

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910099509.5

[51] Int. Cl.

C07D 241/44 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 12 月 16 日

[11] 公开号 CN 101602737A

[22] 申请日 2009.6.11

[21] 申请号 200910099509.5

[71] 申请人 浙江大学

地址 310027 浙江省杭州市西湖区浙大路 38 号

[72] 发明人 胡永洲 伍 鹏 张 蕾 苏 毅
刘 滔 杨 波 何俏军

[74] 专利代理机构 杭州求是专利事务所有限公司
代理人 张法高 赵杭丽

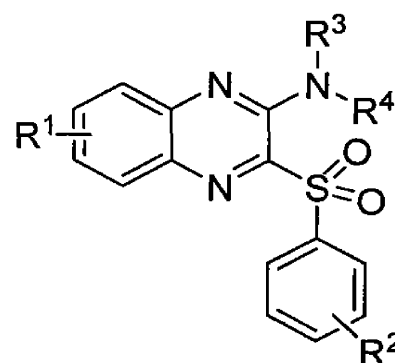
权利要求书 2 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

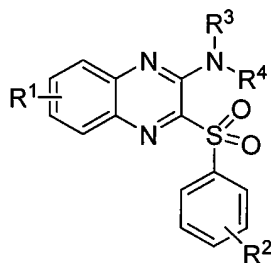
苯磺酰基喹喔啉类化合物及制备方法和用途

[57] 摘要

本发明提供一类 N-取代-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺类化合物 IV，通过 2,3-二氯喹喔啉衍生物和取代的苯磺酰肼衍生物在醇溶剂下回流反应得相应的 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉衍生物，再和胺类化合物在惰性溶剂或质子性溶剂下回流反应得目标化合物。本发明提供的化合物及其盐可在制备抗肿瘤药物中的应用。初步的药理活性筛选试验表明这类结构全新的化合物对 PC-3, A549, HCT116, HL60 等肿瘤细胞均有显著的体外抑制增殖作用，部分化合物具有十分明显的抑制增殖作用，IC₅₀ 达到 10⁻² μM 级。结构通式（见右上）。



1. 一种 *N*-取代-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺类化合物, 其特征在于, 具有以下结构通式:



IV

其中:

R^1 和 R^2 相同或不同, 选自氢原子、含 $C_1 \sim C_5$ 的直链或支链烷基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、胺烷基、胺烷氧基、羟基、酰基、酰胺基、磺酰基或磺酰胺基中的一种;

R^3 和 R^4 相同或不同, 选自氢原子、直链或支链烷基、取代芳基或取代杂环中的一种, 或者是一个含 R^1, R^2 取代的五元环或六元环的组成部分。

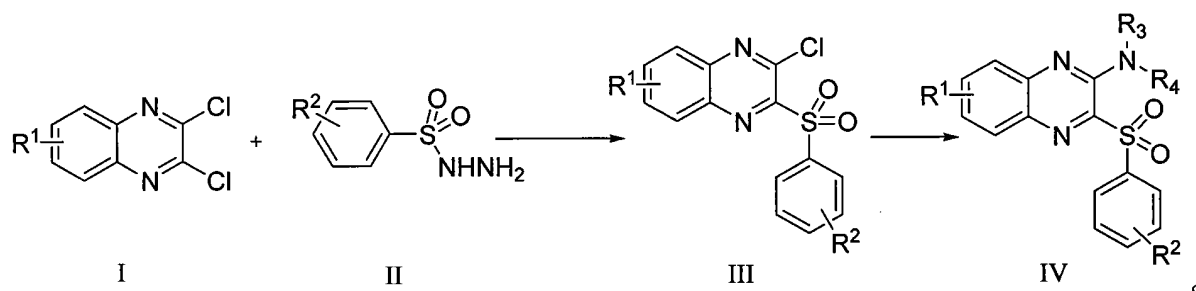
2. 根据权利要求 1 所述的一种 *N*-取代-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺类化合物的制备方法, 其特征在于, 通过以下步骤实现:

(1) 将 2,3-二氯喹喔啉类化合物 **I** 和取代的苯磺酰肼类化合物 **II** 在过量醇溶液中回流反应得 2-氯-3-(芳磺酰基)喹喔啉化合物 **III**;

