



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102260210 B

(45) 授权公告日 2012. 06. 27

(21) 申请号 201110141270. 0

CN 101906076 A, 2009. 11. 24, 全文.

(22) 申请日 2011. 05. 30

审查员 陈炜梁

(73) 专利权人 王立强

地址 150090 黑龙江省哈尔滨市香坊区红旗大街 251 号市知识产权局王立成

(72) 发明人 王立强

(51) Int. Cl.

C07D 215/233(2006. 01)

C07D 215/22(2006. 01)

C07D 215/38(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1933839 A, 2007. 03. 21, 全文, 特别是说明书 88 页方案一.

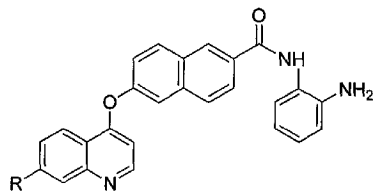
权利要求书 2 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的萘酰胺衍生物的制备方法

(57) 摘要

本发明设计了一种蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的萘酰胺衍生物(即 N-(2-苯胺基)-6-(7-取代喹啉-4-酰氧基)-2-萘酰胺),其结构如式 [I] 所示(7 位具有取代基 R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4-吗啉基乙氧基, 4-吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2-丁烯酰胺), 具有治疗包括心血管疾病、代谢病、过敏、癌症、及与激素有关的疾病。本发明提供了化合物 [I] 的合成方法, 该方法原料易得, 操作简单, 适合规模型的工业化生产。

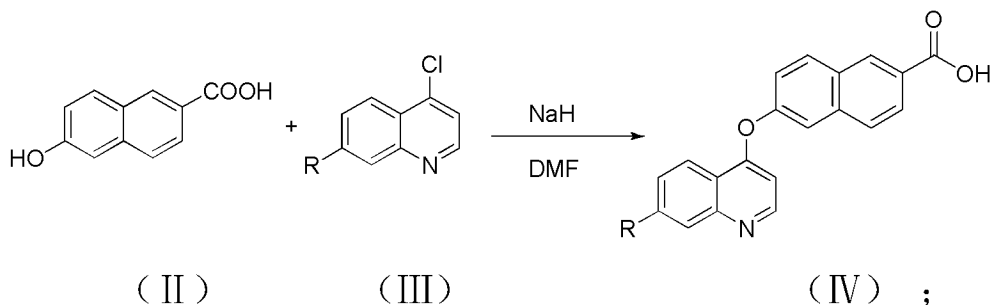


[I]

1. 一种蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的萘酰胺衍生物的制备方法,其特征在于该方法包括以下步骤:

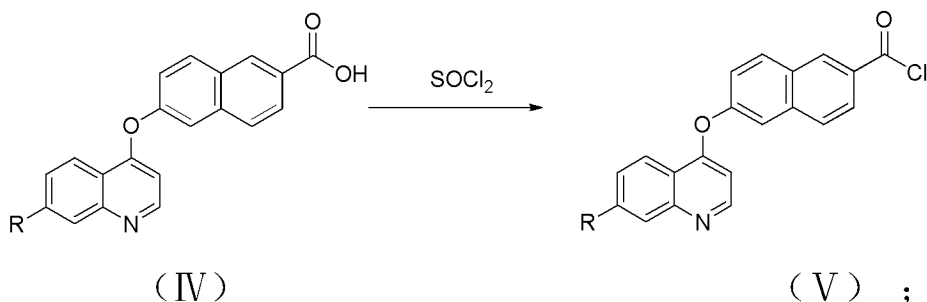
(a) 将式 II 化合物与式 III 化合物反应:

式 II 化合物 1.0 当量溶于 10 毫升 N, N- 二甲基甲酰胺中,冰浴下搅拌,缓慢滴加含有 2.5 当量 NaH 的 N, N- 二甲基甲酰胺溶液 5 毫升,冰浴搅拌半小时,撤去冰浴,待温度恢复至 25°C,缓慢滴入含有式 III 化合物的 N, N- 二甲基甲酰胺溶液 5 毫升搅拌半小时,110°C 下反应 6-10 小时, TLC 检测反应完全后,将反应液倒入冰水中,用 5% 盐酸调节 pH = 6.5 左右,析出黄色固体即为式 IV 化合物



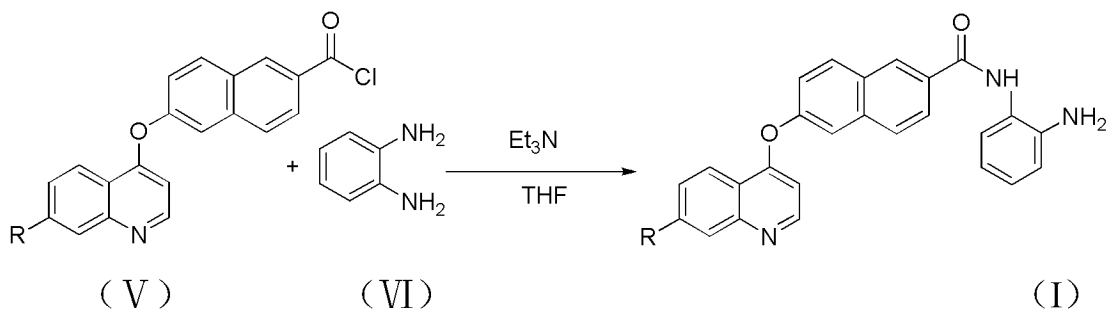
(b) 将得到的式 IV 化合物进行酰化反应:

