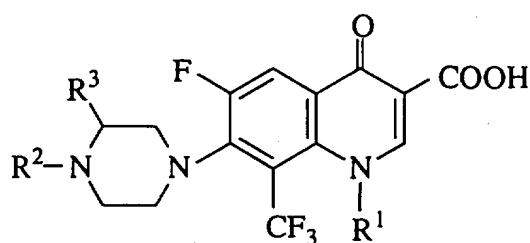
R ¹	R ²	R ¹	R ²
环戊基	苯基	环己基	苯基
环戊基	2-氟苯基	环己基	2-氟苯基
环戊基	3-氟苯基	环己基	3-氟苯基
环戊基	4-氟苯基	环己基	4-氟苯基
环戊基	2-氟苯基	环己基	2-氟苯基
环戊基	3-氟苯基	环己基	3-氟苯基
环戊基	4-氟苯基	环己基	4-氟苯基
环戊基	2-甲氧基苯基	环己基	2-甲氧基苯基
环戊基	3-甲氧基苯基	环己基	3-甲氧基苯基
环戊基	4-甲氧基苯基	环己基	4-甲氧基苯基
环戊基	2-吡啶基	环己基	2-吡啶基
环戊基	3-吡啶基	环己基	3-吡啶基
环戊基	4-吡啶基	环己基	4-吡啶基
环戊基	2-嘧啶基	环己基	2-嘧啶基
环戊基	4-嘧啶基	环己基	4-嘧啶基
环戊基	2-甲硫基苯基	环己基	2-甲硫基苯基
环戊基	3-甲硫基苯基	环己基	3-甲硫基苯基
环戊基	4-甲硫基苯基	环己基	4-甲硫基苯基
环戊基	2-乙硫基苯基	环己基	2-乙硫基苯基
环戊基	3-乙硫基苯基	环己基	3-乙硫基苯基
环戊基	4-乙硫基苯基	环己基	4-乙硫基苯基

表 8



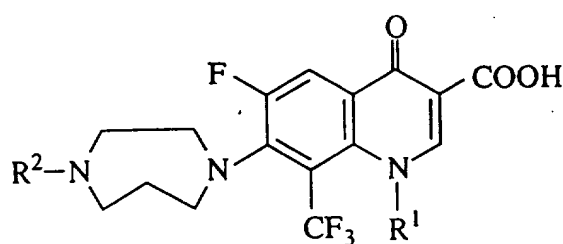
R ¹	R ²	R ¹	R ²
2-氟乙基	苯基	2-氟乙基	苯基
2-氟乙基	2-氟苯基	2,2,2-三氟乙基	苯基
2-氟乙基	3-氟苯基	2-氟乙基	2-氟苯基
2-氟乙基	4-氟苯基	2,2,2-三氟乙基	2-氟苯基
2-氟乙基	2-氟苯基	2-氟乙基	4-氟苯基
2-氟乙基	3-氟苯基	2,2,2-三氟乙基	4-氟苯基
2-氟乙基	4-氟苯基	2-氟乙基	2-甲氧基苯基
2-氟乙基	2-甲氧基苯基	2,2,2-三氟乙基	2-甲氧基苯基
2-氟乙基	3-甲氧基苯基	2-氟乙基	2-吡啶基
2-氟乙基	4-甲氧基苯基	2,2,2-三氟乙基	2-吡啶基
2-氟乙基	2-三氟甲基苯基	2-氟乙基	2-嘧啶基
2-氟乙基	3-三氟甲基苯基	2,2,2-三氟乙基	2-嘧啶基
2-氟乙基	4-三氟甲基苯基		
2-氟乙基	2-吡啶基		
2-氟乙基	3-吡啶基		
2-氟乙基	4-吡啶基		
2-氟乙基	2-嘧啶基		
2-氟乙基	4-嘧啶基		
2-氟乙基	2-甲硫基苯基		
2-氟乙基	3-甲硫基苯基		
2-氟乙基	4-甲硫基苯基		
2-氟乙基	2-乙硫基苯基		
2-氟乙基	3-乙硫基苯基		
2-氟乙基	4-乙硫基苯基		

表 9



R ¹	R ²	R ³
甲基	2—吡啶基	甲基
甲基	2—嘧啶基	甲基
甲基	2—甲氧基苯基	甲基
甲基	2—氯苯基	甲基
乙基	2—吡啶基	甲基
乙基	2—嘧啶基	甲基
乙基	2—甲氧基苯基	甲基
乙基	2—氯苯基	甲基
异丙基	2—吡啶基	甲基
异丙基	2—嘧啶基	甲基
异丙基	2—甲氧基苯基	甲基
异丙基	2—氯苯基	甲基
环丙基	2—吡啶基	甲基
环丙基	2—嘧啶基	甲基
环丙基	2—甲氧基苯基	甲基
环丙基	2—氯苯基	甲基
2—氟乙基	2—吡啶基	甲基
2—氟乙基	2—嘧啶基	甲基
2—氟乙基	2—甲氧基苯基	甲基
2—氟乙基	2—氯苯基	甲基

