



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111647004 B

(45) 授权公告日 2021.08.17

(21) 申请号 202010762312.1

(22) 申请日 2020.07.31

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111647004 A

(43) 申请公布日 2020.09.11

(66) 本国优先权数据
201911139981.7 2019.11.20 CN

(73) 专利权人 河南大学
地址 475004 河南省开封市顺河区明伦街
85号

专利权人 开封市卫生学校

(72) 发明人 黄帅 梁佩芳 曹玉辉 仵钊锋
王爱丽 胡国强

(74) 专利代理机构 郑州优盾知识产权代理有限公司 41125

代理人 冉珊敏

(51) Int.Cl.

C07D 498/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 106317074 A, 2017.01.11

US 2003/0045555 A1, 2003.03.06

CN 111303190 A, 2020.06.19

CN 106317073 A, 2017.01.11

CN 111303189 A, 2020.06.19

TAKUO KOSUGE et al..Synthesis and some reactions of 6-bromooxindole. 《Chem.Pharm.Bull.》.1985,第33卷(第4期),第1414-1418页.

审查员 朱亚莉

权利要求书2页 说明书14页

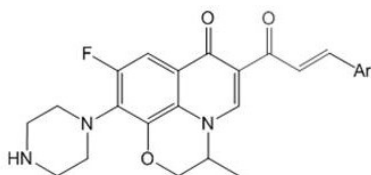
(54) 发明名称

一种脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物及其制备方法和应用

(57) 摘要

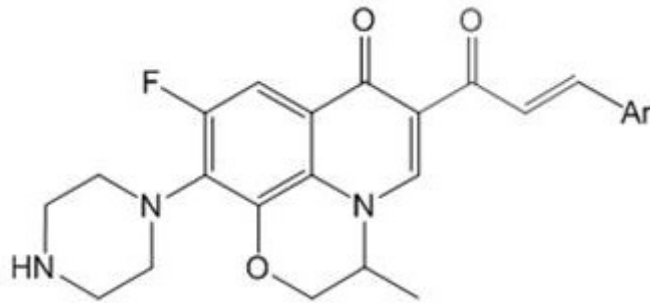
本发明属于药物合成领域,涉及脱N-甲基氧氟沙星的衍生物,特别是指一种脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物及其制备方法和应用。具有如下

下结构通式(I):



式I中,Ar为苯环、取代苯环、呋喃环或吡啶环中的任意一种。本发明的脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物,实现了氟喹啉酮骨架与丙烯酮骨架的有效拼合,进而构筑了新的氟喹诺酮“类查尔酮”化合物,从而增加了新化合物的抗肿瘤活性及抗耐药性,并降低对正常细胞的毒副作用,可以作为抗肿瘤活性物质开发全新结构的抗肿瘤药物。

1. 一种脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物,其特征在于,具有如下结构通式(I):



式中Ar选自苯基、对甲氧基苯基、3,4-(二氧亚甲基)苯基、3,4,5-三甲氧苯基、对甲基-苯基、对氟-苯基、对氯苯基、对溴苯基、对硝基苯基、4-羟基-苯基、3-吡啶基或2-咪喃基中的任意一种。

2. 权利要求1所述的脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物的制备方法,其特征在于,步骤如下:

(1) 以脱N-甲基氧氟沙星为原料与羰基二咪唑在溶剂中进行水浴搅拌回流反应,放置室温后滤集固体经丙酮重结晶,得脱N-甲基氧氟沙星咪唑酰胺化合物;

(2) 步骤(1)的脱N-甲基氧氟沙星咪唑酰胺化合物,与丙二酸单乙酯钾盐在三乙胺-氯化镁的催化下进行缩合反应,经减压蒸除溶剂、提取、水洗、干燥重结晶,制得脱N-甲基氧氟沙星的C-3甲酰基乙酸乙酯化合物;

(3) 将步骤(2)的脱N-甲基氧氟沙星的C-3甲酰基乙酸乙酯化合物在氢氧化钠水溶液中、油浴搅拌回流条件下进行水解脱羧反应,放置室温经滤集固体、水洗、干燥重结晶得脱N-甲基氧氟沙星C-3乙酮;

(4) 将步骤(3)的脱N-甲基氧氟沙星C-3乙酮与芳香醛在碱催化剂的催化下,于无水乙醇中进行Claisen-Schmidt缩合反应,反应完全,得到脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物。

3. 根据权利要求2所述的脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)中溶剂为无水乙腈、四氢咪喃、二氧六环或二甲基甲酰胺中的至少一种;脱N-甲基氧氟沙星与羰基二咪唑的摩尔比为1:(1-2),水浴搅拌回流反应10-24小时。

4. 根据权利要求2所述的脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物的制备方法,其特征在于:所述步骤(2)中脱N-甲基氧氟沙星咪唑酰胺化合物与丙二酸单乙酯钾盐的摩尔比为1:(1-1.5)。

5. 根据权利要求2所述的脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物的制备方法,其特征在于:所述步骤(3)中氢氧化钠水溶液的质量分数为6%,油浴搅拌回流反应的5-10小时。

6. 根据权利要求2所述的脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物的制备方法,其特征在于:所述步骤(4)中脱N-甲基氧氟沙星C-3乙酮与芳香醛的摩尔比为1:(1-2)。

7. 根据权利要求6所述的脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物的制备方法,其特征在于:所述芳香醛为苯甲醛、4-甲氧基苯甲醛、3,4-二氧亚甲基苯甲醛、3,4,5-三氧基苯甲醛、4-甲基苯甲醛、4-氟苯甲醛、4-氯苯甲醛、4-溴苯甲醛、4-硝基苯甲醛、4-羟基-苯甲醛、3-吡啶醛或2-咪喃醛中的任意一种;碱催化剂为哌啶、吡啶、三乙胺、吗啉、乙酸钾、乙酸钠、氢氧化钠乙醇溶液或氢氧化钾乙醇溶液中的至少一种。

8. 权利要求1所述的脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。

9. 根据权利要求8所述的应用,其特征在于:所述抗肿瘤药物为治疗人非小细胞肺癌、肾癌、肝癌、胃癌、胰腺癌或白血病的药物。

一种脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域,涉及脱N-甲基氧氟沙星的衍生物,特别是指一种脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 氧氟沙星是一种人工合成,广谱抗菌的的氟喹诺酮类药物,它合成于1982年,具有口服易吸收且快而完全,血药浓度高而持久,药物体内分布广等优点。氧氟沙星为高效广谱抗菌药,对格兰氏阳性菌(包括甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌在内)和格兰氏阴性菌(包括绿脓杆菌)均有较强作用,对肺炎支原体、奈瑟菌、厌氧菌和结核杆菌也有一定活性。作为新药的先导物,基于氧氟沙星的结构或机制,研究发现新药是新药创新的有效方法。

[0003] 丙烯酮结构不仅是天然有效成分查尔酮类化合物的特征结构,同时也是靶向抗肿瘤药物舒尼替尼的特征药效团。因此,以丙烯酮为结构片段构建的具有多种药理活性的化合物备受关注。然而,天然查尔酮类化合物多为多羟基苯环取代的丙烯酮类化合物,因其较差的水溶性导致生物利用度较低,限制临床上的应用;此外本课题组在专利CN201611216638.4一种N-甲基加替沙星醛缩氨基硫脲类衍生物及其制备方法和应用中,将氟喹诺酮C-3羧基转化为甲酰基形成相应的氟喹诺酮C-3醛,然后与氨基硫脲类缩合,进而实现喹啉骨架与缩氨基硫脲药效团间的拼合;制备了肿瘤候选的氟喹诺酮类药物。

