



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102241637 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 16

(21) 申请号 201110178189. X

A61P 35/00(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 06. 29

(71) 申请人 泰山医学院

地址 271000 山东省泰安市长城路中段泰山
医学院

(72) 发明人 赵雪梅 夏成才

(51) Int. Cl.

C07D 241/42(2006. 01)

C07D 403/12(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

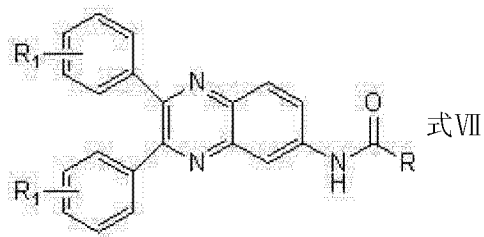
权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

2, 3- 二苯基 -6- 酰胺基喹啉化合物及制备方法

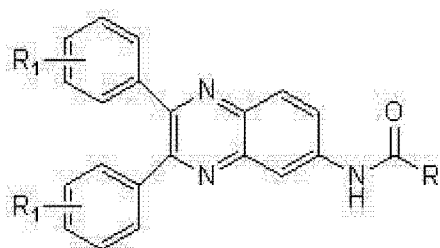
(57) 摘要

本发明公开一类 2, 3- 二苯基 -6- 酰胺基喹啉化合物及制备与应用。本发明的 2, 3- 二苯基 -6- 酰胺基取代喹啉为式 VII (式中 R 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、环己基等直链、环状、支链烷烃和苯基、吡咯、吡啶等芳香环或芳杂环 ;R₁为 H、NO₂、CH₃、OCH₃等)。它的制备方法包括以下步骤 :1) 使苯甲醛发生安息香缩合反应生成安息香 ;2) 生成的安息香再经氧化生成 1, 2- 二苯基乙二酮 ;3) 1, 2- 二苯基乙二酮再和 4- 硝基邻苯二胺发生环化反应生成 2, 3- 二苯基 -6- 硝基喹啉 ;4) 2, 3- 二苯基 -6- 硝基喹啉经还原生成 2, 3- 二苯基 -6- 氨基喹啉 ;5) 2, 3- 二苯基 -6- 氨基喹啉和各种酰氯反应生成 2, 3- 二苯基 -6- 酰胺基喹啉化合物。



CN 102241637 A

1. 一种 2,3-二苯基-6-酰胺基喹喔啉化合物其特征在于,该化合物的化学式为:



式VII

其中 R 为直链、环状、支链烷烃和苯基、吡咯、吡啶芳香环、芳杂环;R₁ 为 H、NO₂、CH₃、OCH₃。

2. 根据权利要求 1 所述的一种 2,3-二苯基-6-酰胺基喹喔啉化合物,其特征在于,制备方法包括以下步骤:

- 1) 使苯甲醛发生安息香缩合反应生成安息香;
- 2) 生成的安息香再经氧化生成 1,2-二苯基乙二酮;
- 3) 1,2-二苯基乙二酮再和 4-硝基邻苯二胺发生环化反应生成 2,3-二苯基-6-硝基喹喔啉;
- 4) 2,3-二苯基-6-硝基喹喔啉经还原生成 2,3-二苯基-6-氨基喹喔啉;5) 2,3-二苯基-6-氨基喹喔啉和各种酰氯反应生成 2,3-二苯基-6-酰胺基喹喔啉化合物。

3. 根据权利要求 2 所述的一种 2,3-二苯基-6-酰胺基喹喔啉化合物,其特征在于,安息香缩合反应是在 VB₁ 的催化下 pH 值范围在 6-12,尤其是在 8-9。

4. 根据权利要求 2 所述的一种 2,3-二苯基-6-酰胺基喹喔啉化合物,其特征在于,安息香缩合反应温度在 -10℃至 30℃,尤其在 -2℃至 5℃最佳。

5. 根据权利要求 2 所述的一种 2,3-二苯基-6-酰胺基喹喔啉化合物,其特征在于,2,3-二苯基-6-硝基喹喔啉还原采用多硫化钠。

6. 根据权利要求 2 所述的一种 2,3-二苯基-6-酰胺基喹喔啉化合物,其特征在于,1,2-二苯基乙二酮再和 4-硝基邻苯二胺发生环化反应投料比 1:1.1 至 1:2.5,溶剂为甲苯、乙酸、四氢呋喃,尤其乙酸为最佳。