(2) 化合物 **III** 与胺类化合物在惰性溶剂或质子性溶剂中发生缩合反应得到目标化合物 **IV**, 反应温度为 $40-180^\circ\text{C}$, 所得的目标化合物 **IV** 经过柱层析可得纯品, 然后再制备成盐酸盐, 醋酸盐, 草酸盐等生理可接受的盐, 所述胺类化合物选用取代芳胺或环二级胺类化合物;

其中化合物 **I** 通过取代的邻苯二胺和草酸二乙酯制得, 化合物 **II** 通过相应的取代的苯磺酰氯和水合肼反应制得;

反应式:



3. 根据权利要求2所述的制备方法，其特征在于：步骤（1）所用醇溶剂选用甲醇、乙醇或异丙醇中的一种。

4. 根据权利要求2所述的制备方法，其特征在于：步骤（2）所用惰性溶剂选用苯、甲苯或二甲苯中的一种，所用质子性溶剂选用甲醇、乙醇或异丙醇中的任何一种。

5. 根据权利要求2所述的制备方法，其特征在于：步骤（2）该反应也可在微波反应器中进行。

6. 根据权利要求2所述的制备方法，其特征在于：步骤（2）选用的取代芳胺或环二级胺类化合物包括对甲氧基苯胺、3,5-二甲氧基苯胺、3,4,5-三甲氧基苯胺，对氯苯胺，吗啉，哌啶，吡咯烷和四氢异喹啉。

7. 根据权利要求2所述的制备方法，其特征在于：步骤（2）反应在微波反应器中进行，加热反应5-10分钟，反应温度40-80°C。

8. 根据权利要求1所述的一种取代-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺类化合物在制备肿瘤药物中的应用。

9. 根据权利要求2所述制备的一种取代-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺类化合物生理可接受的盐在制备肿瘤药物中的应用。

10. 根据权利要求8或9所述的应用，其特征在于：所制备的药物含有制剂允许的药物赋形剂、载体。

苯磺酰基喹喔啉类化合物及制备方法和用途

技术领域

本发明属化学领域,涉及一类 *N*-取代-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺类化合物及其制备方法和用途。

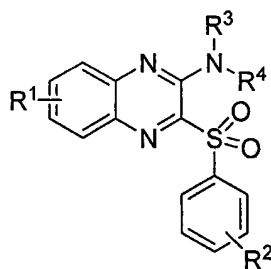
背景技术

肿瘤是威胁人类健康的主要疾病之一。尽管抗肿瘤药物的研发在过去十几年来取得了长足的进步,但恶性肿瘤的发病率依然有逐年上升的趋势(A. Jemal, et al., CA Cancer J. Clin., 2008,58,71-96)。Gleevec, Iressa, Tarceva, Nexavar, Sprycel, Sutent, Tykerb 等信号通路类抑制剂的上市给抗肿瘤药物的研发带来了新的希望。与传统的化学治疗药物(烷化剂、抗代谢物等)相比,针对信号通路中的关键激酶或蛋白而设计的抗肿瘤药物不仅有可能降低药物的毒性和提高治疗指数,而且有可能实现个体化治疗。联合临床上常用的手术治疗、放射性治疗和其他化学药物治疗,可能发挥更好的疗效。因此寻找和研究新型的以信号通路上的关键激酶或蛋白为作用靶点的抗肿瘤药物具有十分重要的意义(W. W. Ma, et al., CA Cancer J. Clin., 2009,59, 111-137)。

W. Bajjalieh, et al. 报道了一类具有抗肿瘤作用 2, 3-二取代的喹喔啉类化合物,药理活性表明该类化合物是通过抑制磷脂酰肌醇-3 激酶(P13K)信号通路上的关键位点从而产生抗肿瘤活性的(WO 2007/044729 A2)。D. T. Aftab, et al 报道了合用这类喹喔啉类 P13K 抑制剂和其他 MEK 抑制剂用于肿瘤治疗的方法(WO 2008/021389 A2)。喹喔啉类 P13K 抑制剂中的代表化合物 XL-765 和 XL-147 已经作为抗肿瘤药物进入了临床研究。从而可以看出喹喔啉类化合物在肿瘤治疗方面具有光明的前景。