式 IV 化合物 1.0 当量溶于 2-5 当量的氯化亚砷中,回流 5-7 个小时,减压蒸馏除去氯化亚砷,得到式 V 化合物



(c) 将得到的式 V 化合物与式 VI 邻苯二胺进行反应:

式 V 化合物 1.0 当量溶于 20 毫升四氢呋喃中,加入 1.0 当量的式 VI 邻苯二胺,搅拌半小时,冰浴下滴加含有 5 毫升四氢呋喃的三乙胺溶液 2.0 当量,25°C -50°C 反应 6-8 小时, TLC 检测,反应完全后,抽滤除去无机盐,减压蒸馏,固体物质用 50 毫升乙酸乙酯溶解加入水 80 毫升,乙酸乙酯每次 50ml 萃取两次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏得粗品,用二氯甲烷 / 甲醇重结晶后得到式 I 化合物 N-(2- 苯胺基)-6-(7- 取代喹啉-4- 醚氧基)-2- 萘酰胺



其中式 III 化合物、式 IV 化合物、式 V 化合物、式 I 化合物中的取代基 R 可为 F、Cl、Br、

I、OCH<sub>3</sub>、4-吗啉基乙氧基、4-吗啉基甲基苯基、丙烯酰胺基、2-丁烯酰胺中的任意一个。

## 蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的萘酰胺衍生物的制备方法

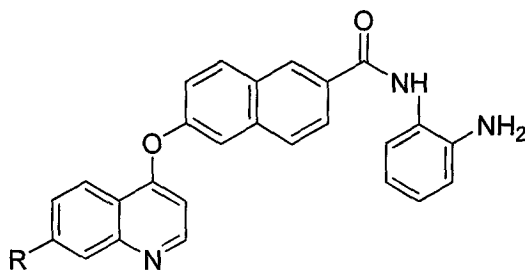
### 技术领域：

[0001] 本发明涉及药物的制备方法。具体涉及一种蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的萘酰胺衍生物的制备方法。

### 背景技术：

[0002] 蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的萘酰胺衍生物具有治疗包括心血管疾病、代谢病、过敏、癌症、及与激素有关的疾病。该专利化合物 I 的化学名为：N-(2-苯胺基)-6-(7-取代喹啉-4-醚氧基)-2-萘酰胺(7位具有取代基 R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4-吗啉基乙氧基, 4-吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2-丁稀酰胺), 结构式如下：

[0003]



(I)

[0004] 大量临床试验表明该类化合物同时具有蛋白激酶抑制活性和组蛋白去乙酰化酶抑制活性, 可以用于治疗与蛋白激酶活性异常或组蛋白去乙酰化酶活性异常相关的疾病, 包括炎症、自身免疫性疾病、癌症、神经系统疾病和神经退化性疾病、心血管疾病、代谢病、过敏、哮喘、以及与激素相关的疾病。

[0005] 国际专利 W02010139180A1 公开了一些蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的萘酰胺衍生物的结构合成方法, 但是并不涉及本专利的化合物结构, 本专利的结构式为全新的结构。

### 发明内容：

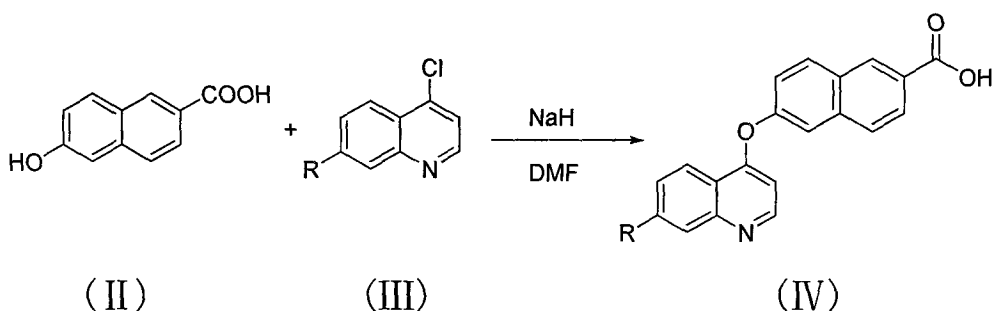
[0006] 本发明提供了一种蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的萘酰胺衍生物的制备方法, 其方法包括以下步骤：

[0007] a) 将式 II 化合物与式 III 化合物 (R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4-吗啉基乙氧基, 4-吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2-丁稀酰胺) 反应：

[0008] 式 II 化合物 1.0 当量溶于 10 毫升 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 中, 冰浴下搅拌, 缓慢滴加含有 2.5 当量 NaH (氢化钠) 的 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 溶液 5 毫升, 冰浴搅拌半小时, 撤去冰浴, 待温度恢复至室温 (25°C), 缓慢滴入含有化合物 III (R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4-吗啉基乙氧基, 4-吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2-丁稀酰胺) 的 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 溶液 5 毫升搅拌半小时, 110°C 下反应 6-10 小时, TLC 检测反应完全后, 将反应液倒入

