



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110105279 A

(43)申请公布日 2019.08.09

(21)申请号 201910300532.X

A61P 35/00(2006.01)

(22)申请日 2019.04.15

(71)申请人 中山大学

地址 510275 广东省广州市海珠区新港西路135号

(72)发明人 王元相 张小雷 黄秋瑶 钟燕 胡文浩

(74)专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限公司 44102

代理人 单香杰

(51)Int.Cl.

C07D 215/52(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

C07D 409/12(2006.01)

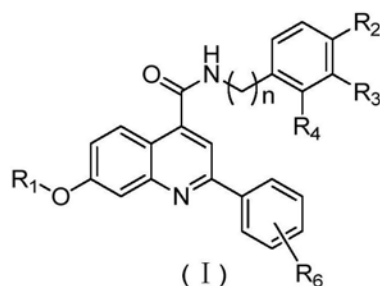
权利要求书3页 说明书20页 附图2页

(54)发明名称

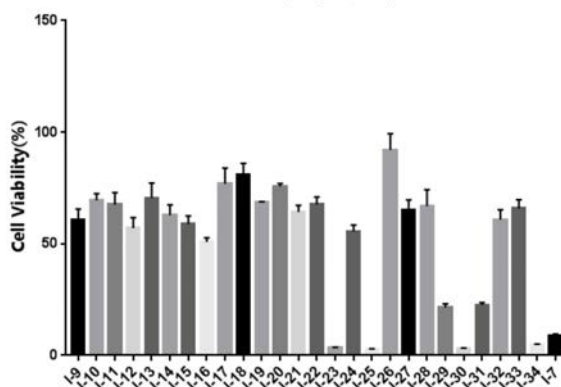
一种喹啉类STAT3特异性抑制剂及其制备方法和应用

(57)摘要

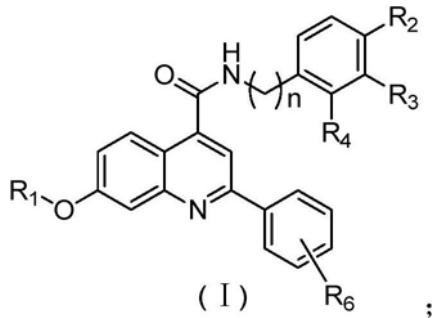
本发明公开了一种喹啉类STAT3特异性抑制剂及其制备方法和应用。所述抑制剂的结构如式(I)所述。本发明提供了一类喹啉类STAT3特异性抑制剂,所述化合物对于STAT3靶点具有显著的特异性抑制作用,且化合物与STAT3靶点结合力高,对STAT3靶点的抑制作用强,选择性好。



A549(10μM, 72h)



1. 一种喹啉类STAT3特异性抑制剂,其特征在于,所述抑制剂的结构如式(I)所述:



其中n为0、1或2;

R₁为氢、C₁₋₄烷基或-CH₂COOR₅,其中R₅为氢或C₁₋₄烷基;

R₂、R₃、R₄各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、羟基、取代或非取代C₁₋₆烷基、取代或非取代C₁₋₆烷氧基、取代或非取代C₁₋₆环烷基、取代或非取代C₁₋₆环烷氧基、取代或非取代苯基、取代或非取代苯氧基、取代或非取代苄基、取代或非取代苄氧基、取代或非取代苯胺基、2-苯并咪唑、2-噻吩、5-吡啶、3-吡啶或2-咪唑;所述取代是指至少1个位点被以下取代基取代:卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、苯基、苯氧基或甲硫基;

或,R₂和R₃可以成五元或六元环烷基或杂环烷基;

R₆为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、取代或非取代C₁₋₄烷基、取代或非取代C₁₋₄烷氧基。

2. 根据权利要求1所述喹啉类STAT3特异性抑制剂,其特征在于,所述R₃为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、取代或非取代C₁₋₄烷基、取代或非取代C₁₋₄烷氧基;所述R₄为氢、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基。

3. 根据权利要求2所述喹啉类STAT3特异性抑制剂,其特征在于,R₁为氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或-CH₂COOR₅,其中R₅为氢、甲基或乙基;

R₂为氢、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、异丙基、丁基、己基、环丙烷、环戊烷环己基、取代或非取代C₁₋₄烷氧基、取代或非取代苯基、取代或非取代苯氧基、取代或非取代苄基、取代或非取代苄氧基、取代或非取代苯胺基、2-苯并咪唑、2-噻吩、5-吡啶、3-吡啶或2-咪唑;所述取代是指至少1个位点被以下取代基取代:卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基或甲硫基;

R₃为氢、卤素、C₁₋₂烷基或C₁₋₂烷氧基;

R₄为氢、C₁₋₂烷基或C₁₋₂烷氧基;

R₆为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、甲基、乙基、氟甲基、甲氧基或乙氧基。

4. 根据权利要求3所述喹啉类STAT3特异性抑制剂,其特征在于,所述其中n为0或1;

R₁为氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CH₂COOH、-CH₂COOCH₃或-CH₂COOCH₂CH₃;

R₂为氢、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、己基、环丙烷、环戊烷环己基、甲氧基、乙氧基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、4-氟苯基、4-异丙基苯基、4-甲硫基苯基、2-苯并咪唑、2-噻吩、5-吡啶、3-吡啶或2-咪唑;

R₃为氢、卤素、C₁₋₂烷基或C₁₋₂烷氧基;

R₂和R₃还可以成环,为1,3-二氧环戊环;

R₄为氢、甲基或甲氧基;

8. 根据权利要求6或7所述喹啉类STAT3特异性抑制剂的制备方法,其特征在于,式(1)和式(2)反应过程中,所述缩合剂为1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑(HOAt);

式(1)和式(3)反应过程中,所述缩合剂为HOA和DIPEA;所述钯催化剂为四(三苯基膦)钯。

9. 权利要求1~4任一所述喹啉类STAT3特异性抑制剂在制备成抗癌细胞药物中的应用。

10. 根据权利要求9所述喹啉类STAT3特异性抑制剂的应用,其特征在于,所述抗癌细胞药物为抗乳腺癌、抗非小细胞肺癌、抗胃腺癌或抗胃癌药物。

一种喹啉类STAT3特异性抑制剂及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学和药物治疗学领域,更具体地,涉及一种喹啉类STAT3特异性抑制剂及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 信号传导与转录激活因子(Signal Transducer and Activator of Transcription, STAT)家族作为信号传导和转录活化双重功能蛋白,其中STAT3蛋白在肺癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞中都发现其持续性活化。经研究证明,STAT3蛋白可以通过调控细胞周期调节因子的表达对肿瘤细胞的生长、恶性转化起重要作用,并且,STAT3还可以抑制肿瘤细胞产生的促炎症反应细胞因子,从而促进肿瘤的发生、侵袭和转移。基于以上作用,以STAT3作为靶点,抑制STAT3活性治疗癌症的药物将具有很大的应用前景。

[0003] 多数STAT3抑制剂都是基于STAT信号通路的机制研发,主要有两类:一类是间接抑制剂,通过阻断STAT3信号通路的上游分子抑制STAT3活性,比如JAK抑制剂,主要针对于激酶催化中心,易脱靶,不良反应大;一类是直接抑制剂,可以抑制STAT3单体的磷酸化、进而抑制STAT3二聚的形成以及抑制STAT3与DNA结合。这类抑制剂主要作用于STAT3形成时涉及的SH2结构域,有肽类、拟肽类和小分子两类抑制剂,肽类和拟肽类化合物具有高生物活性和特异性,但易在体内代谢失活,生物利用度低;而小分子类抑制剂,作为当前抗肿瘤药物研究前沿的热点,结合力较低,生物活性也较低。综上所述,目前已研发的多个STAT3抑制剂都存在结合力弱、选择性低、以及成药性差等不同程度、不同方面的缺陷,这可能会限制其临床应用和后期开发。而STAT3作为一个具有前景的肿瘤治疗靶点,本领域迫切需要开发具有结合力强、选择性高以及成药性好的STAT3抑制剂。

发明内容

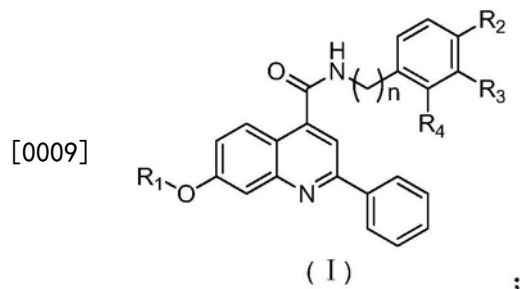
[0004] 本发明的目的在于提供一种喹啉类STAT3特异性抑制剂。本发明所述化合物具有成药性好的母核,和STAT3靶细胞结合力好,抑制作用强,能够很好的抑制乳腺癌、非小细胞肺癌、胃腺癌和胃癌细胞,可制备成为抗癌药物进行应用。

