

# 骨质疏松防治药物研究(3): 喹啉酮类衍生物的合成及其抗骨质疏松活性

徐鸣夏\* 段文虎\*\* 郑 虎

(华西医科大学药化教研室, 成都 610041)

雌激素可预防和治疗绝经后的骨质疏松症, 其中雌二醇最常用。但长期使用雌激素有诱发乳腺癌及子宫内膜癌的危险, 因此, 需有既具抗骨质疏松活性又无或较弱副作用的药物替代。已发现黄酮、异黄酮类衍生物有治疗骨病及抗骨质疏松作用<sup>[1]</sup>。日本研制出异丙氧基异黄酮(I)作为一种新的骨质疏松症防治药, 已用于临床。该药对防止骨量丢失有一定疗效, 但对已经丢失的骨量很难增加。

1988年日本学者报道苯并呋喃并喹啉酮类化合物(II)和喹啉酮类化合物(III)有抗骨质疏松活性<sup>[2,3]</sup>, 并对II类化合物的衍生物进行了系统研究(见图1), 其R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>包括多种基团, 以R<sup>1</sup>为烷基、取代烷基, R<sup>2</sup>为烷氧基、取代烷氧基的活性较好。对III类化合物, 仅合成了R<sup>1</sup>为烷基, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>为氢的几个化合物, 未见有活性方面的报道。

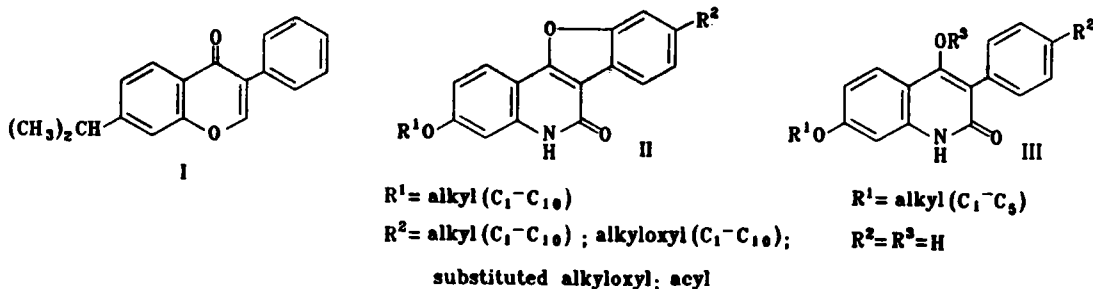


Fig 1 Structures of compounds I~III.

从结构分析, 这几类化合物在空间上都有与雌二醇相似的骨架结构, 可能与其抗骨质疏松活性有关, 深入研究有希望从非甾体化合物中发现有较强抗骨质疏松活性而副作用较小的化合物。我们选择III类化合物进行其类似物的进一步研究。考虑其喹啉酮母体7位的基团及3位苯基上的4'位取代基类似于甾体3及17或16位取代基, 而R<sup>3</sup>与甾体11位的基团相近, 喹啉酮氮原子与甾体5位原子相似, 因此, 我们主要设计合成了在这些位置有不同烷基及烷氧基等基团取代的化合物进行研究, 希望得到结构较简单而活性强、副作用小的抗骨质疏松化合物。

目标物的合成以取代苯乙酸(a)为原料, 经酯化后, 与碳酸二乙酯在氢化钠存在下缩合生成取代苯丙二酸二乙酯(b), b再与不同的间位取代苯胺在二苯醚中高温反应生成目标物。目标物结构及其合成路线如图2所示。

