



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102010366 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 27

(21) 申请号 201010561710. 3

CN 101805285 A, 2010. 08. 18,

(22) 申请日 2010. 11. 26

审查员 韩镭

(73) 专利权人 常山县鸿运化学有限公司

地址 324200 浙江省衢州市常山县生态工业
园区

(72) 发明人 何小钢 何晓铁 钟光祥 胡红丹

(74) 专利代理机构 杭州天正专利事务所有限公
司 33201

代理人 黄美娟 王兵

(51) Int. Cl.

C07D 213/80 (2006. 01)

C07D 213/803 (2006. 01)

A61K 31/625 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2006080884 A1, 2006. 08. 03,

US 2004186148 A1, 2004. 09. 23,

权利要求书 5 页 说明书 18 页

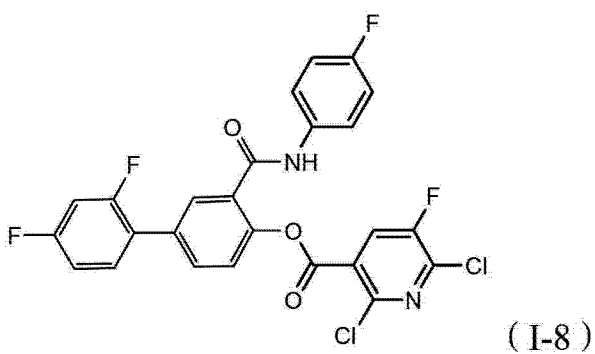
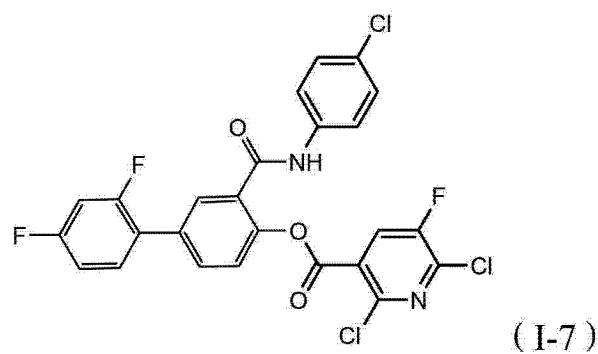
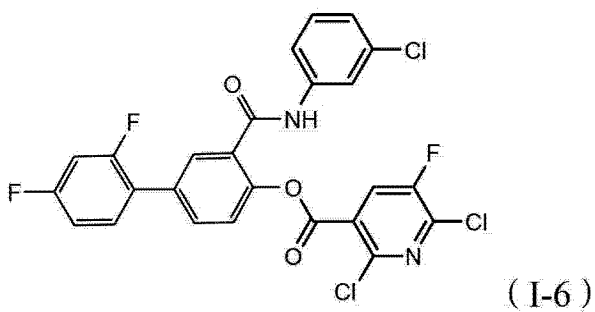
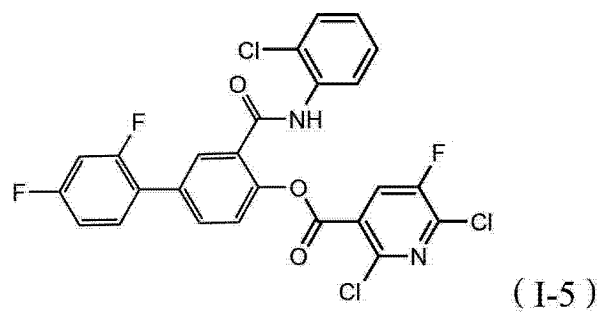
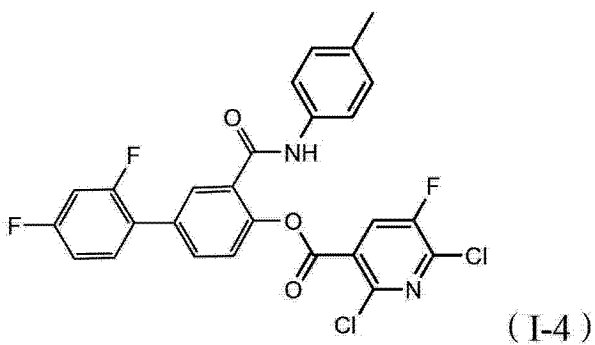
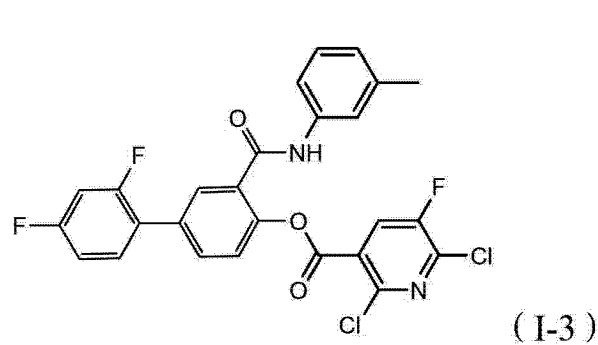
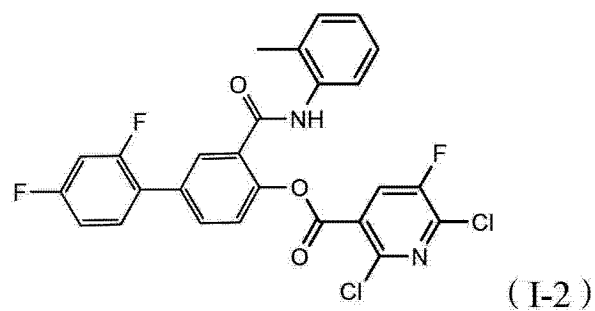
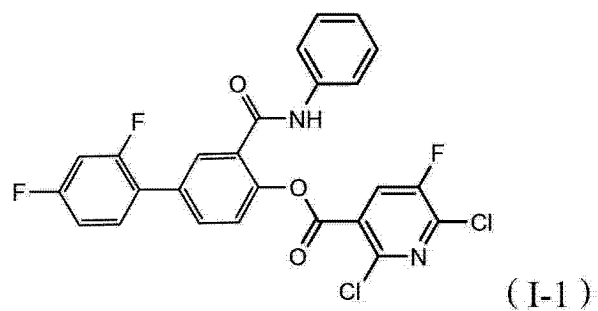
(54) 发明名称

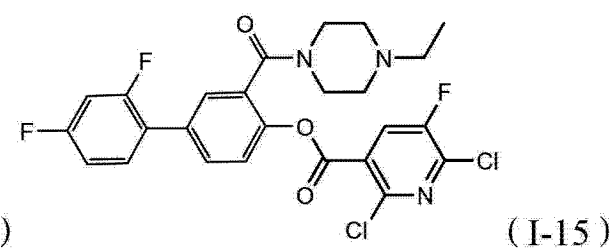
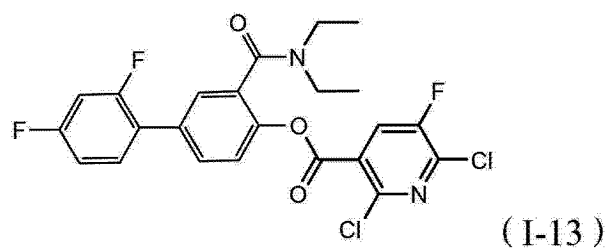
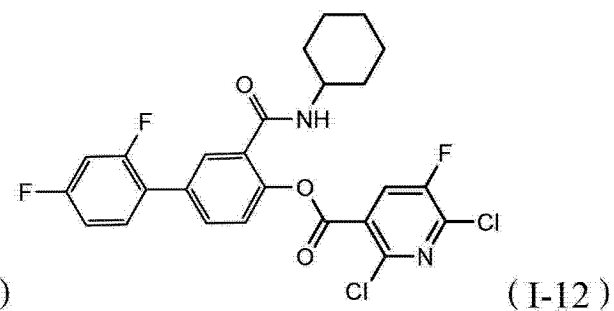
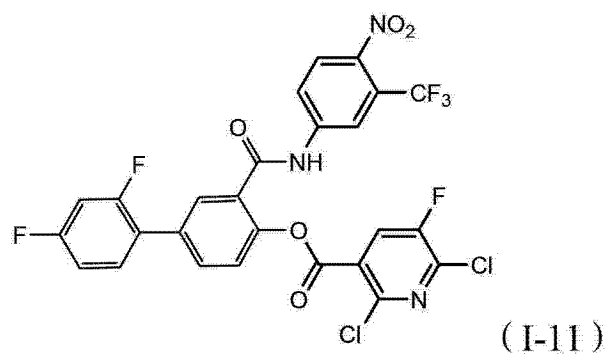
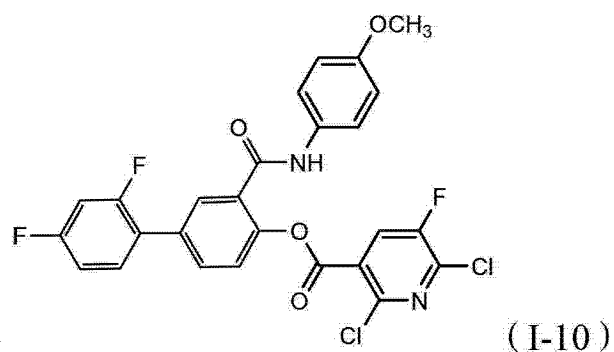
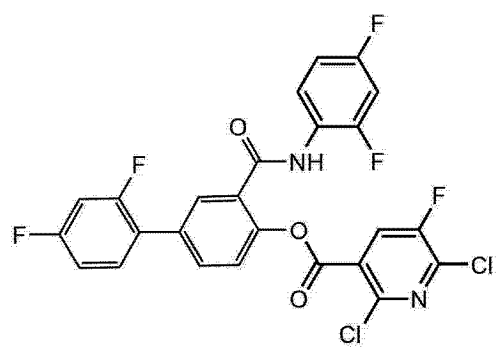
一种 2, 6- 二氯 -5- 氟烟酰氟苯水杨酰胺类化
合物及制备和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种 2, 6- 二氯 -5- 氟烟酰
氟苯水杨酰胺类化合物, 并公开了所述 2, 6- 二
氯 -5- 氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物在制备抗肿
瘤药物中, 特别是在制备抗子宫内膜癌或抗肺癌
药物中的应用。本发明的有益效果主要体现在:
(1) 提供了一种 2, 6- 二氯 -5- 氟烟酰氟苯水
杨酰胺类化合物的制备方法;(2) 提供了一种新的、
有明显抗肿瘤活性的抗肿瘤药物, 为新药筛选提
供研究基础, 具有重大应用前景;(3) 制备流程简
单, 利于产业化生产。

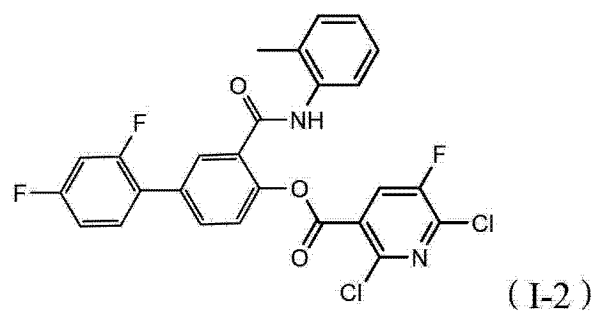
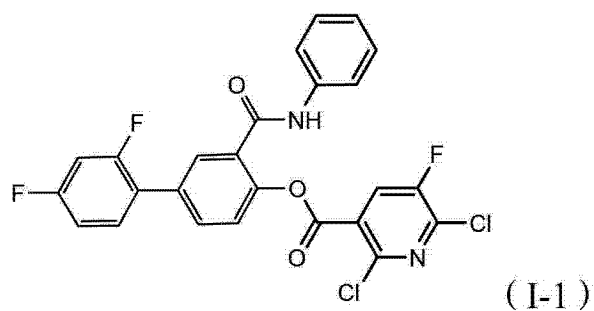
1. 一种 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物,所述 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物为下列之一:

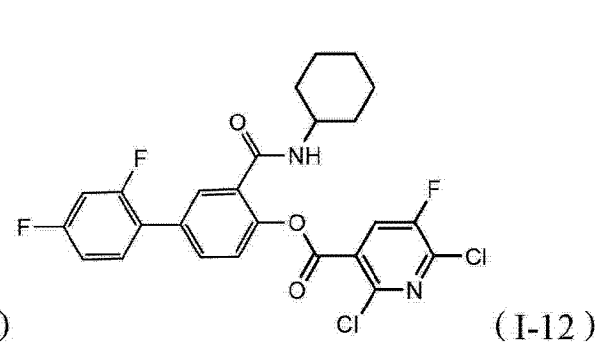
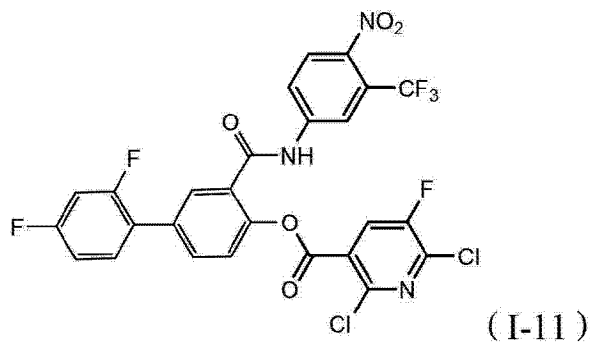
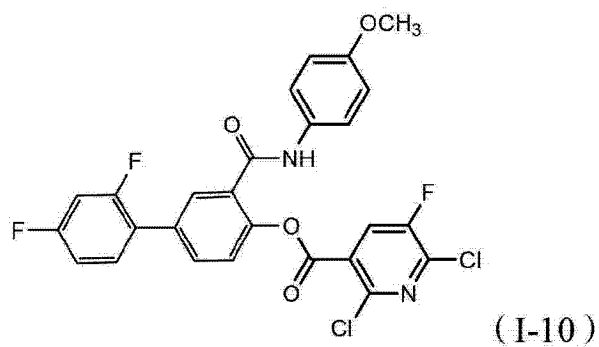
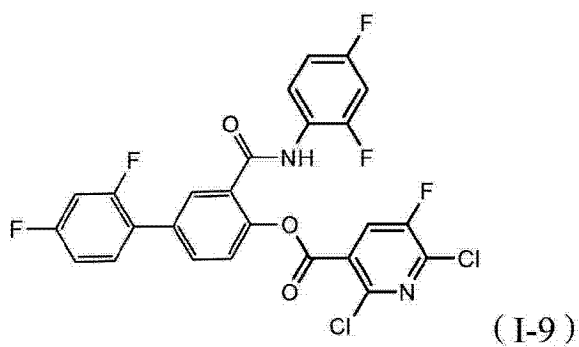
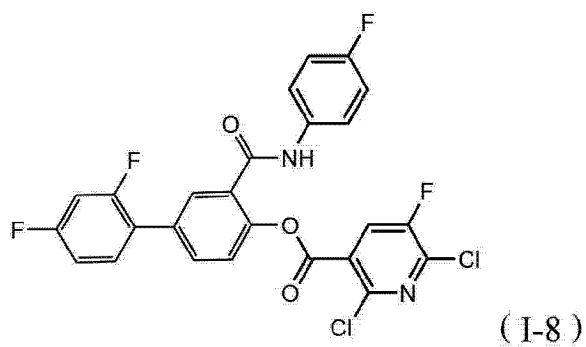
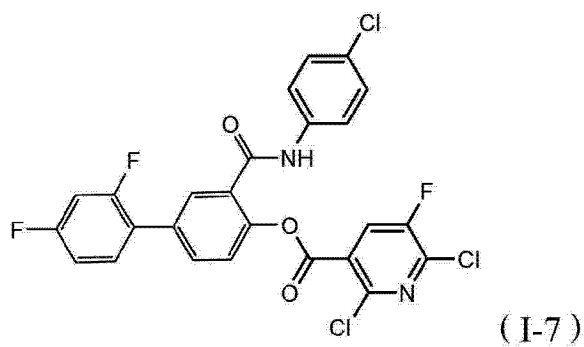
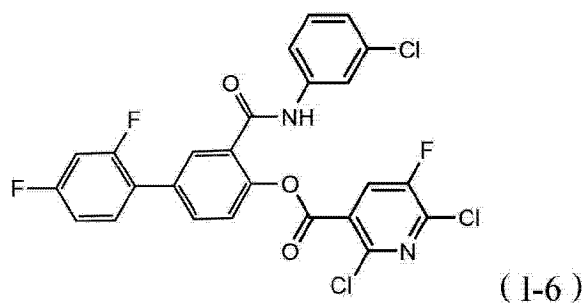
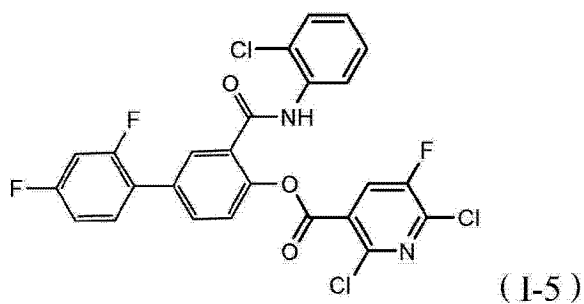
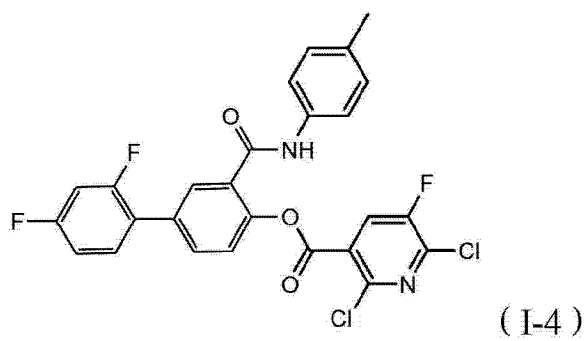
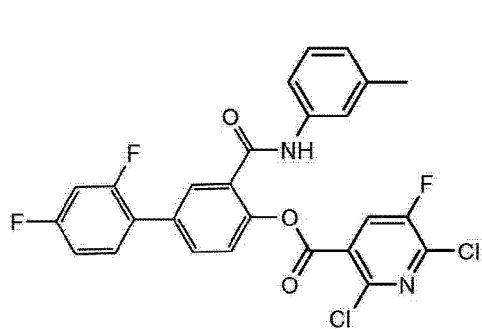


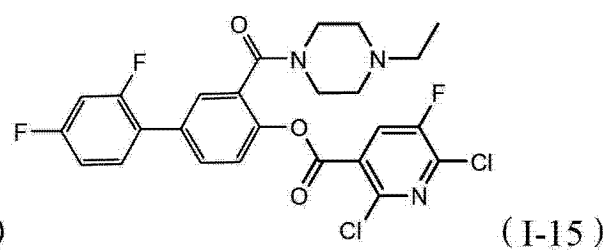
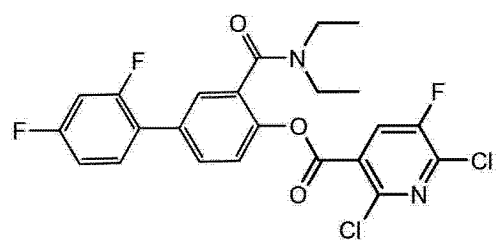


2. 如权利要求 1 所述的 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

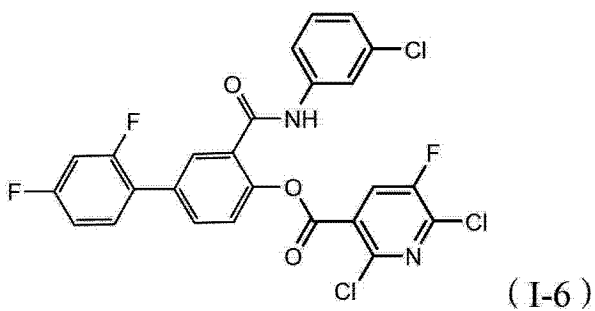
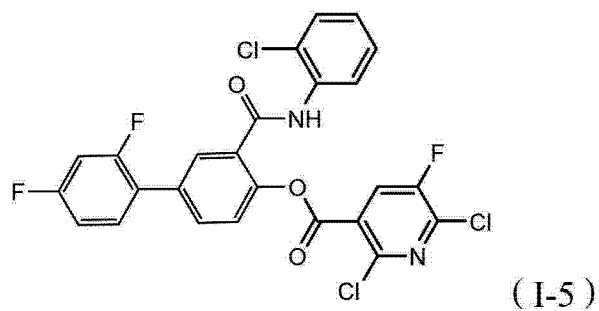
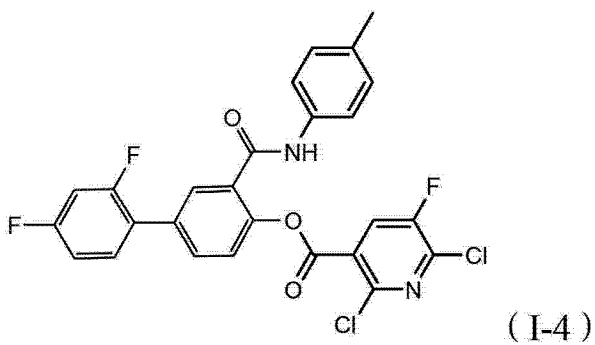
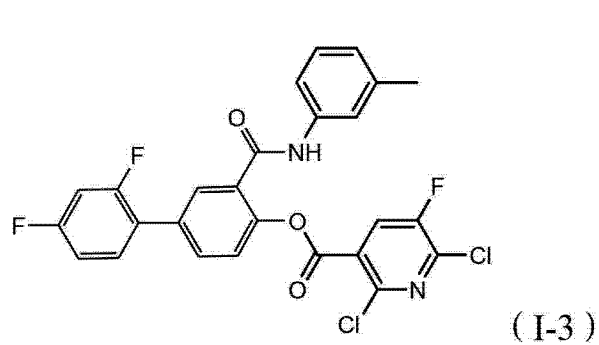
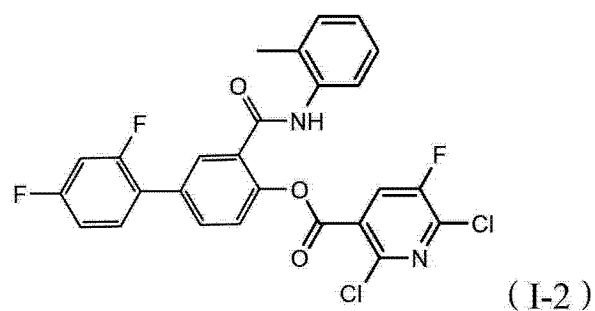
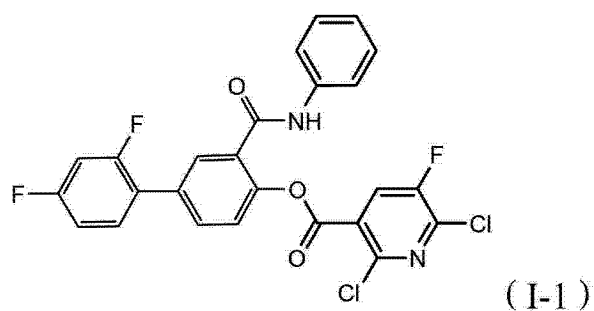
3. 如权利要求 2 所述的应用,其特征在于所述的 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物在制备抗子宫内膜癌药物中的应用,所述 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物为下列之一:

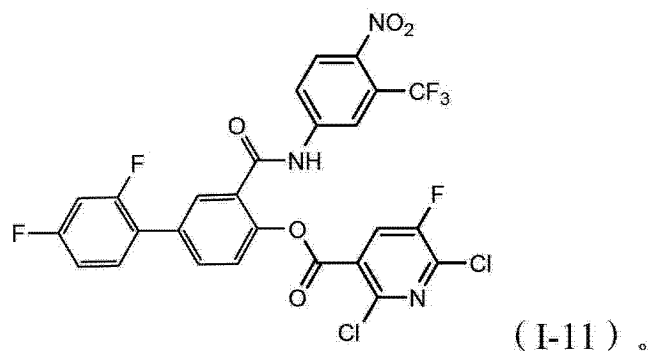
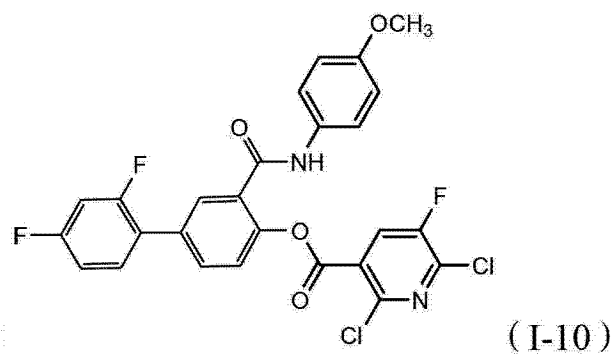
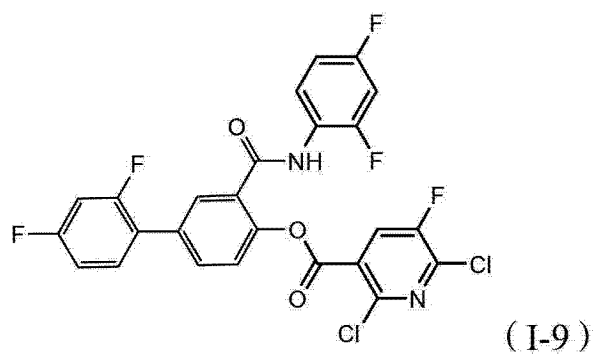
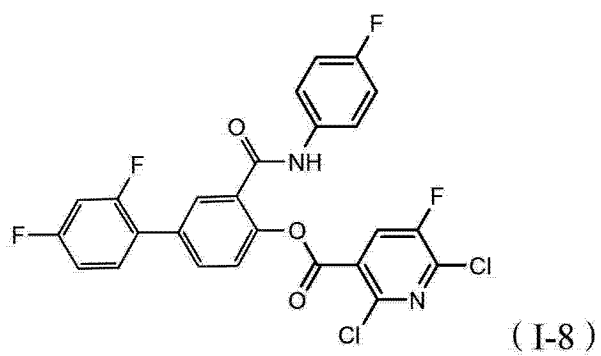
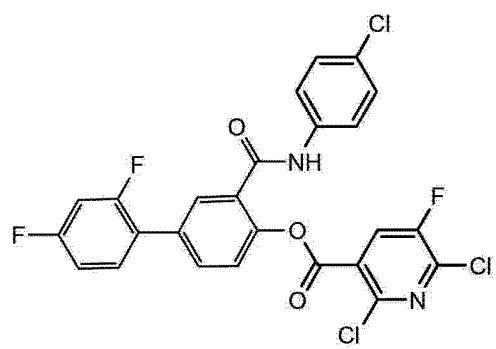






4. 如权利要求 2 所述的应用,其特征在于所述的 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物在制备抗肺癌药物中的应用,所述 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物为下列之一:



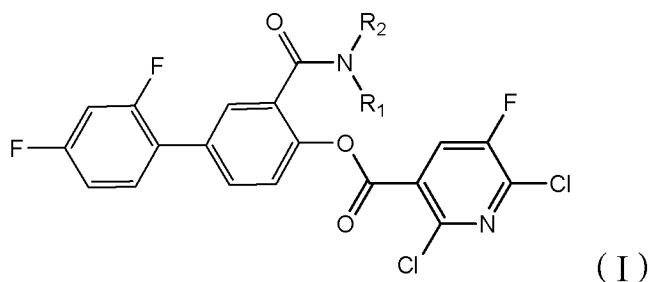


一种 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物及制备和应用

(一) 技术领域

[0001] 本发明涉及一类具有抗肿瘤活性的新物质:2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物(I)和该类化合物的制备方法,及其在制备抗肿瘤药物,尤其是在抗子宫内膜癌或抗肺癌药物中的应用。

[0002]



(二) 背景技术

[0003] 恶性肿瘤是严重危害人类健康的常见病之一。据最新报道,全世界有 4000 多万人患恶性肿瘤,其中每年新增患者 900 多万、死亡 700 多万,我国每年恶性肿瘤发病人数约 160 万、死亡约 130 万。目前恶性肿瘤发生与死亡还有日趋严重的趋势,有些地区已经成为人口死亡的首要原因。因此,开发新颖的抗肿瘤药物具有重要的意义。

[0004] 氟苯水杨酰胺类化合物是一种含氟原子的化合物。由于氟原子半径小、又具有最大的电负性,所形成的 C-F 键能要比 C-H 键能大得多,增加了含氟有机物的稳定性;且由于氟原子的体积小,因而常认为是 H 原子的非经典的电子等排体,易产生拮抗作用,即:不干扰含氟药物与相应细胞受体间的相互作用,能在分子水平代替正常代谢药物,欺骗性地掺入生物大分子,导致致死合成。当药物分子中引入氟原子时,其电效应和模拟效应不仅改变了分子内部电子密度的分布,而且还能提高化合物的脂溶性和渗透性,在生物膜上的溶解性得到增强,促进其在生物体内吸收与传递速度,使生理作用发生变化。所以,含氟药物具有用量少、毒性低、药效高、代谢能力强等特点。

[0005] 含氟药物的研究开发,主要集中在含氟芳香、杂环化合物的研究开发上,如二氟尼柳具有很好的抗炎作用,已经广泛应用于临床中。通过对二氟尼柳进行结构修饰,制备具有抗肿瘤活性的含氟新药,具有非常重大的意义。

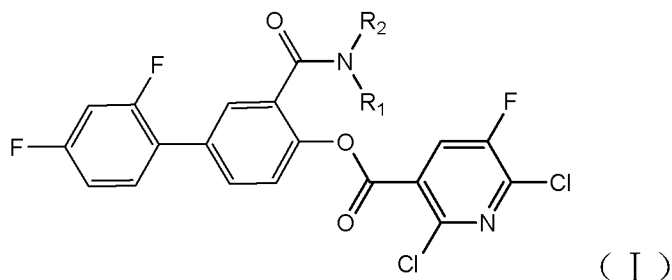
(三) 发明内容

[0006] 本发明目的是提供一类新的具有抗肿瘤活性的 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物,和该类化合物的制备方法,以及在制备抗肿瘤药物,尤其是在抗子宫内膜癌或抗肺癌药物中的应用。

[0007] 本发明采用的技术方案是:

[0008] 一种 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物,结构如式(I)所示:

[0009]



[0010] 式 (I) 中, R_1 为 H、甲基或乙基; R_2 为甲基、乙基、环己基、苯基或含有 1 ~ 3 个取代基的取代苯基, 所述取代基为甲基、乙基、氟、氯、硝基或甲氧基; 或者 R_1 、 R_2 连接成环、与同 R_1 、 R_2 相连的 N 构成哌嗪基或吗啡啉基。

[0011] 所述的取代苯基优选为: 邻甲苯基、间甲苯基、对甲苯基、邻乙苯基、间乙苯基、对乙苯基、2,5-二甲基苯基、邻氯苯基、间氯苯基、对氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、邻氟苯基、间氟苯基、对氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、4-硝基苯基、4-三氟甲基苯基、4-硝基-3-三氟甲基苯基、邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基或对甲氧基苯基。

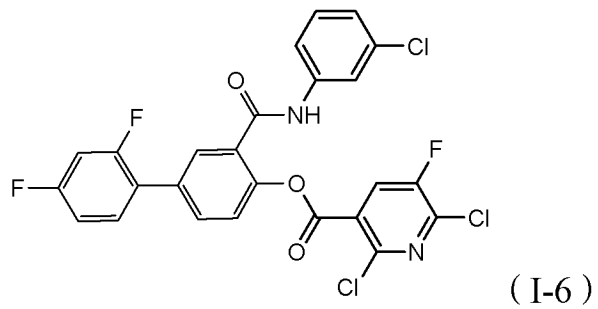
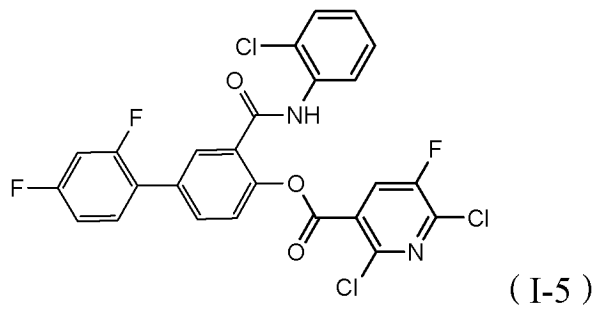
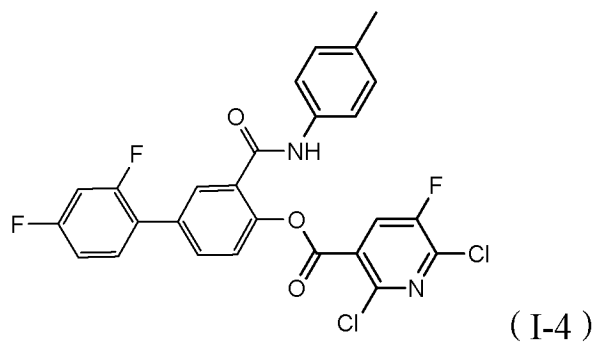
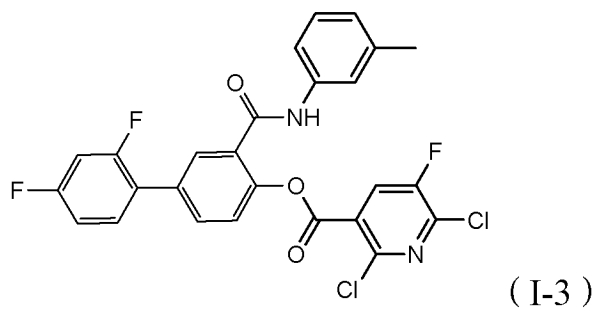
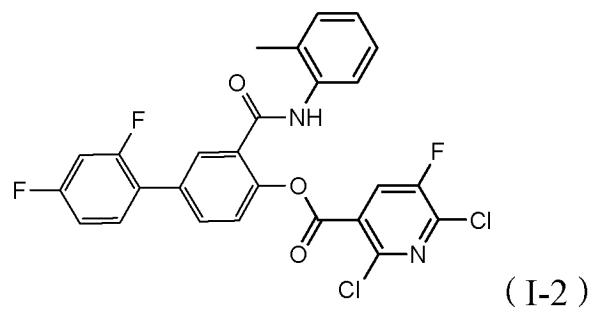
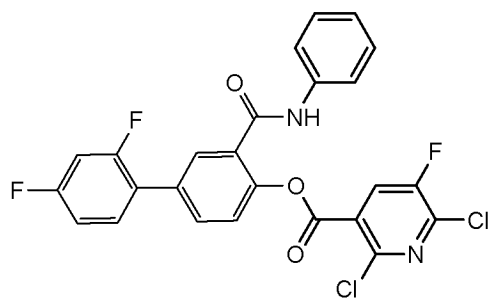
[0012] 更优选的, 所述 R_1 为 H 或 C_2H_5 ; R_2 为乙基、环己基、苯基或含有 1 ~ 2 个取代基的取代苯基;

