



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108078992 B

(45)授权公告日 2020.08.21

(21)申请号 201810069168.6

A61P 35/00(2006.01)

(22)申请日 2018.01.24

C07D 403/04(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108078992 A

(56)对比文件

WO 9523141 A1,1995.08.31

(43)申请公布日 2018.05.29

审查员 张茜

(73)专利权人 浙江工业大学

地址 310014 浙江省杭州市下城区潮王路
18号

(72)发明人 刘宇宁 饶国武 胡成海

(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 俞慧

(51)Int.Cl.

A61K 31/55(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

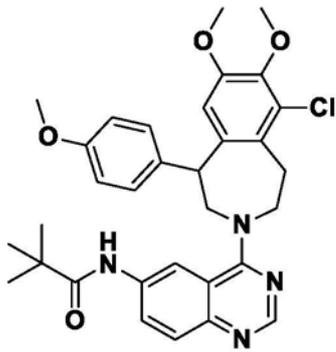
(54)发明名称

特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萘基喹啉
啉类化合物在制备治疗白血病药物中的应用

(57)摘要

本发明公开了一种特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萘基喹啉类化合物在制备预防或治疗肿瘤药物中的应用,特别是制备预防或治疗人白血病药物中的应用,其对抑制人早幼粒白血病细胞株HL-60活性具有显著效果。

1. 如式(I)所示的特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萘基喹啉类化合物在制备预防或治疗人白血病药物中的应用;



(I)

2. 如权利要求1所述的应用,其特征在于所述药物为具有抑制人早幼粒白血病细胞株 HL-60活性的药物。

特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂葑基喹唑啉类化合物在制备治疗白血病药物中的应用

(一) 技术领域

[0001] 本发明涉及一种喹唑啉类化合物的应用,特别涉及一种特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂葑基喹唑啉类化合物在制备预防或治疗人白血病药物中的应用。

(二) 背景技术

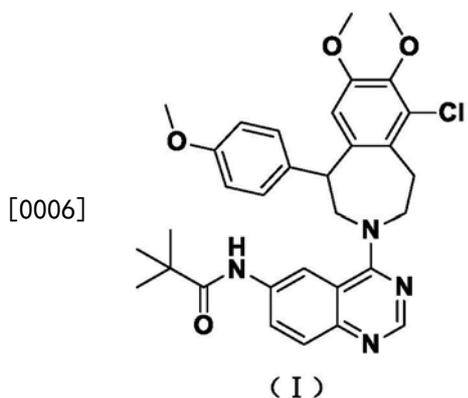
[0002] 喹唑啉类化合物具有许多较好的生物活性,在医药领域有着广泛的应用,尤其一些特殊结构的喹唑啉类衍生物具有明显的抗病毒活性、抗菌活性、抗肿瘤活性等,喹唑啉类化合物作为抗肿瘤药物已经上市了一些品种。例如上市的用于治疗肺癌的吉非替尼(Gefitinib)和厄洛替尼(Erlotinib),以及用于治疗乳腺癌的拉帕替尼(Lapatinib),它们都属于喹唑啉类化合物。新型的喹唑啉类化合物及其生物活性也常见文献报道(参阅Y.-Y.Ke, H.-Y. Shiao, Y.C.Hsu, C.-Y. Chu, W.-C.Wang, Y.-C.Lee, W.-H.Lin, C.-H.Chen, J.T.A.Hsu, C.-W.Chang, C.-W.Lin, T.-K.Yeh, Y.-S.Chao, M.S.Coumar, H.-P.Hsieh, ChemMedChem 2013, 8, 136-148; A.Garofalo, A.Farce, S.Ravez, A.Lemoine, P.Six, P.Chavatte, L. Goossens, P.Depreux, J.Med.Chem.2012, 55, 1189-1204)。当然多数喹唑啉类化合物并不具有抗肿瘤活性。