表 10



R ¹	R ²
甲基	2—吡啶基
甲基	2—嘧啶基
甲基	2—甲氧基苯基
甲基	2—氯苯基
乙基	2—吡啶基
乙基	2—嘧啶基
乙基	2—甲氧基苯基
乙基	2—氯苯基
异丙基	2—吡啶基
异丙基	2—嘧啶基
异丙基	2—甲氧基苯基
异丙基	2—氯苯基
环丙基	2—吡啶基
环丙基	2—嘧啶基
环丙基	2—甲氧基苯基
环丙基	2—氯苯基
2—氟乙基	2—吡啶基
2—氟乙基	2—嘧啶基
2—氟乙基	2—甲氧基苯基
2—氟乙基	2—氯苯基

作为更优选的由式(I)表示的化合物,可被提到的有

1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—

[4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
 [4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
 [4—(2—甲氧基苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
 (4—苯基哌嗪—1—基)喹啉—3—羧酸，
 1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
 [4—(3—氟苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
 [4—(4—氟苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
 [4—(3—三氟甲基苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
 [4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
 [4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 1—乙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
 [4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 1—乙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
 [4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 1—乙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
 [4—(2—甲氧基苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—异丙基—7—
 [4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—异丙基—7—
 [4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—异丙基—7—
 [4—(2—甲氧基苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
 6—氟—1—(2—氟乙基)—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代

—7—[4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
6—氟—1—(2—氟乙基)—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
—7—[4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
6—氟—1—(2—氟乙基)—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
—7—[4—(2—甲氧基苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—甲氧基苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—氟苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
(4—苯基哌嗪—1—基)喹啉—3—羧酸，
6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(4—氟苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—噻唑基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—甲硫基苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
1—乙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
[4—(4—甲氧基苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
1—乙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
[4—(4—氟苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
1—乙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
[4—(4—氟—2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
1—乙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
[4—(2—氟苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
1—乙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
[4—(3—甲氧基苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸，
1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—
[4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸 2—吗啉代乙基酯，
6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—

[3—甲基—4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸, 和
6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—嘧啶基)高哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸,

作为更优选的化合物, 可被提到的有

1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—7—
[4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸,

6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸,

6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸,

1—乙基—6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—7—
[4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸

6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(4—氟苯基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸,

6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—噻唑基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸,

作为特别优选的化合物, 可被提到的有

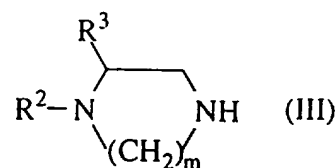
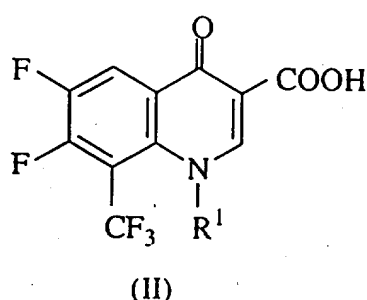
1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—7—
[4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸,

6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸,

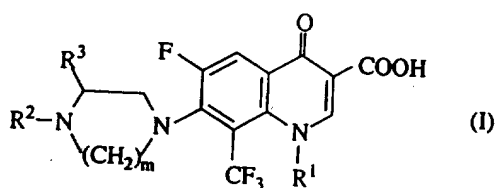
6—氟—8—三氟甲基—1, 4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—
[4—(2—吡啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸,