本文于1994年8月30日收到。

\* 联系人

\*\* 现在上海药物所攻读博士学位

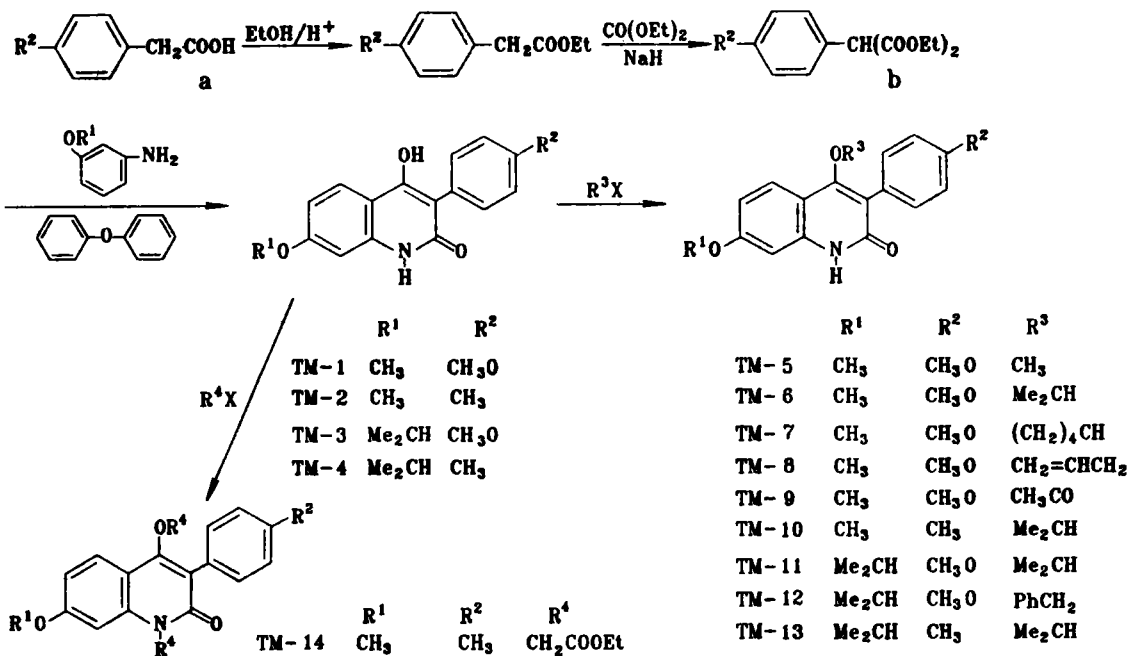


Fig 2 Structures and route of synthesis of the title compounds.

所合成的14个化合物均未见文献报道,结构根据元素分析、红外光谱、质谱及核磁共振氢谱确证(见表1)。

Tab 1 IR, MS, <sup>1</sup>HNMR and element analysis data of TM-1~TM-14

Compd	IR(KBr) cm <sup>-1</sup>	EIMS m/z	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm	Anal. Found (Calcd) (%)		
				C	H	N
TM-1	1630	297(M <sup>+</sup> ), 282,254	3.81(s,3H,OCH <sub>3</sub> ), 3.79(s,3H,OCH <sub>3</sub> )	(68.69) 68.64	(5.05) 4.97	(4.71) 4.62
TM-2	1620	281(M <sup>+</sup> ), 252,209	3.81(m,3H,OCH <sub>3</sub> )	(72.60) 72.60	(5.34) 5.38	(4.83) 4.85
TM-3	1620	325(M <sup>+</sup> ), 283,240	4.62(m,1H,OCH), 3.78(s,3H,OCH <sub>3</sub> ), 1.32(s,3H,CH <sub>3</sub> )	(70.15) 70.49	(5.85) 6.05	(4.30) 4.19
TM-4	1640	309(M <sup>+</sup> ), 266,238	4.62(m,1H,OCH), 2.34(s,3H,ArCH <sub>3</sub> ), 1.29(s,3H,CH <sub>3</sub> )	(73.79) 74.22	(6.15) 5.71	(4.53) 4.41
TM-5	1630	311(M <sup>+</sup> ), 296,268	3.86(s,3H,OCH <sub>3</sub> ), 3.85(s,3H,OCH <sub>3</sub> ), 3.52(s,3H,OCH <sub>3</sub> )	(69.45) 69.20	(5.47) 5.71	(4.50) 4.37
TM-6	1650	339(M <sup>+</sup> ), 297,283	3.86(s,3H,OCH <sub>3</sub> ), 1.08(s,3H,CH <sub>3</sub> ), 1.05(s,3H,CH <sub>3</sub> )	(70.80) 71.18	(6.19) 5.77	(4.13) 3.89
TM-7	1660	365(M <sup>+</sup> ), 297,282	3.80(s,3H,OCH <sub>3</sub> ), 3.85(s,3H,OCH <sub>3</sub> ), 1.55(m,8H,4CH <sub>2</sub> )	(72.33) 72.30	(6.30) 6.49	(3.84) 3.76
TM-8	1640	337(M <sup>+</sup> ), 296,268	5.77(m,1H,HC=), 5.15(m,2H,=CH <sub>2</sub> ), 3.85(s,3H,OCH <sub>3</sub> )	(71.20) 71.18	(5.68) 5.69	(4.15) 4.05
TM-9	1770	339(M <sup>+</sup> ), 297,254	3.85(s,6H,OCH <sub>3</sub> ), 2.14(s,3H,OCH <sub>3</sub> )	(67.25) 67.14	(5.50) 5.11	(4.13) 4.03
TM-10	1650	323(M <sup>+</sup> ), 281,252	3.85(s,3H,OCH <sub>3</sub> ), 2.40(s,3H,ArCH <sub>3</sub> ), 1.07(s,3H,CH <sub>3</sub> )	(74.30) 74.55	(6.50) 6.54	(4.33) 4.25
TM-11	1660	367(M <sup>+</sup> ), 325,283	1.40(s,3H,CH <sub>3</sub> ), 1.35(s,3H,CH <sub>3</sub> ), 1.07(s,3H,CH <sub>3</sub> ), 1.04(s,3H,CH <sub>3</sub> )	(71.93) 72.05	(6.81) 6.90	(3.81) 3.77
TM-12	1650	415(M <sup>+</sup> ), 324,254	4.93(m,3H,OCH+OCH <sub>2</sub> ), 3.78(s,3H,OCH <sub>3</sub> ), 1.38(s,3H,CH <sub>3</sub> )	(75.18) 75.02	(6.02) 6.01	(3.37) 3.21
TM-13	1650	351(M <sup>+</sup> ), 309,267	4.59(m,1H,OCH), 4.01(m,1H,OCH), 2.40(s,3H,ArCH <sub>3</sub> )	(75.18) 75.12	(7.17) 7.58	(4.00) 3.89
TM-14	1620 1750	453(M <sup>+</sup> ), 408,380	4.20(m,6H,OCH <sub>2</sub> ), 3.90(s,3H,OCH <sub>3</sub> ), 1.27(t,3H,CH <sub>3</sub> )	(66.21) 65.97	(6.00) 5.75	(3.09) 2.95

