



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108358838 B

(45) 授权公告日 2021.05.18

(21) 申请号 201810385395.X

A61P 3/04 (2006.01)

(22) 申请日 2018.04.26

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108358838 A

WO 2009148004 A1, 2009.12.10
WO 2009148004 A1, 2009.12.10
CN 104059060 A, 2014.09.24

(43) 申请公布日 2018.08.03

Raed A. Al-Qawasmeh et al.. Design,

(73) 专利权人 河南师范大学
地址 453007 河南省新乡市牧野区建设东
路46号

Synthesis and Qualitative Structure
Activity Relationship Evaluations of
Quinoline-Based Bisarylimidazoles as
Antibacterial Motifs.《Medicinal Chemistry
(Sharjah, United Arab Emirates)》.2016,第
12卷(第6期),第563-573页.

(72) 发明人 时蕾 徐晶晶 杨晓岚 刘统信
张贵生 毕晶晶

孙良鹏 等. 含3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮结构
查尔酮衍生物的合成及蛋白酪氨酸磷酸酯酶1 B
抑制活性研究.《有机化学》.2012,第32卷第
2108-2114页.

(74) 专利代理机构 新乡市平原智汇知识产权代
理事务所(普通合伙) 41139
代理人 路宽

沈佳汇 等. 细胞分裂周期蛋白CDC25B抑制
剂研究进展.《中国新药杂志》.2014,第23卷(第
24期),第2881-2885页.

(51) Int. Cl.

审查员 卢伟

C07D 215/12 (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

权利要求书1页 说明书11页

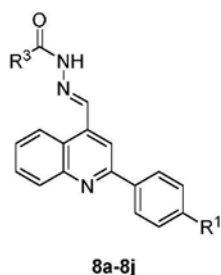
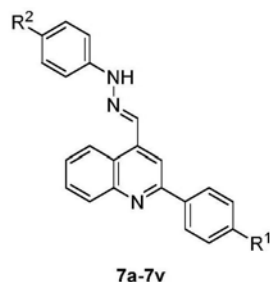
(54) 发明名称

具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物及其合成方法和应用

(57) 摘要

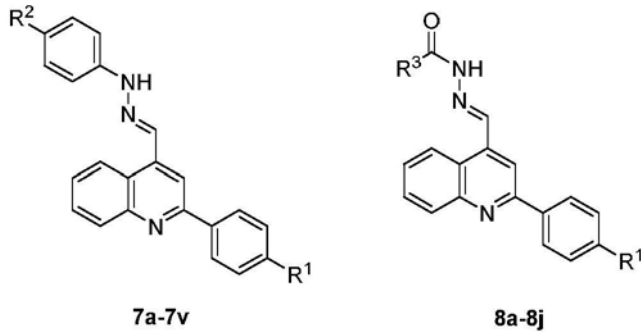
本发明公开了一种具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物及其合成方法和应用,属于具有生物活性的希夫碱衍生物的合成技术领域。具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物的结构式为:

本发明还具体公开了该具有生物活性的新型苯并[h]喹啉取代希夫碱衍生物的合成方法及其作为细胞周期分裂蛋白25B抑制剂和蛋白酪氨酸磷酸酶PTP1B抑制剂的应用。本发明合成过程简单且成本低廉,制得的新型喹啉取代希夫碱衍生物具有抗肿瘤活性及对蛋白酪氨酸磷酸酶PTP1B抑制活性,初步活性数据表明部分化合物对细胞周期分裂蛋白25B和蛋白酪氨酸磷酸酶PTP1B都表现出较显著的抑制作用。



CN 108358838 B

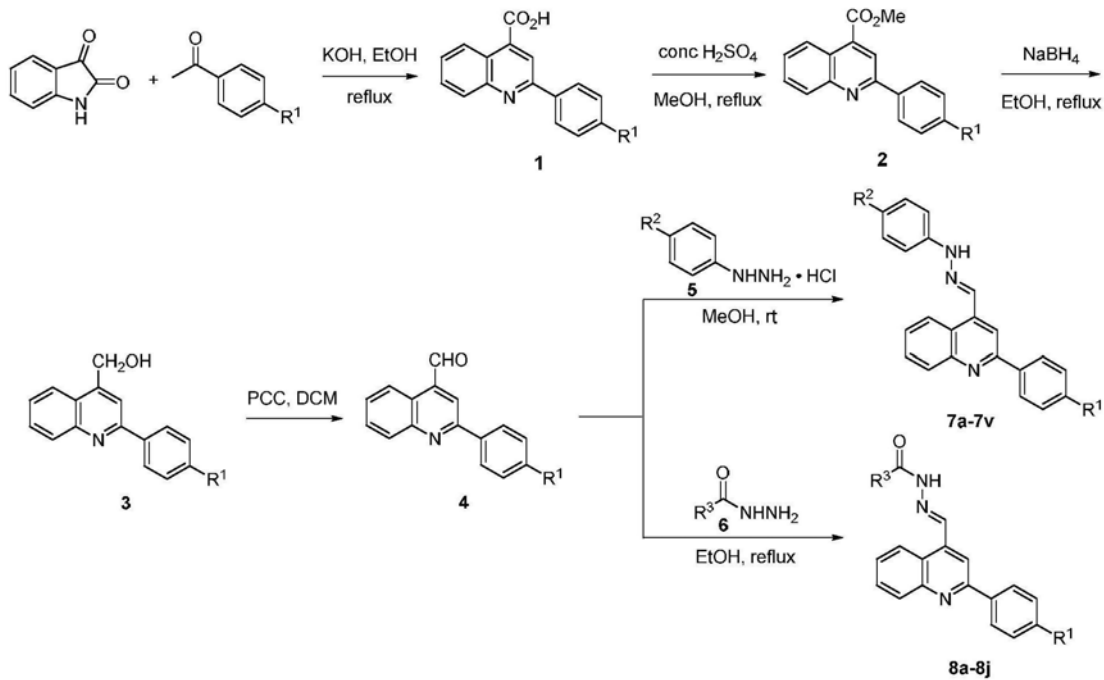
1. 具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物作为细胞周期分裂蛋白25B抑制剂在制备抗癌药物中的应用,其特征在于该新型喹啉取代希夫碱衍生物的结构式为:



其中7a: $R^1 = F, R^2 = H$; 7b: $R^1 = F, R^2 = OCH_3$; 7c: $R^1 = F, R^2 = CH_3$; 7d: $R^1 = F, R^2 = F$; 7e: $R^1 = F, R^2 = Cl$; 7f: $R^1 = F, R^2 = CN$; 7g: $R^1 = F, R^2 = CF_3$; 7h: $R^1 = F, R^2 = NO_2$; 7i: $R^1 = H, R^2 = H$; 7j: $R^1 = H, R^2 = NO_2$; 7k: $R^1 = H, R^2 = OCH_3$; 7l: $R^1 = H, R^2 = CH_3$; 7m: $R^1 = H, R^2 = F$; 7n: $R^1 = H, R^2 = Cl$; 7o: $R^1 = H, R^2 = CF_3$; 7p: $R^1 = CF_3, R^2 = OCH_3$; 7q: $R^1 = CF_3, R^2 = NO_2$; 7r: $R^1 = CF_3, R^2 = CH_3$; 7s: $R^1 = CF_3, R^2 = F$; 7t: $R^1 = CF_3, R^2 = Cl$; 7u: $R^1 = CF_3, R^2 = CF_3$; 7v: $R^1 = CF_3, R^2 = H$;

8a: $R^1 = F, R^3 =$; 8b: $R^1 = F, R^3 =$; 8c: $R^1 = F, R^3 = Ph$; 8d: $R^1 = F, R^3 = o-OHPh^-$; 8e: $R^1 = H, R^3 =$; 8f: $R^1 = H, R^3 =$; 8g: $R^1 = F, R^3 = o-OHPh^-$; 8h: $R^1 = F, R^3 = Ph$; 8i: $R^1 = CF_3, R^3 =$; 8j: $R^1 = CF_3, R^3 =$.

2. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于所述具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物的具体合成路线为:



具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物及其合成方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于具有生物活性的希夫碱衍生物的合成技术领域,具体涉及一种具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物及其合成方法和应用。

背景技术

[0002] 癌症是全球范围内危害人类健康的重大疾病,美国癌症协会在全球癌症领域顶级杂志《CA:A Cancer Journal for Clinicians》杂志发布的最新数据显示,2017年美国将出现新发癌症病例1688780例,癌症死亡病例600920例,位居美国第二大死因。2016年1月25日,《CA:A Cancer Journal for Clinicians》也发表了我国国家癌症中心公布的2015年癌症统计数据^[1]。该研究分析结果提示,2015年中国预计有429.2万例新发肿瘤病例和281.4万例死亡病例。肺癌是发病率最高的肿瘤,也是癌症死因之首。胃癌、食管癌和肝癌是紧随其后的我国发病率和死亡率较高的常见肿瘤。在中国,癌症已成为疾病死因之首,癌症已成为非常重要的公共健康问题。因此,加紧展开预防和治疗癌症的各种工作,如何有效治疗癌症已成为当前的热点研究领域。

[0003] 喹啉类化合物是氮杂环中非常重要的一类化合物,具有显著的生理活性和广泛的应用前景^[2]。因喹啉本身是一个具有较强活性的环核,将喹啉环引入一些化合物的分子中后会表现出抗菌、消炎镇痛、抗肿瘤及抗病毒等活性^[3-5]。由于喹啉衍生物重要的药理活性,受到了药物化学研究者的高度重视,已被广泛应用于药物研发领域^[6-9]。

[0004] 众所周知,希夫碱化合物是指含有碳氮双键的腙类化合物^[10]如芳腙、酰腙^[11]等化合物,也具有广泛的生物活性。因此本发明利用喹啉和希夫碱的广谱生物活性,通过简单加成反应将腙及酰腙基团与喹啉环3-位碳上的碳连接起来,合成了32种未见报道的4-(2-芳基)喹啉腙和酰腙化合物。初步生物活性测试结果表明,这些化合物中的大部分化合物对细胞周期分裂蛋白25B(CDC 25B)和蛋白酪氨酸磷酸酶PTP1B具有一定的抑制活性。

[0005] 参考文献:

[0006] [1]Wanqing Chen,Rongshou Zheng,Peter D.CA Cancer J Clins.,2015,66:115。

[0007] [2]Chen,Y.L;Chen,I.L;Lu,C.M.Bioorg.Med.Chem.2004,12,387。

[0008] [3]Nayyar,A;Malde,A;Coutinho,E.Bioorg.Med.Chem.2006,14,7302。

[0009] [4]Narender,P;Srinivas,U;Ravinder,M.Bioorg.Med.Chem.2006,14,4600。

[0010] [5]Baba,A;Kawamura,N;Makino,H.J.Med.Chem.1996,39,5176。

[0011] [6]Roberta,R.S;Jose,M.F.S;Bianca,C.C.Bioorg.Med.Chem.Lett.2015,25,2308。

[0012] [7]Li,K;Li,Y;Zhou,D.Bioorg.Med.Chem.2016,24,1889。

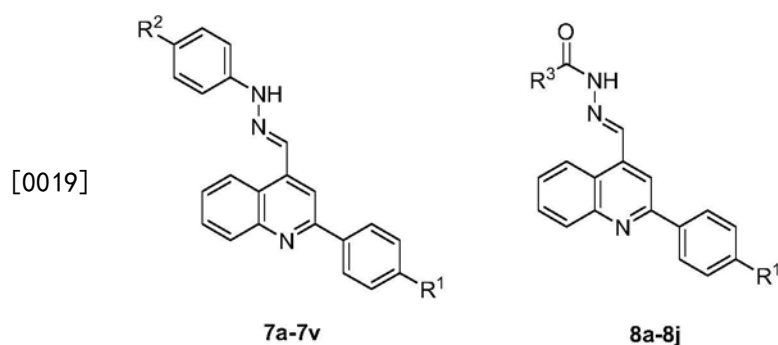
[0013] [8]Nagabhushana,N;Jurupula,R;Udayakumar,D.J.Fluorine.Chem.2016,183,59。

- [0014] [9] Rita, C. C. C.; Wagner, A. M.; Tayara, P. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, 26, 1881.
- [0015] [10] Ravikumar, C.; Joe, I. H.; Jayakumar, V. S. *Chem. Phys. Lett.* 2008, 460, 552.
- [0016] [11] Özkay, Y.; Tunali, Y.; Karaca, H.; İşıkdağ, I. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 3293.