2, 3- 二苯基 -6- 酰胺基喹啉化合物及制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种 2, 3- 二苯基 -6- 酰胺基喹啉化合物及制备方法与应用。

背景技术

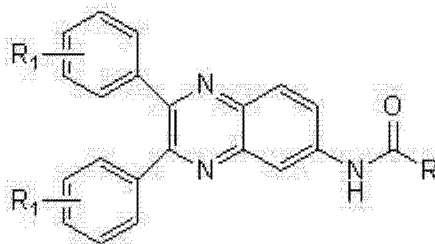
[0002] 喹啉化合物具有优良的生物活性, 广泛应用于医药等相关产业中。有文献报道细胞的异常无序增殖是肿瘤的一个重要标志, 这主要是由于肿瘤细胞内周期调控机制、周期调控点的信号转导通路与正常细胞相比有很大变异。细胞内的周期检查点包括 G1/S 检查点和 G2/M 检查点, 它们的活化分别可将细胞阻滞于 G1/S 期或 G2/M 期, 阻滞细胞的继续增殖 (Nath N, Wang S, Betts V, Knudsen E, Chellappan S. *Oncogene*, 2003, 22 (38): 5986-5994. Hung DT, Jamison TF, Schreiber SL. *Chem Biol*, 1996, 3 (8): 623-639.)。

[0003] 2005 年有专利申请 (余龙, 赵雪梅, 陈帅, 蒋华良, 唐丽莎 ZL 200510028379. 8) 报道 N, N- 二甲胺酰基 -2, 3- 二呋喃基 -6- 氨基喹啉具有抑制肝癌细胞增殖功能。

发明内容

[0004] 本发明目的是提供一种新的 2, 3- 二苯基 -6- 酰胺基喹啉化合物及制备方法。

[0005] 本发明所提供的 2, 3- 二苯基 -6- 酰胺基喹啉化合物为式 VII



式 VII

式中 R 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、环己基等直链、环状、支链烷烃和苯基、吡咯、吡啶等芳香环或芳杂环; R₁ 为 H、NO₂、CH₃、OCH₃ 等。

[0006] 本发明提供的 2, 3- 二苯基 -6- 酰胺基喹啉化合物及制备方法包括以下步骤:

- 1) 使苯甲醛发生安息香缩合反应生成安息香;
- 2) 生成的安息香再经氧化生成 1, 2- 二苯基乙二酮;
- 3) 1, 2- 二苯基乙二酮再和 4- 硝基邻苯二胺发生环化反应生成 2, 3- 二苯基 -6- 硝基喹啉;
- 4) 2, 3- 二苯基 -6- 硝基喹啉经还原生成 2, 3- 二苯基 -6- 氨基喹啉;
- 5) 2, 3- 二苯基 -6- 氨基喹啉和各种酰氯反应生成 2, 3- 二苯基 -6- 酰胺基喹啉化合物。

[0007] 上述步骤中安息香缩合反应是在 VB₁ 的催化下 pH 值范围在 6-12, 尤其是在 8-9; 安息香缩合反应温度在 -10°C 至 30°C, 尤其在 -2°C 至 5°C 最佳; 2, 3- 二苯基 -6- 硝基喹啉还原采用多硫化钠; 1, 2- 二苯基乙二酮再和 4- 硝基邻苯二胺发生环化反应投料比 1:1.1 至 1:2.5, 溶剂为甲苯、乙酸、四氢呋喃等, 尤其乙酸为最佳。