(三) 发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种新型喹唑啉类化合物—特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂葑基喹唑啉类化合物的应用,该类化合物在一定剂量下对人早幼粒白血病细胞株HL-60具有很好的抑制效果;且该类化合物制备方法简便,易于操作,原料易得,且生产成本较低,适于工业化应用。

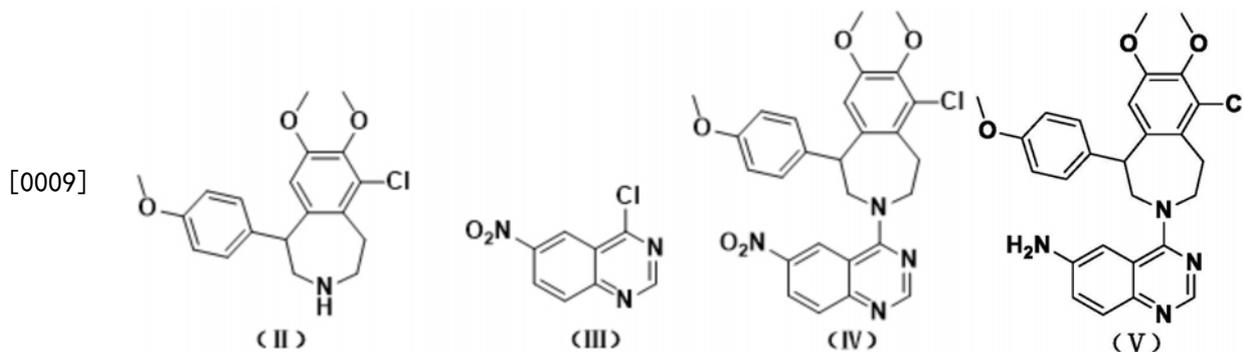
[0004] 为实现上述发明目的,本发明采用如下技术方案:

[0005] 本发明提供了一种式(I)所示的特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂葑基喹唑啉类化合物在制备预防或治疗肿瘤药物中的应用,特别是在制备预防或治疗人白血病药物中的应用:



[0007] 优选地,所述药物为具有抑制人早幼粒白血病细胞株HL-60活性的药物。

[0008] 此外,本发明提供一种式(I)所示的特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萘基喹啉类化合物的制备方法,所述的方法为:(1)将式(II)所示化合物与式(III)所示化合物混合,在有机溶剂A中,于碱性催化剂B的作用下,25~120℃进行反应(TLC跟踪监测,展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3(v/v),优选40~100℃反应0.5~12h),反应完全后,将反应液分离纯化,制得式(IV)所示化合物;所述有机溶剂A选自下列之一:氯仿、甲苯、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、乙腈或N,N-二甲基甲酰胺;所述的碱性催化剂B选自下列之一:吡啶、二乙胺、三乙胺、喹啉、N,N-二甲苯胺、4-二甲氨基吡啶、4-吡咯烷基吡啶或碳酸钠(优选吡啶、二乙胺、三乙胺、N,N-二甲苯胺或4-二甲氨基吡啶);



[0010] (2)式(IV)所示的化合物在有机溶剂D中,于还原剂E作用下,在25~100℃反应完全(TLC跟踪监测,展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v),优选40~80℃反应0.5~12h),反应液过滤,滤液减压浓缩后的浓缩物干燥(优选25℃真空干燥),制得式(V)所示的化合物;所述有机溶剂D为下列之一:氯仿、甲苯、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、乙腈或N,N-二甲基甲酰胺;所述还原剂E为下列之一:铁粉/浓盐酸,铁粉/醋酸,钯碳/甲酸铵或钯碳/水合肼;所述铁粉/浓盐酸是指铁粉与浓盐酸任意比例的混合、铁粉/醋酸是指铁粉与醋酸任意比例的混合,所述钯碳/甲酸铵是指钯碳与甲酸铵任意比例的混合,所述钯碳/水合肼是指钯碳与水合肼任意比例的混合物;