发明内容

[0017] 本发明解决的技术问题是提供了一种具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物及其合成方法, 该新型喹啉取代希夫碱衍生物具有抗肿瘤活性及对蛋白酪氨酸磷酸酶 PTP1B 抑制活性, 初步活性数据表明大部分化合物对细胞周期分裂蛋白 25B 和蛋白酪氨酸磷酸酶 PTP1B 均表现出一定的抑制作用。

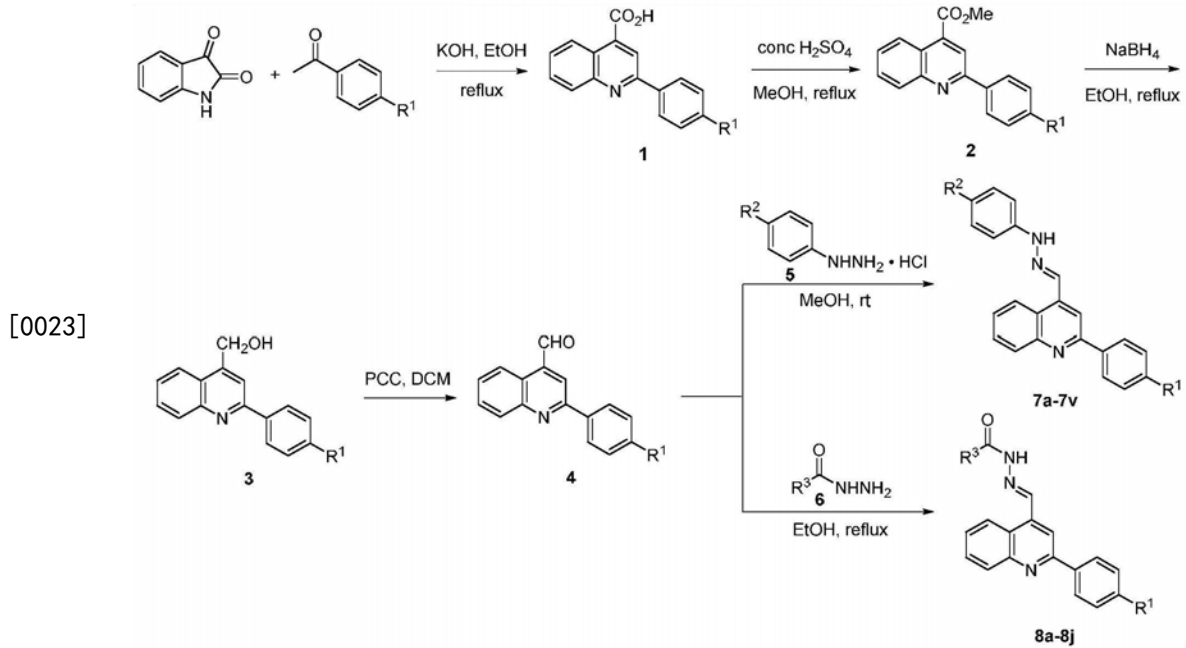
[0018] 本发明为解决上述技术问题采用如下技术方案, 具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物, 其特征在于该新型喹啉取代希夫碱衍生物的结构式为:



[0020] 其中 7a: $R^1 = F, R^2 = H$; 7b: $R^1 = F, R^2 = OCH_3$; 7c: $R^1 = F, R^2 = CH_3$; 7d: $R^1 = F, R^2 = F$; 7e: $R^1 = F, R^2 = Cl$; 7f: $R^1 = F, R^2 = CN$; 7g: $R^1 = F, R^2 = CF_3$; 7h: $R^1 = F, R^2 = NO_2$; 7i: $R^1 = H, R^2 = H$; 7j: $R^1 = H, R^2 = NO_2$; 7k: $R^1 = H, R^2 = OCH_3$; 7l: $R^1 = H, R^2 = CH_3$; 7m: $R^1 = H, R^2 = F$; 7n: $R^1 = H, R^2 = Cl$; 7o: $R^1 = H, R^2 = CF_3$; 7p: $R^1 = CF_3, R^2 = OCH_3$; 7q: $R^1 = CF_3, R^2 = NO_2$; 7r: $R^1 = CF_3, R^2 = CH_3$; 7s: $R^1 = CF_3, R^2 = F$; 7t: $R^1 = CF_3, R^2 = Cl$; 7u: $R^1 = CF_3, R^2 = CF_3$; 7v: $R^1 = CF_3, R^2 = H$;

[0021] 8a: $R^1 = F, R^3 =$ ; 8b: $R^1 = F, R^3 =$ ; 8c: $R^1 = F, R^3 = Ph$; 8d: $R^1 = F, R^3 = o-OHPh$; 8e: $R^1 = H, R^3 =$ ; 8f: $R^1 = H, R^3 =$ ; 8g: $R^1 = F, R^3 = o-OHPh$; 8h: $R^1 = F, R^3 = Ph$; 8i: $R^1 = CF_3, R^3 =$ ; 8j: $R^1 = CF_3, R^3 =$ 。

[0022] 本发明所述的具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物的合成方法, 其特征在于具体合成路线为:



[0024] 本发明所述的具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物作为细胞周期分裂蛋白25B抑制剂在制备抗癌药物中的应用。