[0013] 所述的取代苯基优选为邻甲苯基、间甲苯基、对甲苯基、邻氯苯基、间氯苯基、对氯苯基、对氟苯基、2,4-二氟苯基、4-硝基-3-三氟甲基苯基、对甲氧基苯基。

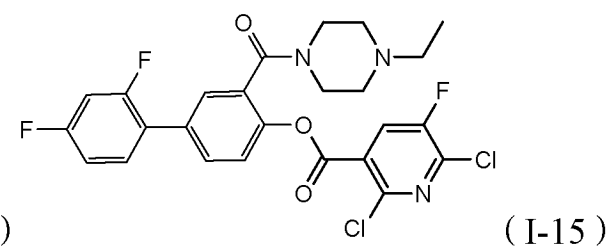
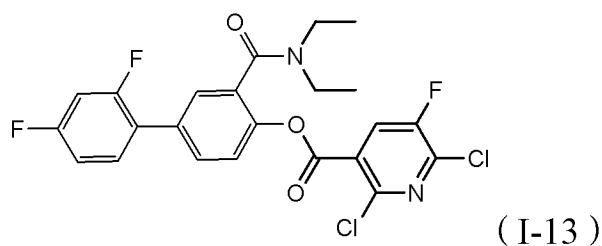
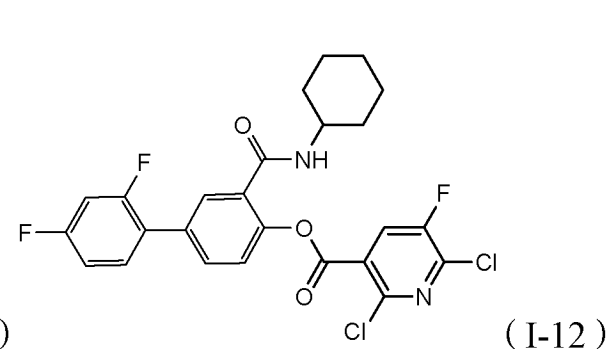
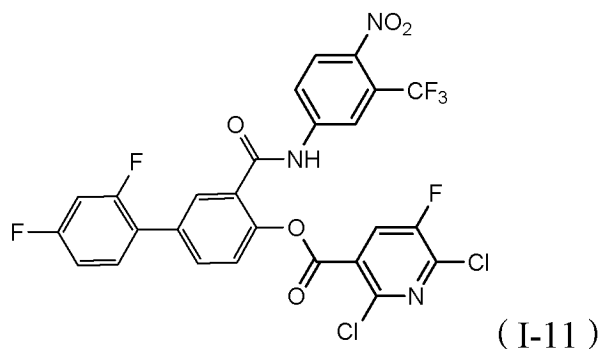
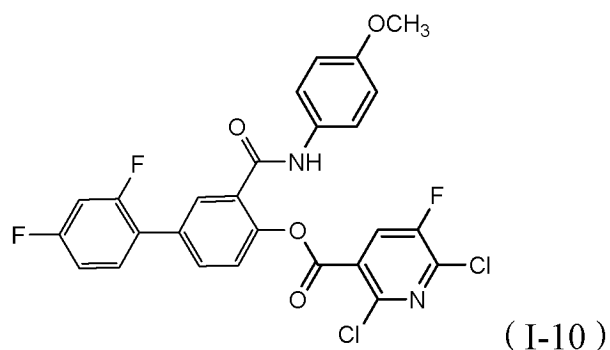
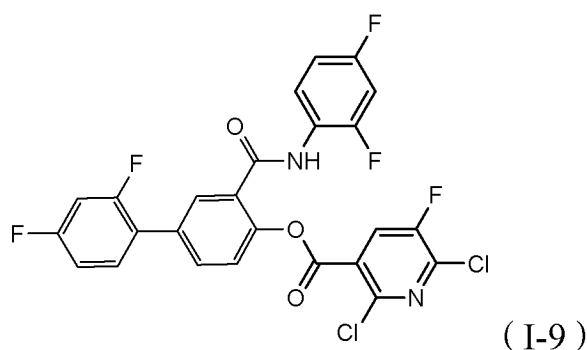
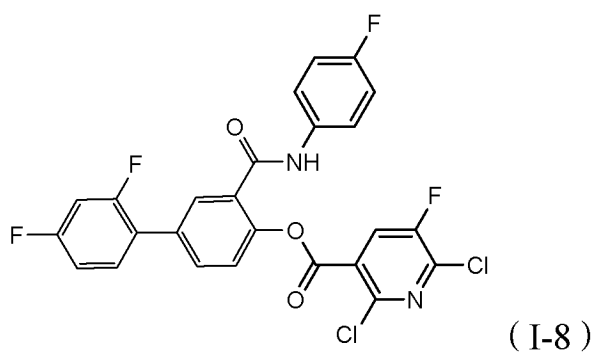
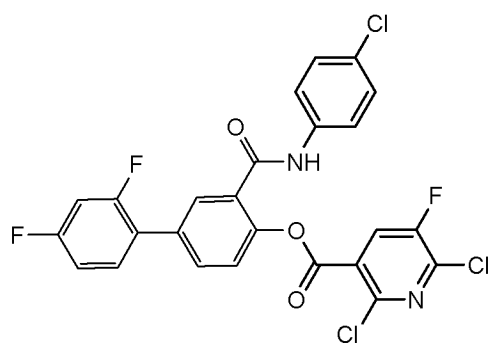
[0014] 进一步, 优选所述 R_1 、 R_2 连接成环、与同 R_1 、 R_2 相连的 N 构成 4-甲基哌嗪或 4-乙基哌嗪。

[0015] 所述 2,6-二氯-5-氟烟酰胺氟苯水杨酰胺类化合物最优选为下列之一:

[0016]

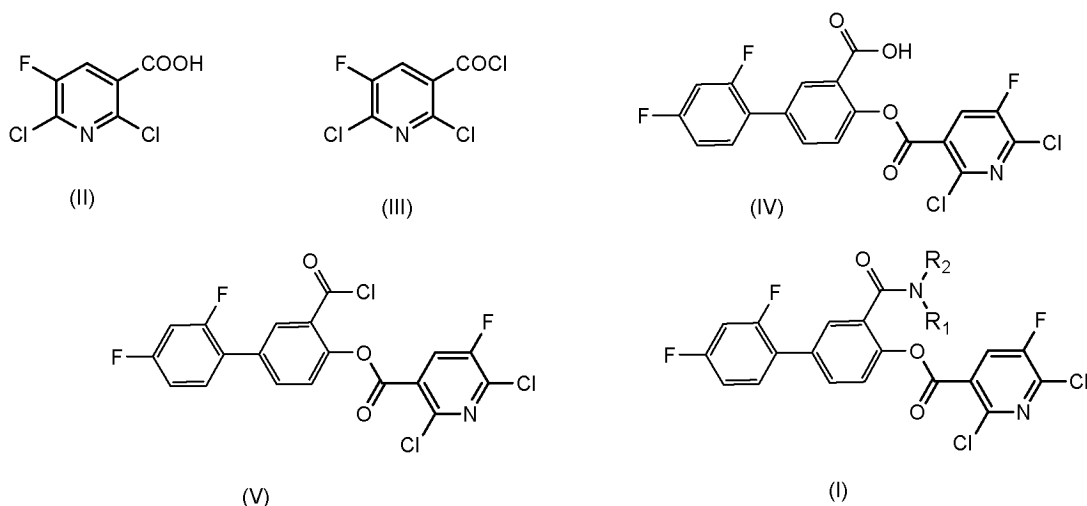


[0017]



[0018] 本发明还提供所述的2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物的制备方法,所述方法为:如式(II)所示的2,6-二氯-5-氟烟酸经酰氯化得到式(III)所示的2,6-二氯-5-氟烟酰氯,式(III)所示的2,6-二氯-5-氟烟酰氯与二氟尼柳进行酯化反应得到式(IV)所示的2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酸;式(IV)所示的2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酸经酰氯化得到式(V)所示的2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰氯,式(V)所示的2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰氯与有机胺 HNR_1R_2 缩合,得到2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物;

[0019]



[0020] 所述有机胺 HNR_1R_2 中, R_1 为 H、甲基或乙基; R_2 为甲基、乙基、环己基、苯基或含有 1 ~ 3 个取代基的取代苯基, 所述取代基为甲基、乙基、氟、氯、硝基或甲氧基; 或者 R_1 、 R_2 连接成环、与同 R_1 、 R_2 相连的 N 构成哌嗪基或吗啡啉基。

[0021] 更具体的, 所述方法包括以下步骤:

[0022] (1) 在甲苯溶剂中, 在催化剂 A 存在下, 将 2,6-二氯-5-氟烟酸用酰氯化试剂 A 在 60 ~ 100°C 温度下 (优选 80°C) 进行酰氯化反应; 反应结束后蒸除溶剂, 得到 2,6-二氯-5-氟烟酰氯, 用有机溶剂 A 溶解, 得到酰氯溶液 A 待用;

[0023] 所述催化剂 A 为: DMF、吡啶、N, N-二甲基苯胺;

[0024] 所述酰氯化试剂 A 为: 氯化亚砷、三氯氧磷、五氯化磷;

[0025] 所述有机溶剂 A 为: 四氢呋喃、丁酮、甲苯;

[0026] (2) 将二氟尼柳用有机溶剂 B 溶解, 加入有机胺, 然后加入步骤 (1) 制得的酰氯溶液 A, 室温下进行酯化反应, 反应结束后反应液分离处理得到 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酸;

[0027] 所述有机胺为: 三乙胺、吡啶;

[0028] 所述有机溶剂 B 为: 四氢呋喃、丁酮、甲苯。

[0029] (3) 在甲苯溶剂中, 在催化剂 B 存在下, 将步骤 (2) 制得的 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酸用酰氯化试剂 B 在 60 ~ 100°C 温度下 (优选 80°C) 进行酰氯化反应; 反应结束后蒸除溶剂, 得到式 (V) 所示的 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰氯, 用有机溶剂 C 溶解, 得到酰氯溶液 B 待用;

[0030] 所述催化剂 B 为: DMF、吡啶、N, N-二甲基苯胺;

[0031] 所述酰氯化试剂 B 为: 氯化亚砷、三氯氧磷、五氯化磷;

[0032] 所述有机溶剂 C 为: 四氢呋喃、丁酮、甲苯;