[0011] (3)将式(V)所示化合物与特戊酰氯或特戊酸酐混合,在碱性催化剂F作用下,于有机溶剂G中,-10~50℃反应完全(TLC跟踪监测,展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v),优选-10~50℃反应3~12h),反应液经后处理,制得式(I)所示的化合物;所述的碱性催化剂F为下列之一:吡啶、二乙胺、三乙胺、喹啉、N,N-二甲苯胺、4-二甲氨基吡啶、4-吡咯烷基吡啶或碳酸钠;所述有机溶剂G为下列之一:四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙醚、乙腈、甲苯或苯。

[0012] 进一步,步骤(1)中,所述式(III)所示化合物与式(II)所示化合物、碱性催化剂B的投料物质的量之比为1.0:0.8~1.2:1.0~8.0。

[0013] 进一步,步骤(1)中,所述有机溶剂A的用量以式(III)所示化合物的质量计为10~50mL/g。

[0014] 进一步,本发明步骤(1)中所述反应液分离纯化的方法为:反应完全后,将反应液蒸除溶剂,取浓缩物用有机溶剂C将其溶解,获得溶解液,然后向溶解液中加入浓缩物1.0~2.0倍重量的柱层析硅胶,混匀后,蒸除溶剂,干燥,获得浓缩物与硅胶的混合物,将混合物装柱,然后以体积比为1:0.1~10的石油醚与乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂,收集含目标组分

的流出液(优选以乙酸乙酯/石油醚=1:3(v/v)为展开剂跟踪检测,收集目标组分,优选收集Rf值为0.5的组分),减压浓缩,干燥(优选50℃干燥),获得式(IV)所示的化合物;所述有机溶剂C为下列之一:乙醇、氯仿、四氢呋喃或乙酸乙酯。所述有机溶剂C用量以能够溶解残留物即可。

[0015] 进一步,步骤(2)中,当所述的还原剂E为铁粉/浓盐酸或者铁粉/醋酸时,式(IV)所示的化合物与还原剂E中的铁粉、浓盐酸或醋酸的投料质量比为1.0:1.0~3.0:0.2~1.0。本发明中,浓盐酸质量浓度为36%~38%,醋酸采用冰醋酸。

[0016] 进一步,步骤(2)中,当所述的还原剂E为钨碳/甲酸铵或钨碳/水合肼时,式(IV)所示的化合物与还原剂E中的钨碳、甲酸铵或水合肼的投料质量比为1.0:0.1~0.5:1.0~3.0。本发明中适用的钨碳中钨的质量负载量为2~10%,优选5%,水合肼质量浓度为40~80%,优选80%。

[0017] 进一步,步骤(2)中,所述有机溶剂D的用量以式(IV)所示的化合物的质量计为10~50mL/g。

[0018] 进一步,步骤(3)中,所述的式(V)所示化合物与特戊酰氯或特戊酸酐、碱性催化剂F的投料物质的量之比为1:1.0~8.0:1.0~3.0。

[0019] 进一步,步骤(3)中,所述有机溶剂G的用量以式(V)所示化合物的质量计为11~100mL/g。

[0020] 进一步,本发明具体推荐步骤(3)按照如下方法进行:于-10~10℃条件下,往式(V)所示化合物和碱性催化剂F的有机溶剂G溶液中或者往式(V)所示化合物和碱性催化剂F中滴加特戊酰氯或特戊酸酐的有机溶剂G溶液,滴毕,-10~50℃反应3~12小时,所得反应液经后处理得到式(I)所示化合物;溶解特戊酰氯或特戊酸酐的有机溶剂体积用量对本发明没影响,所述有机溶剂G的总用量以式(V)所示化合物的质量计为11~100mL/g。有机溶剂G的总用量是指溶解碱性催化剂F和式(V)所示化合物的有机溶剂G与溶解特戊酰氯或特戊酸酐有机溶剂G的总体积。