以异丙氧基异黄酮为对照进行促进大鼠胚胎骨组织吸收 $^3\text{H}$ -thymidine( $^3\text{H}$ -胸腺嘧啶核苷)试验,结果表明浓度为 $0.125\text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的异丙氧基异黄酮使大鼠胚胎骨吸收 $^3\text{H}$ -thymidine 的量为 $115.2\text{ cpm}\cdot\mu\text{g}^{-1}$ 。相同条件下, TM-11为 $342.65\text{ cpm}\cdot\mu\text{g}^{-1}$ ,吸收量比异丙氧基异黄酮高。进一步药理试验尚待进行。

## 实 验 部 分

熔点用毛细管法测定,温度未校正;红外光谱仪为 PE-983型;质谱仪为 HP-5988A 型;核磁共振仪为 Bruker-Ac-E 200型;元素分析仪为 Carlo-Erba 110型。薄层层析用硅胶 GF<sub>254</sub>及柱层析用硅胶 H 均为青岛海洋化工厂产品。TLC 展开剂为苯-丙酮(2:1)。

### 对甲氧苯丙二酸二乙酯(b R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>O)

氢化钠12 g,加干燥苯50 ml及碳酸二乙酯65 ml(0.53 mol),加热回流,然后缓慢滴加溶有对甲氧苯乙酸乙酯19.4 g(0.1 mol)的苯溶液90 ml。滴加完毕,继续回流1 h,冷却至室温,依次加入冰醋酸35 ml,水90 ml,分出油层,水层用苯50 ml×3提取,苯和油层合并,用冰水70 ml×3洗涤,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。蒸去苯,收集146~148℃/0.2kPa(1.5 mmHg)馏分得 b 23.9 g,收率90%, n<sub>D</sub><sup>25</sup>1.4990[bp 161~162℃/0.4kPa(3 mmHg)], n<sub>D</sub><sup>20</sup>1.4988<sup>[4]</sup>。

按类似方法制得对甲基苯丙二酸二乙酯。

### 3-对甲氧苯基-4-羟基-7-甲氧喹啉-2-酮(TM-1)

对甲氧苯丙二酸二乙酯4 g(0.015 mol)及间氨基苯甲醚2.2 g(0.018 mol)溶于二苯醚15 ml,氮气流下加热回流,于270~290℃反应4 h。冷至室温,加入乙醚60 ml,搅拌,滤出结晶,用乙醚充分洗涤得目标物 TM-1 3.99 g, mp 334℃(dec.),收率89.3%。

按类似方法制得 TM-2, TM-3和 TM-4。

### 3-对甲氧苯基-4-异丙氧基-7-甲氧基喹啉-2-酮(TM-6)

化合物 TM-1 590 mg(2 mmol)溶于 DMF 15 ml,加入无水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>600 mg(4.4 mmol)及碘代异丙烷0.95 ml(9.5 mmol),维持80℃左右, TLC 跟踪,反应结束后,蒸去溶媒,加水使其固化。滤集,干燥,用乙酸乙酯重结晶得目标物 TM-6 510 mg, mp 206~208℃,收率75.2%。