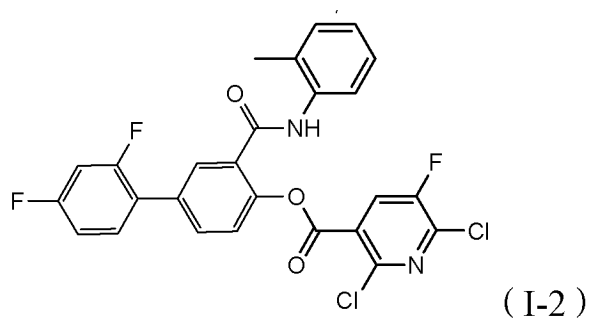
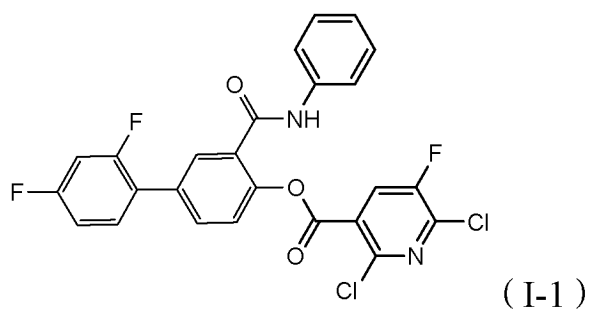
[0033] (4) 将有机胺 HNR_1R_2 加入到有机溶剂 D 中, 然后加入步骤 (3) 制得的酰氯溶液 B, 室温下进行缩合反应, 反应结束后反应液分离处理得到式 (I) 所示的 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物。

[0034] 所述有机溶剂 D 为: 四氢呋喃、丁酮、甲苯。

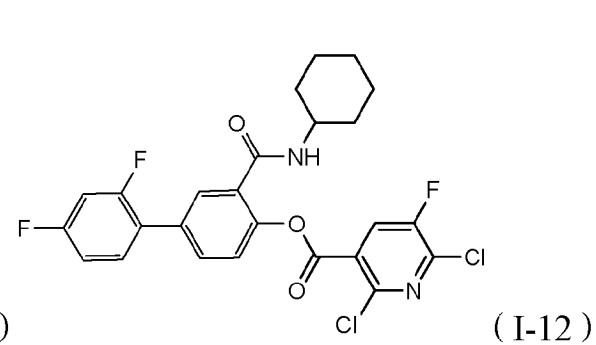
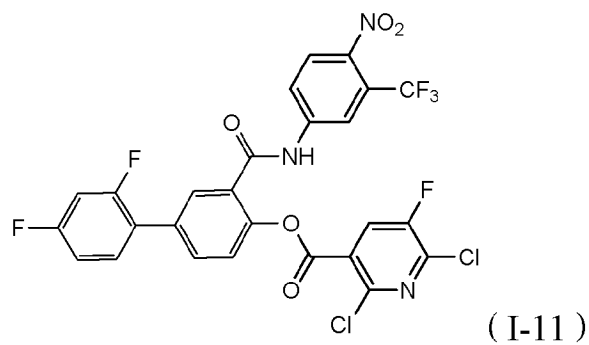
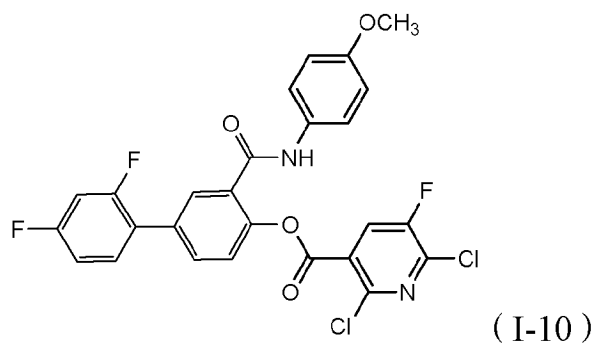
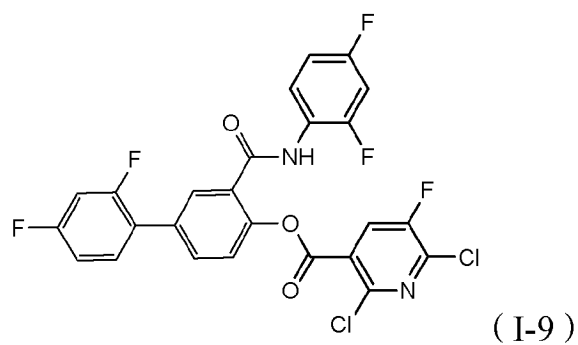
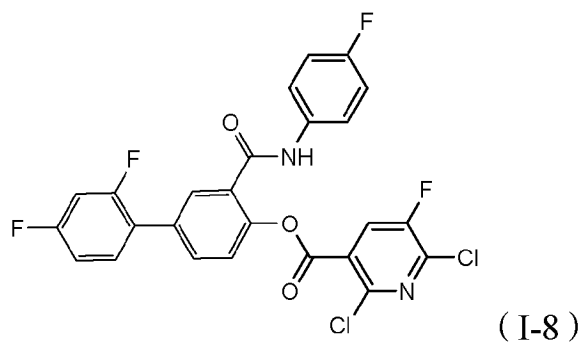
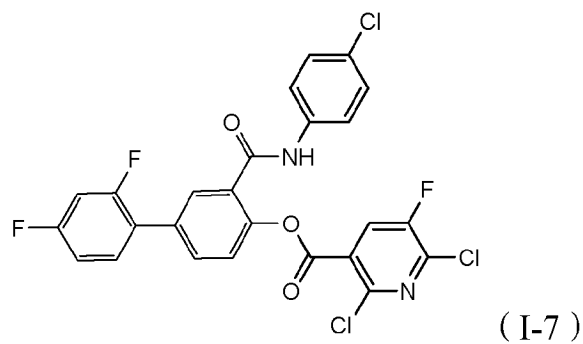
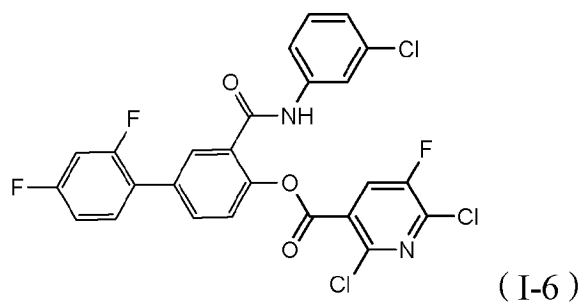
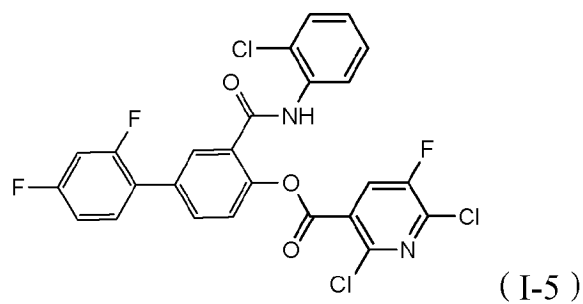
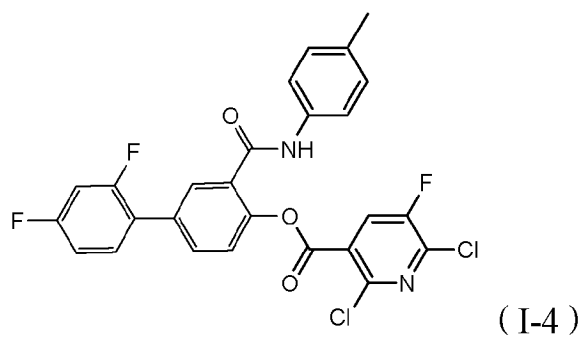
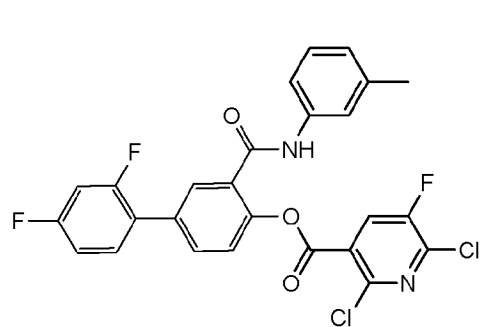
[0035] 本发明提供的 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物可应用于制备抗肿瘤药物, 尤其是应用于制备抗子宫内膜癌或抗肺癌药物。

[0036] 更具体的, 下列之一的 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物为可应用于制备抗子宫内膜癌:

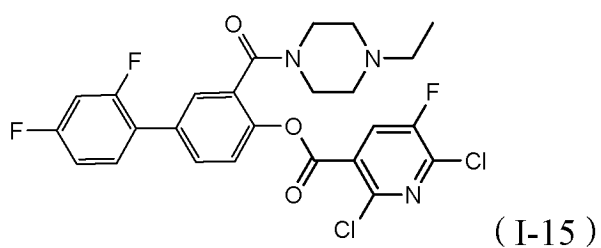
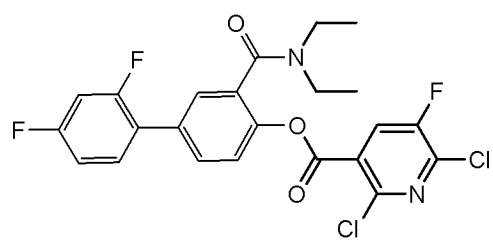
[0037]



[0038]

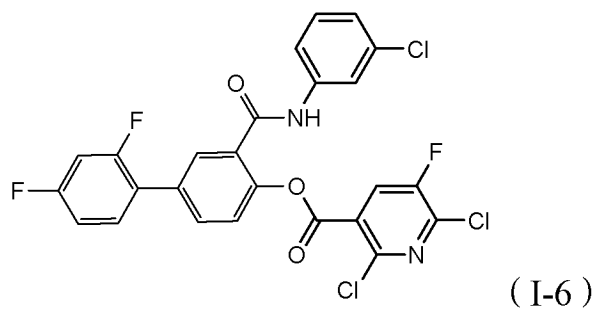
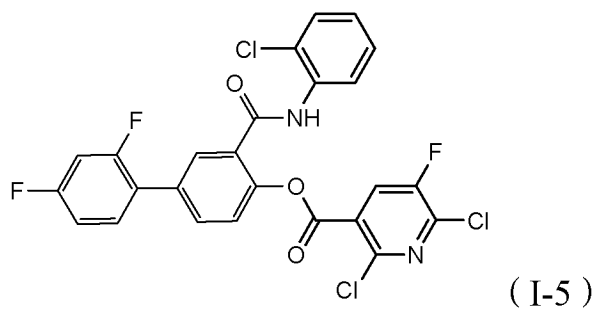
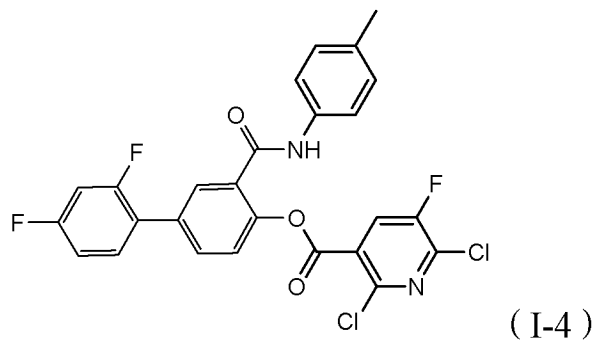
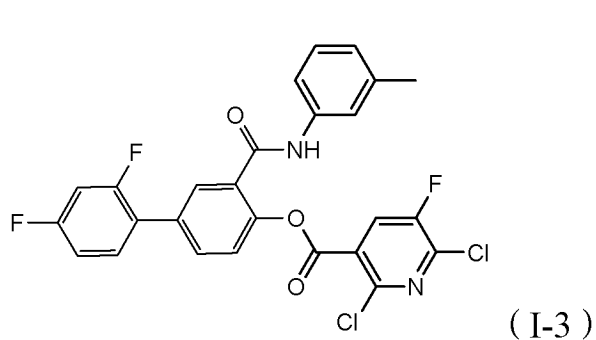
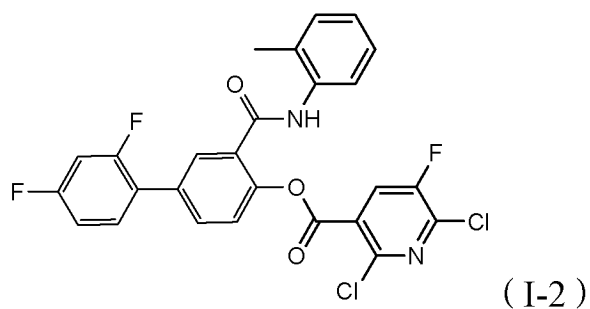
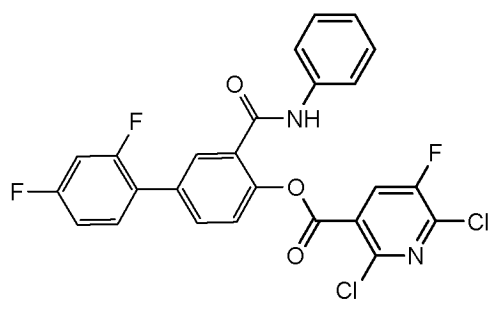