[0025] 本发明所述的具有生物活性的新型喹啉取代希夫碱衍生物作为选择性及高活性蛋白酪氨酸磷酸酶PTP1B抑制剂在制备治疗糖尿病或/和肥胖症药物中的应用。

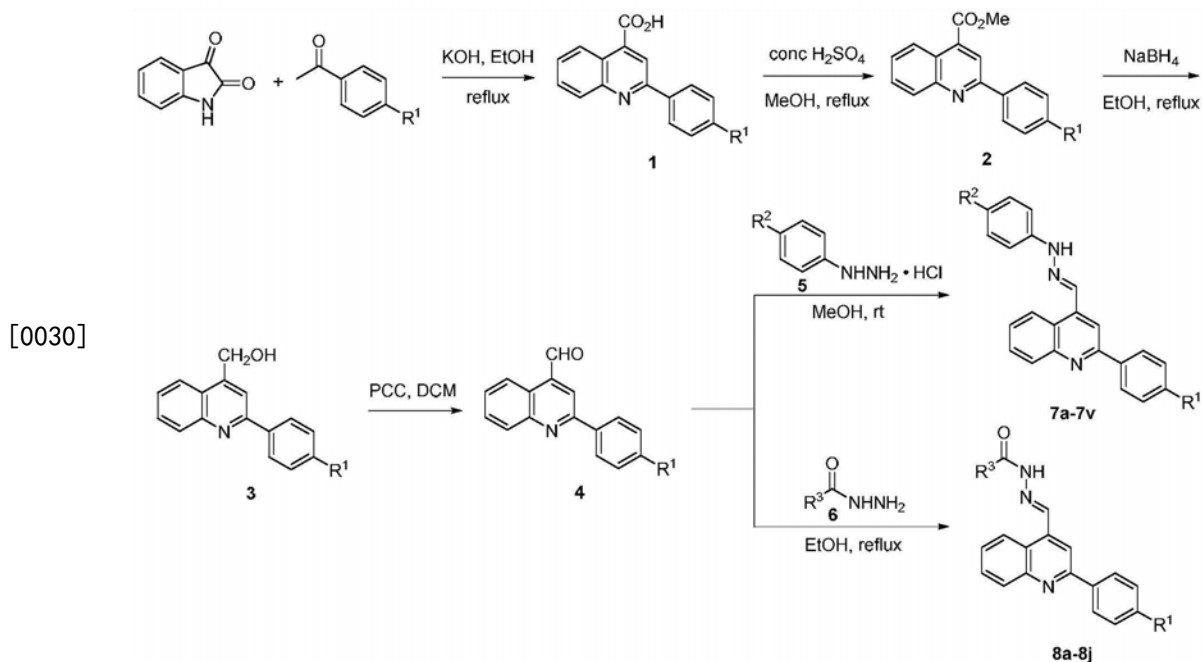
[0026] 本发明合成过程简单且成本低廉,制得的新型喹啉取代希夫碱衍生物具有抗肿瘤活性及对蛋白酪氨酸磷酸酶PTP1B抑制活性,初步活性数据表明大部分化合物对细胞周期分裂蛋白25B和蛋白酪氨酸磷酸酶PTP1B都表现出一定的抑制作用。

具体实施方式

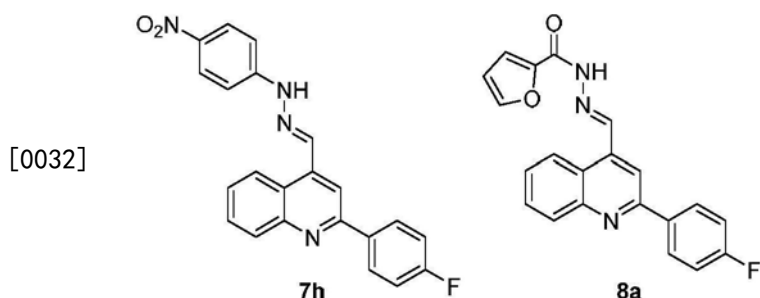
[0027] 以下通过实施例对本发明的上述内容做进一步详细说明,但不应该将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例,凡基于本发明上述内容实现的技术均属于本发明的范围。

[0028] 实施例

[0029] 1.化合物的合成:



[0031] 以如下化合物为例进一步说明：



[0033] 1.1 2-(4-氟苯基)喹啉-4-羧酸1a的合成

[0034] 向250mL圆底烧瓶中加入50mmol 2,3-吡啶二酮,60mmol 4-三氟甲基苯乙酮,20mL无水乙醇,35mL 34wt%KOH水溶液,80℃下搅拌加热回流反应,TLC跟踪监测,反应结束后在冰浴条件下加入2M盐酸中和反应体系至弱酸性,体系有大量不溶固体产生,真空抽滤所得滤饼用大量水洗涤,再用二氯甲烷洗涤。收集并烘干滤饼得黄色固体1a,产率85%。

[0035] 1.2 2-(4-氟苯基)喹啉-4-羧酸甲酯2a的合成

[0036] 向100mL圆底烧瓶中加入20mmol 2-(4-氟苯基)喹啉-4-羧酸,20mL甲醇,在冰浴下缓慢滴加5mL浓硫酸,75℃下搅拌加热回流反应,TLC跟踪监测,反应结束后加20mL水淬灭,后向体系加入饱和碳酸钠水溶液调PH呈弱碱性,然后用(5×30mL)乙酸乙酯萃取,合并有机相并用无水硫酸钠干燥,有机相减压蒸馏,后采用柱层析纯化(体积比:石油醚/乙酸乙酯=150/1),得黄色固体2a,产率87%。

[0037] 1.3 (2-(4-氟苯基)喹啉-4-基)甲醇3a的合成

[0038] 向100mL圆底烧瓶中加入15mmol 2-(4-氟苯基)喹啉-4-羧酸甲酯,45mmol硼氢化钠,50mL无水乙醇,80℃下搅拌加热回流反应,TLC跟踪监测。反应结束后冷却至室温,后加入约50mL冰水淬灭反应,有白色不溶固体产生,真空抽滤并干燥得白色固体3a,产率92%。

[0039] 1.4 (2-(4-氟苯基)喹啉-4-基)甲醛4a的合成

[0040] 向250mL圆底烧瓶中加入13mmol (2-(4-氟苯基)喹啉-4-基)甲醇,26mmol氯铬酸吡

啉盐,100mL二氯甲烷,室温下搅拌反应,TLC跟踪监测,反应结束后抽滤除去盐,滤液减压蒸馏得粗产品,后采用柱层析纯化(体积比:石油醚/乙酸乙酯=25/1),得黄色固体4a,产率30%。