冰水中,用 5% 的盐酸调节 PH = 6.5 左右,析出黄色固体即为式 IV 化合物;

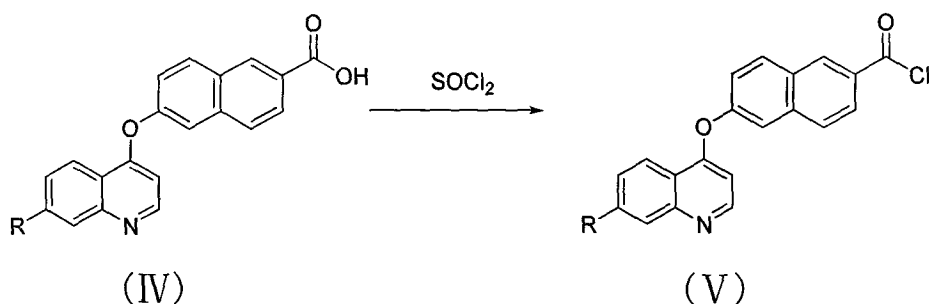
[0009]



[0010] b) 将得到的式 IV 化合物 (R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4- 吗啉基乙氧基, 4- 吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2- 丁稀酰胺) 进行酰化反应:

[0011] 式 IV 化合物 (R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4- 吗啉基乙氧基, 4- 吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2- 丁稀酰胺) 1.0 当量溶于 2-5 当量的 SOCl<sub>2</sub> (氯化亚砷) 中,回流 5-7 个小时,减压蒸馏除去氯化亚砷,得到式 V 化合物 (R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4- 吗啉基乙氧基, 4- 吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2- 丁稀酰胺);

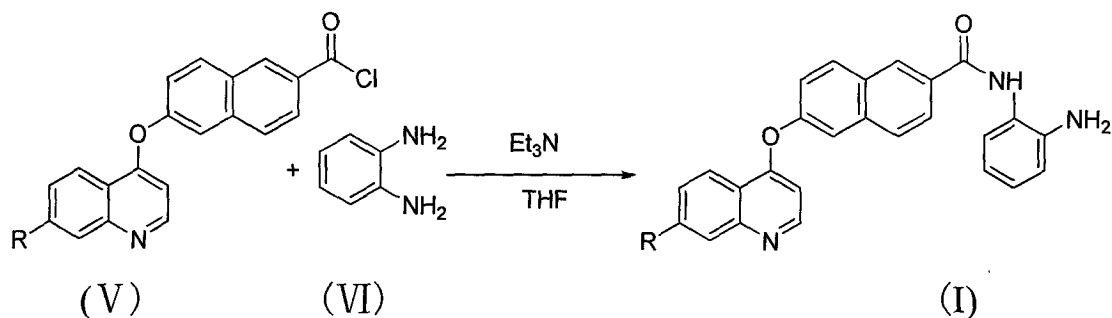
[0012]



[0013] c) 将得到的式 V 化合物 (R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4- 吗啉基乙氧基, 4- 吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2- 丁稀酰胺) 与邻苯二胺进行反应:

[0014] 式 V 化合物 (R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4- 吗啉基乙氧基, 4- 吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2- 丁稀酰胺) 1.0 当量溶于 20 毫升四氢呋喃中,加入 1.0 当量的邻苯二胺,搅拌半小时,冰浴下滴加含有 5 毫升四氢呋喃的三乙胺溶液 2.0 当量,25°C -50°C 反应 6-8 小时,TLC 检测,反应完全后,抽滤除去大部分盐,减压蒸馏,固体物质用 50 毫升乙酸乙酯溶解加入水 80 毫升,萃取两次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏得粗品,用二氯甲烷 / 甲醇重结晶得到式 I 化合物。

[0015]



[0016] 其中所述化合物式 IV (R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4- 吗啉基乙氧基, 4- 吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2- 丁稀酰胺) 是通过以下方法制备的: 式 II 化合物 1.0 当量溶于 10 毫升

DMF(N,N-二甲基甲酰胺)中,冰浴下搅拌,缓慢滴加含有 2.5 当量 NaH(氢化钠)的 DMF(N,N-二甲基甲酰胺)溶液 5 毫升,冰浴搅拌半小时,撤去冰浴,待温度恢复至室温,缓慢滴加含有化合物 III(R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4-吗啉基乙氧基, 4-吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2-丁稀酰胺)的 DMF(N,N-二甲基甲酰胺)溶液 5 毫升搅拌半小时, 110°C 下反应 6-10 小时, TLC 检测反应完全后,将反应液倒入冰水中,用 5% 的盐酸调节 PH = 6.5 左右,析出黄色固体即为化合物 IV;

[0017] 其中所述化合物式 V(R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4-吗啉基乙氧基, 4-吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2-丁稀酰胺)是通过以下方法制备的:式 IV 化合物 1.0 当量溶于 2-5 当量的 SOCl<sub>2</sub>(氯化亚砷)中,回流 5-7 个小时,减压蒸馏除去氯化亚砷,得到式 V 化合物;

