

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

設計合成 Phenylquinolone 類緣化合物做為 Antimitotic
Agents 及 Topoisomerase- inhibitors

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC92-2323-B-039-001-

執行期間：92年08月01日至93年07月31日

執行單位：中國醫藥大學藥物化學研究所

計畫主持人：郭盛助

共同主持人：黃麗嬌

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 93 年 10 月 6 日

(本研究報告擬申請專利,故請勿將此成果報告蒐錄於學門成果報告彙編)

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

設計合成 Phenylquinolone 類緣化合物做為 Antimitotic Agents 及 Topoisomerase-II inhibitors

Design and synthesis of phenylquinolone analogs as antimitotic agents and Topo II inhibitors

計畫編號：NSC 92-2323-B-039-001

執行期限：92年8月1日至93年7月31日

主持人：郭盛助 中國醫藥大學 藥物化學研究所

中文摘要

本計畫旨在開發抗癌準新藥(new anticancer drug candidate)。在本期的研究中諸多 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acids (**8**), 2-phenyl-4-quinolone-8-acetic acids (**14**), 2-phenylquinoline-4-oxyacetic acids (**18**), 2-phenylquinazolones (**25**)及 2-phenylnaphthyridones (**29**)衍生物。經 cytotoxicity 評估結果發現大部分的標的化合物都顯示有開發潛能。我們從其中遴選六種化合物，以 xenograft model 測試其抗癌活性，到目前為止，證實 2-(3-fluorophenyl)-6-methoxyquinolin-4-one-3-carboxylic acid (**8-1**)及 2-(3-methoxyphenyl-6-pyrrolidinyl-4-quinazolinone (**25-1**)具有抗肺癌及血癌活性，這兩種化合物已被評定為先導化合物，目前正在做進一步的研究。

另一方面我們也合成了一系列 2-furyl-acryloylfuran 類衍生物，而且以 model of cerebral ischemia 評估其在小鼠上的活性，結果發現 2-[3-(5-methyl-2-furyl)acryloyl]-5-methylfuran (**35-1**)具有明顯神經保護作用。

同時我們也合成了一些 substituted benzylanilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylates (**41**)，經 cytotoxicity 篩選結果發現部分衍生物具有明顯的 cytotoxicity。

關鍵字：細胞致毒活性、抗癌活性、神經保護、phenylquinolone、phenylnaphthyridone、phenylquinazolone。

Abstract

In this studies, numerous of substituted 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acids (**8**), 2-phenyl-4-quinolone-8-acetic acids (**14**), 2-phenylquinoline-4-oxyacetic acids (**18**), 2-phenylquinazolones (**25**) and 2-phenylnaphthyridones (**29**) have been synthesized and evaluated for their cytotoxicity. Most of these synthesized compounds showed promising *in vitro* activity. Among them, six compounds have been selected for *in vivo* xenograft testing, and to date, 2-(3-fluorophenyl)-6-methoxyquinolin-4-one-3-carboxylic acid (**8-1**) and 2-(3-methoxyphenyl-6-pyrrolidinyl-4-quinazolinone (**25-1**) are active *in vivo*. These two compounds are currently further investigation.

On the other hand, a series of 2-furyl-acryloylfuran derivatives (**35**) was synthesized and evaluated for their protection of cerebral ischemia. 2-[3-(5-Methyl-2-furyl)acryloyl]-5-methylfuran (**35-1**) showed significant neuroprotection action.

Meanwhile, a series of substituted benzylanilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylates (**41**) was synthesized and evaluated for their cytotoxicity, some of these

derivatives showed significant cytotoxic activity.

Keywords: Cytotoxicity anticancer activity neuroprotection、phenylquinolone、phenylnaphthyridone、phenylquinazolone.