[0005] 本发明的另一目的在于提供所述喹啉类STAT3特异性抑制剂的制备方法。

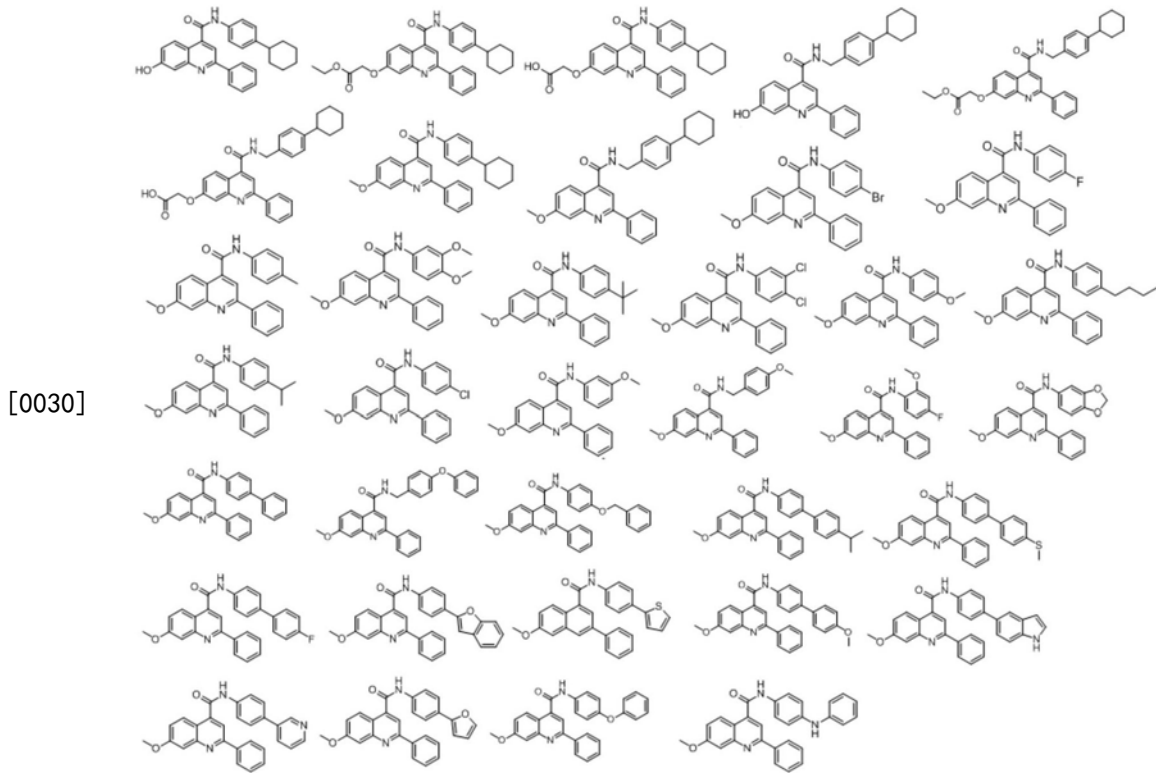
[0006] 本发明的再一目的在于提供所述喹啉类STAT3特异性抑制剂的应用。

[0007] 本发明的上述目的是通过以下方案予以实现的:

[0008] 一种喹啉类STAT3特异性抑制剂,所述抑制剂的结构如式(I)所述:

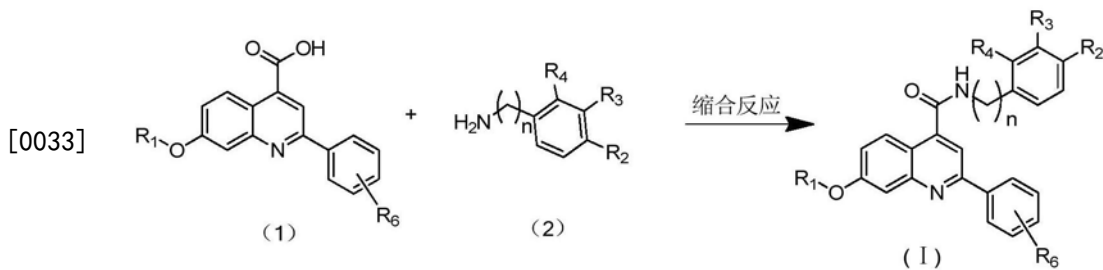


- [0010] 其中n为0、1或2；
- [0011] R_1 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-CH_2COOR_5$ ，其中 R_5 为氢或 C_{1-4} 烷基；
- [0012] R_2 、 R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、羟基、取代或非取代 C_{1-6} 烷基、取代或非取代 C_{1-6} 烷氧基、取代或非取代 C_{1-6} 环烷基、取代或非取代 C_{1-6} 环烷氧基、取代或非取代苯基、取代或非取代苯氧基、取代或非取代苄基、取代或非取代苄氧基、取代或非取代苯胺基、2-苯并咪唑、2-噻吩、5-吡啶、3-吡啶或2-咪唑；所述取代是指至少1个位点被以下取代基取代：卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、苯基、苯氧基或甲硫基；
- [0013] 或， R_2 和 R_3 可以成五元或六元环烷基或杂环烷基；
- [0014] R_6 为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、取代或非取代 C_{1-4} 烷基、取代或非取代 C_{1-4} 烷氧基。
- [0015] 优选地，所述 R_3 为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、取代或非取代 C_{1-4} 烷基、取代或非取代 C_{1-4} 烷氧基；所述 R_4 为氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。
- [0016] 更优选地， R_1 为氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或 $-CH_2COOR_5$ ，其中 R_5 为氢、甲基或乙基；
- [0017] R_2 为氢、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、异丙基、丁基、己基、环丙烷、环戊烷环己基、取代或非取代 C_{1-4} 烷氧基、取代或非取代苯基、取代或非取代苯氧基、取代或非取代苄基、取代或非取代苄氧基、取代或非取代苯胺基、2-苯并咪唑、2-噻吩、5-吡啶、3-吡啶或2-咪唑；所述取代是指至少1个位点被以下取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基或甲硫基；
- [0018] R_3 为氢、卤素、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基；
- [0019] R_2 和 R_3 还可以成环，为五元或六元环烷基或杂环烷基；
- [0020] R_4 为氢、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基；
- [0021] R_6 为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、甲基、乙基、氟甲基、甲氧基或乙氧基。
- [0022] 优选地，所述其中n为0或1；
- [0023] R_1 为氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2COOCH_3$ 或 $-CH_2COOCH_2CH_3$ ；
- [0024] R_2 为氢、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、己基、环丙烷、环戊烷环己基、甲氧基、乙氧基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、4-氟苯基、4-异丙基苯基、4-甲硫基苯基、2-苯并咪唑、2-噻吩、5-吡啶、3-吡啶或2-咪唑；
- [0025] R_3 为氢、卤素、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基；
- [0026] R_2 和 R_3 还可以成环，为1,3-二氧环戊环；
- [0027] R_4 为氢、甲基或甲氧基；
- [0028] R_6 为氢、卤素、羟基、甲基、乙基、氟甲基、甲氧基或乙氧基。
- [0029] 优选地，所述抑制剂为以下结构中的任一种：



[0031] 优选地,所述抑制剂为以下结构中的任一种:

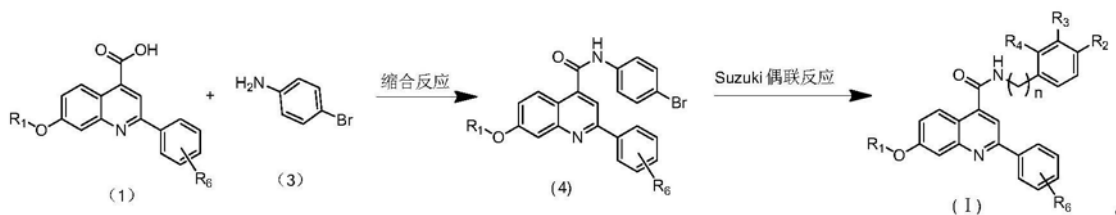
[0032] 本发明同时还保护所述喹啉类STAT3特异性抑制剂的制备方法,所述抑制剂可由两种路径制备得到,第一条路径为:由式(1)和式(2)混溶于溶剂中,并在冰浴条件下,加入缩合剂,室温下经过缩合反应,即可制得目标产物:



[0034] 优选地,所述缩合剂为1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑(HOAt)。

[0035] 第二条路径为:由式(1)和式(3)混溶于溶剂中,在冰浴条件下加入缩合剂,室温下经过缩合反应得到式(4)所示中间体,然后式(4)所示中间体在氮气保护条件下,加入钯催化剂,经过Suzuki偶联反应,即可制得目标产物:

[0036]