发明内容

本发明的目的是提供一类 *N*-取代-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺类化合物,具有一下结构通式 IV:



其中：

R^1 和 R^2 相同或不同，它们是氢原子、含 $C_1\sim C_5$ 的直链或支链烷基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、胺烷基、胺烷氧基、羟基、酰基、酰胺基、磺酰基或磺酰胺基中的一种；

R^3 和 R^4 相同或不同，它们是氢原子、直链或支链烷基、取代芳基、取代杂环，或者 R^3, R^4 是一个含 R^1, R^2 取代的五元环或六元环的组成部分。

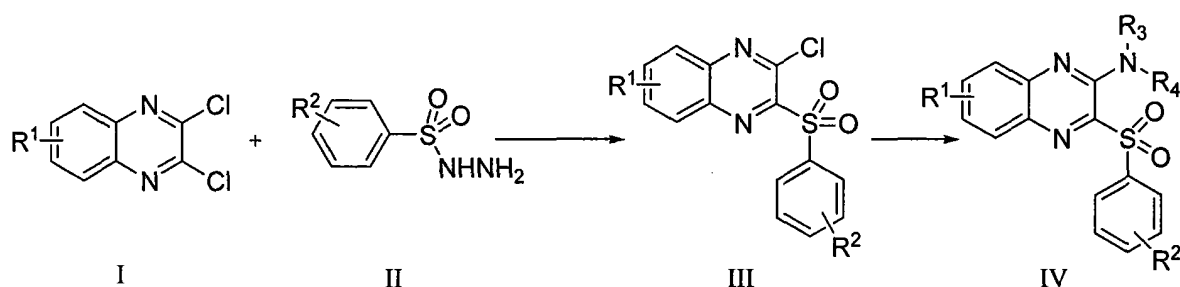
本发明的另一个目的是提供上述目标化合物的制备方法，通过以下步骤实现：

(1) 将 2,3-二氯喹喔啉类化合物 (I) 和取代的苯磺酰肼类化合物 (II) 在过量醇溶液中回流反应得 2-氯-3-(芳磺酰基)喹喔啉化合物 (III)，所用醇溶剂选用甲醇、乙醇或异丙醇中的一种；

(2) 化合物 III 与胺类化合物在惰性溶剂或质子性溶剂中发生缩合反应得到目标化合物 IV，反应温度为 40-180 °C，所用惰性溶剂选用苯、甲苯或二甲苯中的一种，所用质子性溶剂选用甲醇、乙醇或异丙醇中的任何一种，该反应也可在微波反应器中进行（加热反应 5-10 分钟，温度：40-80°C），所得的目标化合物 IV 经过柱层析可得纯品，然后再制备成盐酸盐，醋酸盐，草酸盐等生理可接受的盐；胺类化合物选用取代芳胺或环二级胺类化合物，包括对甲氧基苯胺、3,5-二甲氧基苯胺、3,4,5-三甲氧基苯胺，对氯苯胺，吗啉，哌啶，吡咯烷和四氢异喹啉。

其中化合物 I 可通过取代的邻苯二胺和草酸二乙酯制得(Y. Yu, et al., CN 1958578)。化合物 II 可通过相应的取代的苯磺酰氯和水合肼反应制得(P. F. Li, et al., Youji Huaxue, 2005, 25(9), 1057-1061)。

反应式：



本发明的再一个目的是提供 N-取代-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺类化合物及其生理可接受的盐在制备肿瘤药物中的应用。所制备的药物还含有制剂允许的药物赋形剂、载体或其他抗肿瘤药物。初步的药理活性筛选试验表明这类结构

全新的化合物对PC-3, A549, HCT116, HL60等肿瘤细胞均有显著的体外抑制增殖作用, 部分化合物具有十分明显的抑制增殖作用, IC_{50} 达到 $10^{-2}\mu M$ 级。

本发明的特点是: 这是一类结构全新的化合物, 合成所需原料易得, 操作简便, 适于工业化生产。与阳性对照相比, *N*-取代-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺类化合物对肿瘤细胞株显示了更好的体外抑制增殖作用, 部分化合物的体外抑制增殖活性达到 $10^{-2}\mu M$ 级。