[0021] 进一步,本发明步骤(3)所述反应液后处理的方法为:反应完全后,将反应液过滤,滤液蒸除溶剂,取浓缩物用有机溶剂H将其溶解,获得溶解液,然后向溶解液中加入浓缩物1.0~2.0倍重量的柱层析硅胶,混匀后,蒸除溶剂,干燥,获得浓缩物与硅胶的混合物,将混合物装柱,然后以体积比为1:0.1~10的石油醚与乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂,收集含目标组分的流出液(优选以乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v)为展开剂跟踪检测,收集目标组分),减压浓缩,干燥(优选50℃干燥),获得式(I)所示的化合物;所述有机溶剂H为下列之一:乙醇、氯仿、四氢呋喃或乙酸乙酯。所述有机溶剂H用量以能够溶解残留物即可。

[0022] 本发明所述有机溶剂A、C、D、G和H均为有机溶剂,为了便于区分不同步骤所用有机溶剂不同而命名,字母本身没有含义;所述催化剂B、还原剂E和催化剂F均为催化剂,为了便于区分不同步骤所用催化剂不同而命名,字母本身没有含义。

[0023] 本发明的有益效果主要体现在:提供了一种新型的特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萘基喹啉类化合物(I)在制备预防或治疗人白血病药物中的应用,该化合物对人早幼粒白血病细胞株HL-60具有显著的抑制活性。

(四) 具体实施方式

[0024] 本发明结合具体实施例作进一步的说明,以下的实施例是说明本发明的,而不是以任何方式限制本发明。

[0025] 化合物(II)的制备参照文献(Weinstock, J. et al. J. Med. Chem., 1986, 29 (11), 2315-2325)的方法制备得到。4-氯-6-硝基喹啉(III)的制备参照文献(Fernandes, C. et al. Bioorg. Med. Chem., 2007, 15 (12), 3974-3980)的方法制备得到。

[0026] 本发明实施例使用的钯碳(Pd/C)型号D5H5A,购于陕西瑞科新材料股份有限公司。

[0027] 实施例1:硝基苯并[d]氮杂萆基喹啉(IV)的制备

[0028] 依次将1.20克(5.73mmol)4-氯-6-硝基喹啉(III)和2.39克(6.87mmol)化合物(II),3.62克(45.76mmol)吡啶,12毫升氯仿加入50毫升的反应瓶中,加热至40℃,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3(v/v)),搅拌反应10小时,关闭反应,反应液蒸除溶剂,得到的浓缩物中加入10毫升乙酸乙酯将其溶解,获得溶解液,向溶解液中加入3.0克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶),混匀后,蒸除溶剂,得干燥的浓缩物与硅胶的混合物,将混合物装柱,然后以体积比为1:10的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂,洗脱,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3(v/v)),根据TLC检测收集含式(IV)所示的化合物的洗脱液(Rf值为0.5),收集液浓缩,50℃干燥得到式(IV)所示的淡黄色固体产物,收率85.1%,熔点164~166℃。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ:3.32-3.38(m, 1H), 3.63(dt, J=3.4, 15.5Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.82(s, 6H), 3.91(dd, J=8.1, 14.3Hz, 1H), 4.03(td, J=4.1, 11.7Hz, 1H), 4.15(d, J=11.5Hz, 1H), 4.72(dd, J=8.3, 14.2Hz, 1H), 5.14(t, J=8.9Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.90(d, J=8.7Hz, 2H), 7.08(d, J=8.6Hz, 2H), 7.93(d, J=9.1Hz, 1H), 8.48(dd, J=2.4, 9.2Hz, 1H), 8.71(s, 1H), 8.96(d, J=2.4Hz, 1H)。IR(KBr, cm⁻¹) ν:2917, 2848, 1616, 1580, 1510, 1463, 1355, 1327, 1249, 1038, 847。