[0037] 优选地,在缩合反应中,所述缩合剂选用HOAt和DIPEA。

[0038] 优选地,在suzuki反应中,所述钯催化剂选用四(三苯基膦)钯。

[0039] 所述喹啉类STAT3特异性抑制剂在制备成抗癌细胞药物中的应用也在本发明的保护范围之内。

[0040] 优选地,所述应用为喹啉类STAT3特异性抑制剂制备成为STAT3抑制剂。

[0041] 优选地,所述抗癌细胞药物为抗乳腺癌、抗非小细胞肺癌、抗胃腺癌或抗胃癌药物。

[0042] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:

[0043] 本发明提供了一类喹啉类STAT3特异性抑制剂,所述化合物的母核具有成药性好,物理性质适合等优点,且化合物对于STAT3靶点具有显著的特异性抑制作用,且化合物与STAT3靶点结合力高,对STAT3靶点的抑制作用强,选择性好,能够很好的抑制乳腺癌、非小细胞肺癌、胃腺癌和胃癌细胞,可制备成为抗癌药物进行应用。

附图说明

[0044] 图1为化合物I-1~I-8对MDA-MB-231的抑制作用。

[0045] 图2为化合物I-1~I-8对A549的抑制作用。

[0046] 图3为化合物I-1~I-8对AGS的抑制作用。

[0047] 图4为化合物I-1~I-8对MGC-803的抑制作用。

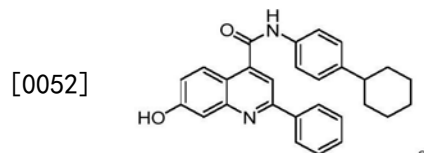
[0048] 图5为化合物I-9~I-34对A549的抑制作用。

具体实施方式

[0049] 下面结合具体实施例对本发明做出进一步地详细阐述,所述实施例只用于解释本发明,并非用于限定本发明的范围。下述实施例中所使用的试验方法如无特殊说明,均为常规方法;所使用的材料、试剂等,如无特殊说明,为可从商业途径得到的试剂和材料。

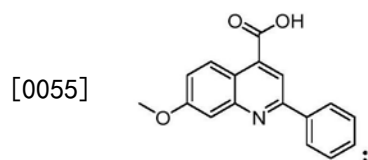
[0050] 实施例1

[0051] N-(4-环己基苯基)-7-羟基-2-苯喹啉-4-羧酰胺(I-1)的结构如下所示:



[0053] 具体制备过程为:

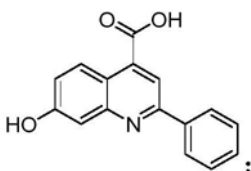
[0054] 步骤1:制备7-甲氧-2-苯喹啉-4-羧酸



[0056] 将5.0克(1当量)6-甲氧基靛红溶于25毫升的乙醇中,再加入4毫升(1.1当量)苯乙酮和5.2克(3当量)氢氧化钾固体,在80摄氏度回流加热,搅拌48小时后,停止加热搅拌,将乙醇浓缩旋干,用乙酸乙酯和水萃取三次后,合并有机相,旋干浓缩至少量后,在冰浴下加入2N的稀盐酸进行中和,有固体析出,用PH试纸检测为弱酸性后停止滴加酸,静置过滤,水洗滤饼,烘干得到淡红色固体6.20克,产率为74%。

[0057] 步骤2:制备7-羟基-2-苯喹啉-4-羧酸

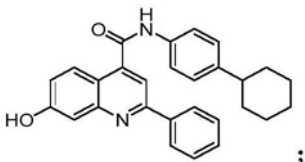
[0058]



[0059] 向1.5克的7-甲氧-2-苯喹啉-4-羧酸中加入50毫升的57%的碘化氢溶液,加热回流,5小时后反应完全,停止加热,静置过滤,水洗滤饼,烘干得到固体1.12克,产率为78%。

[0060] 步骤3:制备N-(4-环己基苯基)-7-羟基-2-苯喹啉-4-羧酰胺(I-1)

[0061]



[0062] 将1克的7-羟基-2-苯喹啉-4-羧酸和727毫克的4-环己基苯胺溶解于N,N-二甲基甲酰胺中,在冰浴的条件下,加入770毫克的1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑(HOAt),以及731毫克的N,N-二异丙基乙胺(DIPEA),在室温下搅拌4小时,反应完全,用乙酸乙酯以及水萃取后,有机相用无水硫酸钠干燥,将溶剂旋干后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1,V/V)得淡黄色固体1.2克,产率为:77%。

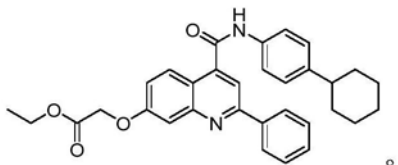
[0063] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.45 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.10 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (dt, J=13.7, 6.9Hz, 3H), 7.35 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.21 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.17 (d, J=2.3Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.80-1.74 (m, 4H), 1.58 (d, 1H), 1.40-1.32 (m, 4H), 1.30 (s, 1H) .

[0064] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 168.2, 158.3, 155.9, 151.2, 143.4, 142.6, 138.4, 135.4, 130.9, 128.1, 127.9, 127.1, 126.8 (d, J=6.0Hz), 121.2, 117.8 (s), 113.2 (s), 112.1, 41.9, 32.4, 27.2, 26.4.

[0065] 实施例2

[0066] N-(4-环己基苯基)-7-乙酸乙酯氧-2-苯喹啉-4-羧酰胺(I-2)的结构如下所示:

[0067]



[0068] 具体制备过程为:将600毫克的N-(4-环己基苯基)-7-羟基-2-苯喹啉-4-羧酰胺(I-1)和643毫克的碳酸铯溶解在N,N-二甲基甲酰胺中,再加入330毫克的溴乙酸乙酯,室温搅拌4小时后,停止反应,用乙酸乙酯和水萃取分离,有机相合并后,用无水硫酸钠干燥,旋干浓缩乙酸乙酯相,用石油醚以及乙酸乙酯进行柱层析,得到产物510毫克,产率为76%。

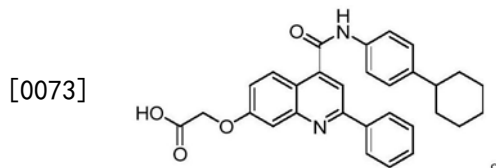
[0069] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.1Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.50 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.38 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.23 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.74 (s, 1H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.72 (d, J=12.4Hz, 1H), 1.54-1.29 (m, 5H), 1.25 (t, 3H) .

[0070] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 168.9, 165.6, 159.3, 156.7, 150.0, 144.0, 143.3, 138.7, 137.0, 130.3, 129.3, 127.7, 127.3, 127.0, 120.5, 120.3, 119.1, 115.3, 109.5, 65.3, 61.3,

43.7, 34.5, 26.8, 26.0, 14.5.

[0071] 实施例3

[0072] N-(4-环己基苄基)-7-乙酸氧-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-3) 的结构如下所示:



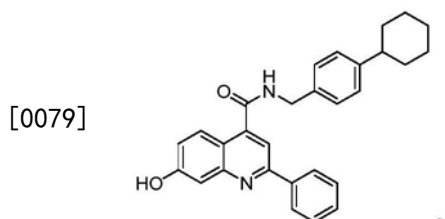
[0074] 具体制备过程为:称量300毫克的N-(4-环己基苄基)-7-乙酸乙酯氧-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-2), 加入5毫升的甲醇溶解, 在搅拌下加入2mol/L的氢氧化锂水溶液1.5毫升, 继续室温搅拌1.5-2小时, TLC检测反应完全后, 旋干浓缩甲醇溶液, 用2N的稀盐酸中和, 沉淀, 过滤后得到纯产物250毫克, 产率为88%。

[0075] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.73 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.4Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.46 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.47 (s, 1H), 1.83-1.78 (m, 4H), 1.71 (d, J=12.6Hz, 1H), 1.47-1.33 (m, 5H).

[0076] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 170.3, 165.6, 159.5, 156.6, 150.1, 144.0, 143.3, 138.7, 137.1, 130.3, 129.3, 127.7, 127.3, 126.9, 120.5 (d, J=9.6Hz), 118.9, 115.1, 109.3, 65.4, 43.7, 34.5, 26.8, 26.0.

[0077] 实施例4

[0078] N-(4-环己基苄基)-7-羟基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-4) 的结构如下所示:



[0080] 具体制备过程为:将4-环己基苄胺换成4-环己基苄胺, 其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例1中的步骤3, 得淡黄色固体。

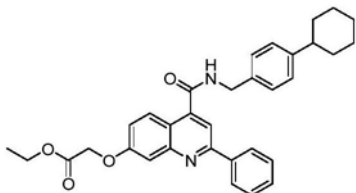
[0081] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 9.27 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.25 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.07 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (dt, J=13.7, 6.9Hz, 3H), 7.36 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.22 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.19 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.54 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.68 (d, 1H), 1.42-1.33 (m, 4H), 1.23 (s, 1H).