[0039]

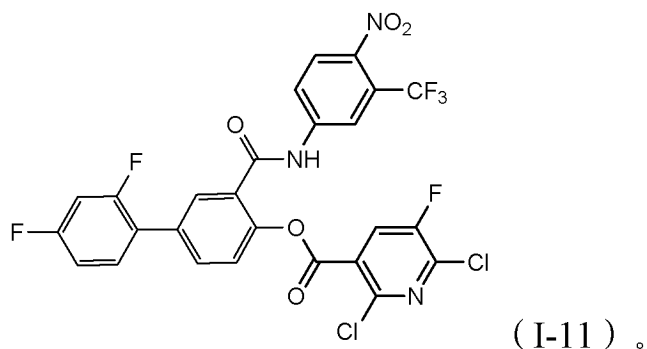
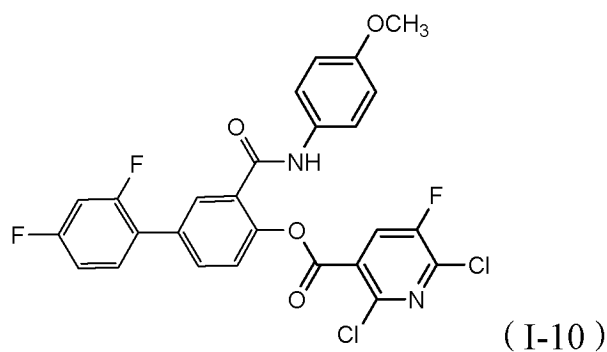
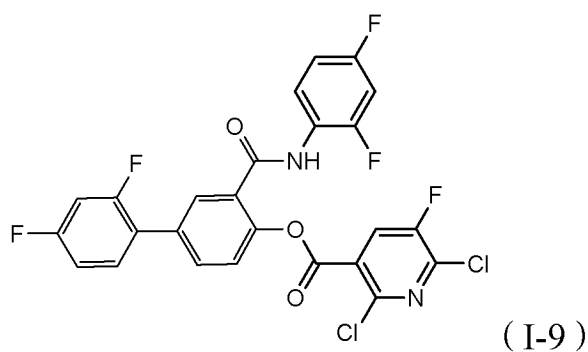
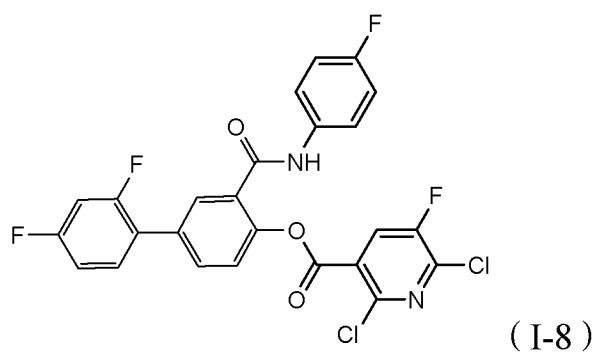
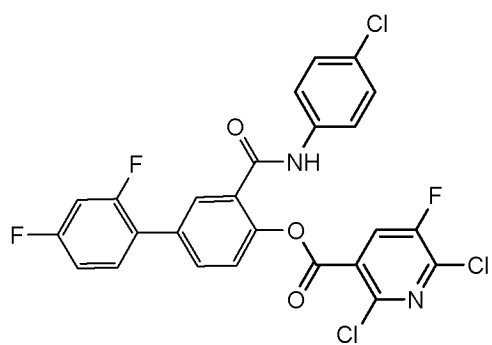


[0040] 下列之一的 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物可应用于制备抗肿瘤药物：

[0041]



[0042]



[0043] 在实施例中的测试表明,本发明 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物在一定浓度下可明显抑制肿瘤细胞的生长,可作为抗肿瘤药物应用于子宫内膜癌、肺癌等肿瘤疾病的治疗。

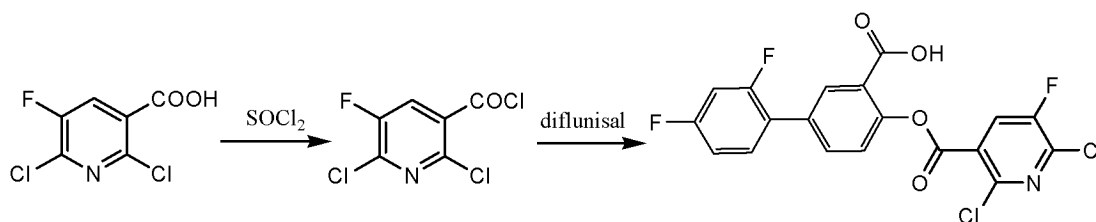
[0044] 本发明的有益效果主要体现在:(1)提供了一种 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物的制备方法;(2)提供了一种新的、有明显抗肿瘤活性的抗肿瘤药物,为新药筛选提供研究基础,具有重大应用前景;(3)制备流程简单,利于产业化生产。

(四) 具体实施方式

[0045] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步描述,但本发明的保护范围并不仅限于此:

[0046] 实施例 1:制备 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酸 (IV)

[0047]



[0048] 将 25.2g (0.12mol) 2,6-二氯-5-氟烟酸 (II)、80ml 甲苯、17.8g (0.15mol) 二氯亚砷、0.2ml DMF 加入到反应瓶中,在 80℃ 反应 6 小时,蒸去溶剂及剩余的二氯亚砷,得到白色固体,即为:2,6-二氯-5-氟烟酰氯 (III),毋需计量;用 80ml 四氢呋喃溶解,直接用于下一步反应。

[0049] 将 25g (0.1mol) 二氟尼柳用 20ml 四氢呋喃溶解,加入 8g (0.1mol) 吡啶,搅拌下加入上一步所得的酰氯 (III) 的四氢呋喃溶液,于室温下反应过夜。用 100ml 稀盐酸酸化,过滤,洗涤,得白色固体,即为 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酸 (IV),熔点:193 ~ 195℃ (未校正),收率:83.3%。

[0050] ^1H NMR (500MHz, DMSO, δ ppm): 7.26 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.45 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.57 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5-H), 7.71 (q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.91 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6-H), 8.13 (s, 1H, 2-H), 8.74 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 2'' -H), 13.50 (s, 1H, -COOH)。

[0051] 对照例 1:

[0052] 以相同摩尔数的三乙胺代替实施例 1 中的吡啶,收率 32.2%,熔点:190 ~ 194℃ (未校正)。

[0053] 对照例 2:

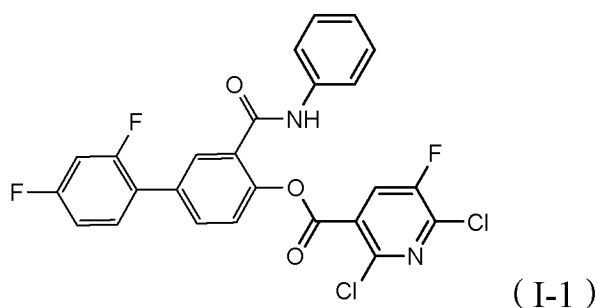
[0054] 以相同体积的丁酮代替实施例 1 中的四氢呋喃,收率 26.1%,熔点:191 ~ 194℃ (未校正)。

[0055] 对照例 3:

[0056] 以相同体积的甲苯代替实施例 1 中的四氢呋喃,收率 34.8%,熔点:192 ~ 195℃ (未校正)。

[0057] 实施例 2:制备 N-苯基-2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-1)

[0058]



[0059] 将 4.4g (0.01mol) IV、1.8g (0.015mol) 二氯亚砷、15ml 甲苯、0.1ml DMF 加入反应瓶中,在 80℃ 下反应 6 小时,蒸去溶剂及多余二氯亚砷,得到 2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰氯 (V),毋需计量;用 30ml 四氢呋喃溶解,得到 V 的溶液,直接用于下一步反应。

[0060] 将 1.86g (0.02mol) 苯胺、10ml 四氢呋喃加入反应瓶中,搅拌,加入已制备的 V 的四氢呋喃溶液,反应过夜。过滤,滤液水洗,蒸去溶剂,得白色固体。用丁酮重结晶,得到 N-苯基-2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-1),收率:65.4%,熔点:178 ~ 179℃ (未校正)。

[0061] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.97(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.01(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.16(t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 4' '' -H), 7.35(t, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$, 3' '' , 5' '' -H), 7.40(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5-H), 7.45(q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.54(d, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$, 2' '' , 6' '' -H), 7.72(s, 1H, 2-H), 7.73(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6-H), 7.88(s, 1H, -NH), 8.26(d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 4'' -H)。

[0062] 对照例 4:

[0063] 以相同体积的吡啶代替实施例 2 中的 DMF, 收率 51.4%, 熔点: 176 ~ 179°C (未校正)。

[0064] 对照例 5:

[0065] 以相同体积的 N,N-二甲基苯胺代替实施例 2 中的 DMF, 收率 54.2%, 熔点: 175 ~ 178°C (未校正)。

[0066] 对照例 6:

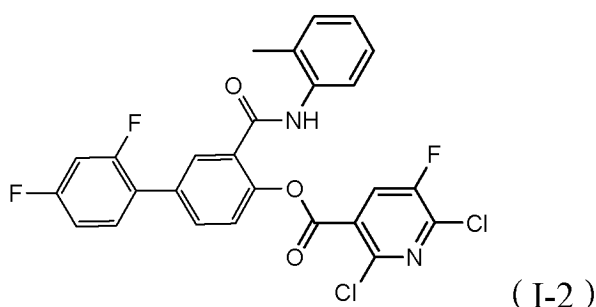
[0067] 以相同体积的甲苯代替实施例 2 中的四氢呋喃, 收率 26.7%, 熔点: 174 ~ 178°C (未校正)。

[0068] 对照例 7:

[0069] 以相同体积的丁酮代替实施例 2 中的四氢呋喃, 收率 42.9%, 熔点: 176 ~ 179°C (未校正)。

[0070] 实施例 3: 制备 N-邻甲苯基-2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-2)

[0071]

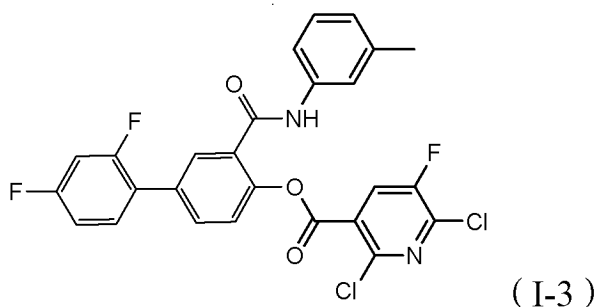


[0072] 以 0.02mol 邻甲苯胺代替实施例 2 中的苯胺, 收率: 66.2%; 熔点: 197 ~ 199°C (未校正)。

[0073] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.28(s, 3H, -CH₃), 6.98(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.02(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.13(t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 4' '' -H), 7.22(d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 3' '' -H), 7.24(t, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 5' '' -H), 7.40(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5-H), 7.47(q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.53(s, 1H, 2-H), 7.73(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 6-H), 7.80(d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 6' '' -H), 7.91(s, 1H, -NH), 8.27(d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$, 4'' -H)。