一、計畫緣起與目的

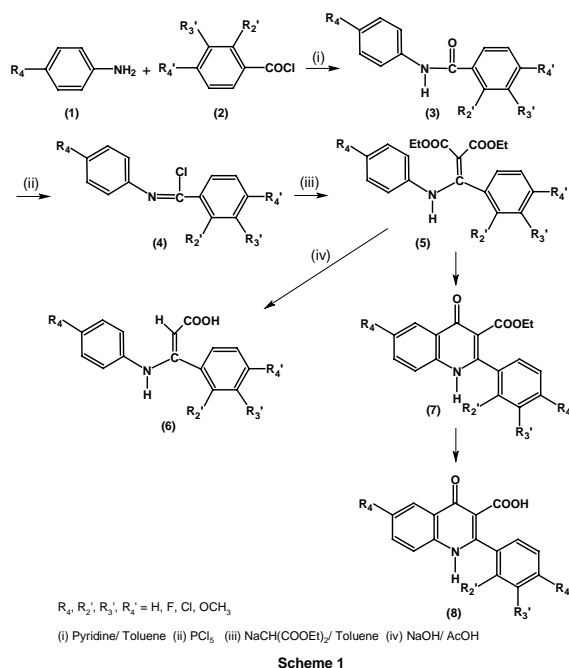
多年來本研究室致力於開發 2-phenyl-4-quinolone (2-PQ) 做為 antimitotic agents, 並發現多數衍生物經 *in vitro* tests 結果都表現相當強的 cytotoxicity, 然而迄今尚未探討其動物試驗的抗腫瘤作用。本計畫一則製備代表性化合物, 經 preformulation 及 early *pK* study 後測試其抗腫瘤活性, 另一方面設計並合成其 prodrugs 探討其在動物試驗的抗腫瘤作用。同時利用 molecular modeling 設計各種 2-PQ analogs, 以開發新型 anticancer agents.

二、結果與討論

本年度主要的研究工作以探討代表性化合物動物試驗為目標, 迄今已完成三種標的化合物之動物試驗, 而且四種動物試驗正在進行中。本期所合成之標的化合物中有一部分是新的衍生物, 另外有一部分是為了提供動物試驗而大量合成的。遂將本期的化學合成及生物活性簡述如下:

II-1. Substituted 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acids (8)

II-1-1 合成途徑與各步驟的反應條件如 Scheme 1 所示。

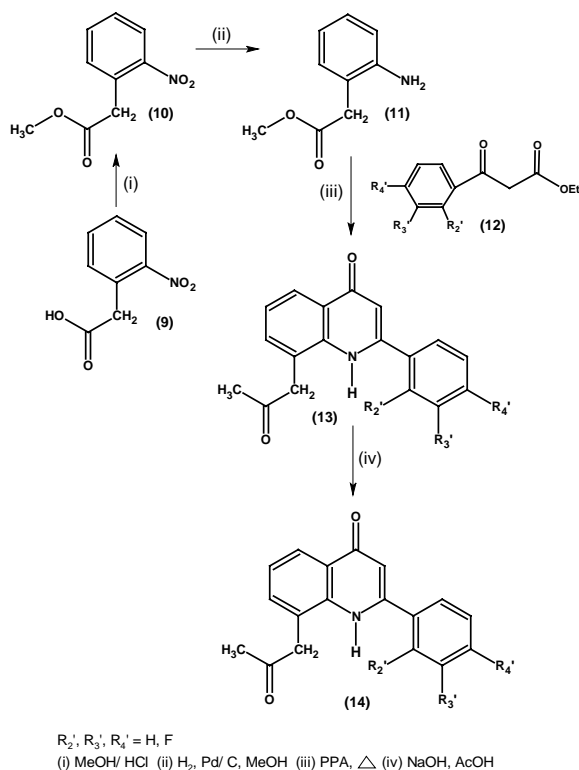


II-1-2 生物活性

一部分的化合物經 cytotoxicity screening 的結果發現多數的化合物具有 significant activity 其中 2-(3-fluorophenyl)-6-methoxyquinolin-4-one-3-carboxylic acid (8-1) 對肺癌細胞(A-549)所誘發之裸鼠腫瘤, 每天口服投與 5 mg/kg 具有明顯的抗腫瘤活性。目前正在進行藥物動力學及初步的毒性評估。

II-2. 2-Phenyl-4-quinolone-8-acetic acids (14)

II-2-1 化學合成以化學式表示如下(Scheme 2):



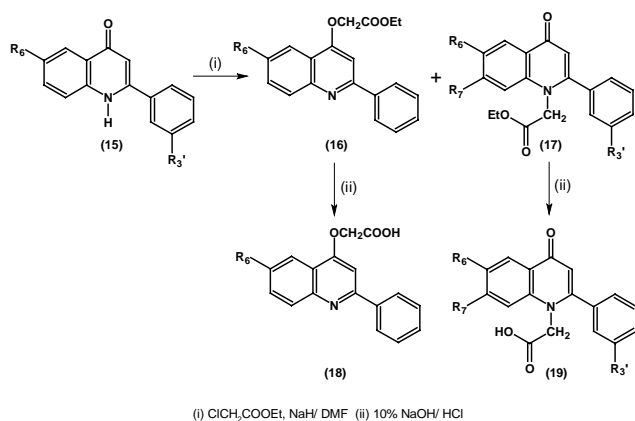
Scheme 2

II-2-2 生物活性

標的化合物 14 經 cytotoxicity screening 結果得知不具 cytotoxicity activity。從其結構推測，可能具有 antivasular activity，因此目前正以 *in vivo* test 方式測試 2-(2-fluorophenyl)-4-quinolone-8-acetic acids (14-1) 之抗腫瘤活性。