[0082] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 167.4, 159.4, 156.3, 150.4, 146.8, 142.9, 139.0, 136.8, 130.1, 129.2, 127.8, 127.6, 127.1 (d, J=6.0Hz), 120.2, 118.0 (s), 114.2 (s), 111.0, 43.9, 42.9, 34.5, 26.8, 26.0.

[0083] 实施例5

[0084] N-(4-环己基苄基)-7-乙酸乙酯氧-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-5) 的结构如下所示:

[0085]



[0086] 具体制备过程为:将N-(4-环己基苄基)-7-羟基-2-苯喹啉-4-羧酰胺换成N-(4-环己基苄基)-7-羟基-2-苯喹啉-4-羧酰胺(I-4),其余所需的原料、试剂以及制备方法同实施例2中的步骤,得到白色固体。

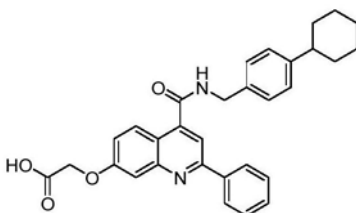
[0087] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.34 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 8.17 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.46 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.24-4.18 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.69 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 1.43-1.28 (m, 5H), 1.23 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

[0088] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 168.9, 167.1, 159.2, 156.7, 150.1, 146.8, 142.9, 138.8, 136.8, 130.3, 129.3, 127.8 (d, $J=18.2\text{Hz}$), 127.2, 120.1, 119.3, 115.3, 109.4, 65.3, 61.2, 43.9, 42.9, 34.5, 26.8, 26.0, 14.5.

[0089] 实施例6

[0090] N-(4-环己基苄基)-7-乙酸氧-2-苯喹啉-4-羧酰胺(I-6)的结构如下所示:

[0091]



[0092] 具体制备过程为:将N-(4-环己基苄基)-7-乙酸乙酯氧-2-苯喹啉-4-羧酰胺换成N-(4-环己基苄基)-7-乙酸氧-2-苯喹啉-4-羧酰胺(I-5),其余所需的原料、试剂以及制备方法同实施例3中的步骤,得到白色固体。

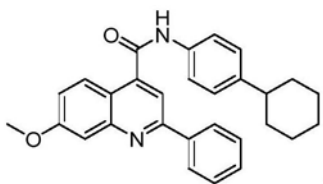
[0093] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 9.35 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 8.10 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.33 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 4H), 7.28 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.80-1.76 (m, 4H), 1.70 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 1.42-1.36 (m, 4H), 1.24 (s, 1H).

[0094] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 170.6, 167.2, 160.0, 156.4, 150.2, 146.8, 142.9, 138.8, 136.8, 130.2, 129.3, 127.7 (d, $J=19.6\text{Hz}$), 127.2, 126.8, 120.5, 118.8, 114.8, 109.1, 66.7, 43.9, 42.9, 34.5, 26.8, 26.0.

[0095] 实施例7

[0096] N-(4-环己基苄基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺(I-7)的结构如下所示:

[0097]



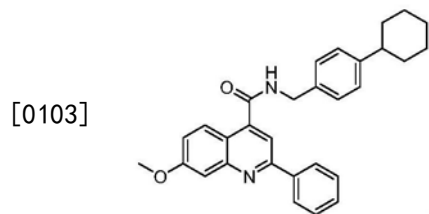
[0098] 具体制备过程为:称量200毫克(1等量)的7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酸和138毫克(1.1等量)的4-环己基苯胺,N,N-二甲基甲酰胺作为溶剂溶解,在冰浴的条件下,加入146毫克的1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑(HOAt)和139毫克的N,N-二异丙基乙胺(DIPEA),室温搅拌,TLC检测反应完全后,用乙酸乙酯和水萃取,合并有机相,旋干浓缩后,用乙酸乙酯和石油醚进行层析柱分离,得到淡黄色固体251毫克,产率为80%。

[0099] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 1.92-1.74 (m, 4H), 1.71 (d, J=12.5Hz, 1H), 1.51-1.32 (m, 4H), 1.23 (s, 1H).

[0100] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.7, 161.1, 156.5, 150.4, 143.9, 143.3, 138.8, 137.1, 130.3, 129.3, 127.7, 127.3, 126.7, 120.5 (d, J=4.7Hz), 118.7, 115.0, 108.3, 56.0, 43.7, 34.5, 26.8, 26.0.

[0101] 实施例8

[0102] N-(4-环己基苄基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺(I-8)的结构如下所示:



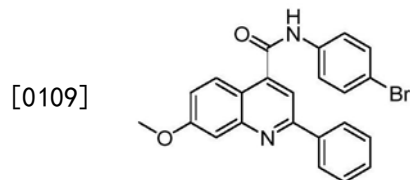
[0104] 具体制备过程为:将4-环己基苄胺换成4-环己基苯胺,其余所需的原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

[0105] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.34 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.30 (d, J=7.1Hz, 2H), 8.15 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (dd, J=14.5, 6.9Hz, 3H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.29 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.55 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.46 (s, 1H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.69 (d, J=12.4Hz, 1H), 1.41-1.33 (m, 4H), 1.26-1.23 (m, 1H).

[0106] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 167.2, 161.0, 156.5, 150.4, 146.8, 142.9, 138.9, 136.8, 130.2, 129.3, 127.8 (d, J=19.6Hz), 127.1 (d, J=19.8Hz), 120.3, 118.9, 115.0, 108.3, 56.0, 43.9, 42.9, 34.5, 26.8, 26.0.

[0107] 实施例9

[0108] N-(4-溴苄基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺(I-9)的结构如下所示:



[0110] 具体制备过程为:将4-环己基苄胺换成4-溴苄胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

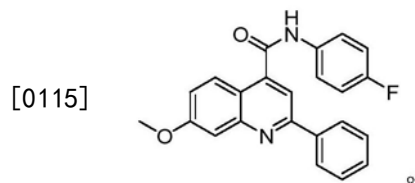
[0111] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.36 (d, J=7.2Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.64-7.52 (m, 6H), 7.33 (d, J=8.9Hz, 1H), 3.99

(s, 3H) .

[0112] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 166.0, 161.1, 156.56, 150.41, 142.88, 138.7, 132.1, 130.3, 129.3, 127.7, 126.7, 122.4, 120.6, 118.6, 116.3, 115.1, 108.4, 56.0.

[0113] 实施例10

[0114] N-(4-氟苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-10) 的结构如下所示:



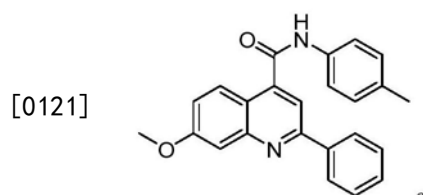
[0116] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-氟苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

[0117] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 8.37 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J=8.9, 5.1\text{Hz}$, 2H), 7.60-7.51 (m, 4H), 7.32 (dd, $J=9.2, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H) .

[0118] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.8, 161.1, 159.9, 158.0, 156.5, 150.4, 142.8, 138.8, 135.8, 130.3, 129.3, 127.8, 126.8, 122.4 (d, $J=7.9\text{Hz}$), 120.5, 118.7, 115.9, 115.7, 115.3, 108.3, 56.0.

[0119] 实施例11

[0120] N-(4-甲基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-11) 的结构如下所示:



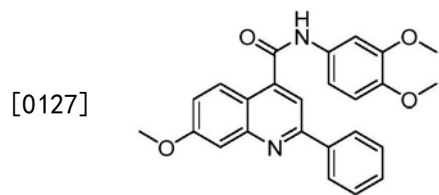
[0122] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-甲基苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7.得到淡黄色固体。

[0123] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 8.36 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.61-7.53 (m, 4H), 7.32 (dd, $J=9.2, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) .

[0124] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 171.7, 165.7, 161.1, 156.5, 150.4, 143.3, 138.8, 136.8, 133.6, 130.3, 129.6, 129.3, 127.7, 126.7, 120.5, 118.7, 115.0, 108.3, 56.0, 21.0.

[0125] 实施例12

[0126] N-(3,4-二甲氧基苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-12) 的结构如下所示:



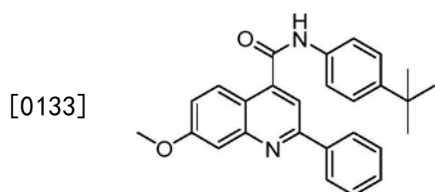
[0128] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成3,4-二甲氧基苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

[0129] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 5H), 7.37 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.33 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (d, J=3.8Hz, 6H).

[0130] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.5, 161.1, 156.5, 150.4, 149.0, 145.9, 143.3, 138.8, 132.9, 130.3, 129.3, 127.7, 126.8, 120.4, 118.8, 115.0, 112.4 (d, J=11.9Hz), 108.3, 105.5, 56.3-55.8 (m).