[0074] 实施例 4: 制备 N-间甲苯基-2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-3)

[0075]

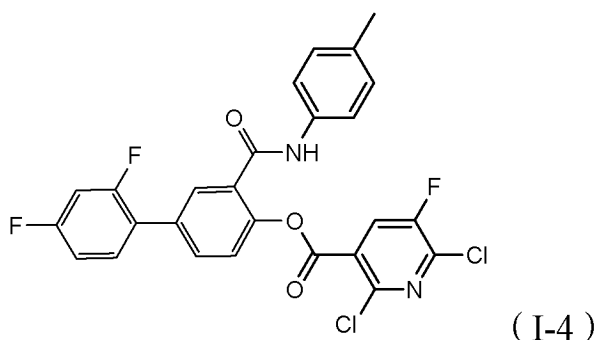


[0076] 以 0.02mol 间甲苯胺代替实施例 2 中的苯胺,63.8% ;熔点 :194 ~ 196℃ (未校正)。

[0077] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 , δ ppm) :2.34(s,3H, $-\text{CH}_3$),6.96(t,1H, $J = 8.5\text{Hz}$,3' -H),6.98(d,1H, $J = 8.0\text{Hz}$,4' '' -H),7.01(t,1H, $J = 8.5\text{Hz}$,5' -H),7.22(t,1H, $J = 8.0\text{Hz}$,5' '' -H),7.32(d,1H, $J = 8.0\text{Hz}$,6' '' -H),7.37(s,1H,2' '' -H),7.40(d,1H, $J = 8.5\text{Hz}$,5-H),7.45(q,1H, $J = 8.5\text{Hz}$,6' -H),7.67(s,1H,2-H),7.71(d,1H, $J = 8.5\text{Hz}$,6-H),7.86(s,1H, -NH),8.25(d,1H, $J = 7.0\text{Hz}$,4'' -H)。

[0078] 实施例 5 :制备 N- 对甲苯基 -2,6- 二氯 -5- 氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-4)

[0079]

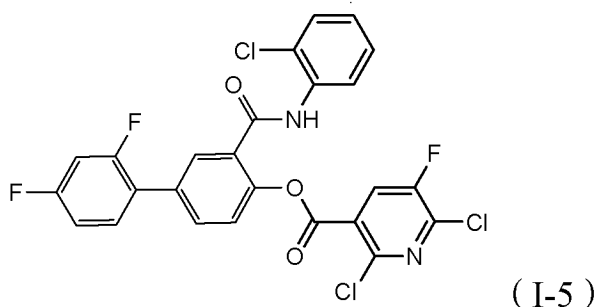


[0080] 以 0.02mol 对甲苯胺代替实施例 2 中的苯胺,收率 :48.6% ;熔点 :195 ~ 196℃ (未校正)。

[0081] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 , δ ppm) :2.32(s,3H, $-\text{CH}_3$),6.97(t,1H, $J = 8.5\text{Hz}$,3' -H),7.01(t,1H, $J = 8.5\text{Hz}$,5' -H),7.14(d,2H, $J = 8.5\text{Hz}$,3' '' ,5' '' -H),7.39 (d,2H, $J = 8.5\text{Hz}$,2' '' ,6' '' -H),7.41(d,1H, $J = 8.5\text{Hz}$,5-H),7.45(q,1H, $J = 8.5\text{Hz}$,6' -H),7.66(s,1H,2-H),7.71(d,1H, $J = 8.0\text{Hz}$,6-H),7.87(s,1H, -NH),8.25(d,1H, $J = 7.0\text{Hz}$,4'' -H)。

[0082] 实施例 6 :制备 N- 邻氯苯基 -2,6- 二氯 -5- 氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-5)

[0083]



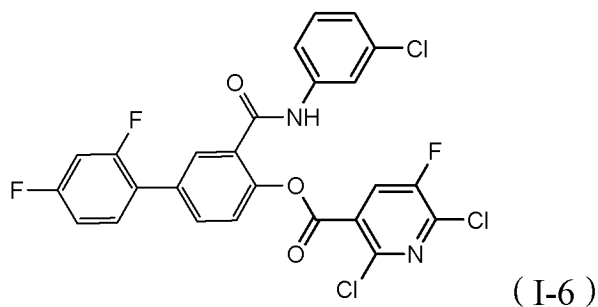
[0084] 以 0.02mol 邻氯苯胺代替实施例 2 中的苯胺,收率 45.6% ;熔点 :168 ~ 170℃ (未

校正)。

[0085] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.98(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.02(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.10(t, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 4' -H), 7.31(t, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 5' -H), 7.39(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.42(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5-H), 7.47(q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.76(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6-H), 7.99(s, 1H, 2-H), 8.27(d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$, 4'' -H), 8.320(s, 1H, -NH), 8.42(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 6' -H)。

[0086] 实施例 7: 制备 N- 间氯苯基 -2,6- 二氯 -5- 氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-6)

[0087]

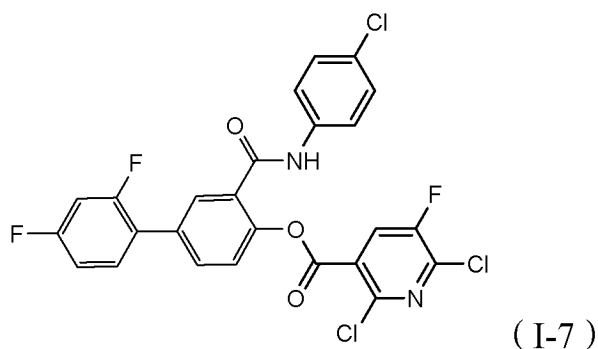


[0088] 以 0.02mol 间氯苯胺代替实施例 2 中的苯胺, 收率: 52.4%; 熔点: 185~188°C (未校正)。

[0089] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.98(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.02(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.13(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 4' -H), 7.27(t, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 5' -H), 7.37(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 6' -H), 7.40(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 5-H), 7.45(q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.67(s, 1H, 2' -H), 7.73(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6-H), 7.76(s, 1H, -NH), 7.86(s, 1H, 2-H), 8.26(d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$, 4'' -H)。

[0090] 实施例 8: 制备 N- 对氯苯基 -2,6- 二氯 -5- 氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-7)

[0091]

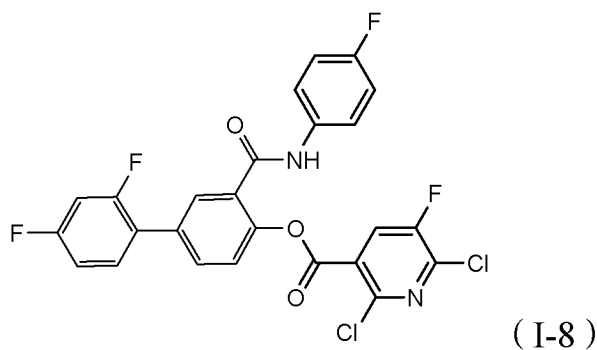


[0092] 以 0.02mol 对氯苯胺代替实施例 2 中的苯胺, 收率: 58.2%; 熔点: 200~202°C (未校正)。

[0093] ^1H NMR(500MHz, DMSO, δ ppm): 7.28(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.39(d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H, 5' -H), 7.45(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.62(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5-H), 7.69(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$, 2' -H, 6' -H), 7.75(q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.86(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 6-H), 7.93(s, 1H, 2-H), 8.63(d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 4'' -H), 10.66(s, 1H, -NH)。

[0094] 实施例 9: 制备 N- 对氟苯基 -2,6- 二氯 -5- 氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-8)

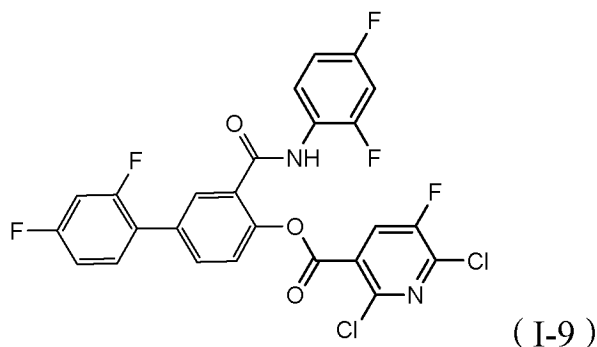
[0095]



[0096] 以 0.02mol 对氟苯胺代替实施例 2 中的苯胺, 收率: 63.6 % ; 熔点: 198 ~ 201℃ (未校正)。

[0097] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 6.97 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.01 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.03 (t, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' '' , 5' '' -H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5-H), 7.44 (q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.49 (q, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$, 2' '' , 6' '' -H), 7.71 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 6-H), 7.75 (s, 1H, -NH), 7.86 (s, 1H, 2-H), 8.25 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 4'' -H)。

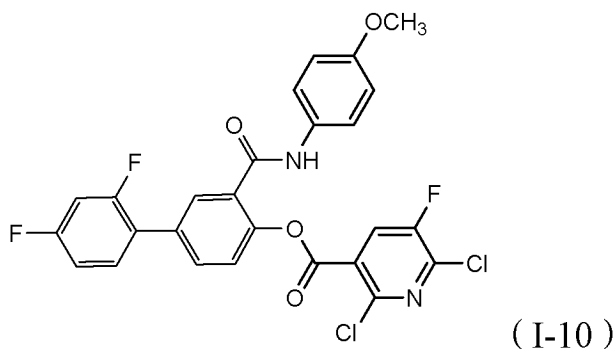
[0098] 实施例 10 : 制备 N-(2,4-二氟苯基)-2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-9)
[0099]



[0100] 以 0.02mol 2,4-二氟苯胺代替实施例 2 中的苯胺, 收率: 55.3 % ; 熔点: 203 ~ 206℃ (未校正)。

[0101] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 6.88 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' '' -H), 6.91 (t, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 5' '' -H), 6.98 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.02 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.42 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5-H), 7.46 (q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.75 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 6-H), 7.95 (s, 1H, -NH), 7.97 (s, 1H, 2-H), 8.26 (q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' '' -H), 8.27 (d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$, 4'' -H)

[0102] 实施例 11 : 制备 N-(4-甲氧基苯基)-2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-10)
[0103]

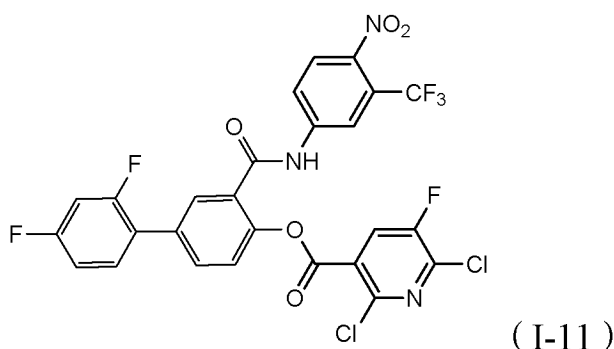


[0104] 以 0.02mol 对甲氧基苯胺代替实施例 2 中的苯胺, 收率: 56.4%; 熔点: 184 ~ 187°C (未校正)。

[0105] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.87 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' ", 5' " -H), 6.96 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.00 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5-H), 7.43 (d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$, 2' ", 6' " -H), 7.44 (q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.67 (s, 1H, -NH), 7.70 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 6-H), 7.86 (s, 1H, 2-H), 8.25 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 4' " -H)。