[0018] 其中所述化合物式 I(R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4-吗啉基乙氧基, 4-吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2-丁稀酰胺)是通过以下方法制备的:式 V 化合物(R = F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>, 4-吗啉基乙氧基, 4-吗啉基甲基苯基, 丙烯酰胺基, 2-丁稀酰胺)1.0 当量溶于 20 毫升四氢呋喃中,加入 1.0 当量的邻苯二胺,搅拌半小时,冰浴下滴加含有 5 毫升四氢呋喃的三乙胺溶液 2.0 当量, 25°C -50°C 反应 6-8 小时, TLC 检测,反应完全后,抽滤除去大部分盐,减压蒸馏,固体物质用 50 毫升乙酸乙酯溶解加入水 80 毫升,乙酸乙酯每次 50ml 萃取两次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏得粗品,用二氯甲烷 / 甲醇重结晶物质 I;

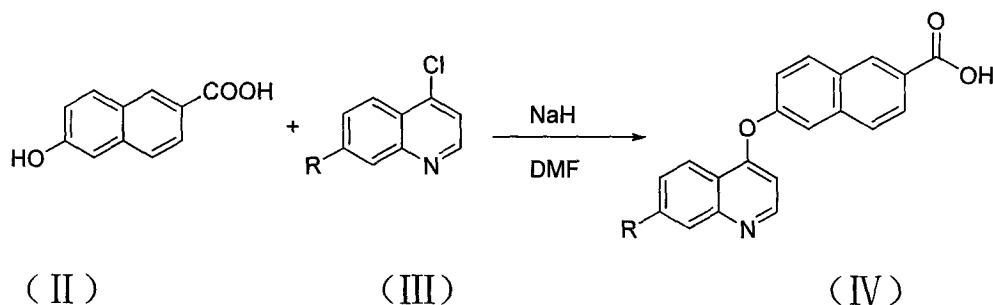
[0019] 本发明的制备方法简单,原料易得,价格便宜。本发明方法操作简便,反应效率高,易于进行工业化生产。

### 具体实施方式:

[0020] 实施例 1:萘酰胺衍生物——式 I 化合物的制备(其中 R = Cl)

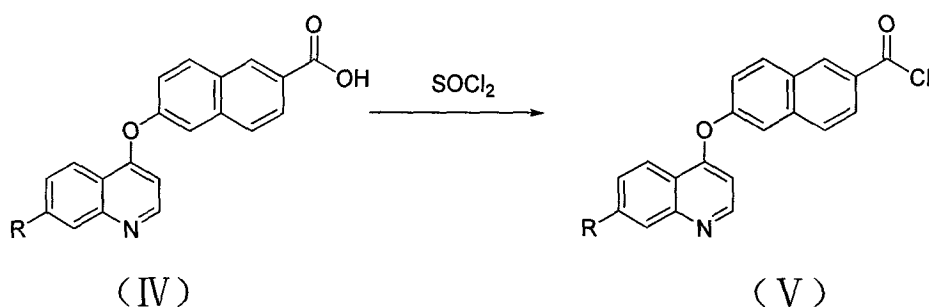
[0021] 式 II 化合物 1.0 当量溶于 10 毫升 DMF(N,N-二甲基甲酰胺)中,冰浴下搅拌,缓慢滴加含有 2.5 当量 NaH(氢化钠)的 DMF(N,N-二甲基甲酰胺)溶液 5 毫升,冰浴搅拌半小时,撤去冰浴,待温度恢复至室温(25°C),缓慢滴入含有化合物 III(R = Cl)的 DMF(N,N-二甲基甲酰胺)溶液 5 毫升搅拌半小时, 110°C 下反应 6-10 小时, TLC 检测反应完全后,将反应液倒入冰水中,用 5% 的盐酸调节 pH = 6.5 左右,析出黄色固体即为式 IV 化合物;

[0022]



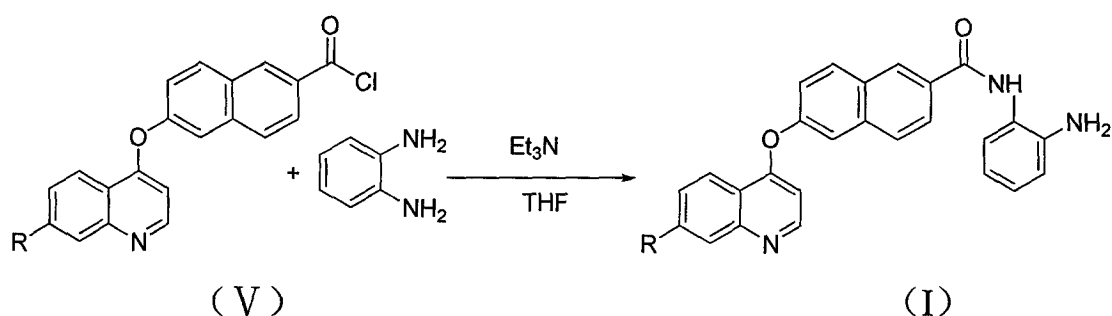
[0023] 式 IV 化合物(R = Cl)1.0 当量溶于 2-5 当量的 SOCl<sub>2</sub>(氯化亚砷)中,回流 5-7 个小时,减压蒸馏除去氯化亚砷,得到式 V 化合物(R = Cl);