具体实施方式

本发明结合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。

实施例 1: 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉(III1)的制备

将 10mL 溶有 0.95g (5.5mmol) 苯磺酰肼的乙醇溶液滴加到 30mL 溶有 1.00g (5.0mmol) 2,3-二氯喹喔啉(I) 的乙醇溶液中, 回流过夜。冷却, 减压回收溶剂, 柱层析分离得黄色固体 0.37g, 收率 24.5%。熔点: 155-157°C。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.77 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.71 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.65-7.62 (m, 2H, aromatic H), 7.56 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.48 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.0 Hz, aromatic H).

实施例 2: 2-氯-3-(甲苯磺酰基)喹喔啉(III2)的制备

操作同实施例 1, 只是用对甲苯磺酰肼代替了苯磺酰肼, 柱层析后得到黄色固体 0.36g, 收率 22.9%。熔点: 129-130°C。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.77 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.68 (m, 2H, aromatic H), 7.50 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.33 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 2.44 (s, 3H, CH_3).

383.65

实施例 3: 2-(4-溴磺酰基)-3-氯喹喔啉(III3)的制备

操作同实施例 1, 只是用对溴苯磺酰肼代替了苯磺酰肼, 柱层析后得到黄色固体 0.34g, 收率 17.6%。熔点: 169-171°C。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.75 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.70 (t, 3H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.65 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.46 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H).

实施例 4: 2-氯-3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉(III4)的制备

操作同实施例 1, 只是用对甲氧基苯磺酰肼代替了苯磺酰肼, 柱层析后得

到黄色固体 0.53g, 收率 31.8%。熔点: 165-167°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (dd, 2H, $J = 7.5$ and 2.0 Hz, aromatic H), 7.79 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, aromatic H), 7.66 (m, 2H, aromatic H), 7.50 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.5 Hz, aromatic H), 7.00 (dd, 2H, $J = 7.0$ and 1.5 Hz, aromatic H), 3.88 (s, 3H, OCH_3).

实施例 5: *N*-(4-甲氧基苯基)-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV1)的制备

46mg (0.15mmol) 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉(VIa)溶于 10mL 甲苯中, 加入 37mg (0.30mmol) 4-甲氧基苯胺, 加热至 125°C 反应 4 小时。冷却至室温后用 30mL 乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压回收溶剂, 柱层析分离得红色固体 16mg, 收率 27.8%。熔点: 188-192°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.36 (s, 1H, NH), 8.16 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.83 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.76 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.72-7.64 (m, 3H, aromatic H), 7.60 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.43 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 6.97 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 3.85 (s, 3H, OCH_3).

实施例 6: *N*-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV2)的制备

操作同实施例 5, 只是用 3,5-二甲氧基苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析后得到黄色固体 23mg, 收率 35.9%。熔点: 149-153°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.56 (s, 1H, NH), 8.15-8.06 (m, 3H, aromatic H), 7.94-7.91 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.5 Hz, aromatic H), 7.86-7.83 (m, 1H, aromatic H), 7.78-7.66 (m, 2H, aromatic H), 7.63-7.57 (m, 2H, aromatic H), 7.16 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz, aromatic H), 6.30 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz, aromatic H), 3.86 (s, 6H, OCH_3).

实施例 7: *N*-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV3)的制备

操作同实施例 5, 只是用 3,4,5-三甲氧基苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析后得到橙黄色固体 29mg, 收率 43.4%。熔点: 167-169°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.50 (s, 1H, NH), 8.16 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.85 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.70 (m, 3H, aromatic H), 7.61 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.47-7.44 (m, 1H, aromatic H), 7.21 (s, 2H, aromatic H), 3.94 (s, 6H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3).

实施例 8: *N*-(4-氯苯基)-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV4)的制备

操作同实施例 5, 只是用 4-氯苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析分离得黄色固体 9mg, 收率 14.5%。熔点: 203-205°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.57 (s, 1H, NH), 8.15 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz,

aromatic H), 7.86-7.83 (m, 3H, aromatic H), 7.78 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.70 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.63-7.58 (m, 3H, aromatic H), 7.49 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.39 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, aromatic H).