[0004] 本申请人结合抗菌氟喹诺酮药物的作用靶点—拓扑异构酶也是抗肿瘤药物的重要作用靶点,可将其抗菌活性转化为抗肿瘤活性,并发现氟喹诺酮C-3羧基并非是抗肿瘤活性所必需的药效团、可用生物电子等排体替换以提高其抗肿瘤活性。然而,氟喹诺酮C-3羧基用不同的基团替代能得到效果并不能确定。改善查尔酮类的水溶性,引入亲水性哌嗪基以增加水溶性、提高其生物利用度和生物活性研究出治疗效果好且无毒害的新药是亟待要解决的技术问题,为解决上述技术问题并探索新药,本课题组进行了大量的研究试验。

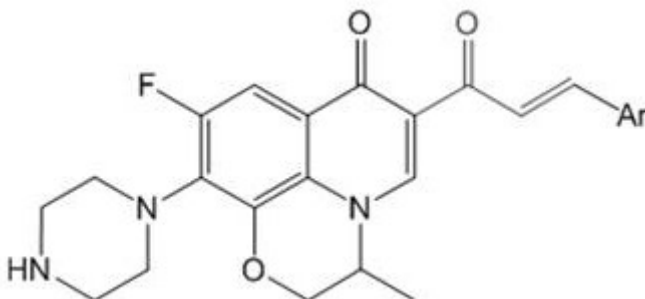
发明内容

[0005] 为解决上述技术问题,本发明提出一种脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物及其制备方法和应用。

[0006] 本发明的技术方案是这样实现的:

[0007] 一种脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物,具有如下结构通式(I):

[0008]

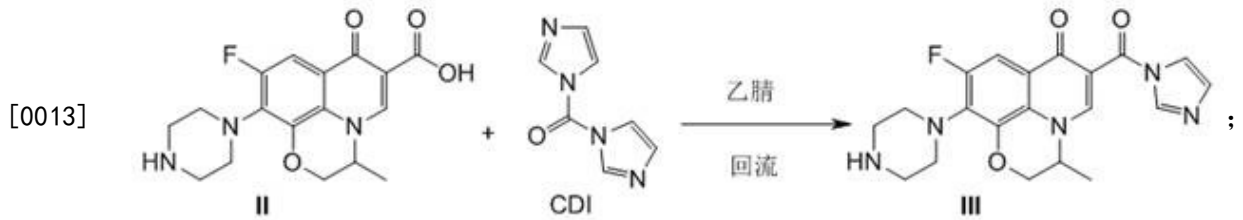


[0009] 式I中,Ar为苯环、取代苯环、呋喃环或吡啶环中的任意一种。

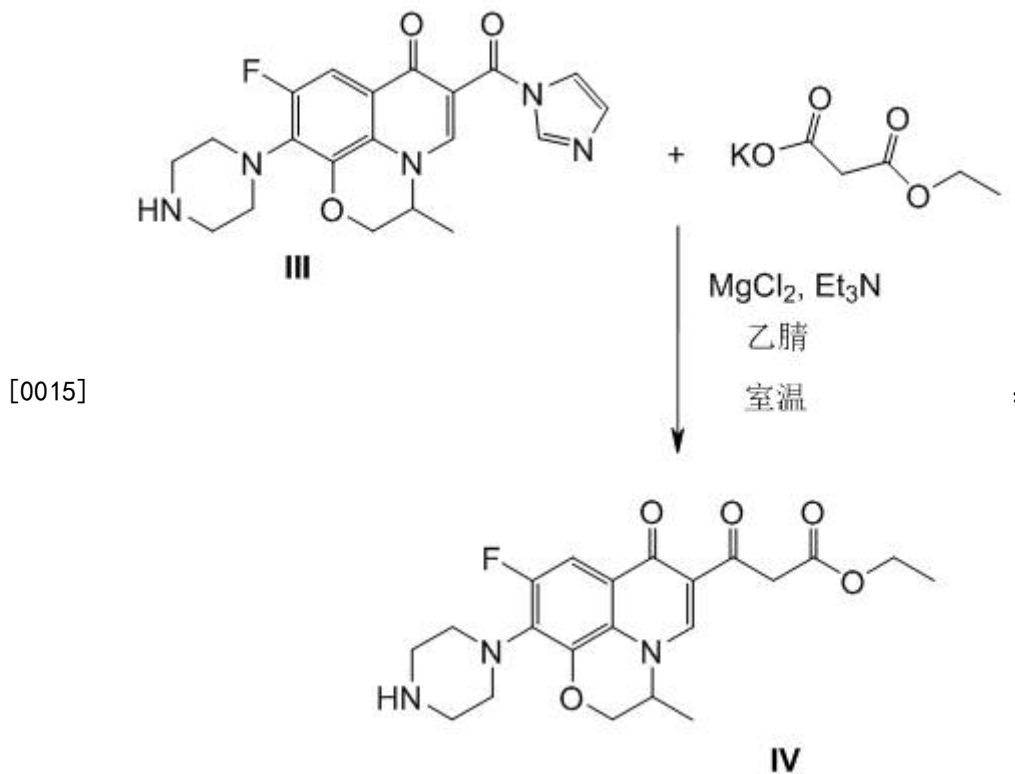
[0010] 式中Ar选自苯基、对甲氧基苯基、3,4-(二氧亚甲基)苯基、3,4,5-三甲氧苯基、对甲基-苯基、对氟-苯基、对氯苯基、对溴苯基、对硝基苯基、4-羟基-苯基、3-吡啶基或2-呋喃基中的任意一种。

[0011] 上述的脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物的制备方法,步骤如下:

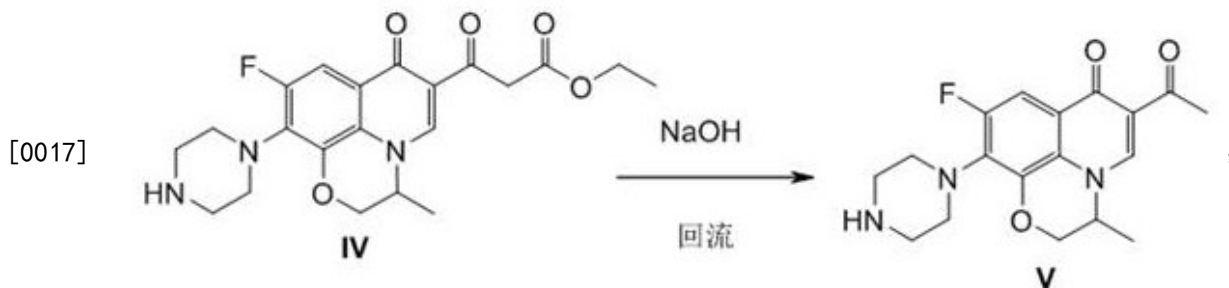
[0012] (1)以脱N-甲基氧氟沙星为原料与羰基二咪唑在溶剂中进行水浴搅拌回流反应,放置室温后滤集固体经丙酮重结晶,得脱N-甲基氧氟沙星咪唑酰胺化合物;其技术路线如下:



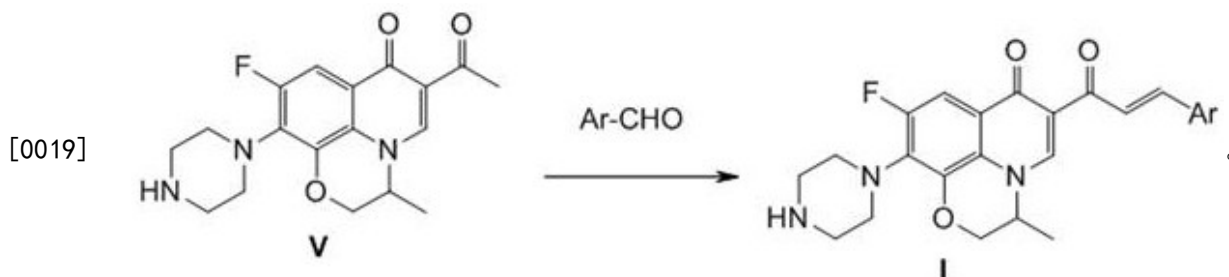
[0014] (2)步骤(1)的脱N-甲基氧氟沙星咪唑酰胺化合物,与丙二酸单乙酯钾盐在三乙胺-氯化镁的催化下进行缩合反应,经减压蒸除溶剂、提取、水洗、干燥重结晶,制得脱N-甲基氧氟沙星的C-3甲酰基乙酸乙酯化合物;其技术路线如下:



[0016] (3)将步骤(2)的脱N-甲基氧氟沙星的C-3甲酰基乙酸乙酯化合物在氢氧化钠水溶液中、油浴搅拌回流条件下进行水解脱羧反应,放置室温经滤集固体、水洗、干燥重结晶得脱N-甲基氧氟沙星C-3乙酮;其技术路线如下:



[0018] (4) 将步骤(3)的脱N-甲基氧氟沙星C-3乙酮与芳香醛在碱催化剂的催化下,于无水乙醇中进行Claisen-Schmidt缩合反应,反应完全,得到脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物;其技术路线如下:



[0020] 所述步骤(1)中溶剂为无水乙腈、四氢呋喃、二氧六环或二甲基甲酰胺中的至少一种;脱N-甲基氧氟沙星与羰基二咪唑的摩尔比为1:(1-2),水浴搅拌回流反应的温10-24小时,直至原料脱N-甲基氧氟沙星消失。

[0021] 所述步骤(2)中脱N-甲基氧氟沙星咪唑酰胺化合物与丙二酸单乙酯钾盐的摩尔比为1:(1-1.5)。

[0022] 所述步骤(3)中氢氧化钠水溶液的质量分数为6%,油浴搅拌回流反应5-10小时,直至脱N-甲基氧氟沙星的C-3乙酰基乙酸乙酯化合物消失。

[0023] 所述步骤(4)中脱N-甲基氧氟沙星C-3乙酮与芳香醛的摩尔比为1:(1-2)。

[0024] 所述芳香醛为苯甲醛、4-甲氧基苯甲醛、3,4-二氧亚甲基苯甲醛、3,4,5-三氧基苯甲醛、4-甲基苯甲醛、4-氟苯甲醛、4-氯苯甲醛、4-溴苯甲醛、4-硝基苯甲醛、4-羟基-苯甲醛、3-吡啶醛或2-呋喃醛中的任意一种;碱催化剂为哌啶、吡啶、三乙胺、吗啉、乙酸钾、乙酸钠、氢氧化钠乙醇溶液或氢氧化钾乙醇溶液中的至少一种。

[0025] 上述的脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。

[0026] 所述抗肿瘤药物为治疗人非小细胞肺癌、肾癌、肝癌、胃癌、胰腺癌或白血病的药物。

[0027] 本发明具有以下有益效果:

[0028] 本发明的一种脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物基于药效团的拼合原理,将氟喹诺酮骨架与芳基丙烯酮药效团有效的结合,设计合成了脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物,实现了不同结构药效团的互补和活性的叠加,从而达到了增效降毒及抗耐药的效果,可作为全新结构的抗肿瘤药物开发。

[0029] 本发明用氟喹诺酮药物脱N-甲基氧氟沙星的优势药效团“1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮”骨架作为芳基丙烯酮结构的取代基,进而设计了新型结构的氟喹诺酮“类查尔酮”衍生物,实现了氟喹啉酮骨架与丙烯酮骨架的有效拼合,进而构筑了

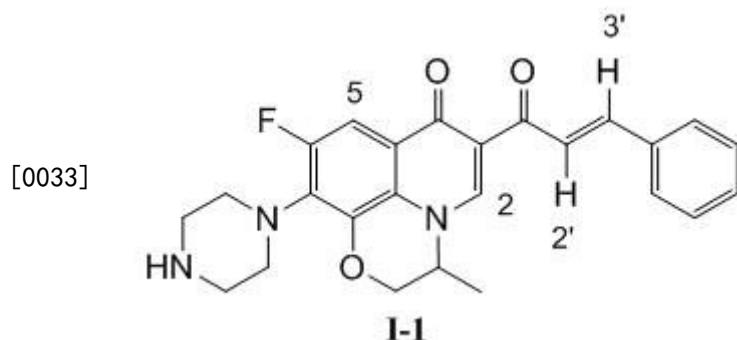
新的氟喹诺酮“类查尔酮”化合物,从而增加了新化合物的抗肿瘤活性及抗耐药性,并降低对正常细胞的毒副作用,可以作为抗肿瘤活性物质开发全新结构的抗肿瘤药物。

具体实施方式

[0030] 下面将结合本发明实施例,对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有付出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0031] 实施例1

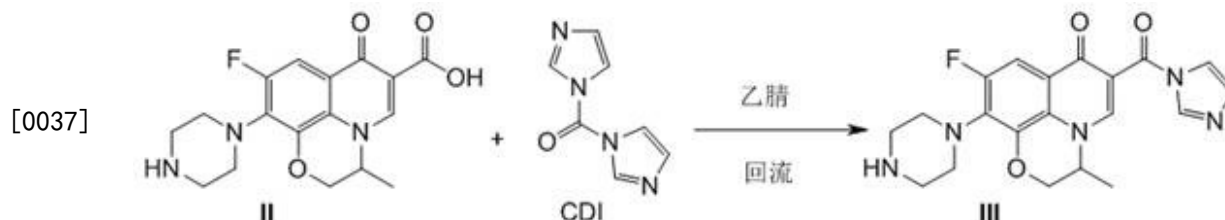
[0032] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-肉桂酰基-喹啉-4(1H)-酮(I-1),其化学结构式为:



[0034] 即式I中的Ar为苯基。

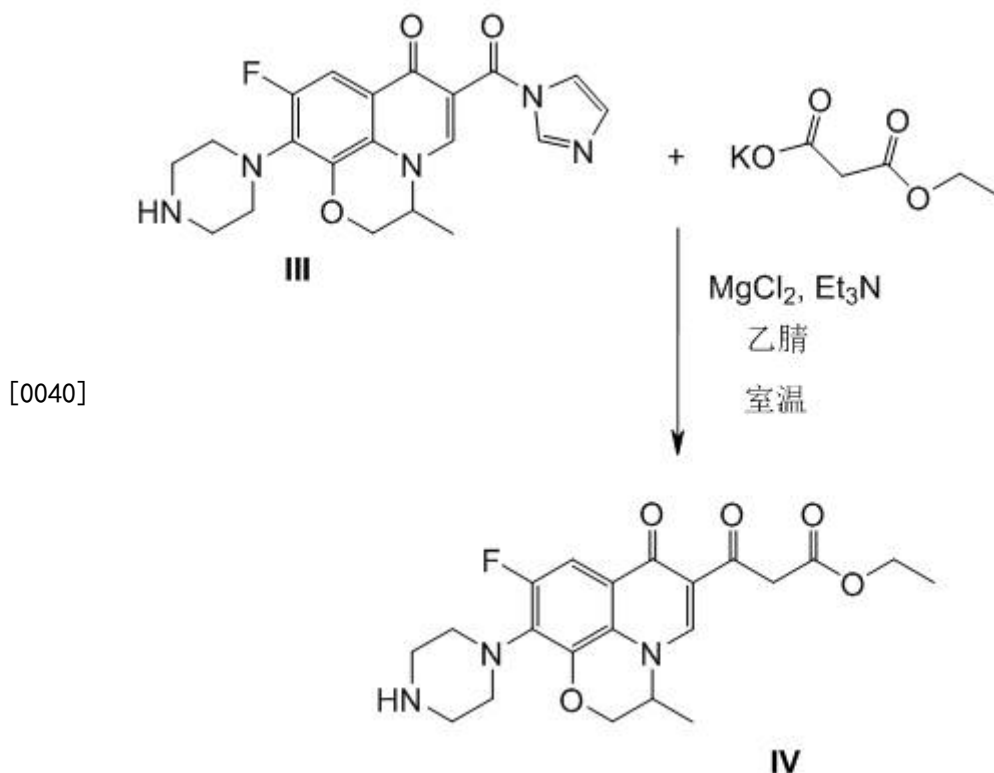
[0035] 该化合物的制备方法为:

[0036] (1)以式II所示的脱N-甲基氧氟沙星为原料,经与羰基二咪唑(CDI)反应制得式III所示脱N-甲基氧氟沙星咪唑酰胺化合物,其具体制备方法如下:



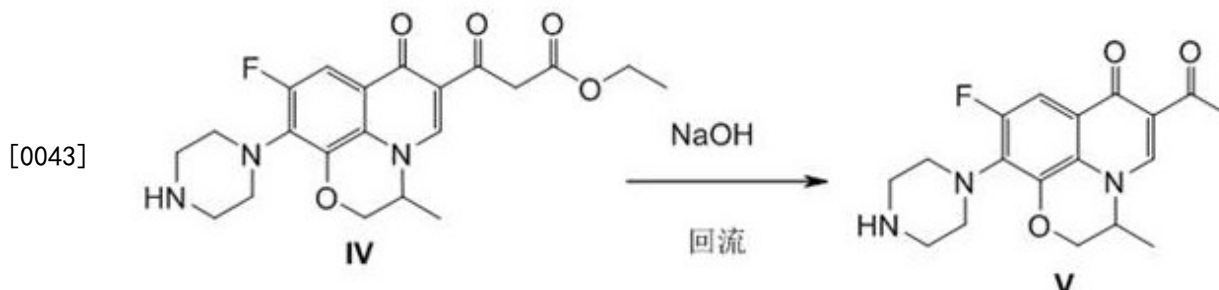
[0038] 取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-羧酸II 21.0 g (60.0 mmol)溶解于500 mL无水乙腈中,加入羰基二咪唑15.2g (94.0mmol),混合反应物水浴搅拌回流反应至原料II消失。放置室温,滤集产生的固体,用丙酮重结晶,得脱N-甲基氧氟沙星咪唑酰胺淡黄色结晶物式III,产率83.6%,m.p. 235~237°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ: 1.62 (3H, d, CH₃), 3.05~3.65 (8H,m,哌嗪-H), 4.38~4.82 (3H,m,O-CH₂CH-N), 7.46~7.65 (2H,m,咪唑-H), 8.13 (1H,s,咪唑-H), 8.97 (1H,d,5-H), 9.14 (1H,s, 2-H);MS (m/z): 398 [M+H]⁺,计算(C₂₀H₂₀FN₅O₃): 397.41。

[0039] (2)以式III所示的脱N-甲基氧氟沙星咪唑酰胺与丙二酸单乙酯钾盐在三乙胺-氯化镁的催化下发生缩合反应,制得式IV所示的脱N-甲基氧氟沙星的C-3甲酰基乙酸乙酯化合物,其具体制备方法如下:



[0041] 取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-(1H-咪唑-1-甲酰基)-[喹啉-4(1H)-酮式] III 15.5g (39.0 mmol)、氯化镁6.6g (69.1mmol) 和丙二酸单乙酯钾盐8.3g (49.0 mmol), 依次加入到600 mL无水乙腈中,冰浴搅拌下滴加三乙胺12.2g (12.0 mmol),混合反应物水浴搅拌回流反应至原料III消失。减压蒸除溶剂,加水500 mL,用二氯甲烷提取(3×150 mL),合并有机相,水洗(3×200 mL),饱和食盐水洗涤(2×150 mL),无水硫酸钠干燥。常压回收二氯甲烷,残余物用无水乙醇重结晶,得类白色结晶物式IV,产率72.6%,m.p. 228~230℃。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ:1.26~1.65 (6H,m,2×CH₃),2.97~3.66 (8H,m,哌嗪-H),3.43~4.85 (7H,m,COCH₂COOCH₂和O-CH₂CH-N),8.94 (1H,d,5-H),9.16 (1H,s,2-H);MS (m/z): 418 [M+H]⁺,计算(C₂₁H₂₄FN₃O₅):417.44。

[0042] (3)以式IV所示的脱N-甲基氧氟沙星的C-3甲酰基乙酸乙酯化合物用质量分数为6%的氢氧化钠水溶液进行水解脱羧反应,可方便制得式V所示的脱N-甲基氧氟沙星的C-3乙酰化合物,其具体制备方法如下:



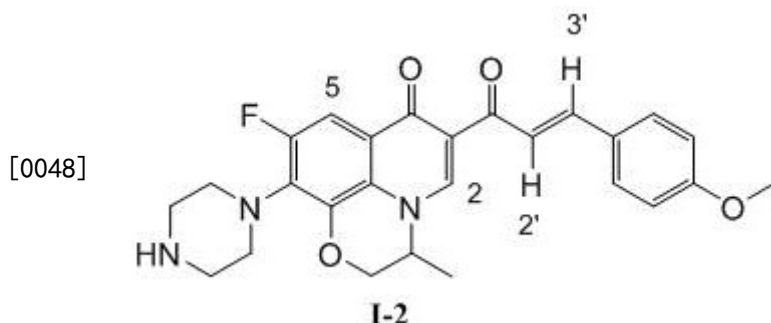
[0044] 取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-甲酰基乙酸乙酯式IV 10g (24.0 mmol) 悬浮于200mL质量分数为6%的氢氧化钠水溶液中,油浴搅拌回流反应至原料IV消失。放置室温,滤集产生的固体,用水洗至中性,干燥,用无水乙醇重结晶,得淡黄

色结晶物式V,产率 83.2%,m.p. 232~234°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ:1.63 (3H, d, CH₃), 2.40 (3H, s, COCH₃), 3.14~3.72 (8H, m, 哌嗪-H), 4.41~4.86 (3H, m, O-CH₂CH-N), 8.96 (1H, d, 5-H), 9.14 (1H, s, 2-H); MS (m/z): 346 [M+H]⁺, 计算(C₁₈H₂₀FN₃O₃): 345.38。