按类似方法制得 TM-5, TM-7和 TM-8。

### 3-对甲氧苯基-4-乙酰氧基-7-甲氧基喹啉-2-酮(TM-9)

化合物 TM-1 100 mg(0.34 mmol),加入二氯甲烷50 ml及三乙胺8 ml(57.5 mmol)。在冰浴下加入乙酸酐5 ml(53 mmol),室温搅拌反应, TLC 跟踪。反应结束后,蒸尽溶剂。加入饱和 NaHCO<sub>3</sub>溶液50 ml,搅拌2 h,滤集,乙酸乙酯重结晶得目标物 TM-9 580 mg, mp 262~264℃,收率50.8%。

### 3-对甲基苯基-4-异丙氧基-7-甲氧基喹啉-2-酮(TM-10)

化合物 TM-2 720 mg(2.6 mmol),溶于 DMF 15 ml,加无水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>780 mg(5.7 mmol)及碘代异丙烷1 ml(10 mmol)。维持温度70℃, TLC 跟踪。反应结束后,蒸尽溶剂,加水使其固化,滤集,少量乙醚洗涤。乙酸乙酯重结晶得 TM-10 630 mg, mp 217~219℃,收率76.1%。

### 3-对甲氧苯基-4-苄氧基-7-异丙氧基喹啉-2-酮(TM-12)

化合物 TM-3 200 mg(0.6 mmol)溶于 DMF 6 ml,加入无水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>250 mg(1.8 mmol)及溴化苄0.1 ml(0.8 mmol)。反应温度维持在100℃左右, TLC 跟踪。反应结束后,蒸尽溶剂,加水固化得黄色粘状物,柱层析分离,依次用乙醚、乙酸乙酯洗脱、收集、浓缩得白色结晶性粉末 TM-

12 170 mg, mp 218~220 C, 收率66.6%。

按类似方法制得 TM-11, TM-13。

### 1-乙氧羰甲基-3-对甲基苯基-4-乙氧羰甲氧基-7-甲氧基喹啉-2-酮(TM-14)

化合物 TM-2 1.00 g (3.6 mmol) 溶于 DMF 30 ml, 加入  $K_2CO_3$  1.60 g (11.6 mmol) 和碘乙酸乙酯 1 ml (7.5 mmol), 维持 70°C 反应, TLC 跟踪。反应完毕后, 蒸尽未反应的试剂, 加入氯仿 100 ml, 依次用 5% NaOH 水溶液 40 ml, 饱和 NaCl 水溶液 50 ml × 2 洗涤, 无水  $Na_2SO_4$  干燥, 蒸除溶剂, 所得浆状物用柱层析分离[氯仿—乙酸乙酯(5:1)], 收集、浓缩得 TM-14 550 mg, mp 123~125°C, 收率31.0%。

**关键词** 喹啉酮衍生物; 骨质疏松; 骨形成

## 参 考 文 献

- 1 苗慧. 异黄酮化合物的药理作用. 国外医学. 药学分册, 1989, 6:355
- 2 木下幸彦, 味泽幸义, 池口圣一 他. 2-キノロン誘导体. JP 昭63 295561, CA 1989, 11:39201b
- 3 上条哲圣, 氏加新生, 堤直行 他. 新規なバンゾフロキノワン誘导体. JP 平02 142792, CA 1990, 113:172001a
- 4 Niederl JB, Roth RT, Plentl AA. *p*-Methoxy-phenylmalonic acid and its derivatives. *J Am Chem Soc*, 1937, 59:1901

## STUDIES OF DRUGS FOR OSTEOPOROSIS (3): SYNTHESIS OF QUINOLINONE DERIVATIVES AND THEIR TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

MX Xu, WH Duan and H Zheng

(Department of Medicinal Chemistry, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041)

**ABSTRACT** In order to obtain more effective drugs with less side effects for the treatment of osteoporosis, we designed and synthesized fourteen quinolinone derivatives.

The 14 title compounds have not been reported in literature. Their structures were confirmed by elemental analysis, IR, MS and  $^1H$ -NMR.

Initial pharmacological test showed that target compound TM-11 could stimulate bone formation in Wistar rat embryo in culture and showed higher activity in stimulating bone formation than ipriflavone.

**Key words** Quinolinone derivatives; Osteoporosis; Bone formation