实施例 9: *N*-(4-甲氧基苯基)-3-(甲苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV5)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-氯-3-(甲苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 柱层析后得到红色固体 15mg, 收率 24.1%。熔点: 164-166°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.39 (s, 1H, NH), 8.03 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.86 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.76 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, aromatic H), 7.71 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.67 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.0 Hz, aromatic H), 7.44 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.0 Hz, aromatic H), 7.38 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 6.97 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3).

实施例 10: *N*-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(甲苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV6)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-氯-3-(甲苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用 3,5-二甲氧基苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析后得到橙色固体 24mg, 收率 37.5%。熔点: 168-169°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.58 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.87 (dd, 1H, $J = 8.5$ and 1.0 Hz, aromatic H), 7.77 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.70 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.5 Hz, aromatic H), 7.47 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.5 Hz, aromatic H), 7.37 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.15 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz, aromatic H), 6.29 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz, aromatic H), 3.86 (s, 6H, OCH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3).

实施例 11: *N*-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(甲苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV7)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-氯-3-(甲苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用 3,4,5-三甲氧基苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析后得到橙色固体 15mg, 收率 20.8%。熔点: 127-129°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.52 (s, 1H, NH), 8.04 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.86 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.69-7.68 (m, 2H, aromatic H), 7.47-7.43 (m, 1H, aromatic H), 7.41-7.36 (dd, 2H, $J = 8.0$ and 6.0 Hz, aromatic H), 7.24 (s, 2H, aromatic H), 3.94 (s, 6H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3).

实施例 12: *N*-(4-氯苯基)-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV8)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-氯-3-(甲磺酰基)喹啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹啉, 同时用 4-氯苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析分离得黄色固体 17mg, 收率 28.2%。熔点: 200-201 °C。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.87 (m, 3H, aromatic H), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 7.71 (dt, 1H, *J* = 8.0 and 1.0 Hz, aromatic H), 7.48 (dt, 1H, *J* = 8.0 and 1.0 Hz, aromatic H), 7.38 (m, 4H), 2.44 (s, 3H, CH₃).

实施例 13: 3-(4-溴磺酰基)-*N*-(4-甲氧基苯基)喹啉-2-胺(IV9)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-(4-溴磺酰基)-3-氯喹啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹啉, 柱层析后得到橙色固体 30mg, 收率 42.7%。熔点: 136-138 °C。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.26 (s, 1H, NH), 8.10 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 8.06 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 8.01 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 7.96 (m, 2H), 7.87 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, aromatic H), 7.78 (m, 3H, aromatic H), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, aromatic H), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 3.85 (s, 3H, OCH₃).

实施例 14: 3-(4-溴磺酰基)-*N*-(3,5-二甲氧基苯基)喹啉-2-胺(IV10)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-(4-溴磺酰基)-3-氯喹啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹啉, 同时用 3,5-二甲氧基苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析后得到橙色固体 38mg, 收率 50.8%。熔点: 187-188 °C。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.46 (s, 1H, NH), 8.01 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.84 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.71 (dd, 1H, *J* = 8.5 and 1.5 Hz, aromatic H), 7.49 (dt, 1H, *J* = 8.0 and 1.0 Hz, aromatic H), 7.14 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, aromatic H), 6.30 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz, aromatic H), 3.86 (s, 6H, OCH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃).

实施例 15: 3-(4-溴磺酰基)-*N*-(3,4,5-三甲氧基苯基)喹啉-2-胺(IV11)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-(4-溴磺酰基)-3-氯喹啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹啉, 同时用 3,4,5-三甲氧基苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析后得到橙色固体 23mg, 收率 28.8%。熔点: 188-189 °C。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.39 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.77-7.73 (m, 3H, aromatic H), 7.71-7.70 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.19 (s, 2H, aromatic H), 3.94 (s, 6H,

OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃).

实施例 16: 3-(4-溴苯磺酰基)-*N*-(4-氯苯基)喹喔啉-2-胺(IV12)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-(4-溴磺酰基)-3-氯喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用 4-氯苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析后得到黄色固体 18mg, 收率 25.9%。熔点: 202-203 °C。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.46 (s, 1H, NH), 8.01 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, aromatic H), 7.84 (d, 3H, *J* = 9.0 Hz, aromatic H), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.75-7.70 (m, 3H, aromatic H), 7.50 (dt, 1H, *J* = 8.0 and 1.5 Hz, aromatic H), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H).