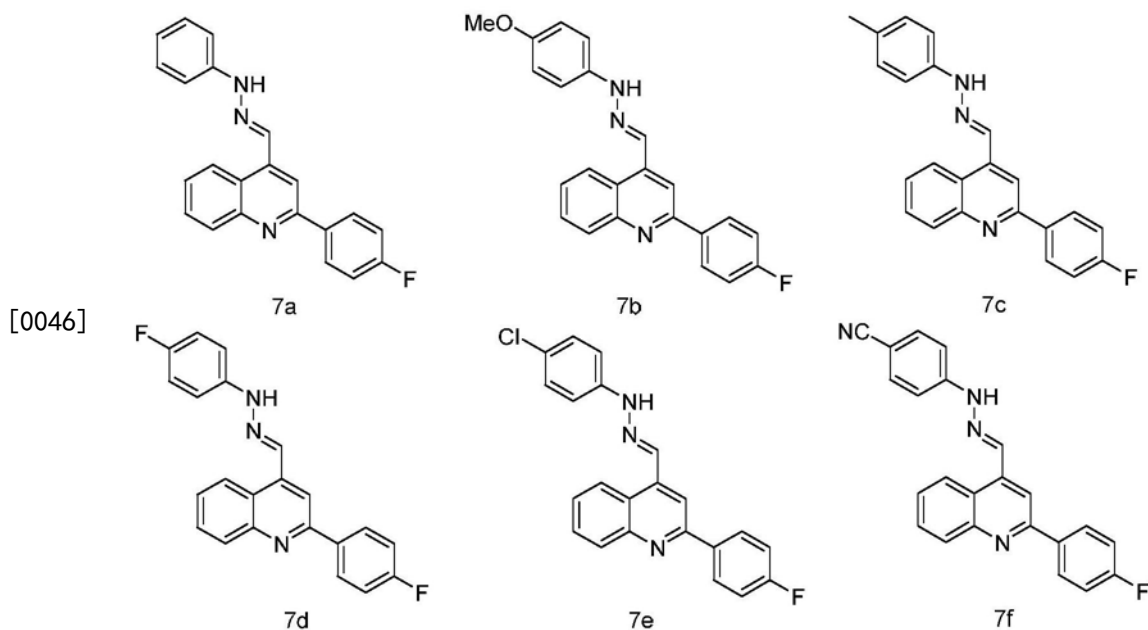
[0041] 1.5 (E)-2-(4-氟苯基)-4-((2-(4-硝基苯基)亚肼基)甲基)喹啉7h的合成

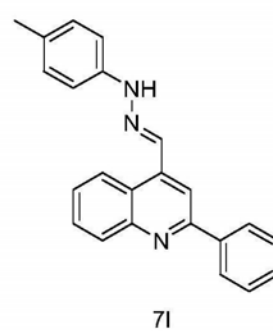
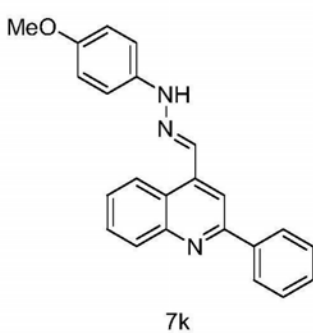
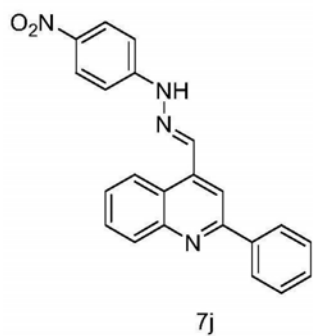
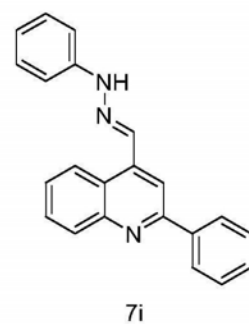
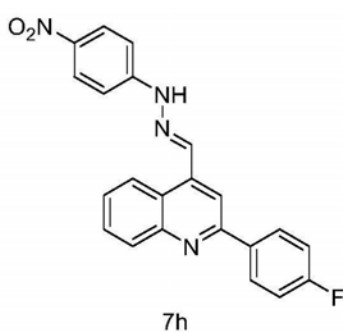
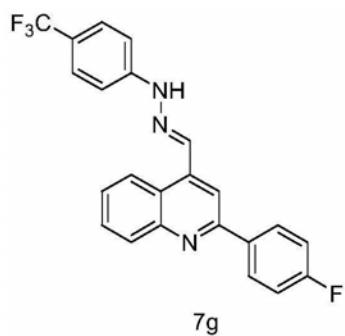
[0042] 在25mL圆底烧瓶中加入0.15mmol (2-(4-氟苯基)喹啉-4-基)甲醛4a和等当量的4-硝基苯肼盐酸盐,然后加入甲醇5mL,室温条件下反应,TLC跟踪监测。反应结束后,加水约10mL,沉淀析出,抽滤,用水、石油醚洗涤,真空干燥得目标化合物7h。

[0043] 1.6 (E)-N'-((2-(4-氟苯基)喹啉-4-基)亚甲基)呋喃-2-甲酰肼8a的合成

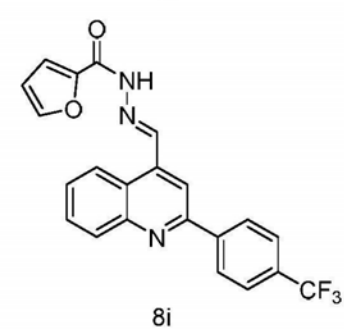
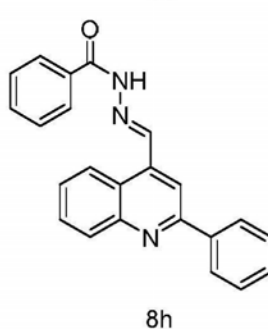
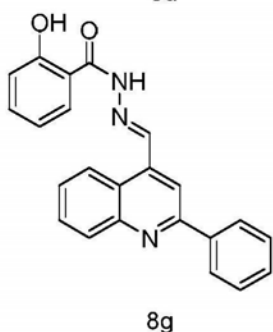
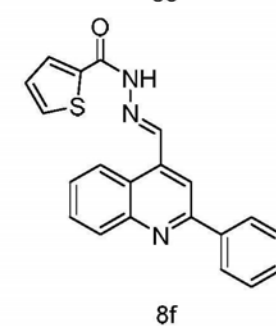
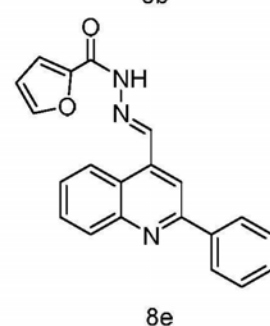
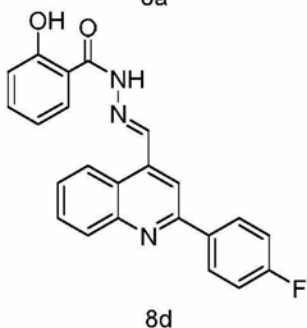
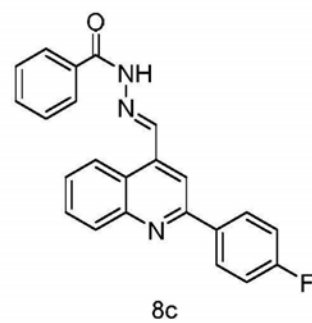
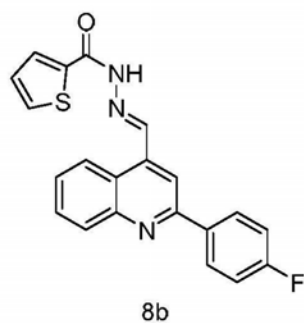
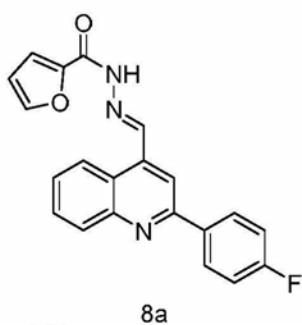
[0044] 在25mL圆底烧瓶中加入0.15mmol (2-(4-氟苯基)喹啉-4-基)甲醛4a和等当量的2-呋喃甲酰肼,加入无水乙醇5mL,80℃下回流反应,TLC跟踪监测。反应结束后,冷至室温,加水约10mL,沉淀析出,抽滤,用水、石油醚洗涤,真空干燥得目标化合物8a。