由上面式(I)表示的化合物通过下面所示的方法 A 或方法 B
制备

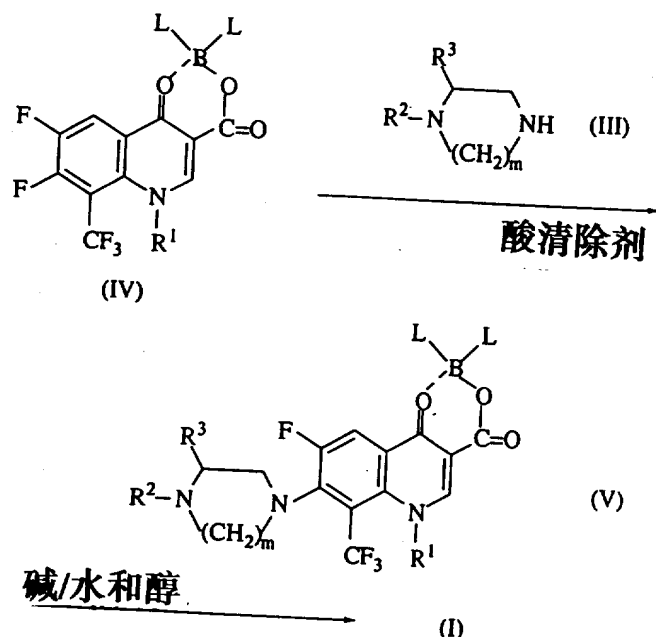
方法 A



酸清除剂



方法 B



(其中 R^1, R^2, R^3 和 m 具有与前面定义相同的意义, 而 L 表示氟原子或乙酰氧基)。

在方法 A 中, 所需化合物 (I) 通过喹啉羧酸化合物 (II) 与环状二胺 (III) 在酸清除剂存在或不存在下, 和在溶剂存在或不存在下偶合而制备。

作为用于此反应中的溶剂, 优选的是非质子极性溶剂如二甲亚砜, N, N -二甲基甲酰胺, 六甲基磷酰三胺和 N, N -二甲基乙酰胺, 等等, 另外, 可以用酮类如丙酮, 甲基乙基酮, 等等; 醚类如乙醚, 四氢呋喃, 二恶烷, 等等; 酯类如乙酸乙酯, 等等。醇类如甲醇, 乙醇, 丙醇, 异丙醇, 丁醇, 等等; 和腈类如乙腈, 等等。作为酸清除剂, 可被使用的有叔胺类如 1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯, 1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯, 三乙胺, 三丁胺, 吡啶, 甲基吡啶, 二甲基吡啶, 可力丁, 等等; 金属醇盐如甲醇钠, 乙醇钠和叔丁醇钾, 等等; 或无机碱如碳酸钠和碳酸钾, 等等。

酸清除剂所用的量优选地为基于化合物 (II) 等摩尔量至 5 倍摩

尔,但在上面叔胺的情况下,它们可以大大过量用作溶剂。过量的环状二胺(Ⅲ)也作为酸清除剂以使当没有加入其它酸清除剂时反应平稳地进行。反应在 0℃ 至 200℃ 的范围通常进行 0.5 小时至 24 小时。

在方法 B 中,所需化合物(Ⅰ)通过羧基喹啉的硼螯合物化合物(Ⅳ)与环状二胺(Ⅲ)在酸清除剂存在或不存在,并在溶剂存在或不存在下,以与方法 A 中相同的方式偶合得到化合物(Ⅴ),然后将此化合物在水合醇中在碱存在下反应以分解螯合物。在方法 B 中偶合反应在与上面方法 A 中所述相同的条件下进行。

作为在上面方法 B 中用于分解螯合物的碱可被提到的有碱金属氢氧化物如氢氧化钠和氢氧化钾,等等;碱金属碳酸盐如碳酸钠和碳酸钾,等等;叔胺如 1,8—二氮杂双环[5.4.0]—7—十一碳烯,1,5—二氮杂双环[4.3.0]—5—壬烯,三乙胺和 4—二甲基氨基吡啶,等等;或金属醇盐如甲醇钠,乙醇钠和叔丁醇钾,等等。

所用碱的量优选地为基于化合物(Ⅴ)等摩尔至 5 倍摩尔,但大大过量也可被使用。

作为被用作溶剂的水合醇,可被使用的有,例如,含有 5 至 90% 重量的水的甲醇,乙醇,丙醇,异丙醇和/或丁醇,等等。

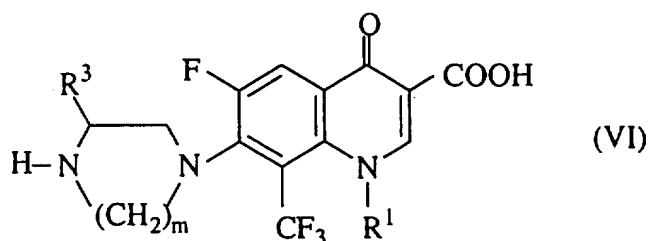
反应在 0℃ 至 150℃ 的范围进行 0.5 至 24 小时。

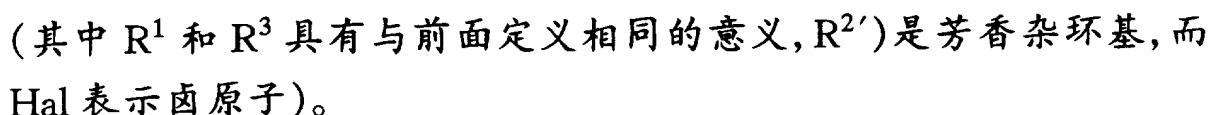
在上述反应中,反应完成后,这些反应的所需化合物可通过根据常规方法处理反应混合物得到,并且,如果需要,它们可以通过常规纯化手段如重结晶法,柱色谱,等等纯化。