实施例 17: *N*-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV13)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-氯-3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 柱层析后得到黄色固体 25mg, 收率 39.1%。熔点: 171-175 °C。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.38 (s, 1H, NH), 8.08 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, aromatic H), 7.84 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.76 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, aromatic H), 7.71 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.66 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, aromatic H), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, aromatic H), 7.04 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, aromatic H), 6.97 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, aromatic H), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃).

实施例 18: *N*-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV14)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-氯-3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用 3,5-二甲氧基苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析后得到黄色固体 27mg, 收率 39.2%。熔点: 161-164 °C。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.58 (s, 1H, NH), 8.07 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.87 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, aromatic H), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 7.69 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, aromatic H), 7.47 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, aromatic H), 7.16 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz, aromatic H), 7.04 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, aromatic H), 6.29 (s, 1H, aromatic H), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 6H, OCH₃).

实施例 19: *N*-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV15)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-氯-3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用 3,4,5-三甲氧基苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析后得到红色固体 22mg, 收率 31.0%。熔点: 177-178 °C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.52 (s, 1H, NH), 8.09 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, aromatic H), 7.86 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.71-7.66 (m, 2H, aromatic H), 7.47-7.43 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 2.0 Hz, aromatic H), 7.21 (s, 2H, aromatic H), 7.05-7.03 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, aromatic H), 3.94 (s, 6H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3).

实施例 20: *N*-(4-甲氧基苯基)-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺(IV16)的制备

操作同实施例 5, 只是用 2-氯-3-(4-甲氧基苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用 4-氯苯胺代替了 4-甲氧基苯胺, 柱层析后得到橙色固体 26mg, 收率 40.6%。熔点: 168-170 $^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.59 (s, 1H, NH), 8.08 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.87-7.84 (m, 3H, aromatic H), 7.78-7.76 (dd, 1H, $J = 8.5$ and 1.5 Hz, aromatic H), 7.71-7.68 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.5 Hz, aromatic H), 7.49-7.45 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.5 Hz, aromatic H), 7.38 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, aromatic H), 7.05 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, aromatic H), 3.88 (s, 3H, OCH_3).

实施例 21: 4-(3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-基)吗啉(IV17)的制备

30mg (0.10mmol) 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉(VIa)溶于 3mL 异丙醇中, 加入 0.05mL 吗啉, 回流 2 小时或在微波反应器中加热反应 5 到 10 分钟 (温度: 40-80 $^\circ\text{C}$), 减压回收溶剂, 柱层析分离得亮黄色固体 32mg, 收率 89.4%。熔点: 152-154 $^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.70 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.66-7.63 (m, 2H, aromatic H), 7.55 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.48 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.0 Hz, aromatic H), 3.97 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, morpholine H), 3.77 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, morpholine H).

实施例 22: 2-(苯磺酰基)-3-(哌啶-1-基)喹喔啉(IV18)的制备

操作同实施例 21, 只是用哌啶代替了吗啉, 柱层析后得到亮黄色固体 33mg, 收率 92.0%。熔点: 151-152 $^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, aromatic H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.63-7.61 (m, 3H, aromatic H), 7.53 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, aromatic H), 7.41 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, aromatic H), 3.69 (t, 4H, $J = 5.5$ Hz, piperidine H), 1.86 (dt, 4H, $J = 5.5$ Hz, piperidine H), 1.73 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz, piperidine H).

实施例 23: 2-(苯磺酰基)-3-(吡咯烷-1-基)喹喔啉(IV19)的制备

操作同实施例 21, 只是用吡咯烷代替了吗啉, 柱层析后得到黄色固体 31mg, 收率 91.3%。熔点: 130-133 °C。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, aromatic H), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.57-7.54 (m, 3H, aromatic H), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 7.23-7.20 (m, 1H, aromatic H), 4.03 (t, 4H, *J* = 6.5 Hz, pyrrolidine H), 2.08 (t, 4H, *J* = 6.5 Hz, pyrrolidine H).