[0008] 本发明 2,3-二苯基-6-酰胺基喹啉类化合物具有较好的抗肿瘤活性。

具体实施方式

[0009] 下面结合实施例对本发明作进一步说明,但本发明的保护范围并不限于此。

[0010] 实施例 1:制备 2,3-二苯基-6-氨基喹啉

(一) 1,2-二苯基乙二酮的合成

将装有电动搅拌、温度计和 250ml 四口烧瓶浸入冰盐浴中,使温度降至 0-10℃,加入无离子水 20mL、95%乙醇 40mL、VB₁8g,加入苯甲醛 21.2g,10%的氢氧化钠调取 pH 值 8-9,搅拌,12 小时后出现大量淡黄色固体,过滤,干燥后得到安息香 18.5g,收率为 87.2%。

[0011] 5g 硫酸铜,30mL 水,25mL 冰乙酸,10.6g 安息香,加热回流 1.5h,降温,过滤,洗涤,干燥得到 1,2-二苯基乙二酮 8.5g。收率为 81.7%。

[0012] (二) 制备 2,3-二苯基-6-氨基喹啉

1,2-二苯基乙二酮 10.4g,50mL 冰乙酸,4-硝基邻苯二胺 23g,加热回流 8 小时,降温得到 2,3-二苯基-6-硝基喹啉 25.6g,收率 78.5%。

[0013] 2,3-二苯基-6-硝基喹啉 32.7g,95%乙醇 200mL,九水硫化钠 240g,回流反应 4 小时,冷却得到 2,3-二苯基-6-氨基喹啉 22.4g,收率 75.4%。

[0014] (三) 制备 2,3-二苯基-6-乙酰胺基喹啉

2,3-二苯基-6-氨基喹啉 29.7g,醋酸酐 21.2g,二氯甲烷 60mL,吡啶 0.2g,室温反应 4 小时,倒入冰水中,有机相经 5%碳酸氢钠洗涤,水洗,干燥,蒸除溶剂得到 2,3-二苯基-6-乙酰胺基喹啉 25g,收率 74%。

[0015] 实施例 2 VII b-1 制备

在与实施例 1 相似条件下,合成制备 VII b-1

实施例 3 VII a-1 对肿瘤细胞的抑制作用

人肝癌 SK-hep1、QGY 细胞株以含 10%胎牛血清的 DMEM 培养液中,在 37℃,5%CO₂ 条件下培养。取处于对数生长期的各组细胞,胰酶消化,接种于 96 孔板,每组设 3 个复孔,每孔 3.5×10³ 个细胞,24h 后分别加入 6 个浓度梯度的系列衍生物和 5-Fu、Taxol、VCR (阳性对照),并设空白对照。继续培养 48h,MTT 染色,在酶标仪 450 nm 波长下测定 OD 值,计算细胞增殖的抑制率:抑制率(%)=(OD 值对照孔-OD 值给药孔)/OD 值对照孔×100%;根据各浓度抑制率,采用 LOGIT 法计算半数抑制浓度 IC₅₀。结果如表 1 所示,表明化合物 VII b 对 SK-hep1 和 QGY 抑制较好。

[0016] 表 1 化合物 VII a-1 对 SK-hep1 和 QGY 增殖的抑制作用

R ₁	R	IC ₅₀ (μM)	
		SK-hep1	QGY
H	-CH ₂ -Ph	387.598±0.057	208.269±0.121
H	-C(Me) ₃	21.588±0.068	25.969±0.098
H	-(<i>p</i> -nitrophenyl)	719.722±0.047	37.638±0.117
H	-CH ₂ Cl	11.345±0.032	17.936±0.085
H	H	12.250±0.018	12.271±0.133
H	-(<i>p</i> -chlorophenyl)	7.488±0.038	12.315±0.263
H	-(<i>o</i> -chlorophenyl)	321.350±0.099	5416.899±0.086
H	-(<i>m</i> -chlorophenyl)	9.893±0.080	11.257±0.107
H	-Ph	40.325±0.122	27.502±0.058
H	-C ₂ H ₅	40.764±0.057	588.583±0.055
H	-CH ₃	7.529±0.093	198.746±0.029
H	-C ₂ H ₅	3.511±0.058	21.347±0.069
	VCR	1.971±0.027	18.054±0.049