[0045] (4)取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0g (3.0 mmol) 溶解于20 mL无水乙醇中,加入苯甲醛0.40 g (3.8 mmol)和碱催化剂哌啶(0.1 mL)。混合反应物回流反应18 h,放置室温,滤集产生的固体,无水乙醇重结晶,得淡黄色结晶物式I-1,产率77.6%,m.p. 233~235°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ:1.64 (3H, d, CH₃), 3.15~3.68 (8H, m, 哌嗪-H), 4.45~4.87 (3H, m, O-CH₂CH-N), 7.63~8.74 (7H, m, Ph-H、3'-H和2'-H), 8.95 (1H, d, 5-H), 9.16 (1H, s, 2-H); MS (m/z): 434 [M+H]⁺, 计算(C₂₅H₂₄FN₃O₃): 433.49。

[0046] 实施例2

[0047] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-(4-甲氧基肉桂酰基)-喹啉-4(1H)-酮(I-2),其化学结构式为:



[0049] 即式I中的Ar为对甲氧基苯基。

[0050] 该化合物的制备方法为:

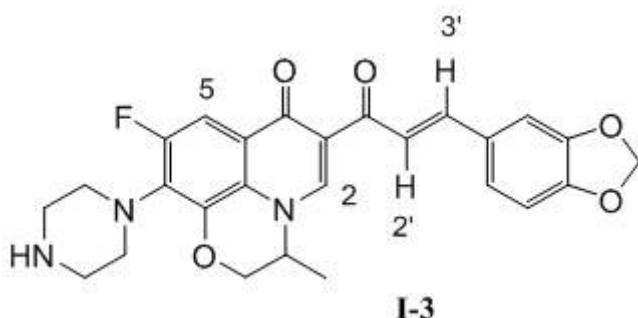
[0051] (1)1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V的制备方法参照实施1的步骤(1)-(3),将步骤(1)中的溶剂替换为四氢呋喃溶液,脱N-甲基氧氟沙星与羰基二咪唑的摩尔比为1:1.0;

[0052] (2)取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0g (3.0 mmol) 溶解于20 mL无水乙醇中,加入4-甲氧基苯甲醛0.57 g (4.2 mmol)和碱催化剂哌啶(0.1 mL)。混合反应物回流反应20 h,放置室温,滤集产生的固体,无水乙醇重结晶,得淡黄色结晶物式I-2,产率 80.5%,m.p. 236~238°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ:1.65 (3H, d, CH₃), 3.15~3.70 (8H, m, 哌嗪-H), 3.89 (3H, s, OCH₃), 4.46~4.86 (3H, m, O-CH₂CH-N), 7.63~8.82 (6H, m, Ph-H、3'-H和2'-H), 8.96 (1H, d, 5-H), 9.13 (1H, s, 2-H); MS (m/z): 464 [M+H]⁺, 计算(C₂₆H₂₆FN₃O₄): 463.51。

[0053] 实施例3

[0054] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-(3,4-二氧亚甲基肉桂酰基)-喹啉-4(1H)-酮(I-3),其化学结构式为:

[0055]



[0056] 即式I中的Ar为3,4-(二氧亚甲基)苯基。

[0057] 该化合物的制备方法为:

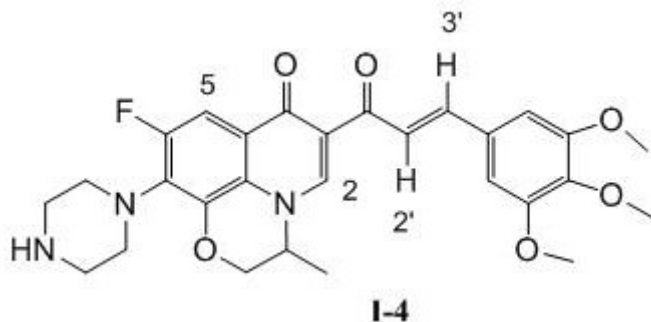
[0058] (1) 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V的制备方法参照实施1的步骤(1)-(3),将步骤(1)中的溶剂替换为二氧六环溶液,脱N-甲基氧氟沙星与羧基二咪唑的摩尔比为1:1.0;

[0059] (2) 取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0g (3.0 mmol) 溶解于20 mL无水乙醇中,加入3,4-二氧亚甲基苯甲醛0.53 g (3.5 mmol) 和碱催化剂哌啶(0.1 mL)。混合反应物回流反应20 h,放置室温,滤集产生的固体,无水乙醇重结晶,得淡黄色结晶物式I-3,产率 83.7%, m.p. 240~242°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ: 1.65 (3H, d, CH₃), 3.16~3.77 (8H, m, 哌嗪-H), 4.46~4.86 (3H, m, O-CH₂CH-N), 6.23 (2H, s, OCH₂O), 7.65~8.86 (5H, m, Ph-H、3'-H和2'-H), 8.93 (1H, d, 5-H), 9.15 (1H, s, 2-H); MS (m/z): 478 [M+H]⁺, 计算(C₂₆H₂₄FN₃O₅): 477.50。

[0060] 实施例4

[0061] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-(3,4,5-三甲氧基肉桂酰基)-喹啉-4(1H)-酮 (I-4), 其化学结构式为:

[0062]



[0063] 即式I中的Ar为3,4,5-三甲氧苯基。

[0064] 该化合物的制备方法为:

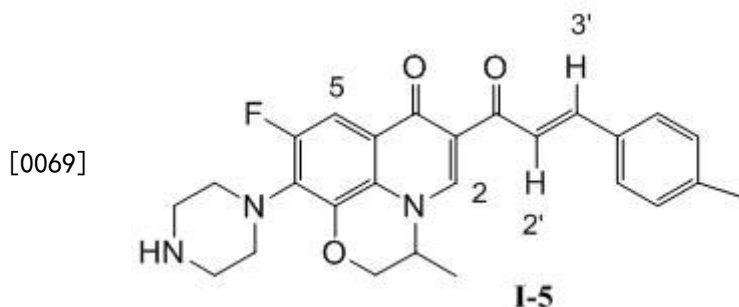
[0065] (1) 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V的制备方法参照实施1的步骤(1)-(3),将步骤(1)中的溶剂替换为二氧六环与二甲基甲酰胺的V/V=1:1的混合溶液,脱N-甲基氧氟沙星与羧基二咪唑的摩尔比为1:1.2;

[0066] (2) 取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0g (3.0 mmol) 溶解于20 mL无水乙醇中,加入3,4,5-三甲氧基苯甲醛0.63 g (3.2 mmol) 和碱催化剂哌啶(0.1 mL)。混合反应物回流反应20 h,放置室温,滤集产生的固体,无水乙醇重结晶,得淡黄色结晶物式I-4,产率72.6%, m.p. 227~229°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ: 1.62 (3H,

d, CH₃), 3.10~3.67 (8H,m,哌嗪-H), 3.88, 3.93 (9H,2s, 3×OCH₃), 4.45~4.80 (3H,m, O-CH₂CH-N), 7.64~8.86 (4H,m,Ph-H、3'-H和2'-H), 8.93 (1H,d,5-H), 9.14 (1H,s,2-H); MS (m/z): 524 [M+H]⁺, 计算 (C₂₈H₃₀FN₃O₆): 523.57。