实施例 24: 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)-3-(苯磺酰基)喹喔啉(IV20)的制备
操作同实施例 21, 只是用四氢异喹啉代替了吗啉, 柱层析后得到黄色固体 28mg, 收率 68.9%。熔点: 149-150 °C。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, aromatic H), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.67 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, aromatic H), 7.62 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 7.52 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, aromatic H), 7.23-7.21 (m, 4H, aromatic H), 4.92 (s, 2H, tetrahydroisoquinoline H), 4.13 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz, tetrahydroisoquinoline H), 3.25 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz, tetrahydroisoquinoline H).

实施例 25: 4-(3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-基)吗啉(IV21)的制备

操作同实施例 21, 只是用 2-氯-3-(甲苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 柱层析后得到亮黄色固体 32mg, 收率 86.1%。熔点: 150-152 °C。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.69 (m, 2H, aromatic H), 7.48 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 3.97 (t, 4H, *J* = 4.5 Hz, morpholine H), 3.75 (t, 4H, *J* = 4.5 Hz, morpholine H), 2.45 (s, 3H, CH₃).

实施例 26: 2-(哌啶-1-基)-3-甲苯磺喹喔啉(IV22)的制备

操作同实施例 21, 只是用 2-氯-3-(甲苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用哌啶代替了吗啉, 柱层析后得到亮黄色固体 35mg, 收率 95.2%。熔点: 178-180 °C。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 7.74 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, aromatic H), 7.65-7.63 (m, 2H, aromatic H), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, aromatic H), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic H), 3.69 (t, 4H, *J* = 5.5 Hz, piperidine H), 2.43 (s, 3H, CH₃), 1.86 (dt, 4H, *J* = 5.5 Hz, piperidine H), 1.73 (dt, 2H, *J* = 5.5 Hz, piperidine H).

实施例 27: 2-(吡咯烷-1-基)-3-对甲苯磺酰基喹喔啉(IV23)的制备

操作同实施例 21，只是用 2-氯-3-(甲苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉，同时用吡咯烷代替了吗啉，柱层析后得到黄色固体 34mg，收率 96.2%。熔点：152-154 °C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.65 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.59 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, aromatic H), 7.40 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.35 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.24 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, aromatic H), 4.02 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz, pyrrolidine H), 2.48 (s, 3H, CH_3), 2.07 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz, pyrrolidine H).

实施例 28: 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1*H*)-基)-3-(对甲苯磺酰基)喹喔啉(IV24)的制备

操作同实施例 21，只是用 2-氯-3-(甲苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉，同时用四氢异喹啉代替了吗啉，柱层析后得到黄色固体 26mg，收率 62.8%。熔点：170-172 °C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.66-7.62 (m, 2H, aromatic H), 7.42 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.29 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.23-7.20 (m, 4H, aromatic H), 4.91 (s, 2H, tetrahydroisoquinoline H), 4.12 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, tetrahydroisoquinoline H), 3.25 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, tetrahydroisoquinoline H), 2.43 (s, 3H, CH_3).

实施例 29: 4-(3-(4-溴苯磺酰基)喹喔啉-2-基)吗啉(IV25)的制备

操作同实施例 21，只是用 2-(4-溴磺酰基)-3-氯喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉，柱层析后得到亮黄色固体 39mg，收率 89.3%。熔点：142-146 °C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.71 (t, 3H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.65 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.49 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 3.98 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, morpholine H), 3.78 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, morpholine H).

实施例 30: 2-(4-溴苯磺酰基)-3-(哌啶-1-基)喹喔啉(IV26)的制备

操作同实施例 21，只是用 2-(4-溴磺酰基)-3-氯喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉，同时用哌啶代替了吗啉，柱层析后得到亮黄色固体 39mg，收率 89.4%。熔点：152-154 °C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.66 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.62-7.61 (m, 2H,

aromatic H), 7.43 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, aromatic H), 3.70 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, piperidine H), 1.83 (m, 4H, piperidine H), 1.73 (dt, 2H, $J = 5.5$ Hz, piperidine H).