如果需要,这样得到的化合物(Ⅰ)根据常规方法制成所需的盐。

其中上面式(Ⅰ)的取代基 R^2 是芳香杂环基的化合物(Ⅰ')也通过下面所示的方法 C 制备

方法 C





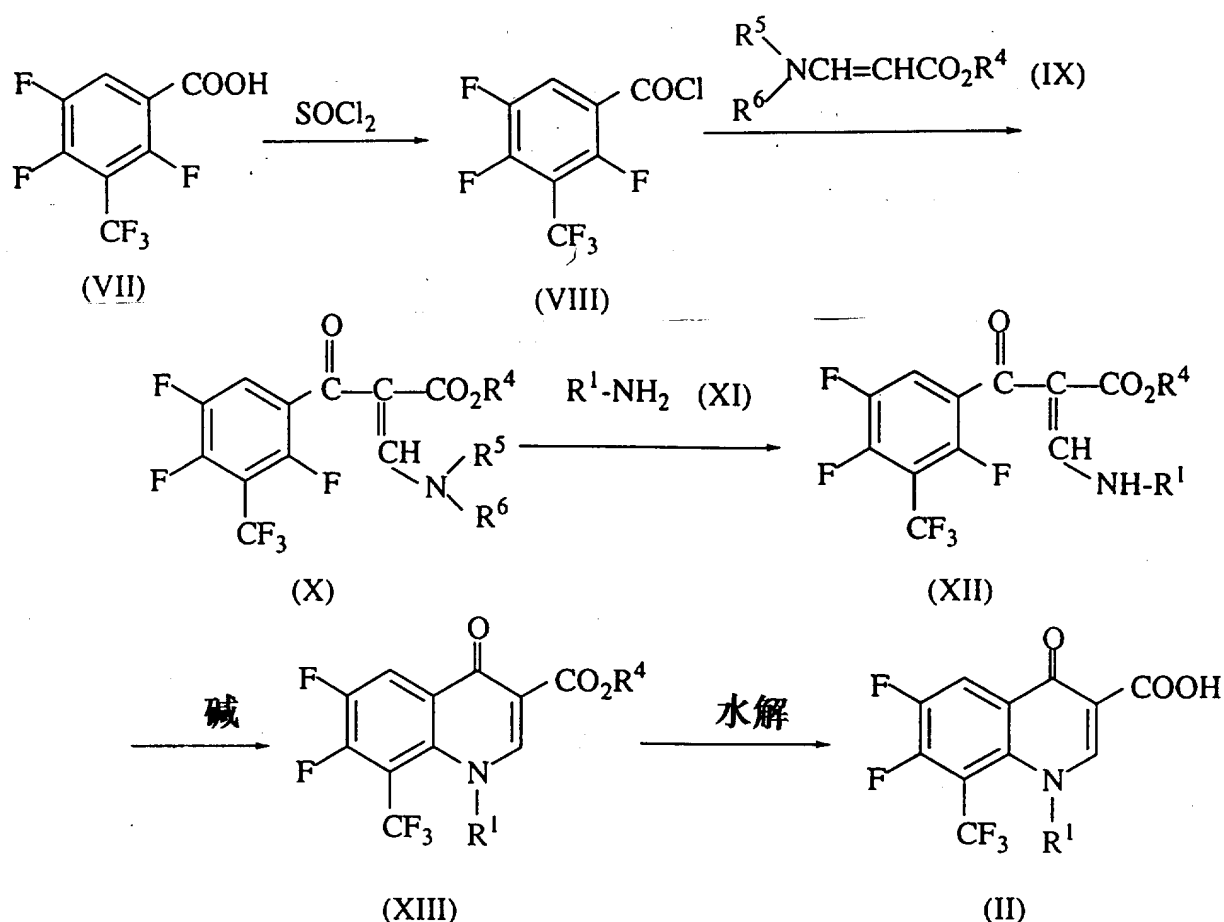
也就是说,化合物(I')通过喹啉羧酸化合物(VI)与等摩尔量至5倍摩尔的化合物(VII)在酸催化剂存在下,在溶剂存在或不存在下偶合而制备。

作为酸清除剂,可被使用的有叔胺类如 1,8—二氮杂双环[5.4.0]—7—十一碳烯,1.5—二氮杂双环[4.3.0]—5—壬烯,三乙胺,三丁胺,吡啶,甲基吡啶,二甲基吡啶和可力丁,等等;或无机碱如碳酸钠和碳酸钾,等等。

反应在 0℃ 至 200℃ 的范围一般进行 1 小时至 24 小时。

在上面方法 A 中被用作原料物质的化合物(II)通过,例如,方法 D,用通过在特开平 1—66180 中所述的方法得到的化合物(VII)作原料而制备(参见,例如,特开平 5—255183)。