[0067] 实施例5

[0068] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-(4-甲基肉桂酰基)-喹啉-4(1H)-酮(I-5), 其化学结构式为:



[0070] 即式I中的Ar为对甲基-苯基。

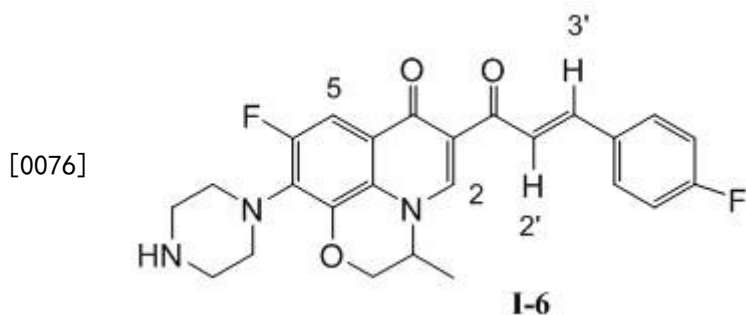
[0071] 该化合物的制备方法为:

[0072] (1) 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V的制备方法参照实施1的步骤(1)-(3), 将步骤(1)中的溶剂替换为四氢呋喃与二甲基甲酰胺的V/V=1:1的混合溶液, 脱N-甲基氧氟沙星与羰基二咪唑的摩尔比为1:1.7;

[0073] (2) 取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0g (3.0 mmol) 溶解于20 mL无水乙醇中, 加入4-甲基苯甲醛0.58 g (4.8 mmol) 和碱催化剂哌啶(0.1 mL)。混合反应物回流反应15 h, 放置室温, 滤集产生的固体, 无水乙醇重结晶, 得淡黄色结晶物式I-5, 产率 65.7%, m.p. 223~225°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ: 1.61 (3H, d, CH₃), 2.26 (3H, s, Ph-CH₃), 3.03~3.67 (8H, m, 哌嗪-H), 4.40~4.82 (3H, m, O-CH₂CH-N), 7.63~8.86 (6H, m, Ph-H、3'-H和2'-H), 8.96 (1H, d, 5-H), 9.08 (1H, s, 2-H); MS (m/z): 448 [M+H]⁺, 计算 (C₂₆H₂₆FN₃O₃): 447.51。

[0074] 实施例6

[0075] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-(4-氟肉桂酰基)-喹啉-4(1H)-酮(I-6), 其化学结构式为:



[0077] 即式I中的Ar为对氟-苯基。

[0078] 该化合物的制备方法为:

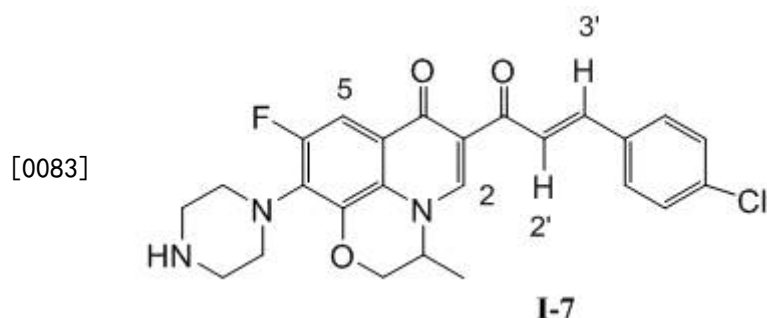
[0079] (1) 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V的制备方法参照实施1的步骤(1)-(3), 将步骤(1)中的溶剂替换为无水乙腈与二甲基甲酰胺的V/V=1:1的混

合溶液,脱N-甲基氧氟沙星与羰基二咪唑的摩尔比为1:1.5;

[0080] (2)取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0g (3.0 mmol) 溶解于20 mL无水乙醇中,加入4-氟苯甲醛0.48 g (3.8 mmol)和碱催化剂哌啶(0.1 mL)。混合反应物回流反应15h,放置室温,滤集产生的固体,无水乙醇重结晶,得淡黄色结晶物式I-6,产率 75.6%,m.p. 235~237°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ:1.66 (3H, d, CH₃), 3.18~3.85 (8H,m,哌嗪-H), 4.47~4.86 (3H,m,O-CH₂CH-N), 7.66~8.87 (6H,m,Ph-H、3'-H和2'-H), 8.98 (1H,d,5-H), 9.17 (1H,s,2-H);MS (m/z):452 [M+H]⁺,计算(C₂₅H₂₃F₂N₃O₃): 451.48。

[0081] 实施例7

[0082] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-(4-氯肉桂酰基)-喹啉-4(1H)-酮(I-7),其化学结构式为:



[0084] 即式I中的Ar为对氯苯基。

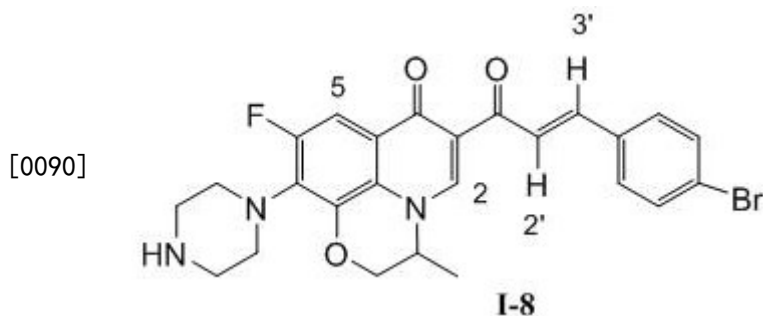
[0085] 该化合物的制备方法为:

[0086] (1)1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V的制备方法参照实施1的步骤(1)-(3),将步骤(1)中的溶剂替换为无水乙腈与四氢呋喃的V/V=1:1的混合溶液,脱N-甲基氧氟沙星与羰基二咪唑的摩尔比为1:1.5;

[0087] (2)取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0g (3.0 mmol) 溶解于20 mL无水乙醇中,加入4-氯苯甲醛0.45 g (3.2 mmol)和碱催化剂哌啶(0.1 mL)。混合反应物回流反应20h,放置室温,滤集产生的固体,无水乙醇重结晶,得淡黄色结晶物式I-7,产率76.3%,m.p. 231~233°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ:1.65 (3H, d, CH₃), 3.16~3.75 (8H,m,哌嗪-H), 4.46~4.85 (3H,m,O-CH₂CH-N), 7.65~8.87 (6H,m,Ph-H、3'-H和2'-H), 9.03 (1H,d,5-H), 9.17 (1H,s,2-H);MS (m/z):468 [M+H]⁺,计算(C₂₅H₂₃FC1N₃O₃):467.93。

[0088] 实施例8

[0089] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-(4-溴肉桂酰基)-喹啉-4(1H)-酮(I-8),其化学结构式为:



[0091] 即式I中的Ar为对溴苯基。

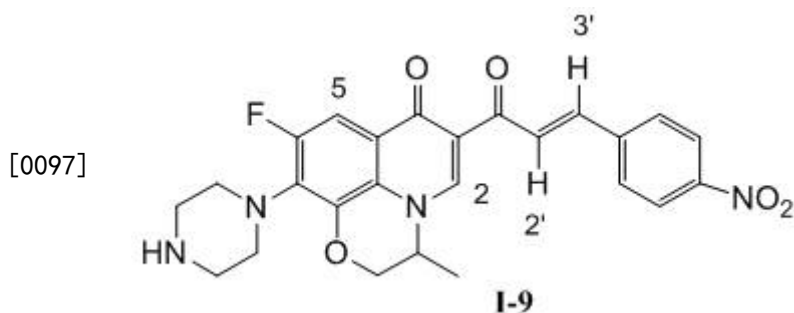
[0092] 该化合物的制备方法为：

[0093] (1) 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V的制备方法参照实施1的步骤(1)-(3),将步骤(1)中的溶剂替换为四氢呋喃溶液,脱N-甲基氧氟沙星与羰基二咪唑的摩尔比为1:1.8;