[0024]



[0025] 式 V 化合物 (R = Cl) 1.0 当量溶于 20 毫升四氢呋喃中, 加入 1.0 当量的邻苯二胺, 搅拌半小时, 冰浴下滴加含有 5 毫升四氢呋喃的三乙胺溶液 2.0 当量, 25°C -50°C 反应 6-8 小时, TLC 检测, 反应完全后, 抽滤除去大部分盐, 减压蒸馏, 固体物质用 50 毫升乙酸乙酯溶解加入水 80 毫升, 乙酸乙酯每次 50ml 萃取两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏得粗品, 用二氯甲烷 / 甲醇重结晶得到式 I 化合物。

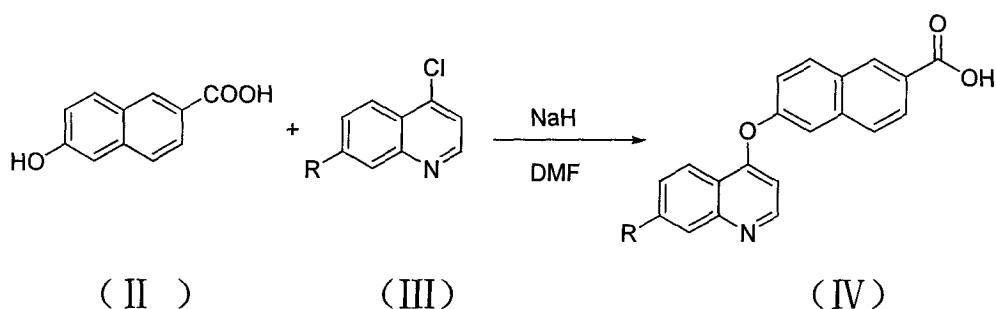
[0026]



[0027] 实施例 2: 萘酰胺衍生物——式 I 化合物的制备 (其中 R = OCH<sub>3</sub>)

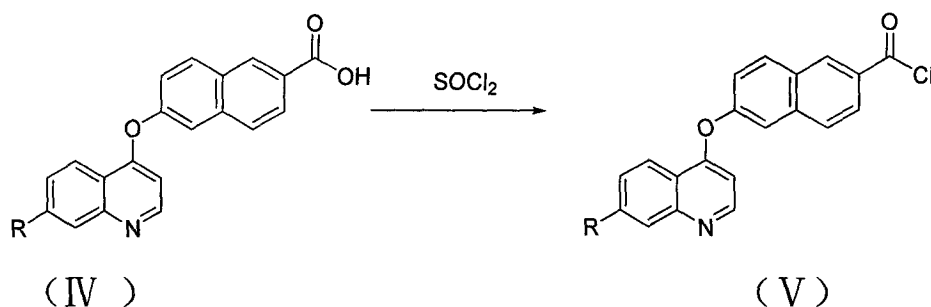
[0028] 式 II 化合物 1.0 当量溶于 10 毫升 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 中, 冰浴下搅拌, 缓慢滴加含有 2.5 当量 NaH (氢化钠) 的 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 溶液 5 毫升, 冰浴搅拌半小时, 撤去冰浴, 待温度恢复至室温 (25°C), 缓慢滴入含有化合物 III (R = OCH<sub>3</sub>) 的 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 溶液 5 毫升搅拌半小时, 110°C 下反应 6-10 小时, TLC 检测反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用 5% 的盐酸调节 pH = 6.5 左右, 析出黄色固体即为式 IV 化合物;

[0029]



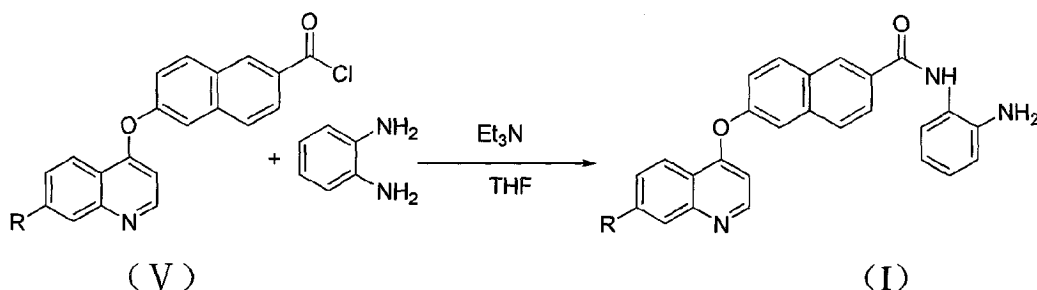
[0030] 式 IV 化合物 (R = OCH<sub>3</sub>) 1.0 当量溶于 2-5 当量的 SOCl<sub>2</sub> (氯化亚砷) 中, 回流 5-7 个小时, 减压蒸馏除去氯化亚砷, 得到式 V 化合物 (R = OCH<sub>3</sub>);