方法 D



(其中 R^1 具有与前面定义相同的意义, R^4 表示低级烷基, 而 R^5 和 R^6 各自相同或不同, 代表烷基)。

在方法 B 中用作原料物质的硼螯合物化合物 (IV) 容易地根据方法 E (例如, 特开昭 63—198664 (参考实施例 8), 特开平 2—124873 (参考实施例 7) 和 特开平 3—287577 (参考实施例 4)) 从由方法 D 得到的化合物 (II) 或其低级烷基酯化合物 (XIII) 制备。

方法 E



在如上述制备的由上式 (I) 表示的化合物中, 在某些情况下可存在光学异构体。在该情况下, 相应的所需化合物 (I) 的光学异构体通过在合适的阶段用光学拆分的起始化合物进行上面的反应而得到。而且, 代表性的光学异构体也可通过根据常规光学拆分方法处理由式 (I) 表示的化合物的光学异构体混合物而得到。

由上面式(I)表示的化合物的羧基可被保护形成如前所述的酯,而且酯的形成反应根据常规方法(例如,通过酸催化剂的脱水缩合法,通过酰卤法,通过碳二亚胺的脱水缩合法,等等)从相应的羧基化合物进行。

式(I)化合物可用作用于治疗由 HIV 引起的 AIDS 的药剂。作为用于此目的的给药形式,可被提到的有,例如,通过片剂,胶囊,粒剂,粉剂,糖浆,等等口服给药,或通过静脉内注射,肌肉注射,栓剂等非肠胃给药。这些药剂通过已知方法,如果需要,通过用佐剂如赋形剂,粘合剂,崩解剂,润滑剂,稳定剂,调味剂,等等制备。剂量根据年龄,体重,病情,给药形式和给药时间,等等而变化,但式(I)化合物对成人一般以每天约 10 至 500mg 的剂量给药,该剂量被一次给药或分成几个剂量。当式(I)化合物以上述剂量的几倍(基于体重计算)对大鼠给药时,没有显示毒性。

下面,本发明通过实施例和参考实施例更具体地阐明。

实施例 1

1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—[4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸的合成

在 20ml 吡啶中溶解 1.0g(0.003mol)1—环丙基—6,7—二氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代喹啉—3—羧酸和 1.23g(0.0075mol)1—(2—嘧啶基)哌嗪,混合物在 105℃ 搅拌 3 小时。然后,减压蒸发除去溶剂,剩余物进行硅胶柱色谱(洗脱剂;氯仿:甲醇=9.5:0.5 混合溶液)得到 0.68g 1—环丙基—6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—7—[4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸黄色粉末。

熔点:285—287℃

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.91 (2H, m), 1.17 to 1.18 (2H, m), 3.49 (4H, br.s), 3.94 (4H, br.s), 4.07 (1H, m), 6.69 to 6.71 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 8.06 to 8.09 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 8.42 to 8.43 (2H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.85 (1H, s), 14.58 (1H, s).

MS(Cl): m/e 478(M⁺ + 1)

实施例 2 至 29

通过与实施例 1 相似的方法, 合成表 11 的化合物。

表 11

实施例	R ¹	R ²	R ³	性质	熔点(℃)
2	环丙基	2-吡啶基	氢原子	黄色粉末	225—226
3	环丙基	2-甲氧基苯基	氢原子	粉红色粉末	196—197
4	环丙基	苯基	氢原子	微红色粉末	245—247
5	环丙基	3-氟苯基	氢原子	赭黄色粉末	235—237
6	环丙基	4-氟苯基	氢原子	浅橙色粉末	230.5—231.5
7	环丙基	3-三氟甲基苯基	氢原子	灰白色粉末	233—234
8	甲基	2-噻唑基	氢原子	浅黄色粉末	280—282
9	甲基	2-吡啶基	氢原子	黄色粉末	264—266
10	乙基	2-噻唑基	氢原子	黄色粉末	265.5—267
11	乙基	2-吡啶基	氢原子	黄色粉末	259—260
12	乙基	2-甲氧基苯基	氢原子	黄白色粉末	197—199
13	异丙基	2-噻唑基	氢原子	黄色粉末	285—288
14	异丙基	2-吡啶基	氢原子	浅黄色粉末	266—268
15	异丙基	2-甲氧基苯基	氢原子	赭黄色粉末	196—198
16	2-氟乙基	2-噻唑基	氢原子	黄色粉末	271.5—273.5
17	2-氟乙基	2-吡啶基	氢原子	黄色粉末	246—248
18	2-氟乙基	2-甲氧基苯基	氢原子	黄白色粉末	225—226
19	甲基	2-甲氧基苯基	氢原子	赭黄色粉末	252—253
20	甲基	2-氟苯基	氢原子	亮橙色粉末	275—278
21	甲基	苯基	氢原子	亮橙色粉末	258.5—260.5
22	甲基	4-氟苯基	氢原子	亮橙色粉末	269—270
23	甲基	2-噻唑基	氢原子	黄色粉末	266—267
24	甲基	2-甲硫基苯基	氢原子	赭黄色粉末	242—243
25	乙基	4-甲氧基苯基	氢原子	浅红色粉末	235—236
26	乙基	4-氟苯基	氢原子	桃红色粉末	274—276
27	乙基	5-氟-2-吡啶基	氢原子	浅黄色粉末	283—285
28	乙基	2-氟苯基	氢原子	赭黄色粉末	228—230
29	乙基	3-甲氧基苯基	氢原子	浅红色粉末	217.5—218.5