[0094] (2) 取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0g (3.0 mmol) 溶解于20 mL无水乙醇中,加入4-溴苯甲醛0.67 g (3.6 mmol) 和碱催化剂哌啶(0.1 mL)。混合反应物回流反应24h,放置室温,滤集产生的固体,无水乙醇重结晶,得淡黄色结晶物式I-8,产率 76.0%,m.p. 233~235°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ:1.67 (3H, d, CH₃), 3.18~3.82 (8H,m,哌嗪-H), 4.45~4.87 (3H,m,0-CH₂CH-N), 7.66~8.85 (6H,m,Ph-H、3'-H和2'-H), 8.96 (1H,d,5-H), 9.16 (1H,s,2-H); MS (m/z): 512和514 [M+H]⁺ (⁷⁹Br和⁸¹Br), 计算(C₂₅H₂₃FBrN₃O₃): 512.38。

[0095] 实施例9

[0096] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-(4-硝基肉桂酰基)-喹啉-4(1H)-酮(I-9), 其化学结构式为:



[0098] 即式I中的Ar为对硝基苯基。

[0099] 该化合物的制备方法为：

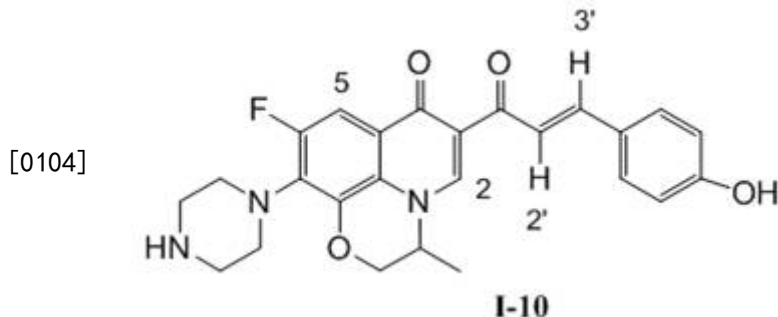
[0100] (1) 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V的制备方法参照实施1的步骤(1)-(3),将步骤(1)中的溶剂替换为四氢呋喃溶液,脱N-甲基氧氟沙星与羰基二咪唑的摩尔比为1:1.5;

[0101] (2) 取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0g (3.0 mmol) 溶解于20 mL无水乙醇中,加入4-硝基苯甲醛0.54 g (3.6 mmol) 和碱催化剂哌啶(0.1 mL)。混合反应物回流反应24h,放置室温,滤集产生的固体,无水乙醇重结晶,得黄色结晶物式I-9,产率77.5%,m.p. 240~242°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ:1.67 (3H, d, CH₃), 3.28~3.87 (8H,m,哌嗪-H), 4.46~4.90 (3H,m,0-CH₂CH-N), 7.67~8.93 (6H,m,Ph-H、

3'-H和2'-H), 9.05 (1H, d, 5-H), 9.18 (1H, s, 2-H); MS (m/z): 479 [M+H]⁺, 计算 (C₂₅H₂₃FN₄O₅): 478.48。

[0102] 实施例10

[0103] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-(4-羟基-肉桂酰基)-喹啉-4(1H)-酮(I-10), 其化学结构式为:



[0105] 即式I中的Ar为4-羟基-苯基。

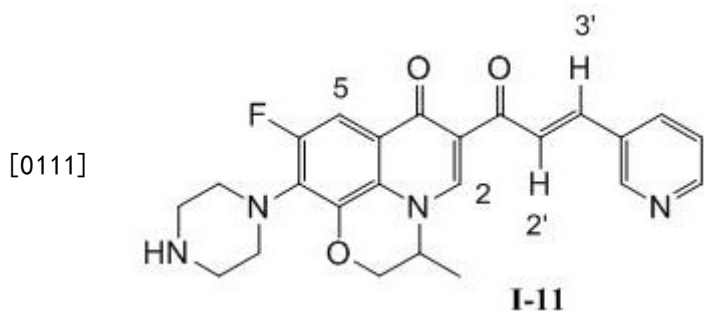
[0106] 该化合物的制备方法为:

[0107] (1) 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V的制备方法参照实施1的步骤(1)-(3), 其中脱N-甲基氧氟沙星与羰基二咪唑的摩尔比为1:1.5;

[0108] (2) 取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0g (3.0 mmol) 溶解于20 mL无水乙醇中, 加入4-羟基-苯甲醛0.49g (4.0 mmol) 和碱催化剂哌啶(0.1 mL)。混合反应物回流反应20h, 放置室温, 滤集产生的固体, 无水乙醇重结晶, 得黄色结晶物式I-10, 产率 70.2%, m.p. 231~233°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ: 1.65 (3H, d, CH₃), 3.03~3.76 (8H, m, 哌嗪-H), 4.45~4.87 (3H, m, O-CH₂CH-N), 7.65~8.86 (6H, m, Ph-H, 3'-H和2'-H), 8.97 (1H, d, 5-H), 9.11 (1H, s, 2-H), 10.62 (1H, s, OH); MS (m/z): 450, 计算 (C₂₅H₂₄FN₃O₄): 449.49。

[0109] 实施例11

[0110] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-[3-(吡啶-3-基)丙烯酰基]-喹啉-4(1H)-酮(I-11), 其化学结构式为:



[0112] 即式I中的Ar为3-吡啶基。

[0113] 该化合物的制备方法为:

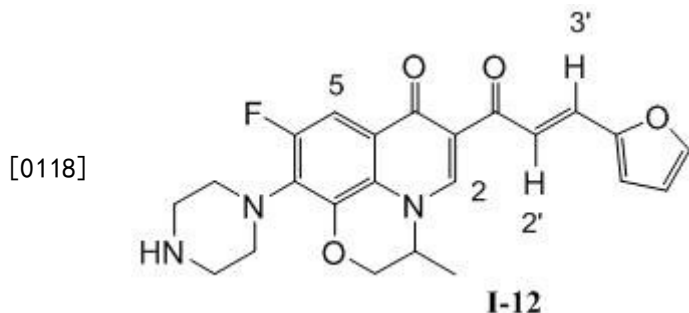
[0114] (1) 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V的制备方法参照实施1的步骤(1)-(3), 其中脱N-甲基氧氟沙星与羰基二咪唑的摩尔比为1:1.5;

[0115] (2) 取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0g (3.0 mmol) 溶解于20 mL无水乙醇中, 加入3-吡啶醛0.37 g (3.6 mmol) 和碱催化剂哌啶(0.1

mL)。混合反应物回流反应15h,放置室温,滤集产生的固体,无水乙醇重结晶,得黄色结晶物式I-11,产率 80.2%,m.p. 243~245°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ:1.68 (3H, d, CH₃), 3.27~3.78 (8H,m,哌嗪-H), 4.45~4.96 (3H,m,O-CH₂CH-N), 7.66 (1H,d,2'-H), 8.93~9.13 (6H,5-H、3'-H和吡啶-H), 9.25 (1H,s,2-H);MS (m/z):435,计算(C₂₄H₂₃FN₄O₃):434.47。