[0029] 实施例2:硝基苯并[d]氮杂萆基喹啉(IV)的制备

[0030] 依次将1.20克(5.73mmol)4-氯-6-硝基喹啉(III)和1.59克(4.57mmol)化合物(II),1.67克(22.83mmol)二乙胺,60毫升甲苯加入100毫升的三口烧瓶中,加热至100℃,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3(v/v)),搅拌反应2小时,关闭反应,反应液蒸除溶剂,得到的浓缩物中加入20毫升乙醇将其溶解,获得溶解液,向溶解液中加入2.5克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶),混匀后,蒸除溶剂,得干燥的浓缩物与硅胶的混合物,将混合物装柱,然后以体积比为1:5的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂,洗脱,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3(v/v)),根据TLC检测收集含式(IV)所示的化合物的洗脱液(Rf值为0.5),收集液浓缩,50℃干燥得到式(IV)所示的淡黄色固体产物,收率72.6%,熔点164~166℃。¹H NMR和IR同实施例1。

[0031] 实施例3:硝基苯并[d]氮杂萆基喹啉(IV)的制备

[0032] 依次将1.20克(5.73mmol)4-氯-6-硝基喹啉(III)和1.99克(5.72mmol)化合物(II),0.58克(5.73mmol)三乙胺,60毫升乙醇加入100毫升的三口烧瓶中,加热至60℃,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3(v/v)),搅拌反应8小时,关闭反应,反应液蒸除溶剂,得到的浓缩物中加入20毫升氯仿将其溶解,获得溶解液,向溶解液中加入2.5克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶),混匀后,蒸除溶剂,得干燥的浓缩物与硅胶的混合物,将

混合物装柱,然后以体积比为10:1的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂,洗脱,TLC 跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3 (v/v)),根据TLC检测收集含式(IV)所示的化合物的洗脱液(Rf值为0.5),收集液浓缩,50℃干燥得到式(IV)所示的淡黄色固体产物,收率77.2%,熔点164~166℃。¹H NMR和IR同实施例1。

[0033] 实施例4:硝基苯并[d]氮杂萆基喹唑啉(IV)的制备

[0034] 依次将1.20克(5.73mmol)4-氯-6-硝基喹唑啉(III)和2.20克(6.32mmol)化合物(II),1.40克(11.46mmol)4-二甲氨基吡啶,60毫升异丙醇加入100 毫升的三口烧瓶中,室温25℃搅拌,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3 (v/v)),反应12小时,关闭反应,反应液蒸除溶剂,得到的浓缩物中加入20毫升四氢呋喃将其溶解,获得溶解液,向溶解液中加入4.0克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶),混匀后,蒸除溶剂,得干燥的浓缩物与硅胶的混合物,将混合物装柱,然后以体积比为5:1的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂,洗脱,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3 (v/v)),根据TLC 检测收集含式(IV)所示的化合物的洗脱液(Rf值为0.5),收集液浓缩,50℃干燥得到式(IV)所示的淡黄色固体产物,收率80.2%,熔点164~166℃。¹H NMR 和IR同实施例1。

[0035] 实施例5:硝基苯并[d]氮杂萆基喹唑啉(IV)的制备

[0036] 依次将1.20克(5.73mmol)4-氯-6-硝基喹唑啉(III)和1.79克(5.15mmol)化合物(II),1.04克(8.58mmol)N,N-二甲苯胺,12毫升N,N-二甲基甲酰胺加入50毫升的反应瓶中,加热至120℃,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3 (v/v)),搅拌反应0.5小时,关闭反应,反应液蒸除溶剂,得到的浓缩物中加入20毫升四氢呋喃将其溶解,获得溶解液,向溶解液中加入5.0克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶),混匀后,蒸除溶剂,得干燥的浓缩物与硅胶的混合物,将混合物装柱,然后以体积比为1:1的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂,洗脱,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3 (v/v)),根据TLC检测收集含式(IV)所示的化合物的洗脱液(Rf值为0.5),收集液浓缩,50℃干燥得到式(IV)所示的淡黄色固体产物,收率89.6%,熔点164~166℃。¹H NMR和IR同实施例1。