II-3. 2-Phenylquinoline-4-oxyacetic acids (18)(19)

II-3-1 化學合成以反應式表示如下(Scheme 3):



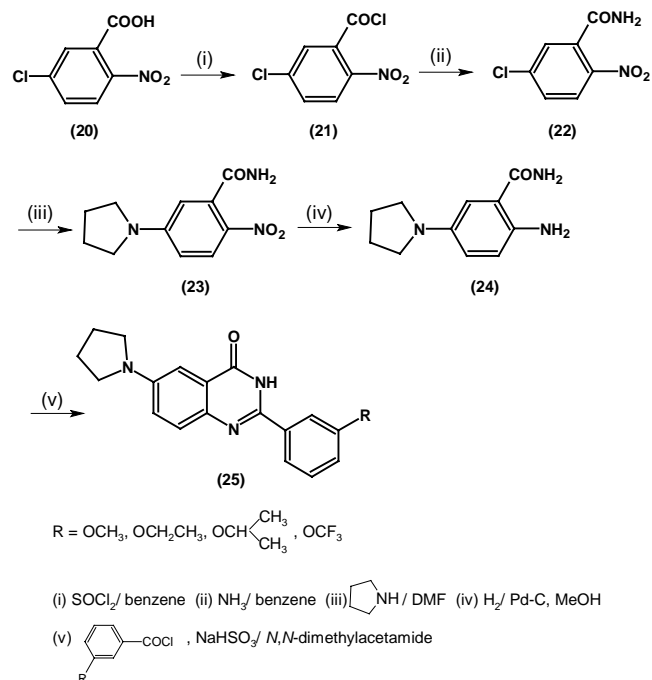
Scheme 3

II-3-2 生物活性

標的化合物 18 已正在進行抗血癌之動物試驗。

II-4. Substituted 2-phenylquinazolin-4-one (25)

II-4-1 化學合成以反應式表示如下(Scheme 4):



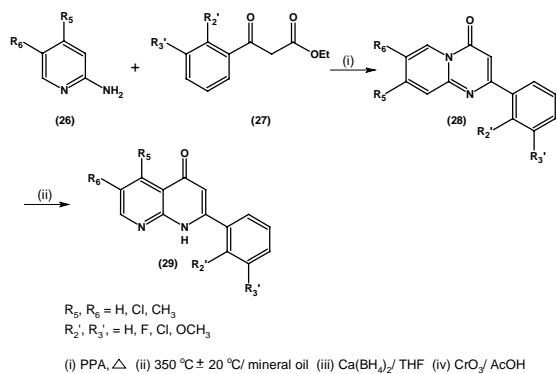
Scheme 4

II-4-2 生物活性

標的化合物 25 都具有相當強的 cytotoxicity，其中 2-(3-methoxyphenyl)-6-pyrrolidinyl-4-quinazolinone (25-1) 對血癌細胞(HL-60)誘發之小鼠血癌，每天靜脈注射 2.5 mg/kg，結果發現化合物 25 具有明顯的抗癌作用，其作用機轉也做了詳細的探討，目前正在進行藥物動力學及初步的毒理試驗。

II-5. 2-Phenyl naphthyridinediones (29)

II-5-1 化學合成以反應式表示如下(Scheme 5):



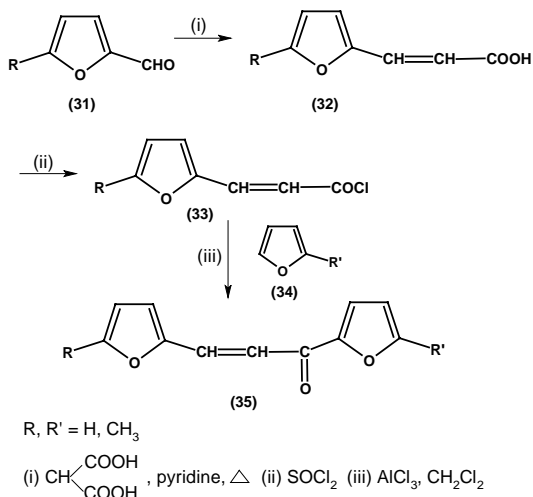
Scheme 5

II-5-2 生物活性

標的化合物 **29** 都具有相當強的 cytotoxicity, 其中 2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (**29-1**) 正在進行 HT-19 之 colon cancer 之動物試驗。

II-6. 2-Furylacryloxyfuran derivatives (35)

II-6-1 化學合成以反應式表示如下(Scheme 6):