[0116] 实施例12

[0117] 1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-3-[3-(呋喃-2-基)丙烯酰基]喹啉-4(1H)-酮(I-12),其化学结构式为:



[0119] 即式I中的Ar为2-呋喃基。

[0120] 该化合物的制备方法为:

[0121] (1)1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V的制备方法参照实施1的步骤(1)-(3),其中脱N-甲基氧氟沙星与羰基二咪唑的摩尔比为1:1.5;

[0122] (2)该化合物的制备方法为:取1,8-异丙氧基-6-氟-7-哌嗪-1-基-喹啉-4(1H)-酮-3-乙酮V 1.0 g (3.0 mmol)溶解于20 mL无水乙醇中,加入2-呋喃醛0.38 g (4.0 mmol)和碱催化剂哌啶(0.1 mL)。混合反应物回流反应18h,放置室温,滤集产生的固体,无水乙醇重结晶,得黄色结晶物式I-12,产率67.5%,m.p. 236~238°C。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ:1.65 (3H, d, CH₃), 3.17~3.78 (8H,m,哌嗪-H), 4.45~4.87 (3H,m,O-CH₂CH-N), 7.26~8.17 (5H,m,2'-H、3'-H和呋喃-H), 8.97 (1H,d,5-H), 9.15 (1H,s,2-H);MS (m/z):424 [M+H]⁺,计算(C₂₃H₂₂FN₃O₃S):424.45。

[0123] 实施效果例

[0124] 利用实施例1-12制备的脱N-甲基氧氟沙星的丙烯酮衍生物进行的体外抗肿瘤活性测定:

[0125] 1、供试样品

[0126] 以实施例1-12提供的一种氧氟沙星的丙烯酮衍生物及经典抗肿瘤TOPO抑制剂10-羟基喜树碱(HC)、查尔酮类酪氨酸酶抑制剂舒尼替尼(SN)、广谱抗癌药阿霉素(DOX)和母体化合物脱N-甲基氧氟沙星(DMOF)为供试样品,共15种,其中HC、SN和DMOF为对照实验组,实施例1-12样品为受试实验组;

[0127] 噻唑蓝(MTT)、HC、SN、DMOF均为Sigma公司产品;RPMI-1640培养液为GIBCO公司产品;其他所用到的试剂均为国产分析纯试剂。

[0128] 实验癌细胞株分别为人非小细胞肺癌细胞株A549、人肾癌细胞株769-P、人肝癌细胞株Hep-3B、人胃癌细胞株HGC27、人胰腺癌细胞株Panc-1和人白血病细胞株HL60均购买自中国科学院上海细胞库。人源性肾透明细胞癌细胞舒尼替尼耐药株7SuR购买于上海泽叶生物科技有限公司、正常细胞采用非洲绿猴肾细胞株VERO,购买于上海通派生物科技有

限公司。

[0129] 2、测定方法

[0130] 测定方法的具体步骤为：

[0131] 1) 首先将上述15种供试样品分别用二甲基亚砜(DMSO)溶解,配制成 $1.0 \times 10^{-4} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度的储备液,之后用质量百分比浓度为10%的小牛血清的RPMI-1640培养液将储备液稀释成具有5个浓度梯度(0.1、1.0、5.0、10.0、50.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)的工作液；

[0132] 2) 取对数生长期的非小细胞肺癌细胞株A549、人肾癌细胞株769-P、人肝癌细胞株Hep-3B、人胃癌细胞株HGC27、人胰腺癌细胞株Panc-1和人白血病细胞株HL60、人源性肾透明细胞癌细胞舒尼替尼耐药株7SuR及非洲绿猴肾细胞株VERO,以每孔6000个细胞接种于96孔板,随后分别加入上述15种样品的具有5个浓度梯度的工作液,48小时后每孔加入 $5 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ MTT(噻唑蓝)溶液10 μL ,继续再培养4小时之后加入100 μL 质量百分比浓度为10%的十二烷基硫酸钠(SDS)溶液。培养24小时,然后用酶标仪在570nm波长处测定吸光度(OD)值；

[0133] 3) 按下述所示公式计算不同浓度的供试样品对癌细胞的抑制率：

[0134] 癌细胞抑制率= $[(1 - \text{实验组OD值}) / \text{对照组OD值}] \times 100\%$ ；

[0135] 然后以供试样品的各浓度的对数值对各浓度对应的癌细胞抑制率作线性回归,得到剂量-效应方程,从所得剂量-效应方程计算出供试样品对实验癌细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)；每个数据平行测定三次,求其平均值,结果见表1所示。

[0136] 表1 各供试样品的抗肿瘤活性(IC₅₀)

供试样 品	IC ₅₀ (μM)							
	A549	769-P	Hep-3B	HGC27	Panc-1	HL60	7SuR	VERO
实施例 1	0.053	4.68	4.42	4.66	0.89	4.46	1.08	70.48
实施例 2	0.46	6.42	6.38	8.63	2.15	8.36	1.46	71.56
实施例 3	1.18	8.67	10.52	10.52	2.03	10.47	2.85	63.45
实施例 4	2.04	10.58	13.68	13.68	8.46	16.28	4.27	64.38
实施例 5	0.065	4.72	1.57	3.68	3.18	10.27	0.48	62.57
实施例 6	0.0068	2.17	1.62	2.32	2.02	3.66	0.32	62.46
实施例 7	0.0047	0.86	1.84	2.27	2.26	0.58	0.36	63.58
实施例 8	0.067	2.67	1.87	2.05	2.47	2.17	0.47	65.72
实施例 9	0.38	10.50	14.68	15.38	10.68	15.46	2.14	66.38
实施例 10	0.65	3.82	2.26	2.36	3.52	3.67	0.86	67.35
实施例 11	0.0043	2.15	1.07	1.72	0.62	1.06	0.16	62.47
实施例 12	0.0062	1.75	1.45	1.54	0.83	1.25	0.26	65.48
HC	1.56	5.46	4.28	2.84	6.67	5.64	7.72	1.80
SN	0.86	1.06	3.67	7.62	10.52	24.78	36.20	5.67
DOX	1.83	2.68	2.55	3.72	4.60	3.50	8.64	1.42
OF	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	42.56

[0137] 从表1可以看出,实施例1-12提供的化合物对实验7种癌细胞的抑制活性显著强于母体化合物脱N-甲基氧氟沙星的活性,尤其是部分化合物对人非小细胞肺癌细胞株A549的生长抑制活性强于对照羟喜树碱(HC)、酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼(SN)及阿霉素(DOX)的活性,其IC₅₀值已达到或接近纳摩尔浓度,具有新药开发的价值。更有意义的是,实施例1-12提供的化合物对舒尼替尼耐药株7SuR也显示极强的敏感性,表现出较强的抗耐药活性,同时对正常细胞VERO显示出较低的细胞毒性,具有成药性的属性。因此,按照药物开发的一般途径是先进行常规的抗肿瘤体外筛选,然后进行针对性的研究,所以本发明的化合物具有

强的抗肿瘤活性和抗耐药活性及较低的细胞毒性,可通过与人体可接受的酸成盐或与药用载体混合制备抗肿瘤药物。

[0139] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。