[0037] 实施例6:硝基苯并[d]氮杂萆基喹唑啉(IV)的制备

[0038] 依次将1.20克(5.73mmol)4-氯-6-硝基喹唑啉(III)和2.39克(6.87mmol)化合物(II),3.62克(45.76mmol)吡啶,20毫升丙醇加入50毫升的反应瓶中,加热至40℃,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3 (v/v)),搅拌反应10小时,关闭反应,反应液蒸除溶剂,得到的浓缩物中加入20毫升乙酸乙酯将其溶解,获得溶解液,向溶解液中加入3.5克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶),混匀后,蒸除溶剂,得干燥的浓缩物与硅胶的混合物,将混合物装柱,然后以体积比为1:1的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂,洗脱,TLC 跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:3 (v/v)),根据TLC检测收集含式(IV)所示的化合物的洗脱液(Rf值为0.5),收集液浓缩,50℃干燥得到式(IV)所示的淡黄色固体产物,收率78.3%,熔点164~166℃。¹H NMR和IR同实施例1。

[0039] 实施例7:氨基苯并[d]氮杂萆基喹唑啉(V)的制备

[0040] 依次将实施例1方法制备的0.40克(0.77mmol)硝基苯并[d]氮杂萆基喹唑啉(IV),0.40克(6.34mmol)甲酸铵,0.04克5%Pd/C,4.0毫升氯仿加入到反应瓶中,室温25℃搅拌,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1 (v/v)),反应12小时,过滤,滤液浓缩,25℃

真空干燥得到淡黄色固体产物氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V),收率98.2%,熔点122~126°C。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ:3.40-3.48(m,2H),3.71(s,3H),3.82(s,3H),3.83(s,3H),3.87-3.98(m,5H),4.45(dd,J=6.3,13.8Hz,1H),4.95(dd,J=6.5,9.2Hz,1H),6.47(s,1H),6.90(d,J=8.7Hz,2H),6.95(d,J=2.5Hz,1H),7.11(d,J=8.6Hz,2H),7.15(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),7.69(d,J=8.9Hz,1H),8.50(s,1H)。IR(KBr,cm⁻¹)ν:3368,3215,2932,2825,1628,1566,1512,1487,1353,1248,1036,834。

[0041] 实施例8:氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V)的制备

[0042] 依次将实施例2方法制备的0.40克(0.77mmol)硝基苯并[d]氮杂萆基喹啉(IV),1.20克(19.18mmol)80wt%水合肼,0.20克5%Pd/C,20.0毫升甲苯加入到50毫升的反应瓶中,加热至100°C,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v)),搅拌反应0.5小时,冷却过滤,滤液浓缩,25°C真空干燥得到淡黄色固体产物氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V),收率100.0%,熔点122~126°C。¹H NMR和IR同实施例7。

[0043] 实施例9:氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V)的制备

[0044] 依次将实施例3方法制备的0.40克(0.77mmol)硝基苯并[d]氮杂萆基喹啉(IV),0.08克浓盐酸(质量浓度36~38%),0.40克铁粉,20.0毫升甲醇加入到50毫升的反应瓶中,加热至40°C,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v)),搅拌反应8小时,冷却过滤,滤液浓缩,25°C真空干燥得到淡黄色固体产物氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V),收率94.1%,熔点122~126°C。¹H NMR和IR同实施例7。

[0045] 实施例10:氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V)的制备

[0046] 依次将实施例4方法制备的0.40克(0.77mmol)硝基苯并[d]氮杂萆基喹啉(IV),0.40克醋酸,1.20克铁粉,20.0毫升异丙醇加入到50毫升的反应瓶中,加热至80°C,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v)),搅拌反应3小时,冷却过滤,滤液浓缩,25°C真空干燥得到淡黄色固体产物氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V),收率97.5%,熔点122~126°C。¹H NMR和IR同实施例7。