实施例 30

1-环丙基-6-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-7-

[4-(2-吡啶基)哌嗪-1-基]喹啉-3-羧酸 2-吗啉代乙基酯的合成

往 5ml 二氯甲烷中加入 100mg(0.21mmol)1-环丙基-6-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-7-[4-(2-吡啶基)哌嗪-1-基]喹啉-3-羧酸, 0.055g(0.42mmol)4-(2-羟基乙基)吗啉, 0.045g(0.37mmol)4-二甲基氨基吡啶和 0.091g(0.48mmol)1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐, 混合物在室温放置 7 天, 然后减压蒸发除去溶剂。将剩余物进行柱色谱(洗脱剂; 氯仿: 甲醇: 28% 氨水 = 40: 9: 1 混合溶液得到 60mg 1-环丙基-6-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-7-[4-(2-吡啶基)哌嗪-1-基]喹啉-3-羧酸 2-吗啉代乙基酯浅黄色粉末。

熔点: 203 至 205℃

MS(CI): m/e 590($M^+ + 1$)

实施例 31

6-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-1-甲基-7-[3-甲基-4-(2-嘧啶基)哌嗪-1-基]喹啉-3-羧酸的合成

在 30ml 吡啶中溶解 1.5g(0.0049mol)6,7-二氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-1-甲基-4-氧代喹啉-3-羧酸和 1.5g(0.015mol)2-甲基哌嗪, 混合物在 105℃ 搅拌 3 小时, 然后减压蒸发除去溶剂。将乙醇加入剩余物中, 过滤收集沉淀的晶体, 所得晶体用乙醇洗并干燥, 然后得到 1.49g 6-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-1-甲基-7-(3-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-羧酸黄色粉末。

往 20ml N,N-二甲基甲酰胺中加入 1.49g(0.0039mol)所得的 6-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-1-甲基-7-(3-甲基哌嗪-1-基)喹啉-3-羧酸, 0.88g(0.0077mmol)2-氟吡啶和 0.78g(0.0077mol)三乙胺, 混合物在 130℃ 搅拌 10 小时, 然后减压蒸发除去溶剂。

剩余物进行硅胶柱色谱(洗脱剂; 氯仿: 甲醇 = 9: 1 混合溶液)得到 0.35g 6-氟-8-三氟甲基-1,4-二氢-4-氧代-1-甲基

—7—[3—甲基—4—(2—嘧啶基)哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸赭黄色粉末。

熔点:283 至 284.5℃

MS(CI):m/e 466($M^+ + 1$)

元素分析值(%);对 $C_{21}H_{19}F_4N_5O_3 \cdot 1/2H_2O$

理论值;C:53.17, H:4.25, N:14.76

实测值;C:53.47, H:4.07, N:14.95

实施例 32

6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—[4—(2—嘧啶基)高哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸的合成

在 12ml 吡啶中溶解 0.8g(0.0026mol)6,7—二氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—1—甲基—4—氧代喹啉—3—羧酸和 2.1g(0.0118mol)1—(2—嘧啶基)高哌嗪,混合物在 105℃ 搅拌 3 小时,然后减压蒸发除去溶剂。剩余物进行硅胶柱色谱(洗脱剂;氯仿:甲醇=9.5:0.5 混合溶液)得到 0.45g 6—氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代—1—甲基—7—[4—(2—嘧啶基)高哌嗪—1—基]喹啉—3—羧酸黄色粉末。

熔点:243—245℃

MS 谱(CI):m/e 466($M^+ + 1$)

元素分析值(%);对 $C_{21}H_{19}F_4N_5O_3$

理论值;C:54.20, H:4.11, N:15.05

实测值;C:54.06, H:4.03, N:14.96

实施例 33

本发明化合物抗—HIV 活性的测量根据 R. Pauwel 等人(J. Virological Method 20, p. 309—321(1988))的方法进行。即,MT—4 细胞被离心(1000xg, 5 分钟),其中产生的细胞沉淀被悬浮于不含血清的 RPMI—1640 培养基中的细胞漂浮溶液与 HIV 孵育。混合物在 37℃ 培养 1 小时,然后加入 RPMI—1640 培养基中,往其中加入 10% 胎牛血清(以后称作血清培养基),混合物被洗涤并离心(1000xg, 5 分钟)。这样得到的 HIV 感染的细胞和 HIV 未感染的细