[0031]



[0032] 式 V 化合物 ( $R = OCH_3$ ) 1.0 当量溶于 20 毫升四氢呋喃中, 加入 1.0 当量的邻苯二胺, 搅拌半小时, 冰浴下滴加含有 5 毫升四氢呋喃的三乙胺溶液 2.0 当量,  $25^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$  反应 6-8 小时, TLC 检测, 反应完全后, 抽滤除去大部分盐, 减压蒸馏, 固体物质用 50 毫升乙酸乙酯溶解加入水 80 毫升, 乙酸乙酯每次 50ml 萃取两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏得粗品, 用二氯甲烷 / 甲醇重结晶得到式 I 化合物。

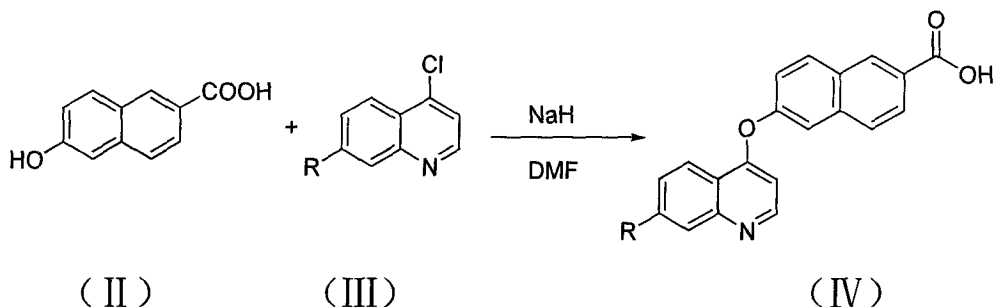
[0033]



[0034] 实施例 3: 萘酰胺衍生物——式 I 化合物的制备 (其中  $R = \text{Br}$ )

[0035] 式 II 化合物 1.0 当量溶于 10 毫升 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 中, 冰浴下搅拌, 缓慢滴加含有 2.5 当量 NaH (氢化钠) 的 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 溶液 5 毫升, 冰浴搅拌半小时, 撤去冰浴, 待温度恢复至室温 ( $25^{\circ}\text{C}$ ), 缓慢滴入含有化合物 III ( $R = \text{Br}$ ) 的 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 溶液 5 毫升搅拌半小时,  $110^{\circ}\text{C}$  下反应 6-10 小时, TLC 检测反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用 5% 的盐酸调节  $\text{pH} = 6.5$  左右, 析出黄色固体即为式 IV 化合物;

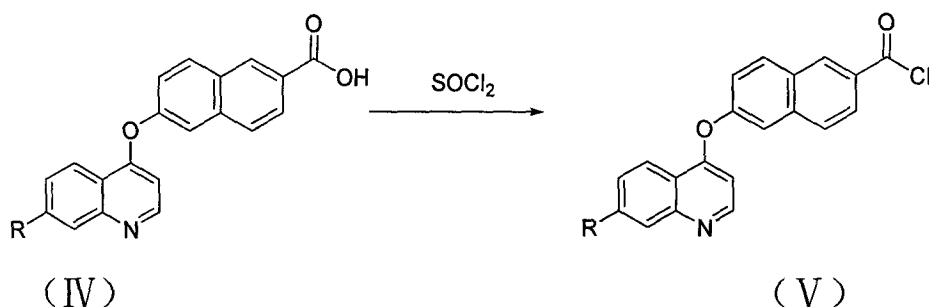
[0036]



[0037] 式 IV 化合物 ( $R = \text{Br}$ ) 1.0 当量溶于 2-5 当量的  $\text{SOCl}_2$  (氯化亚砷) 中, 回流 5-7 个小时, 减压蒸馏除去氯化亚砷, 得到式 V 化合物 ( $R = \text{Br}$ );

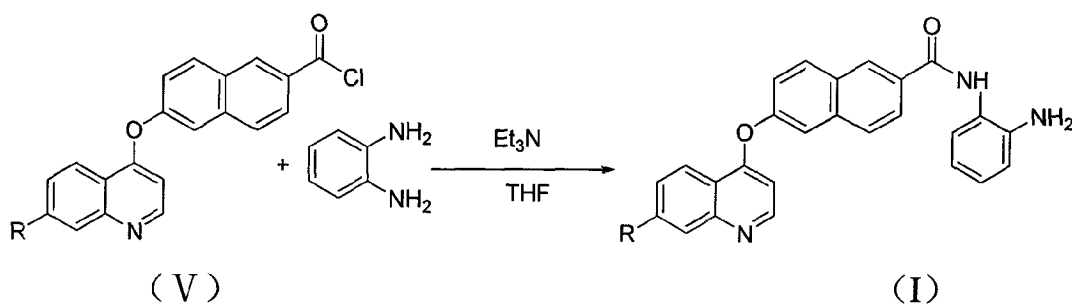
[0038]