[0131] 实施例13

[0132] N-(4-(叔丁基)苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-13) 的结构如下所示:



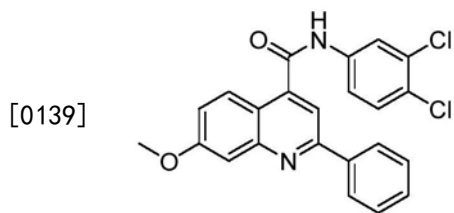
[0134] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-叔丁基苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

[0135] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.32 (dd, J=9.2, 2.5Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0136] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.7, 161.1, 156.5, 150.4, 147.0, 143.3, 138.8, 136.8, 130.3, 129.3, 127.7, 126.7, 125.8, 120.5, 120.2, 118.7, 115.0, 108.4, 56.0, 34.6, 31.6.

[0137] 实施例14

[0138] N-(3,4-二氯苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-14) 的结构如下所示:



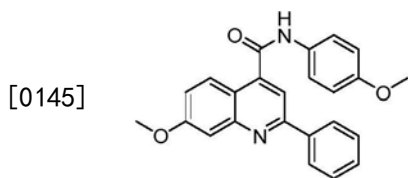
[0140] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成3,4-二氯苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

[0141] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 8.36 (d, J=7.0Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 4H), 7.33 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

[0142] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.4, 161.0, 156.5, 150.4, 148.0, 145.9, 143.8, 138.7, 132.9, 130.3, 128.8, 126.9, 126.8, 120.4, 118.3, 116.1, 112.4 (d, J=11.9Hz), 108.7, 105.4, 56.0.

[0143] 实施例15

[0144] 7-甲氧基-N-(4-甲氧基)-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-15) 的结构如下所示:



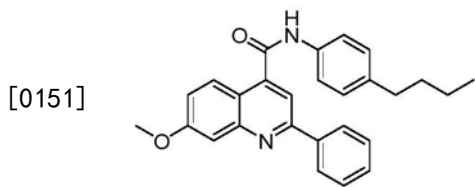
[0146] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-甲氧基苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

[0147] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 8.36 (d, J=6.8Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.57 (d, J=12.5Hz, 4H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.1Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

[0148] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.4, 161.1, 156.3, 150.4, 143.3, 138.8, 132.4, 130.2, 129.3, 127.7, 126.8, 122.1, 120.4, 118.8, 115.1, 114.3, 108.3, 56.0, 55.7.

[0149] 实施例16

[0150] N-(4-丁基苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-16) 的结构如下所示:



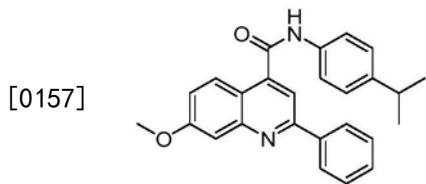
[0152] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-丁基苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

[0153] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.8Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.57 (d, J=12.7Hz, 4H), 7.32 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.7Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.58 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.57 (t, 2H), 0.92 (t, J=7.0Hz, 3H).

[0154] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.7, 161.1, 156.5, 150.4, 143.2, 138.8, 138.5, 137.0, 130.2, 129.3, 128.9, 127.7, 126.8, 120.5 (d, J=13.9Hz), 118.8, 115.1, 108.3, 56.0, 34.7, 33.7, 22.1, 14.2.

[0155] 实施例17

[0156] N-(4-异丙基苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-17) 的结构如下所示:



[0158] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-异丙基苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

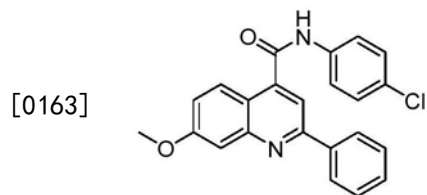
[0159] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.31 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.90 (dt, J=13.9, 6.8Hz, 1H), 1.22 (d, J=6.9Hz, 6H).

[0160] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.7, 161.1, 150.4, 144.7, 143.2, 138.8, 137.1, 130.2,

129.3, 127.7, 126.8 (d, J=17.6Hz), 120.6, 120.4, 118.8, 115.1, 108.3, 56.0, 33.4, 24.4.

[0161] 实施例18

[0162] N-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-18) 的结构如下所示:



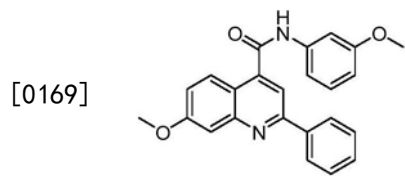
[0164] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-氯苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

[0165] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.1Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.63-7.52 (m, 4H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (dd, J=9.2, 2.5Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

[0166] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 166.0, 161.1, 156.5, 150.4, 142.9, 138.74, 138.3, 130.3, 129.2 (d, J=15.7Hz), 128.2, 127.7, 126.7, 122.0, 120.6, 118.6, 115.1, 108.4, 56.0.

[0167] 实施例19

[0168] 7-甲氧基-N-(3-甲氧基)-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-19) 的结构如下所示:



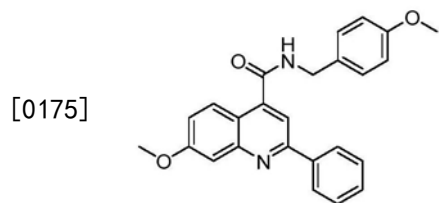
[0170] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成3-甲氧基苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

[0171] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.2Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 5H), 7.38 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.75 (dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

[0172] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.9, 162.7, 161.1, 160.0, 156.5, 150.4, 143.1, 140.5, 138.7, 130.3, 130.1, 129.3, 127.7, 126.7, 120.5, 118.7, 115.0, 112.7, 110.0, 108.4, 106.2, 56.0, 55.5.

[0173] 实施例20

[0174] 7-甲氧基-N-(甲氧基苄基)-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-20) 的结构如下所示:



[0176] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-甲氧基苄胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

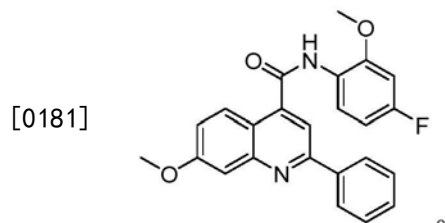
[0177] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.34 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.29 (d, J=7.4Hz, 2H), 8.11 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (dd, J=14.3, 6.7Hz, 3H), 7.51 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.35 (d, J

=8.5Hz, 2H), 7.29 (dd, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.52 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

[0178] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 167.1, 161.0, 158.8, 156.5, 150.4, 142.9, 138.9, 131.4, 130.2, 129.2 (d, J=8.8Hz), 127.7, 126.9, 120.2, 118.9, 115.0, 114.3, 108.3, 56.0, 55.5, 42.6.

[0179] 实施例21

[0180] N-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-21) 的结构如下所示:



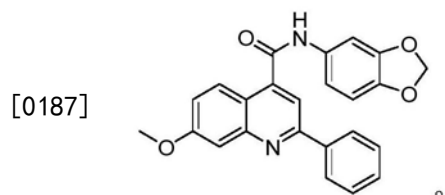
[0182] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-氟-2-甲氧基-苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

[0183] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.6, 6.6Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.33 (dd, J=9.2, 2.5Hz, 1H), 7.08 (dd, J=10.9, 2.6Hz, 1H), 6.87 (td, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[0184] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 166.2, 161.9, 161.1, 159.9, 156.5, 154.0 (d, J=10.5Hz), 150.4, 143.1, 138.8, 130.2, 129.3, 127.7, 126.8 (d, J=12.3Hz), 123.0 (d, J=3.1Hz), 120.4, 118.9, 115.1, 108.3, 106.7, 106.5, 100.7, 100.5, 56.7, 56.0.

[0185] 实施例22

[0186] N-(3,4-亚甲二氧基苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-22) 的结构如下所示:



[0188] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成3,4-亚甲二氧基苯胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

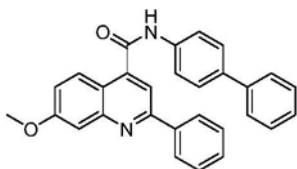
[0189] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.69 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 5H), 7.32 (dd, J=9.2, 2.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

[0190] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.5, 161.1, 156.5, 150.4, 147.6, 144.0, 143.2, 138.7, 133.6, 130.3, 129.3, 127.7, 120.5, 118.7, 115.0, 113.5, 108.5, 108.3, 102.6, 101.6, 56.0.