[0045] 已获得的部分化合物结构:





[0047]



[0048] 部分化合物的数据表征:

[0049] (E)-2-(4-氟苯基)-4-((2-苯基亚肼基)甲基)喹啉 (7a): 黄色固体, 收率88%. m.p. 116-118°C; ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.75 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (dd, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.81 (t, $J=7.1\text{Hz}$,

1H), 7.70 (dd, J=11.2, 3.9Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.87 (t, J=7.2Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{26}H_{16}FN_3$ ($[M+H]^+$) 342.1401, found: 342.1401.

[0050] (E)-2-(4-氟苯基)-4-((2-(4-甲氧基苯基)亚胍基)甲基)喹啉(7b): 砖红色固体, 收率85%. m.p. 220-222°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (dd, J=15.9, 7.3Hz, 3H), 7.99 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.51 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.74 (s, 3H). HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{23}H_{18}FN_3O$ ($[M+H]^+$) 372.1507, found: 372.1508.

[0051] (E)-2-(4-氟苯基)-4-((2-(4-甲基苯基)亚胍基)甲基)喹啉(7c): 砖红色固体, 收率71%. m.p. 216-218°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (dd, J=19.2, 10.5Hz, 4H), 7.98 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.52 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.2Hz, 2H), 2.27 (s, 3H). HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{23}H_{18}FN_3$ ($[M+H]^+$) 356.1558, found: 356.1556.

[0052] (E)-2-(4-氟苯基)-4-((2-(4-氟苯基)亚胍基)甲基)喹啉(7d): 黄色固体, 收率63%. m.p. 127-129°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41-8.35 (m, 3H), 8.11 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 5H). HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{22}H_{15}F_2N_3$ ($[M+H]^+$) 360.1307, found: 360.1316.

[0053] (E)-2-(4-氟苯基)-4-((2-(4-氯苯基)亚胍基)甲基)喹啉(7e): 黄色固体, 收率79%. m.p. 248-250°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.79-8.58 (m, 2H), 8.49-8.19 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.35 (d, J=18.2Hz, 4H). HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{22}H_{15}FClN_3$ ($[M+H]^+$) 376.1011, found: 376.1011.

[0054] (E)-4-(2-((2-(4-氟苯基)喹啉-4-基)亚甲基)胍基)苜蓿(7f): 黄色固体, 收率64%. m.p. 250-252°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.72 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J=27.8Hz, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.35 (d, J=18.2Hz, 4H). HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{23}H_{15}FN_4$ ($[M+H]^+$) 367.1354, found: 367.1359.

[0055] (E)-2-(4-氟苯基)-4-((2-(4-三氟甲基苯基)亚胍基)甲基)喹啉(7g): 橘色固体, 收率78%. m.p. 238-240°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.80-8.65 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.41-8.30 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.45 (dd, J=23.5, 8.2Hz, 4H). HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{23}H_{15}F_4N_3$ ($[M+H]^+$) 410.1275, found: 410.1275.

[0056] (E)-2-(4-氟苯基)-4-((2-(4-硝基苯基)亚胍基)甲基)喹啉(7h): 黄色固体, 收率69%. m.p. 234-236°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.72 (d, J=6.8Hz, 2H), 8.39 (dd, J=8.0, 4.9Hz, 3H), 8.22 (d, J=9.2Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.47-7.29 (m, 4H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 154.8, 150.0, 148.5, 139.4, 139.0, 138.8, 130.1, 130.0, 129.6, 129.5, 127.4, 126.2, 124.2, 123.5, 116.3, 115.9, 115.7, 112.2. HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{22}H_{15}FN_4O_2$ ($[M+H]^+$) 387.1252, found: 387.1262.

[0057] (E)-2-苯基-4-((2-苯基亚胍基)甲基)喹啉(7i):黄色固体,收率91%.m.p.82-84℃;¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ11.06(s,1H),8.76(d,J=8.3Hz,1H),8.55(s,1H),8.34(s,1H),8.30(d,J=7.3Hz,2H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.83(t,J=7.5Hz,1H),7.71(t,J=7.6Hz,1H),7.59(t,J=7.5Hz,2H),7.54(t,J=7.2Hz,1H),7.33(t,J=7.8Hz,2H),7.25(d,J=7.7Hz,2H),6.88(t,J=7.2Hz,1H).HRMS(ESI)m/z calcd.for C₂₂H₁₇N₃([M+H]⁺) 324.1495,found:324.1494。

[0058] (E)-4-((2-(4-硝基苯基)亚胍基)甲基)-2-苯基喹啉(7j):黄色固体,收率80%.m.p.216-218℃;¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ11.76(s,1H),8.72(s,2H),8.41(s,1H),8.32(d,J=7.1Hz,2H),8.22(d,J=8.1Hz,2H),8.14(d,J=8.1Hz,1H),7.89-7.81(m,1H),7.76-7.69(m,1H),7.63-7.57(m,2H),7.54(d,J=6.2Hz,1H),7.35(d,J=6.6Hz,2H).HRMS(ESI)m/z calcd.for C₂₂H₁₆N₄O₂([M+H]⁺) 369.1346,found:369.1337。