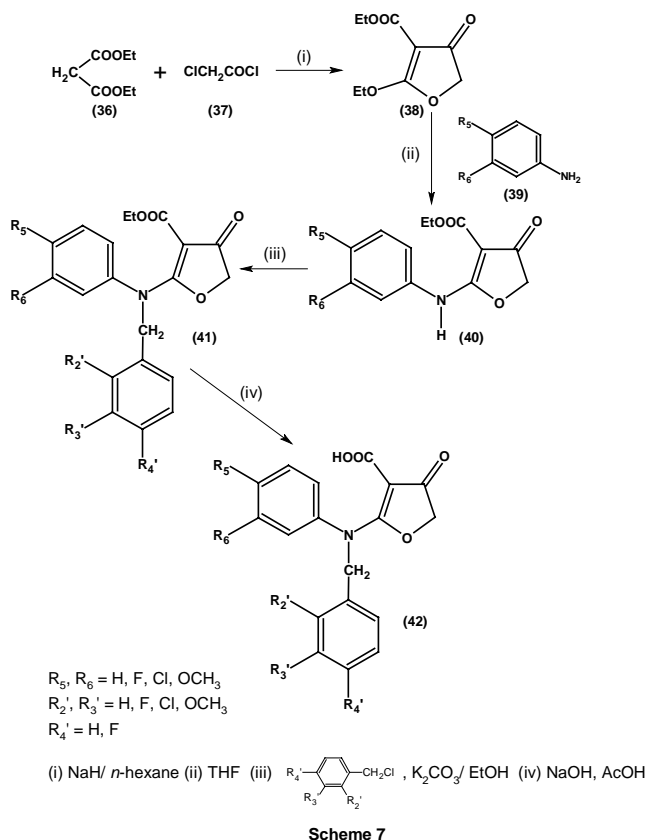
Scheme 6

II-6-2 生物活性

標的化合物 **35** 具有明顯的 antiplatelet activity。其中 2-[3-(5-methyl-2-furyl)-acryloyl]-5-methylfuran (**35-1**) 具有 cerebral ischemia 之保護作用。

II-7. Substituted benzylanilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylates (41)(42)

II-7-1 化學合成以反應式表示如下(Scheme 7):



Scheme 7

II-7-2 生物活性

部分標的化合物(**41,42**)經活性篩選結果顯示對 PC-3 具有選擇性抑制毒性。

三、計畫成果自評

本年度的進度比預期更快速, 而且發現具有開發潛力的先導化合物, 其進一步的研究正在進行中。

四、參考文獻

- (1) Kuo, S. C., Lee, H. Z., Juang, J. P., Lin, Y. T., Wu, T. S., Chang, J. J., Lednicer, D., Paull, K. D., Lin, C. M., Hamel, E. *J. Med. Chem.*, **36**, 1146-1156, 1993.
- (2) Li, L., Wang, H. K., Kuo, S. C., Wu, T. S., Lednicer, D., Lin, C. M., Hamel, E., Lee, K. H. *J. Med. Chem.*, **37**, 1126-1135, 1994.
- (3) Li, L., Wang, H. K., Kuo, S. C., Wu, T. S., Mauger, A., Lin, C. M., Hamel, E., Lee, K. H. *J. Med. Chem.*, **37**, 3400-3407, 1994.
- (4) Chen, K., Kuo, S. C., Hsieh, M. C., Mauger, A., Lin, C. M., Hamel, E., Lee,

- K.H. *J. Med. Chem.*, *40*, 2266-2275, 1996.
- (5) Chen, K., Kuo, S. C., Hsieh, M. C., Mauger, A., Lin, C. M., Hamel, E., Lee, K. H., *J. Med. Chem.*, *40*, 2266-2275, 1997.
- (6) Xia, Y., Yang, Z. Y. Xia, P., Bastow, K. F., Tachibana, Y., Kuo, S. C., Hamel, E., Hackl, T., Lee, K. H. *J. Med. Chem.*, *41*, 1155-1162, 1998.
- (7) Xia, Y., Yang, Z. Y., Hour, M. J., Kuo, S. C., Xia, P., Bastow, K. F., Nakanishi, Y., Namrpoothiri, P., Hackl, T., Hamel, E., Lee, H. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* *11*, 1193-1196, 2001.
- (8) Hour, M. J., Huang, L. J., Kuo, S. C., Xia, Y., Bastow, K., Nakanishi, Y., Hamel, E., Lee, K. H. *J. Med. Chem.*, *43*, 4479-4487, 2000.
- (9) Leung, M. Wong, K. *Leuk Res.* *21*, 81-84, 1997.
- (10) Nozomi, N., Masaaki, H., Yoshio, H. *Exp. Hematol.* *30*, 1273-1282, 2002.