[0191] 实施例23

[0192] N-(4-联苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-23) 的结构如下所示:

[0193]



[0194] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-氨基联苯酚酯,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7.得到淡黄色固体。

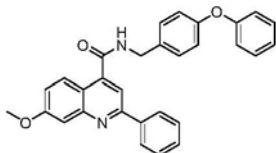
[0195] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 8.36 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.73 (dd, J=14.8, 8.1Hz, 4H), 7.62-7.54 (m, 4H), 7.48 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

[0196] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.9, 161.1, 156.5, 150.4, 143.2, 140.1, 138.8 (d, J=5.8Hz), 136.2, 130.3, 129.3 (d, J=6.6Hz), 127.7 (d, J=14.0Hz), 127.4, 126.8 (d, J=6.9Hz), 120.8, 120.5, 118.7, 115.10 (s), 108.4, 56.0.

[0197] 实施例24

[0198] 7-甲氧基-N-(4-苯氧基苄基)-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-24) 的结构如下所示:

[0199]



[0200] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-苯氧基苄胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

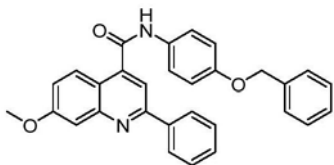
[0201] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 9.56 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.32 (d, J=7.7Hz, 2H), 8.15 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.02 (t, J=9.2Hz, 4H), 4.58 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.97 (s, 3H).

[0202] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 167.2, 161.0, 157.3, 156.5, 156.0, 150.4, 142.8, 138.8, 134.7, 130.5, 130.2, 129.6, 129.3, 127.7, 127.0, 123.8, 120.2, 119.1, 118.9 (d, J=4.8Hz), 115.1, 108.3, 56.0, 42.5.

[0203] 实施例25

[0204] N-(4-苄氧基苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-25) 的结构如下所示:

[0205]



[0206] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-苄氧基苄胺,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

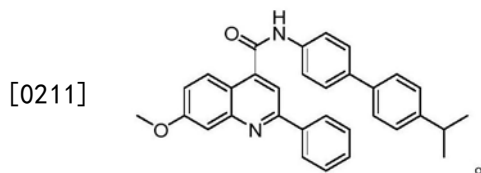
[0207] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 8.36 (d, J=7.2Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.48 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).

[0208] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 167.1, 161.0, 156.5, 156.0, 150.4, 142.8, 138.8, 136.7,

134.7, 130.5, 130.2, 130.1, 128.7, 127.7, 127.6, 125.7, , 124.1, 123.8, 117.1, 114.2, 114.1, 108.3, 70.8, 56.0.

[0209] 实施例26

[0210] N-(4-异丙基-联苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-26) 的结构如下所示:



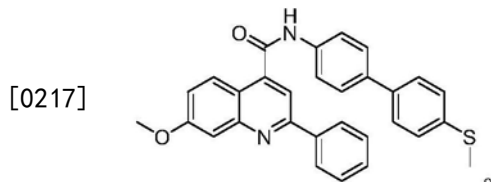
[0212] 具体制备过程为:称量N-(4-溴苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-9) 100毫克 (1等量) 和4-异丙基苯硼酸68毫克 (1.1当量), 用N,N-二甲基甲酰胺作为溶剂溶解后, 加入碳酸钾112毫克 (3当量), 氮气保护下加入催化剂四(三苯基膦) 钯31毫克 (0.1当量), 在110℃下加热回流, 搅拌6-12小时后, TCL检测反应完全, 用乙酸乙酯以及水萃取分离, 合并有机相, 旋干浓缩后, 用乙酸乙酯以及石油醚以合适配比通过层析柱得到淡黄色固体。

[0213] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.2Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.70 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.63-7.52 (m, 6H), 7.33 (d, J=7.7Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.6Hz)

[0214] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.9, 161.1, 156.5, 150.4, 147.8, 143.2, 138.7, 138.5, 137.6, 136.2, 130.3, 129.3, 127.7, 127.2 (d, J=11.3Hz), 126.7, 120.8, 120.5, 118.7, 115.0, 108.4, 56.0, 33.5, 24.3.

[0215] 实施例27

[0216] 7-甲氧基-N-(4-甲硫基-联苯基)-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-27) 的结构如下所示:



[0218] 具体制备过程为:将4-异丙基苯硼酸换成4-甲硫基苯硼酸, 其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例26. 得到淡黄色固体。

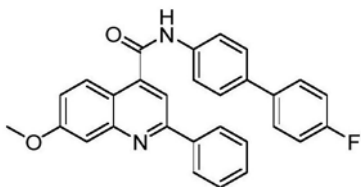
[0219] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 8.41-8.35 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.61-7.53 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

[0220] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.9, 161.1, 156.5, 150.4, 143.2, 138.7 (d, J=8.2Hz), 137.6, 136.6, 135.5, 135.1, 130.3, 129.3, 127.7, 127.0 (dd, J=32.4, 14.9Hz), 124.9, 121.1-120.92, 120.7 (d, J=28.5Hz), 118.7, 115.0, 108.4, 56.0, 15.2.

[0221] 实施例28

[0222] N-(4-氟-联苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-28) 的结构如下所示:

[0223]



[0224] 具体制备过程为:将4-异丙基苯硼酸换成4-氟苯硼酸,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例26,得到淡黄色固体。

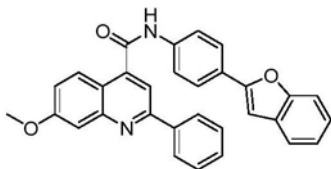
[0225] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.4Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.77-7.70 (m, 4H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.31 (dd, J=20.1, 10.9Hz, 3H), 3.99 (s, 3H).

[0226] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.9, 163.1, 161.2 (d, J=7.5Hz), 156.5, 150.4, 143.1, 138.7, 136.6, 135.2, 130.3, 129.3, 128.7 (d, J=8.1Hz), 127.7, 127.4, 126.7, 120.8, 120.6, 118.7, 116.2, 116.1, 115.0, 108.4, 56.0.

[0227] 实施例29

[0228] N-(4-(苯并呋喃)-苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-29) 的结构如下所示:

[0229]



[0230] 具体制备过程为:将4-异丙基苯硼酸换成苯并呋喃-2-硼酸,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例26,得到淡黄色固体。

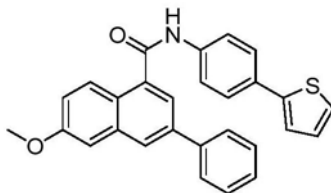
[0231] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.98 (s, 4H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.40 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 3.99 (s, 3H).

[0232] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 166.0, 161.1, 156.5, 155.5, 154.6, 150.4, 143.0, 139.8, 138.7, 130.3, 129.4 (d, J=9.5Hz), 127.7, 126.7, 125.8 (d, J=10.2Hz), 124.8, 123.7, 121.5, 120.6 (d, J=12.4Hz), 118.6, 115.1, 111.5, 108.4, 101.7, 56.1.

[0233] 实施例30

[0234] N-(4-(噻吩-2-基)-苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-30) 的结构如下所示:

[0235]



[0236] 具体制备过程为:将4-异丙基苯硼酸换成2-噻吩硼酸,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例26,得到淡黄色固体。

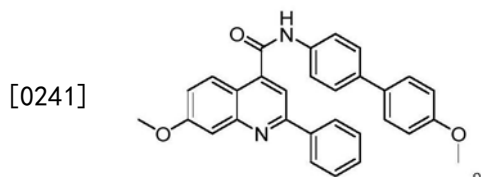
[0237] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 8.41-8.32 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.65 (dd, J=5.0, 2.9Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 5H), 7.33 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

[0238] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.8, 161.1, 156.5, 150.4, 143.1, 141.5, 138.7, 138.3,

131.4, 130.3, 129.3, 127.7, 127.5, 126.8 (d, J=16.3Hz), 126.5, 120.7, 120.5, 118.7, 115.0, 108.4, 56.0.

[0239] 实施例31

[0240] 7-甲氧基-N-(4-甲氧基-联苯基)-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-31) 的结构如下所示:



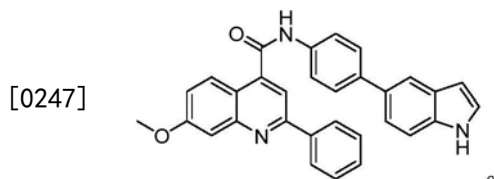
[0242] 具体制备过程为:将4-异丙基苯硼酸换成4-甲氧基苯硼酸,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例26,得到淡黄色固体。

[0243] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.69-7.62 (m, 4H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.33 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[0244] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.8, 161.1, 159.2, 156.5, 150.4, 143.2, 138.7, 138.1, 136.0, 132.5, 130.3, 129.3, 127.8 (d, J=18.2Hz), 126.8 (d, J=15.8Hz), 120.8, 120.5, 118.7, 115.7, 114.8, 108.4, 56.0, 55.6.