[0059] (E)-N'-((2-(4-氟苯基)喹啉-4-基)亚甲基)咪喃-2-甲酰肼(8a):黄色固体,收率70%.m.p.180-182℃;¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ12.27(s,1H),9.14(s,1H),8.78(s,1H),8.34(d,J=7.3Hz,3H),8.14(d,J=7.9Hz,1H),8.02(s,1H),7.84(d,J=6.8Hz,1H),7.72(s,1H),7.41(s,3H),6.76(s,1H).¹³C NMR(151MHz,DMSO-d₆) δ154.8,146.3,138.6,130.1,129.9,129.5,127.5,124.4,117.3,115.8,112.3,39.9,39.8,39.7,39.4,39.3,39.2,39.1.HRMS(ESI),m/z calcd.for C₂₁H₁₄FN₃O₂([M+Na]⁺) 382.0962,found:382.0962。

[0060] (E)-N'-((2-(4-氟苯基)喹啉-4-基)亚甲基)噻吩-2-甲酰肼(8b):黄色固体,收率78%.m.p.168-170℃;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.29(s,1H),8.97(d,J=91.2Hz,2H),8.35(dd,J=8.6,5.6Hz,3H),8.15(d,J=8.3Hz,1H),7.99(d,J=25.8Hz,2H),7.86(dd,J=11.2,4.1Hz,1H),7.72(t,J=7.6Hz,1H),7.42(t,J=8.5Hz,2H),7.30-7.26(m,1H).HRMS(ESI),m/z calcd.for C₂₁H₁₄FN₃OS([M+Na]⁺) 398.0736,found:398.0731。

[0061] (E)-N'-((2-(4-氟苯基)喹啉-4-基)亚甲基)苯甲酰肼(8c):黄色固体,收率72%.m.p.223-225℃;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.30(s,1H),9.13(s,1H),8.86(d,J=8.1Hz,1H),8.35(d,J=8.1Hz,3H),8.15(d,J=8.3Hz,1H),8.00(d,J=7.0Hz,2H),7.85(t,J=7.4Hz,1H),7.73(t,J=7.2Hz,1H),7.65(t,J=7.2Hz,1H),7.59(t,J=7.3Hz,2H),7.41(t,J=8.8Hz,2H).HRMS(ESI),m/z calcd.for C₂₃H₁₆FN₃O([M+Na]⁺) 392.1170,found:392.1170。

[0062] (E)-N'-((2-(4-氟苯基)喹啉-4-基)亚甲基)-2-羟基苯甲酰肼(8d):黄色固体,收率78%.m.p.250-252℃;¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ12.27(s,1H),9.14(s,1H),8.78(s,1H),8.34(d,J=7.3Hz,3H),8.14(d,J=7.9Hz,1H),8.02(s,1H),7.84(d,J=6.8Hz,1H),7.72(s,1H),7.41(s,3H),6.76(s,1H).¹³C NMR(151MHz,DMSO-d₆) δ154.8,146.3,138.6,130.1,129.9,129.5,127.5,124.4,117.3,115.8,112.3,39.9,39.8,39.7,39.4,39.3,39.2,39.1.HRMS(ESI),m/z calcd.for C₂₃H₁₆FN₃O([M+H]⁺) 386.1299,found:386.1299。

[0063] (E)-N'-((2-苯基吡啶-4-基)亚甲基)咪喃-2-甲酰肼(8e):黄色固体,收率68%.m.p.213-215℃;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.26(s,1H),9.16(s,1H),8.78(d,J=6.1Hz,1H),8.35(s,1H),8.28(d,J=7.1Hz,2H),8.16(d,J=8.3Hz,1H),8.02(d,J=0.8Hz,1H),7.90-7.80(m,1H),7.72(t,J=7.4Hz,1H),7.55(ddd,J=10.9,9.6,5.7Hz,3H),7.42(s,1H),6.76(dd,J=3.5,1.7Hz,1H).¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ155.9,148.4,146.3,138.6,

138.3, 130.0, 129.8, 128.9, 127.5, 127.2, 124.3, 123.8, 117.4, 112.3. HRMS (ESI), m/z calcd. for $C_{21}H_{15}N_3O_2$ ($[M+Na]^+$) 342.1237, found: 342.1247.

[0064] (E)-N'-((2-苯基吡啶-4-基)亚甲基)噻吩-2-甲酰肼(8f):黄色固体, 收率88%. m.p. 238-240°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.78 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.72 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J=10.9, 9.6, 5.7$ Hz, 3H), 7.42 (s, 1H), 6.76 (dd, $J=3.5, 1.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 155.9, 148.4, 146.3, 138.5, 138.3, 130.0, 129.8, 128.9, 127.5, 127.2, 124.3, 123.8, 117.4, 112.3. HRMS (ESI), m/z calcd. for $C_{21}H_{15}N_3OS$ ($[M+Na]^+$) 380.0828, found: 380.0826.

[0065] (E)-2-羟基-N'-((2-苯基吡啶-4-基)亚甲基)苯甲酰肼(8g):黄色固体, 收率87%. m.p. 211-213°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 9.15 (d, $J=19.2$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $J=18.9, 8.0$ Hz, 1H), 8.51-8.03 (m, 5H), 8.05-7.64 (m, 3H), 7.63-7.31 (m, 4H), 7.15-6.88 (m, 2H). HRMS (ESI), m/z calcd. for $C_{23}H_{17}N_3O_2$ ($[M+H]^+$) 368.1394, found: 368.1400.

[0066] (E)-N'-((2-苯基吡啶-4-基)亚甲基)苯甲酰肼(8h):黄色固体, 收率97%. m.p. 223-225°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 9.47 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J=34.3, 9.6$ Hz, 3H), 8.20-8.00 (m, 3H), 7.78 (d, $J=51.0$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J=13.9, 7.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 145.4, 138.8, 132.2, 130.4, 129.0, 128.6, 128.0, 127.5, 127.2, 124.5. HRMS (ESI), m/z calcd. for $C_{23}H_{17}N_3O$ ($[M+H]^+$) 352.1449, found: 352.1444.

[0067] (E)-N'-((2-(4-三氟甲基苯基)喹啉-4-基)亚甲基)呋喃-2-甲酰肼(8i):黄色固体, 收率89%. m.p. 110-112°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97-7.81 (m, 3H), 7.74 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=3.3, 1.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 154.3, 146.4, 145.0, 138.9, 130.2, 128.0, 127.3, 126.6, 126.1, 125.2, 124.2, 117.2, 115.8, 112.3. HRMS (ESI), m/z calcd. for $C_{22}H_{14}FN_3O_2$ ($[M+Na]^+$) 432.0930, found: 432.0933.