[0039] 式 V 化合物 (R = Br) 1.0 当量溶于 20 毫升四氢呋喃中, 加入 1.0 当量的邻苯二胺, 搅拌半小时, 冰浴下滴加含有 5 毫升四氢呋喃的三乙胺溶液 2.0 当量, 25°C -50°C 反应 6-8 小时, TLC 检测, 反应完全后, 抽滤除去大部分盐, 减压蒸馏, 固体物质用 50 毫升乙酸乙酯溶解加入水 80 毫升, 乙酸乙酯每次 50ml 萃取两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏得粗品, 用二氯甲烷 / 甲醇重结晶得到式 I 化合物。

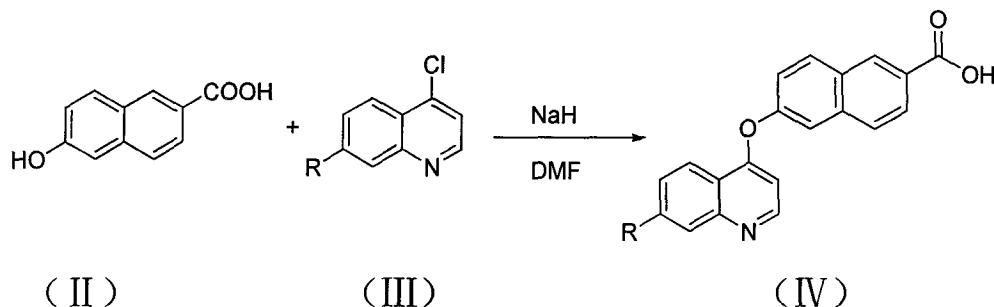
[0040]



[0041] 实施例 3: 萘酰胺衍生物——式 I 化合物的制备 (其中 R = 丙烯酰胺基)

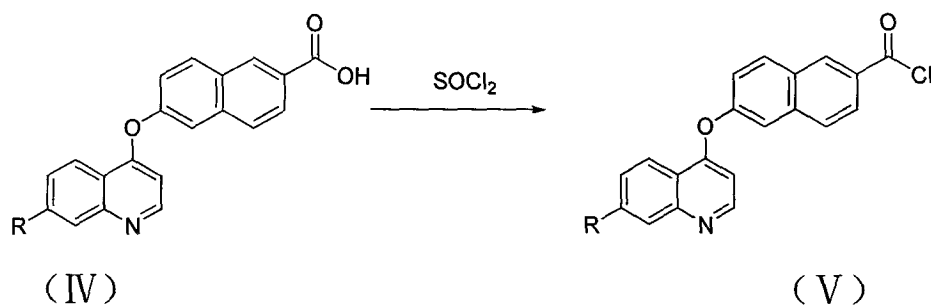
[0042] 式 II 化合物 1.0 当量溶于 10 毫升 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 中, 冰浴下搅拌, 缓慢滴加含有 2.5 当量 NaH (氢化钠) 的 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 溶液 5 毫升, 冰浴搅拌半小时, 撤去冰浴, 待温度恢复至室温 (25°C), 缓慢滴入含有化合物 III (R = 丙烯酰胺基) 的 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 溶液 5 毫升搅拌半小时, 110°C 下反应 6-10 小时, TLC 检测反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用 5% 的盐酸调节 pH = 6.5 左右, 析出黄色固体即为式 IV 化合物;

[0043]



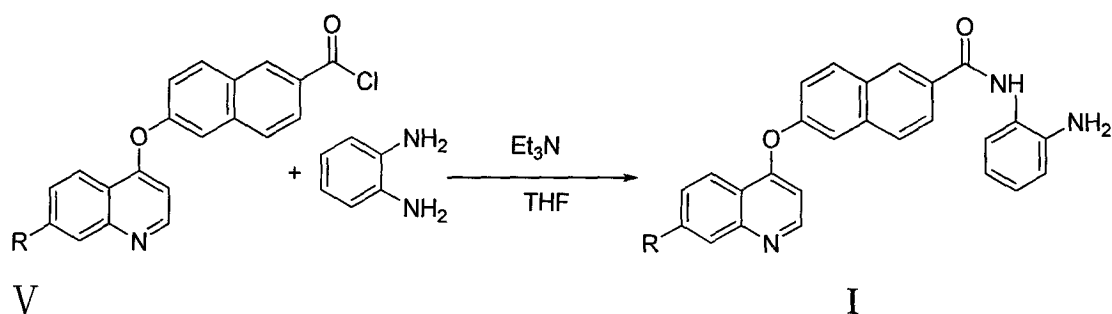
[0044] 式 IV 化合物 (R = 丙烯酰胺基) 1.0 当量溶于 2-5 当量的 SOCl<sub>2</sub> (氯化亚砷) 中, 回流 5-7 个小时, 减压蒸馏除去氯化亚砷, 得到式 V 化合物 (R = 丙烯酰胺基);

[0045]



[0046] 式 V 化合物 (R = 丙烯酰胺基) 1.0 当量溶于 20 毫升四氢呋喃中, 加入 1.0 当量的邻苯二胺, 搅拌半小时, 冰浴下滴加含有 5 毫升四氢呋喃的三乙胺溶液 2.0 当量, 25℃ -50℃ 反应 6-8 小时, TLC 检测, 反应完全后, 抽滤除去大部分盐, 减压蒸馏, 固体物质用 50 毫升乙酸乙酯溶解加入水 80 毫升, 乙酸乙酯每次 50ml 萃取两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏得粗品, 用二氯甲烷 / 甲醇重结晶得到式 I 化合物。