胞以 $4 \times 10^5/\text{ml}$ 的量分别悬浮于血清培养基中, 各 $100\mu\text{l}$ 悬浮液被分到用于组织培养的 96 孔的多孔板的各个孔中。各 $100\mu\text{l}$ 已用血清分步预先稀释过的化合物被分到这些各个孔中, 然后混合物在 5% 二氧化碳存在下被放置并在 37°C 培养 5 天。以相同方式, 培养没有加入化合物的 HIV—感染的细胞和 HIV—未感染的细胞。培养完成后, 活细胞通过用 MTT(3—4,5—二甲基噻唑—2—基)—2,5—二苯基四唑 翁溴化物) 测量以测定通过加入化合物带来的细胞病症抑制活性(抗—HIV 活性)。确认在细胞溶液和病毒孵育溶液中含支原体。

对未加入化合物的 HIV—未感染细胞的细胞病症抑制活性被定为 100%, 对未加入化合物的 HIV—感染细胞的细胞病症抑制活性被定为 0%。测定对 HIV—感染的细胞显示 50% 细胞病症抑制活性时的化合物(ED_{50})。试验结果示于表 12 中。

表 1 2

实施例化合物	$\text{EC}_{50} (\mu\text{g}/\text{ml})$
2	0.02
8	0.02
9	0.005
11	0.01
22	0.0096
23	0.011
特开平 6 - 116241 号公报 记载的实施例 67 的化合物	0.2

参考实施例 1

1—环丙基—6,7—二氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代
喹啉—3—羧酸(II, $\text{R}^1 = \text{环丙基}$)的合成

30ml 苯, 17ml 氯化亚砷和几滴 N,N—二甲基甲酰胺被加入 8.5g(0.0348mol) 2,4,5—三氟—3—三氟甲基苯甲酸(VII)中, 混合物被加热回流 3 小时。反应后, 苯和过量的氯化亚砷被减压蒸发除去, 得到 2,4,5—三氟—3—三氟甲基苯甲酰氯(VIII)。

5.47g(0.0383mol) 3—二甲基氨基丙烯酸乙酯(IX; $R^3 = \text{乙基}$, $R^4 = R^5 = \text{甲基}$)被溶于 30ml 无水四氢呋喃之后, 4.2g(0.0415mol) 三乙胺被加到溶液中, 上面的酰氯被溶于 7ml 无水四氢呋喃的溶液在室温下逐渐滴加到混合物中。滴加完成后, 产生的混合物在 50℃ 加热 3 小时, 冷至室温然后过滤。往滤液中加入 3.0g(0.0417mol) 环丙基胺(XI; $R^1 = \text{环丙基}$)盐酸盐, 混合物在 40℃ 搅拌 30 分钟。混合物被冷却至室温后过滤, 滤液被减压浓缩, 剩余物进行硅胶柱色谱(洗脱剂; 乙酸乙酯: 甲苯 = 1:4 混合溶液)得到 10.63g 2—(2,4,5—三氟—3—三氟甲基苯甲酰基)—3—环丙基氨基丙烯酸乙酯(XII; $R^1 = \text{环丙基}$, $R^3 = \text{乙基}$)浅黄色固体。此化合物被溶于 100ml 无水乙醚中, 在冰冷却下往此溶液中逐渐加入 1.6g(0.0416mol) 62.4% 氢氧化钠—矿物油, 混合物在室温下搅拌 1 小时。往反应混合物中加入 41.7ml 1N 盐酸, 混合物被剧烈搅拌使整个反应混合物酸化, 过滤收集沉淀的晶体, 用水洗然后用乙醚洗涤得到 7.32g 1—环丙基—6,7—二氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代喹啉—3—羧酸乙酯(XIII; $R^1 = \text{环丙基}$, $R^3 = \text{乙基}$)白色粉末。

熔点: 184—185℃

MS 谱(CI): m/e 362($M^+ + 1$)

然后, 0.8g(0.0022mol) 此酯化合物被悬浮于 5ml 乙酸, 3ml 水和 0.3ml 浓硫酸的混合溶液中, 搅拌下, 混合物被加热回流 2 小时。混合物被冷至室温后, 往其中加入水, 不溶物被滤除, 剩余物通过过滤收集, 用水洗涤然后干燥得到 0.7g 1—环丙基—6,7—二氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代喹啉—3—羧酸(II; $R^1 = \text{环丙基}$)白色晶体。

熔点: 210—212℃

MS 谱(CI): m/e 334($M^+ + 1$)