[0068] (E)-N'-((2-(4-三氟甲基苯基)喹啉-4-基)亚甲基)噻吩-2-甲酰肼(8j):黄色固体, 收率98%. m.p. 286-288°C; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.60 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.89 (d, $J=49.9$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.89 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 158.2, 148.4, 144.8, 142.1, 139.0, 137.9, 135.3, 132.5, 130.1, 128.4, 127.9, 125.7, 124.20. HRMS (ESI), m/z calcd. for $C_{22}H_{14}F_3N_3OS$ ($[M+Na]^+$) 448.0702, found: 448.0700.

[0069] 2. 化合物的抗肿瘤活性及PTP1B抑制活性研究:

[0070] CDC 25B是CDC 25磷酸酯酶家族的一员, CDC 25B激活细胞周期蛋白依赖激酶CDC2, 是有丝分裂必需的, CDC 25B在分裂的M和G1期存在于细胞核中, 而到S期和G2期转移到细胞质中, CDC 25B具有原癌基因性质, 虽然其在癌症发生中的角色尚未被确定, 寻找到特异高效的抑制剂对癌症研究提供新的工具和手段. CDC 25B具有原癌基因性质. 研究表

明, CDC 25B抑制剂能够很好的抑制肿瘤细胞的增殖, 甚至能够在体内抑制肿瘤的生长。

[0071] CDC 25B测试过程: 采用荧光底物OMFP, 经CDC 25B去磷酸化后得到的产物OMF在被485nm激发光激发后可发射出波长为535nm的可检测的荧光信号, 从而观察酶的活性变化以及化合物对其的抑制情况。实验中CDC 25B所采用的阳性参照化合物为 Na_3VO_4 。

[0072] PTP1B是第一个被鉴定的蛋白酪氨酸磷酸酯酶 (protein tyrosine phosphatase), 通过PTP1B剔除的老鼠实验表明, PTP1B通过对胰岛素受体的脱磷酸化, 进而在调节胰岛素敏感性和脂肪代谢过程中起着非常重要的作用。因而, 高选择性及高活性的PTP1B抑制剂在糖尿病和肥胖症的治疗中有重要的价值。

[0073] PTP1B测试过程: 采用光吸收检测法, 在96孔或384孔平底透明微孔板中检测酶活性。底物pN PP经PTP1B水解得到的游离产物在405nm处有很强的光吸收。通过酶标仪监测405nm处光吸收强度的变化, 计算得到反应初速度。实验中采用的对照化合物为齐墩果酸。

[0074] 化合物的抗癌活性分析

[0075] 表1 目标化合物7a~7v和8a~8j对CDC 25B的抗癌活性 (抑制率/%)

Compds	Inhibition rate(%)	Compds	Inhibition rate(%)
7a	15.14 ± 11.62	7r	86.74 ± 1.95
7b	17.19 ± 2.83	7s	18.50 ± 5.20
7c	29.17 ± 3.16	7t	83.89 ± 2.73
7d	22.64 ± 6.27	7u	80.52 ± 1.00
7e	16.57 ± 5.89	7v	74.17 ± 2.72
7f	43.37 ± 0.90	8a	2.46 ± 3.13
7g	18.42 ± 9.26	8b	12.10 ± 3.43
7h	25.34 ± 10.15	8c	15.07 ± 2.42
7i	16.20 ± 4.91	8d	53.85 ± 4.75
7j	80.90 ± 3.69	8e	4.10 ± 3.52
7k	60.99 ± 2.56	8f	68.55 ± 0.68
7l	53.11 ± 7.49	8g	42.85 ± 4.09
7m	7.36 ± 0.08	8h	42.62 ± 5.32
7n	25.60 ± 0.84	8i	55.00 ± 15.00
7o	21.36 ± 0.20	8j	1.09 ± 2.61
7p	2.57 ± 0.81		
7q	5.80 ± 3.44	Sodium orthovanadate	0.17 ± 0.05 (IC ₅₀)

[0077] 表2 目标化合物7a~7v和8a~8j对PTP1B的抗癌活性 (抑制率/%)

Compds	Inhibition rate(%)	Compds	Inhibition rate(%)
7a	80.64 ± 1.57	7r	78.04 ± 7.94
7b	90.50 ± 11.51	7s	83.48 ± 0.38
7c	95.45 ± 12.97	7t	73.58 ± 16.29
7d	92.07 ± 1.47	7u	97.98 ± 2.36
7e	96.34 ± 1.48	7v	94.85 ± 2.95
7f	96.40 ± 2.88	8a	83.47 ± 1.38
7g	90.68 ± 1.00	8b	76.70 ± 4.74
7h	73.33 ± 16.92	8c	86.58 ± 6.02
7i	95.03 ± 0.82	8d	93.68 ± 5.69
7j	96.13 ± 0.06	8e	90.25 ± 2.86
7k	91.97 ± 2.90	8f	75.16 ± 14.99
7l	87.50 ± 0.52	8g	77.40 ± 4.34
7m	92.31 ± 2.33	8h	71.72 ± 5.92
7n	92.80 ± 9.69	8i	83.77 ± 1.40
7o	93.14 ± 3.96	8j	88.67 ± 3.21
7p	21.61 ± 0.77		
7q	95.45 ± 12.97	oleanolic acid ^a	1.63±0.01(IC ₅₀)

[0079] CDC 25B和PTP1B均具有一定的抑制活性,其中化合物7t、7f、7e、7j对PTP1B的抑制活性分别为97.98%、96.40%、96.34%、96.13%。

[0080] 3. 结论

[0081] 32种新型4-(2-芳基)喹啉芳脘和芳酰脘类化合物的抗癌活性测试及PTP1B抑制活性测试结果表明:部分化合物对CDC 25B有一定的抑制活性,大部分化合物对PTP1B均具有较好的抑制活性。除了7p以外,其它6系列的化合物对PTP1B模型抑制率都在70%以上。对蛋白酪氨酸磷酸酯酶PTP1B模型具有很高的抑制活性,对控制糖尿病或者肥胖症可能有较好的应用价值,可以进一步研究并开发应用。

[0082] 以上实施例描述了本发明的基本原理、主要特征及优点,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,在不脱离本发明原理的范围下,本发明还会有各种变化和改进,这些变化和改进均落入本发明保护的范围内。