[0047] 实施例11:特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉(I)的制备

[0048] 依次将实施例7方法制备的0.27克(0.55mmol)氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V),0.13克(1.64mmol)吡啶,3毫升四氢呋喃加入到反应瓶中,-10°C搅拌条件下滴加0.531克(4.40mmol)特戊酰氯,滴毕,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1),-10°C条件下反应12小时,过滤,滤液蒸除溶剂,浓缩物加入10毫升乙酸乙酯将其溶解,获得溶解液,向溶解液中加入0.60克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶),混匀后,蒸除溶剂,得干燥的浓缩物与硅胶的混合物,将混合物装柱,然后以体积比为1:10的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂,洗脱,TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v)),根据TLC检测收集含式(I)所示的化合物的洗脱液(R_f值为0.5),收集液浓缩,50°C干燥得到式(I)所示的特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉灰白色固体,收率64.2%,熔点131~133°C。¹H NMR(500MHz,[D₆]DMSO) δ:1.29(s,9H),3.22-3.28(m,1H),3.38-3.42(m,1H),3.68(s,3H),3.69(s,3H),3.73(s,3H),3.78-3.84(m,1H),3.87-3.96(m,2H),4.49(dd,J=8.2,14.7,

1H), 5.26 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.69 (d, J=9.0, 1H), 7.88 (dd, J=2.2, 9.2Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。HRMS-ESI m/z: 575.2417 [M+H]⁺。IR (KBr, cm⁻¹) v: 2966, 2921, 2868, 1665, 1557, 1522, 1510, 1490, 1163, 1349, 1248, 1036, 847。

[0049] 实施例12:特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉(I)的制备

[0050] 依次将实施例8方法制备的0.27克(0.55mmol)氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V), 0.04克(0.55mmol)二乙胺, 10.0毫升氯仿加入到50毫升的反应瓶中, 10℃搅拌条件下滴加0.066克(0.55mmol)特戊酰氯和5.0毫升氯仿混合溶液, 滴毕, TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v)), 10℃条件下反应8小时, 过滤, 滤液蒸除溶剂, 浓缩物加入20毫升乙醇将其溶解, 获得溶解液, 向溶解液中加入0.26克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶), 混匀后, 蒸除溶剂, 得干燥的浓缩物与硅胶的混合物, 将混合物装柱, 然后以体积比为1:5的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂, 洗脱, TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v)), 根据TLC检测收集含式(I)所示的化合物的洗脱液(Rf值为0.5), 收集液浓缩, 50℃干燥得到式(I)所示的特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉灰白色固体, 收率74.7%, 熔点131~133℃。¹H NMR 和IR同实施例11。

[0051] 实施例13:特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉(I)的制备

[0052] 依次将实施例9方法制备的0.27克(0.55mmol)氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V), 0.111克(1.10mmol)三乙胺, 10.0毫升乙酸乙酯加入到50毫升的反应瓶中, 0℃搅拌条件下滴加0.133克(1.10mmol)特戊酰氯和5.0毫升乙酸乙酯溶液, 滴毕, TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1), 25℃条件下反应6小时, 过滤, 滤液蒸除溶剂, 浓缩物加入20毫升氯仿将其溶解, 获得溶解液, 向溶解液中加入0.30克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶), 混匀后, 蒸除溶剂, 得干燥的浓缩物与硅胶的混合物, 将混合物装柱, 然后以体积比为10:1的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂, 洗脱, TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v)), 根据TLC检测收集含式(I)所示的化合物的洗脱液(Rf值为0.5), 收集液浓缩, 50℃干燥得到式(I)所示的特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉灰白色固体, 收率50.5%, 熔点131~133℃。¹H NMR和IR同实施例11。

[0053] 实施例14:特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉(I)的制备

[0054] 依次将实施例10方法制备的0.27克(0.55mmol)氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V), 0.067克(0.55mmol)4-二甲氨基吡啶, 20.0毫升甲苯加入到50毫升的反应瓶中, 5℃搅拌条件下滴加0.410克(2.20mmol)特戊酸酐和7.0毫升甲苯的溶液, 滴毕, 加热至50℃, TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1), 反应3小时, 过滤, 滤液蒸除溶剂, 浓缩物加入20毫升四氢呋喃将其溶解, 获得溶解液, 向溶解液中加入0.40克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶), 混匀后, 蒸除溶剂, 得干燥的浓缩物与硅胶的混合物, 将混合物装柱, 然后以体积比为5:1的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂, 洗脱, TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v)), 根据TLC检测收集含式(I)所示的化合物的洗脱液(Rf值为0.5), 收集液浓缩, 50℃干燥得到式(I)所示的特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉灰白色固体, 收率57.4%熔点131~133℃。¹H NMR和IR同实施例11。