[0245] 实施例32

[0246] N-(4-吡啶-苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-32) 的结构如下所示:



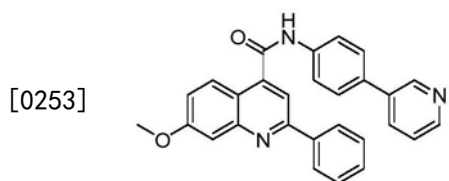
[0248] 具体制备过程为:将4-异丙基苯硼酸换成5-吡啶硼酸,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例26,得到淡黄色固体。

[0249] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.38 (dd, J=8.3, 1.3Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.35 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 6.52-6.47 (m, 1H), 4.00 (s, 3H).

[0250] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.8, 161.1, 156.8, 150.4, 143.3, 138.8, 138.1, 137.7, 135.8, 131.3, 130.3, 129.3, 128.7, 127.7, 127.3, 126.8, 126.5, 120.8, 120.6 (d, J=9.1Hz), 118.7, 118.2, 115.0, 112.2, 108.4, 101.9, 56.0.

[0251] 实施例33

[0252] 7-甲氧基-N-(4-吡啶-苯基)-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-33) 的结构如下所示:



[0254] 具体制备过程为:将4-异丙基苯硼酸换成吡啶-3-硼酸,其余所需原料、试剂以及

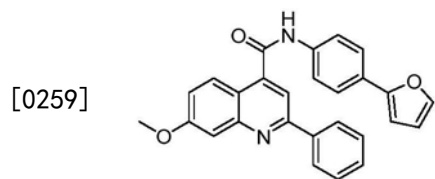
制备方法同实施例26,得到淡黄色固体。

[0255] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.95 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.57 (dd, $J=4.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.40-8.33 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.97 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.82 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.64-7.54 (m, 4H), 7.50 (dd, $J=7.9, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H).

[0256] ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 166.0, 161.1, 156.5, 150.4, 148.6, 147.8, 143.1, 139.4, 138.7, 135.5, 134.1, 133.0, 130.3, 129.3, 127.7 (d, $J=3.2\text{Hz}$), 126.7, 124.3, 120.9, 120.6, 118.6, 115.1, 108.4, 56.1.

[0257] 实施例34

[0258] N-(4-呋喃-苯基)-7-甲氧基-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-34) 的结构如下所示:



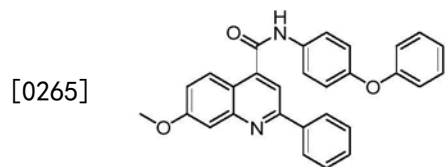
[0260] 具体制备过程为:将4-异丙基苯硼酸换成呋喃-2-硼酸,其余所需原料、试剂以及制备方法同实施例26,得到淡黄色固体。

[0261] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 8.41-8.34 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 3H), 7.61-7.51 (m, 4H), 7.34 (dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=3.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H).

[0262] ^{13}C NMR (100MHz, DMF) δ 166.3, 161.5, 156.9, 153.8, 150.8, 143.5 (d, $J=5.1\text{Hz}$), 139.1 (d, $J=14.8\text{Hz}$), 130.7, 129.7, 128.1, 127.1, 124.8, 121.0 (d, $J=18.1\text{Hz}$), 119.1, 115.5, 112.9, 108.8, 106.0, 56.5.

[0263] 实施例35

[0264] 甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-35) 的结构如下所示:



[0266] 具体制备过程为:将4-环己基苯胺换成4-氨基二苯醚,其余所需的原料、试剂以及制备方法同实施例7,得到淡黄色固体。

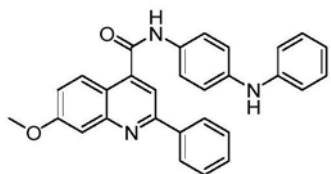
[0267] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.8₆ (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (t, 3H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.11 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.00 (m, 5H), 3.88 (s, 3H).

[0268] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 165.7, 161.1, 157.3, 156.9, 154.1, 150.3, 141.1, 138.4, 133.1, 119.8 (d, $J=6.8\text{Hz}$), 118.8, 117.3, 115.8, 113.3, 111.9, 110.4, 119.6, 118.6, 118.1, 114.0, 107.6, 55.5.

[0269] 实施例36

[0270] 7-甲氧基-N-(4-苯氨基苯基)-2-苯喹啉-4-羧酰胺 (I-36) 的结构如下所示:

[0271]



[0272] 具体制备过程为：将4-环己基苯胺换成对氨基二苯胺，其余所需的原料、试剂以及制备方法同实施例7，得到淡黄色固体。

[0273] ^1H NMR (400MHz, CDC13) δ 8.40 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.76 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (t, 3H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.15 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 5H), 3.89 (s, 3H).

[0274] ^{13}C NMR (100MHz, CDC13) δ 165.8, 161.9, 157.4, 156.5, 154.1, 150.4, 141.1, 138.9, 133.1, 119.8 (d, J=6.8Hz), 118.3, 117.3, 115.7, 111.3, 111.9, 111.5, 119.7, 118.9, 118.1, 117.8 (s), 107.6, 56.0.

[0275] 实施例37生物实验部分

[0276] 测试化合物细胞水平对STAT3靶细胞的影响

[0277] 1、试验方法

[0278] 采用细胞活力测定的方法测试化合物的癌细胞活性抑制作用，测试细胞为MDA-MB-231 (人乳腺癌细胞)、A549 (人非小细胞肺癌细胞系)、AGS (胃腺癌细胞) 和MGC-803 (人胃癌细胞)。

[0279] 实验方法如下：

[0280] 1、铺板：取对数生长期 (80%~90%) 细胞，弃培养基，PBS洗一次，胰酶消化，培养基终止消化，离心后用培养基重悬成单细胞悬液，计数板计数，配成10000-50000个/mL细胞悬液后，将细胞按100uL/孔接种于96孔板，置于37℃、5%CO₂培养箱培养14h；

[0281] 2、加药：14h后加入不同浓度、不同种类药物，并设置空白孔、阴性对照孔、阳性对照孔和实验孔，每种药物及浓度均设3个复孔；置于37℃、5%CO₂培养箱培养71h或96h。

[0282] 3、测定：每孔加入CCK8试剂10uL，37℃继续培养0.5-4h至颜色变为橙色。用吹风机排除气泡后，酶标仪测量在450nm处的吸光度。一般的OD值在0.5-1.5之间，典型的在0.8-1.5之间。

[0283] 按以下公式计算细胞生长抑制率：抑制率 (%) = (实验孔OD值-空白孔OD值) / (阴性对照孔OD值-空白孔OD值) * 100%。其中，实验孔：药物+细胞+培养基+CCK8，阴性对照孔：药物溶剂+细胞+培养基+CCK8，空白孔：培养基+CCK8。

[0284] 2、实验结果

[0285] 测得结果如图1~5所示。其中，图1为化合物I-1~I-8对MDA-MB-231的抑制作用；图2为化合物I-1~I-8对A549的抑制作用；图3为化合物I-1~I-8对AGS的抑制作用；图4为化合物I-1~I-8对MGC-803的抑制作用；图5为化合物I-9~I-34对A549的抑制作用。

[0286] 首先以化合物I-1~I-8为代表，测试其对MDA-MB-231 (人乳腺癌细胞)、A549 (人非小细胞肺癌细胞系)、AGS (胃腺癌细胞) 和MGC-803 (人胃癌细胞) 的抑制作用，测得结果如图1只图4所示，从图中可知，化合物I-7对4种癌细胞均具有很好的活性，处理时间为48h时，即表现出很好的抑制作用，由此选定后续测定的细胞株以及作用时长，并以化合物I-7作为对照。

[0287] 化合物I-9~I-34对A549的抑制作用如图5所示,从图中可知,大部分化合物均表现出对A549的抑制作用,其中化合物I-16、I-23、I-25、I-29、I-30、I-31和I-34对A549的抑制率超过50%,尤其是化合物I-23、I-25、I-30和I-34,其对A549的抑制率超过化合物I-7。

[0288] 由以上所测定的数据可知,该系列化合物都具有一定的STAT3抑制活性,并且其母核具有成药性好,物理性质适合等优点,有望作为后续研究的先导化合物。特别是该系列中的化合物I-7、I-23、I-25、I-30、I-34,具有显著的STAT3特异性抑制活性,可以深入研究其构效关系,进行改进。

[0289] 最后所应当说明的是,以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非对本发明保护范围的限制,对于本领域的普通技术人员来说,在上述说明及思路的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动,这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明权利要求的保护范围之内。