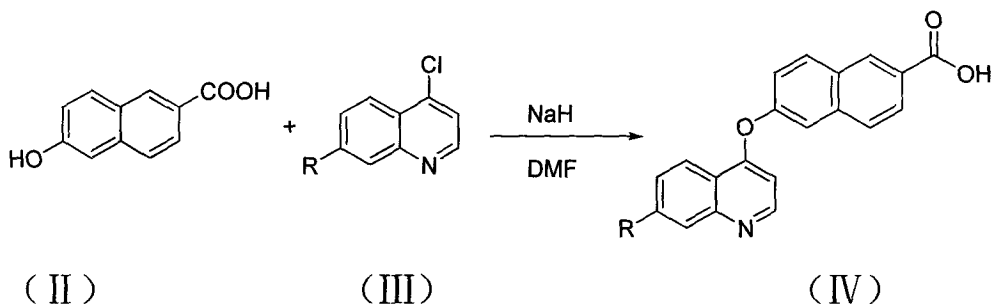
[0047]



[0048] 实施例 4: 萘酰胺衍生物——式 I 化合物的制备 (其中 R = 4- 吗啉基乙氧基)

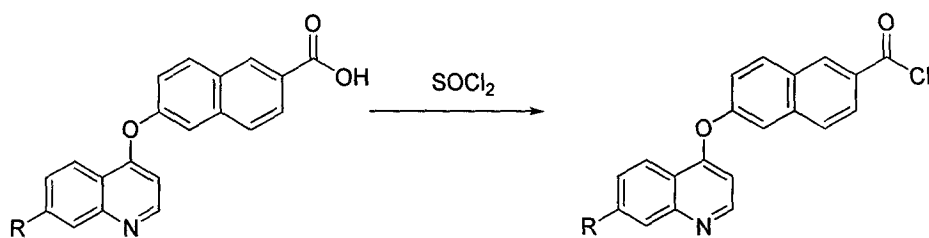
[0049] 式 II 化合物 1.0 当量溶于 10 毫升 DMF (N, N- 二甲基甲酰胺) 中, 冰浴下搅拌, 缓慢滴加含有 2.5 当量 NaH (氢化钠) 的 DMF (N, N- 二甲基甲酰胺) 溶液 5 毫升, 冰浴搅拌半小时, 撤去冰浴, 待温度恢复至室温 (25℃), 缓慢滴入含有化合物 III (R = 4- 吗啉基乙氧基) 的 DMF (N, N- 二甲基甲酰胺) 溶液 5 毫升搅拌半小时, 110℃ 下反应 6-10 小时, TLC 检测反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用 5% 的盐酸调节 pH = 6.5 左右, 析出黄色固体即为式 IV 化合物;

[0050]



[0051] 式 IV 化合物 (R = 4- 吗啉基乙氧基) 1.0 当量溶于 2-5 当量的 SOCl<sub>2</sub> (氯化亚砷) 中, 回流 5-7 个小时, 减压蒸馏除去氯化亚砷, 得到式 V (R = 4- 吗啉基乙氧基);

[0052]

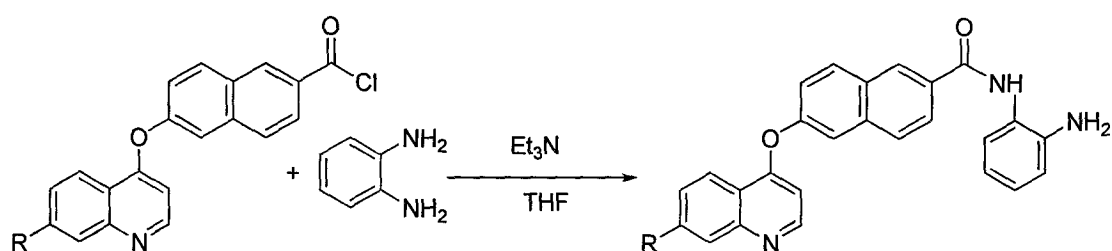


(IV)

(V)

[0053] 式 V 化合物 (R = 4-吗啉基乙氧基) 1.0 当量溶于 20 毫升四氢呋喃中, 加入 1.0 当量的邻苯二胺, 搅拌半小时, 冰浴下滴加含有 5 毫升四氢呋喃的三乙胺溶液 2.0 当量,  $25^\circ\text{C}$  -  $50^\circ\text{C}$  反应 6-8 小时, TLC 检测, 反应完全后, 抽滤除去大部分盐, 减压蒸馏, 固体物质用 50 毫升乙酸乙酯溶解加入水 80 毫升, 乙酸乙酯每次 50ml 萃取两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏得粗品, 用二氯甲烷 / 甲醇重结晶得到式 I 化合物。

[0054]



(V)

(I)

[0055] 【注】1、本文中“加热回流”系指将反应液温度升至溶剂的沸点。

[0056] 2、本文中“冰浴”系指将温度降至  $0^\circ\text{C}$  左右。