[0055] 实施例15:特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉(I)的制备

[0056] 依次将实施例7方法制备的0.27克(0.55mmol)氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V), 0.213克(1.65mmol)喹啉, 15.0毫升苯加入到50毫升的反应瓶中, -10℃搅拌条件下滴加0.265克(2.20mmol)特戊酰氯和5.0毫升苯的溶液, 滴毕, TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1), -10℃条件下反应12小时, 过滤, 滤液蒸除溶剂, 浓缩物加入20毫升四氢呋喃将其溶解, 获得溶解液, 向溶解液中加入0.40克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶), 混匀后, 蒸除溶剂, 得干燥的浓缩物与硅胶的混合物, 将混合物装柱, 然后以体积比为1:1的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂, 洗脱, TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v)), 根据TLC检测收集含式(I)所示的化合物的洗脱液(R_f值为0.5), 收集液浓缩, 50℃干燥得到式(I)所示的特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉灰白色固体, 收率70.9%, 熔点131~133℃。¹H NMR和IR同实施例11。

[0057] 实施例16:特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉(I)的制备

[0058] 依次将实施例7方法制备的0.27克(0.55mmol)氨基苯并[d]氮杂萆基喹啉(V), 0.164克(1.10mmol)4-吡咯烷基吡啶, 15.0毫升二氯甲烷加入到50毫升的反应瓶中, 10℃搅拌条件下滴加0.133克(1.10mmol)特戊酰氯和5.0毫升二氯甲烷溶液, 滴毕, TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1), 10℃条件下反应8小时, 过滤, 滤液蒸除溶剂, 浓缩物加入20毫升乙醇将其溶解, 获得溶解液, 向溶解液中加入0.50克柱层析硅胶(300~400目柱层析硅胶), 混匀后, 蒸除溶剂, 得干燥的浓缩物与硅胶的混合物, 将混合物装柱, 然后以体积比为10:1的石油醚/乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂, 洗脱, TLC跟踪检测(展开剂为乙酸乙酯/石油醚=1:1(v/v)), 根据TLC检测收集含式(I)所示的化合物的洗脱液(R_f值为0.5), 收集液浓缩, 50℃干燥得到式(I)所示的特戊酰氨基二甲氧基苯并[d]氮杂萆基喹啉灰白色固体, 收率68.6%, 熔点131~133℃。¹H NMR和IR同实施例11。

[0059] 实施例17:抗癌活性体外测试

[0060] (1)将制得的化合物(I)进行了人早幼粒白血病细胞株HL-60生物活性测试。

[0061] 测试方法:四氮唑盐还原法(MTT法)。

[0062] 细胞株:人早幼粒白血病细胞株HL-60。上述肿瘤细胞株购自中国科学院上海生命科学细胞库。

[0063] 实验步骤如下:

[0064] (a)样品的准备:对于可溶样品, 每1mg用40μL DMSO溶解, 取2μL用1000 μL培养基稀释, 使浓度为100μg/mL, 再用培养液连续稀释至使用浓度。

[0065] (b)细胞的培养

[0066] ①培养基的配制:每1000mL DMEM培养基(Gibco)中含80万单位青霉素, 1.0g链霉素, 10%灭活胎牛血清。

[0067] ②细胞的培养:将肿瘤细胞接种于培养基中, 置37℃, 5%CO₂培养箱中培养, 3~5d传代。

[0068] ③测定样品对肿瘤细胞生长的抑制作用

[0069] 将第2代细胞用EDTA-胰酶消化液消化, 并用培养基稀释成1×10⁶/mL, 加到96孔细胞培养板中, 每孔100μL, 置37℃, 5%CO₂培养箱中培养。接种24h后, 分别加入用培养基稀