[0106] 实施例 12: 制备 N-(4-硝基-3-三氟甲基苯基)-2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-11)

[0107]

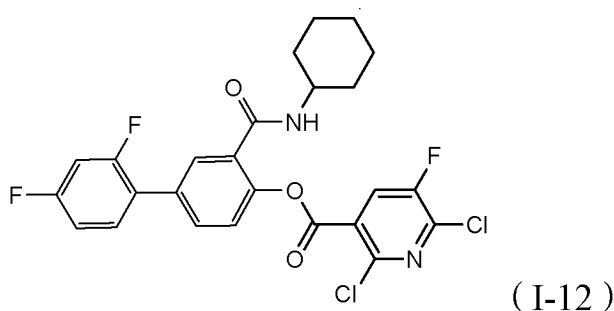


[0108] 以 0.02mol 4-硝基-3-三氟甲基苯胺代替实施例 2 中的苯胺, 收率 64.1%, 熔点: 167 ~ 169°C (未校正)。

[0109] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.99 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.03 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.44 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5-H), 7.46 (q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6-H), 7.90 (s, 1H, 2' " -H), 7.97 (s, 1H, 2-H), 8.00 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' " -H), 8.03 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' " -H), 8.11 (s, 1H, -NH), 8.27 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 4' " -H)。

[0110] 实施例 13: 制备 N-环己基-2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-12)

[0111]



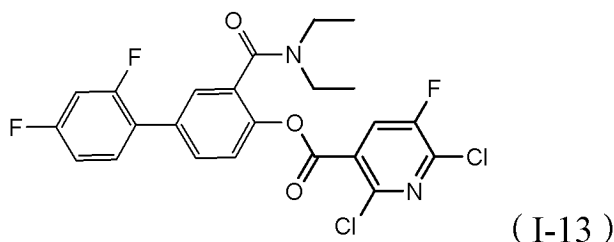
[0112] 以 0.02mol 环己胺代替实施例 2 中的苯胺, 收率: 39.3%; 熔点: 212 ~ 215°C (未校正)。

[0113] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.15 (m, 1H, 4' " -H), 1.16 (m, 2H, 3' " , 5' " -H), 1.38 (m, 2H, 3' " , 5' " -H), 1.61 (m, 1H, 4' " -H), 1.70 (m, 2H, 2' " , 6' " -H), 1.94 (m, 2H, 2' " , 6' " -H), 3.86 (m, 1H, 1' " -H), 5.89 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, -NH), 6.96 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.00 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.26 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5-H), 7.42 (q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.65 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 6-H), 7.70 (s, 1H,

2-H), 8.34(d, 1H, J = 7.0Hz, 4'' -H)。

[0114] 实施例 14 :制备 N,N-二乙基-2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-13)

[0115]

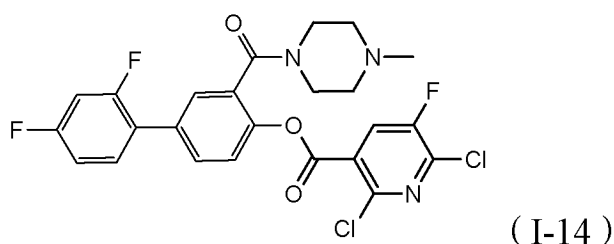


[0116] 以 0.02mol 二乙胺代替实施例 2 中的苯胺, 收率 :38.6% ;熔点 :125 ~ 127°C (未校正)。

[0117] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 , δ ppm) :1.13(t, 3H, J = 7.0Hz, $-\text{CH}_3$), 1.15(t, 3H, J = 7.0Hz, $-\text{CH}_3$), 3.31(q, 2H, J = 7.0Hz, $-\text{CH}_2$), 3.50(q, 2H, J = 7.0Hz, $-\text{CH}_2$), 6.95(t, 1H, J = 8.5Hz, 3' -H), 7.00(t, 1H, J = 8.5Hz, 5' -H), 7.41(d, 1H, J = 8.5Hz, 5-H), 7.42(q, 1H, J = 8.5Hz, 6' -H), 7.50(s, 1H, 2-H), 7.60(d, 1H, J = 8.5Hz, 6-H), 8.24(d, 1H, J = 7.0Hz, 4'' -H)。

[0118] 实施例 15 :制备 N-(4-甲基哌嗪基)-2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-14)

[0119]

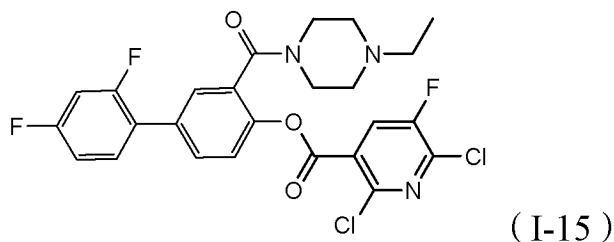


[0120] 以 0.02mol 1-甲基哌嗪代替实施例 2 中的苯胺, 收率 :52.1% ;熔点 :159 ~ 162°C (未校正)。

[0121] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 , δ ppm) :2.31(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.40(m, 2H, 3' '' , 5' '' -H), 2.41(m, 2H, 3' '' , 5' '' -H), 3.47(m, 2H, 2' '' , 6' '' -H), 3.75(m, 2H, 2' '' , 6' '' -H), 6.95(t, 1H, J = 8.5Hz, 3' -H), 7.00(t, 1H, J = 8.5Hz, 5' -H), 7.39(d, 1H, J = 8.5Hz, 5-H), 7.42(q, 1H, J = 8.5Hz, 6' -H), 7.49(s, 1H, 2-H), 7.62(d, 1H, J = 8.0Hz, 6-H), 8.25(d, 1H, J = 7.0Hz, 4'' -H)

[0122] 实施例 16 :制备 N-(4-乙基哌嗪基)-2,6-二氯-5-氟烟酰氟苯水杨酰胺 (I-15)

[0123]



[0124] 以 0.02mol 1-乙基哌嗪代替实施例 2 中的苯胺, 收率 :55.3% ;熔点 :212 ~ 215°C (未校正)。

[0125] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.10(t, 3H, $J = 2.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$), 2.42(q, 2H, $J = 2.5\text{Hz}$, CH_2), 2.43(m, 2H, 3', 5' -H), 2.44(m, 2H, 3', 5' -H), 3.49(m, 2H, 2', 6' -H), 3.75(m, 2H, 2', 6' -H), 6.96(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3' -H), 7.00(t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5' -H), 7.39(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 5-H), 7.41(q, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 6' -H), 7.49(s, 1H, 2-H), 7.62(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$, 6-H), 8.34(d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 4' -H)

[0126] 实施例 17 ~ 31: 抗子宫内膜癌活性测试

[0127] 测试方法: 体外抗肿瘤活性测试方法:

[0128] A. 原理: 细胞通过线粒体水解酶将噻唑兰 (MTT) 分解为不溶于水的兰紫色结晶并沉积在细胞中, 结晶物能被二甲基亚砷溶解, 用酶联免疫检测仪在 490nm 波长处测定其光吸收值, 间接反映细胞的增殖情况和数量变化。

[0129] B. 细胞: Ishikawa, 子宫内膜癌细胞株。

[0130] C. 实验步骤

[0131] (1) 样品的准备: 取化合物 I-1 ~ I-15, 对于可溶样品, 每 1mg 用 20 μL DMSO 溶解, 取 2 μL 用 1000 μL 培养液 (步骤 (2) 中配制的培养基) 稀释, 使浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$, 再用培养液连续稀释至使用浓度。

[0132] (2) 细胞的培养

[0133] 培养基的配制: 每 1000mL 培养基中含 80 万单位青霉素、1.0g 链霉素、10% 灭活小牛血清。

[0134] 细胞的培养: 将肿瘤细胞接种于培养基中, 置 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养, 3 ~ 5d 传代。

[0135] (3) 测定样品对肿瘤细胞生长的抑制作用

[0136] 将细胞用 EDTA- 胰酶消化液消化, 并用培养基稀释成 $1 \times 10^6/\text{mL}$, 加到 96 孔细胞培养板中, 每孔 100 μL , 置 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养。接种 24h 后, 倾去培养基, 加入用培养基稀释的样品, 每孔 200 μL , 每个浓度加 3 孔, 置 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养, 72h 后在细胞培养孔中加入 5mg/mL 的 MTT, 每孔 10 μL , 置 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 3h, 加入 DMSO, 每孔 150 μL , 用振荡器振荡, 使甲臞完全溶解, 用酶标仪在 490nm 波长下比色。以同样条件用不含样品、含同样浓度 DMSO 的培养基培养的细胞作为对照, 计算样品对肿瘤细胞生长的半数抑制浓度 (IC_{50})。

[0137] 抗肿瘤活性测试结果

[0138] 将制备的 2,6- 二氯 -5- 氟烟酰氟苯水杨酰胺类化合物 I-1 ~ I-15 进行了抗 Ishikawa 活性测试, 试验结果如下:

[0139] 表 1: 化合物对 Ishikawa 的 IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)

[0140]

实施例	化合物	$\text{IC}_{50} \mu\text{mol/L}$	评价
17	I-1	4.71	显著
18	I-2	2.36	显著
19	I-3	7.68	显著
20	I-4	10.91	有效
21	I-5	17.54	有效
22	I-6	0.38	非常显著
23	I-7	2.49	显著

24	I-8	7.51	显著
25	I-9	5.31	显著
26	I-10	6.45	显著
27	I-11	5.83	显著
28	I-12	48.45	弱效
29	I-13	77.04	弱效
30	I-14	110.27	无效
31	I-15	87.84	弱效

[0141] 按照抗肿瘤活性的评价标准,化合物 I-6 具有非常显著的抗 Ishikawa 子宫内膜癌细胞活性,化合物 I-1、I-2、I-3、I-7、I-8、I-9、I-10 和 I-11 具有显著的抗 Ishikawa 子宫内膜癌细胞活性,化合物 I-4 和 I-5 具有较好的抗 Ishikawa 子宫内膜癌细胞活性,化合物 I-12、I-13 和 I-15 具有一定的抗 Ishikawa 子宫内膜癌细胞活性。

[0142] 实施例 32 ~ 46 :抗肺癌活性测试

[0143] 以人肺癌细胞株 A549 代替实施例 17 ~ 31 中的子宫内膜癌细胞株 Ishikawa,进行抗肿瘤活性测试。试验结果如下:

[0144] 表 2 :化合物对 A549 的 IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)

[0145]

实施例	化合物	$IC_{50} \mu\text{mol/L}$	评价
32	I-1	12.52	有效
33	I-2	15.22	有效
34	I-3	51.38	弱效
35	I-4	16.92	有效
36	I-5	59.03	弱效
37	I-6	21.00	有效
38	I-7	38.07	弱效
39	I-8	62.72	弱效
40	I-9	22.12	有效
41	I-10	26.32	有效
42	I-11	9.79	显著
43	I-12	> 200	无效
44	I-13	> 200	无效
45	I-14	> 200	无效
46	I-15	> 200	无效

[0146] 按照抗肿瘤活性的评价标准,化合物 I-11 具有显著的抗 A549 人肺癌细胞活性,化合物 I-1、I-2、I-4、I-6、I-9 和 I-10 具有较好的抗 A549 人肺癌细胞活性,化合物 I-3、I-5、I-7 和 I-8 具有一定的抗 A549 人肺癌细胞活性。