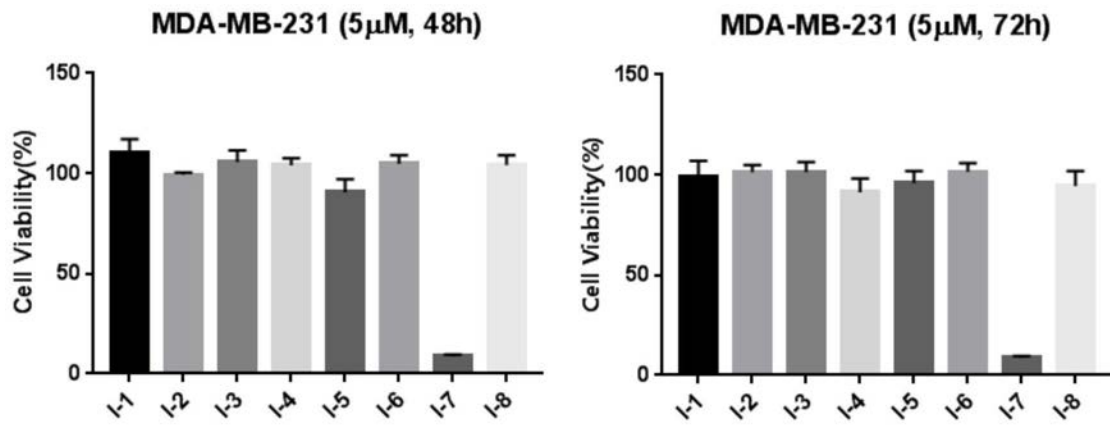


图1

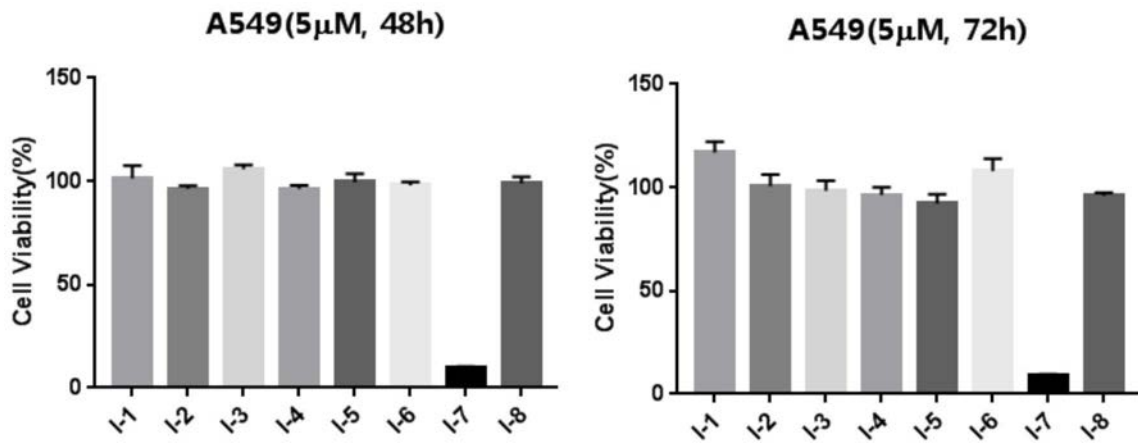


图2

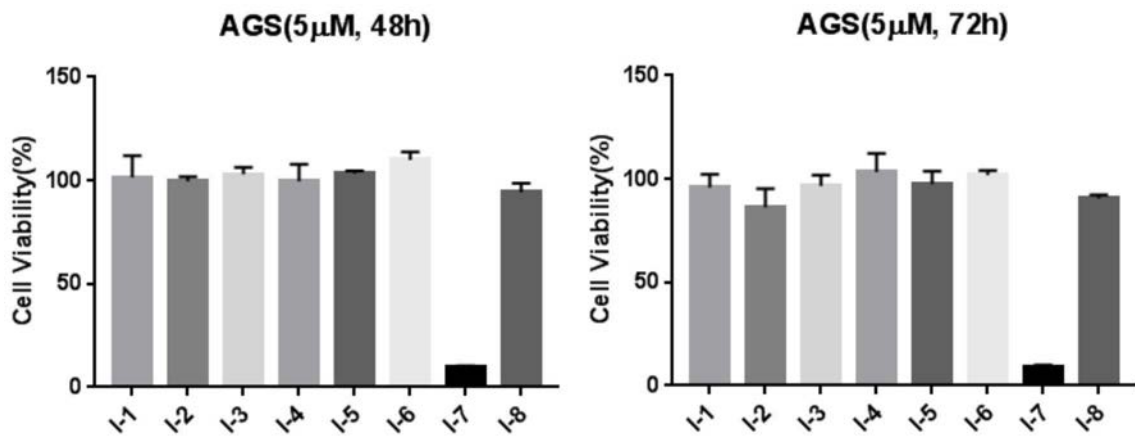


图3

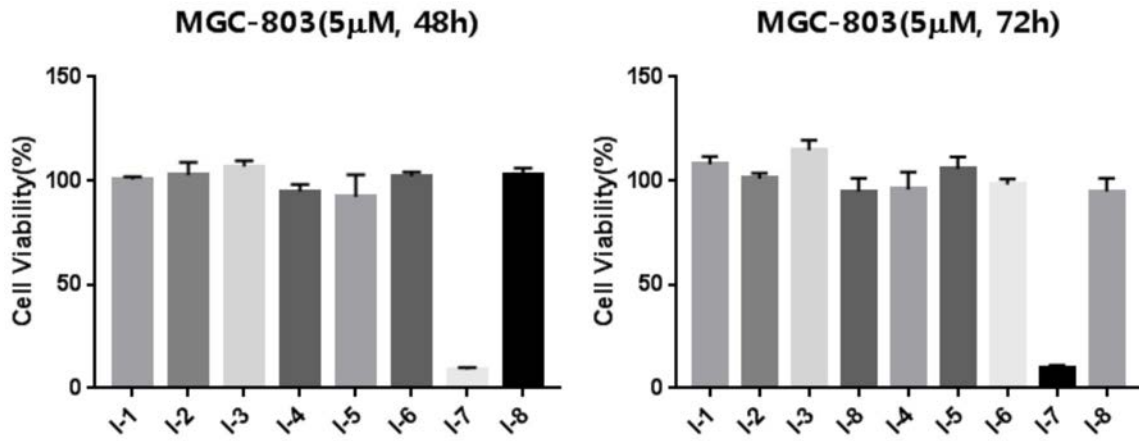


图4

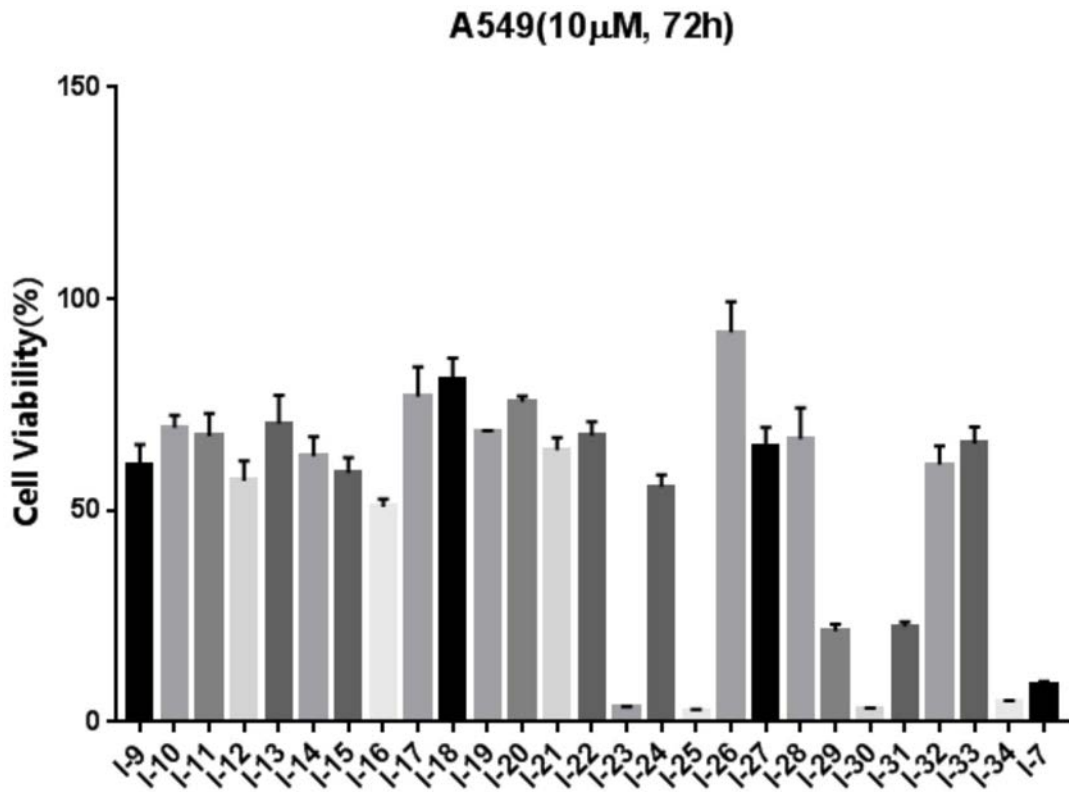


图5