参考实施例 2

1—乙基—6,7—二氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代喹啉—3—羧酸(Ⅱ; $R^1 = \text{乙基}$)的合成

参考实施例 1 的类似反应通过用乙胺(X I; $R^1 = \text{乙基}$)代替环丙胺盐酸盐进行,得到 1—乙基—6,7—二氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代喹啉—3—羧酸(Ⅱ; $R^1 = \text{乙基}$)白色粉末。

熔点:159—162℃

MS 谱(CI): m/e 322($M^+ + 1$)

参考实施例 3

6,7—二氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—1—甲基—4—氧代喹啉—3—羧酸(Ⅱ; $R^1 = \text{甲基}$)的合成

参考实施例 1 的类似反应通过用甲胺盐酸盐代替环丙胺盐酸盐进行,得到 6,7—二氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—1—甲基—4—氧代喹啉—3—羧酸(Ⅱ; $R^1 = \text{甲基}$)白色粉末。

熔点:197.5—199℃

MS 谱(CI): m/e 308($M^+ + 1$)

参考实施例 4

6,7—二氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—1—异丙基—4—氧代喹啉—3—羧酸(Ⅱ; $R^1 = \text{异丙基}$)的合成

参考实施例 1 的类似反应通过用异丙基胺盐酸盐(X I; $R^1 = \text{异丙基}$)代替环丙基胺盐酸盐进行,得到 6,7—二氟—8—三氟甲基—1,4—二氢—1—异丙基—4—氧代喹啉—3—羧酸(Ⅱ, $R^1 = \text{异丙基}$)白色粉末。

熔点:197.5—200℃

MS 谱(CI): m/e 336($M^+ + 1$)

参考实施例 5

6,7—二氟—1—(2—氟乙基)—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代喹啉—3—羧酸(Ⅱ, $R^1 = \text{2—氟乙基}$)的合成

参考实施例 1 的类似反应通过用 2—氟乙基胺盐酸盐(X I; $R^1 = \text{2—氟乙基}$)代替环丙基盐酸盐进行,得到 6,7—二氟—1—(2—氟乙

基)—8—三氟甲基—1,4—二氢—4—氧代喹啉—3—羧酸(Ⅱ; $R^1 = 2$ -氟乙基)白色粉末。

熔点: 183—185℃

MS 谱(CI): m/e 340($M^+ + 1$)

参考实施例 6

1—(2—嘧啶基)高哌嗪的合成

50ml 乙腈被加入 10.0g(0.1mol)高哌嗪 2.9g(0.025mol)2—氟嘧啶, 6.9g(0.05mol)碳酸钾和催化量的碘化钾中, 混合物被加热回流 11 小时。混合物被冷至室温然后过滤, 所得滤液被减压浓缩, 剩余物进行硅胶柱色谱(洗脱剂; 氯仿: 甲醇 = 8:2 混合溶液)得到 2.14g 1—(2—嘧啶基)高哌嗪浅黄色液体。

MS 谱(CI): m/e 179($M^+ + 1$)

参考实施例 7

1—(2—甲硫基苯基)哌嗪的合成

40ml 乙醇被加到 2.8g(0.02mol)2—甲硫基苯胺和 13.7g(0.044mol)酸 N—双(2—溴乙基)胺氢溴酸盐中, 混合物被加热回流 10 小时。混合物被冷至室温然后, 往其中加入 10.2g 碳酸钾, 产生的混合物被加热回流 10 小时。混合物被冷至室温后再过滤, 所得滤液被减压浓缩, 剩余物进行硅胶柱色谱(洗脱剂; 氯仿: 甲醇: 28% 氨水 = 40:9:1 混合溶液)得到 1.31g 1—(2—甲硫基苯基)哌嗪浅黄色液体。

MS 谱(CI): m/e 209($M^+ + 1$)

参考实施例 8

1—(2—噻唑基)哌嗪

在 50ml 乙腈中溶解 5.0g(0.0305mol)2—溴噻唑中, 然后, 13.1g(0.153mol)哌嗪, 8.4g(0.061mol)碳酸钾和催化量的碘化钾被加到溶液中, 混合物被加热回流 5 小时。混合物被冷至室温后再过滤, 滤液被减压浓缩, 剩余物进行硅胶柱色谱(洗脱剂; 氯仿: 甲醇: 28% 氨水 = 40:9:1 混合溶液)得到 3.62g 1—(2—噻唑基)哌嗪无色液体。

MS 谱(CI): m/e 170($M^+ + 1$)

工业实用性

根据本发明, 提供了特别抑制在 HIV—感染的细胞中 HIV 的生长, 并进一步具有抑制由 HIV 引起的细胞病作用的活性的新颖的 8—三氟甲基喹啉羧酸衍生物, 或其药用盐或酯。