实施例 31: 2-(4-溴苯磺酰基)-3-(吡咯烷-1-基)喹喔啉(IV27)的制备

操作同实施例 21, 只是用 2-(4-溴磺酰基)-3-氯喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用吡咯烷代替了吗啉, 柱层析后得到黄色固体 32mg, 收率 75.8%。熔点: 134-136°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.70 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.66 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.59-7.55 (m, 1H, aromatic H), 7.40 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.25 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 4.01 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz, pyrrolidine H), 2.07 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz, pyrrolidine H).

实施例 32: 2-(4-溴苯磺酰基)-3-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)喹喔啉(IV28)的制备

操作同实施例 21, 只是用 2-(4-溴磺酰基)-3-氯喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用四氢异喹啉代替了吗啉, 柱层析后得到黄色固体 28mg, 收率 58.5%。熔点: 184-185°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.69-7.60 (m, 4H), 7.44 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.22-7.20 (m, 4H, aromatic H), 4.92 (s, 2H, tetrahydroisoquinoline H), 4.12 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, tetrahydroisoquinoline H), 3.24 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, tetrahydroisoquinoline H).

实施例 33: 4-(3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉-2-基)吗啉(IV29)的制备

操作同实施例 21, 只是用 2-氯-3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 柱层析后得到亮黄色固体 28mg, 收率 71.8%。熔点: 116-118°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (dd, 2H, $J = 7.5$ and 2.0 Hz, aromatic H), 7.79 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, aromatic H), 7.69 (m, 2H, aromatic H), 7.48 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.5 Hz, aromatic H), 7.01 (dd, 2H, $J = 7.0$ and 1.5 Hz, aromatic H), 3.98 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, morpholine H), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz, morpholine H).

实施例 34: 2-(4-甲氧基苯磺酰基)-3-(哌啶-1-基)喹喔啉(IV30)的制备

操作同实施例 21, 只是用 2-氯-3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用哌啶代替了吗啉, 柱层析后得到亮黄色固体 28mg, 收率 73.0%。熔点: 128-129°C。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.67-7.63 (m, 2H, aromatic H), 7.43 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 6.99-6.96 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.69-3.66 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, piperidine H), 1.84-1.83 (m, 4H, piperidine H), 1.72-1.71 (m, 2H, piperidine H).

实施例 35: 2-(4-甲氧苯磺酰基)-3-(吡咯烷-1-基)喹喔啉(IV31)的制备

操作同实施例 21, 只是用 2-氯-3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用吡咯烷代替了吗啉, 柱层析后得到黄色固体 34mg, 收率 91.8%。熔点: 177-179 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.65 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.59-7.53 (m, 1H, aromatic H), 7.42 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 7.25 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, aromatic H), 7.03 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, aromatic H), 4.02 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz, pyrrolidine H), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 2.06 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz, pyrrolidine H).

实施例 36: 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(4-甲氧基苯磺酰基)喹喔啉(IV32)的制备

操作同实施例 21, 只是用 2-氯-3-(4-甲氧苯磺酰基)喹喔啉代替了 2-氯-3-(苯磺酰基)喹喔啉, 同时用四氢异喹啉代替了吗啉, 柱层析后得到黄色固体 25mg, 收率 58.1%。熔点: 148-150 $^{\circ}\text{C}$ 。

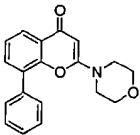
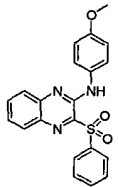
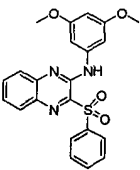
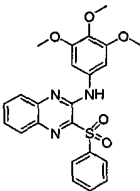
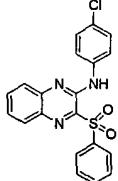
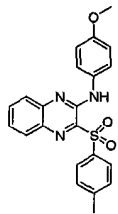
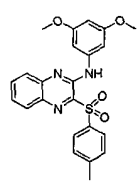
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, aromatic H), 7.79 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, aromatic H), 7.65 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatic H), 7.43 (dt, 1H, $J = 8.0$ and 1.5 Hz, aromatic H), 7.28-7.18 (m, 4H, aromatic H), 6.96 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, aromatic H), 4.91 (s, 2H, tetrahydroisoquinoline H), 4.11 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, tetrahydroisoquinoline H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.25 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, tetrahydroisoquinoline H).

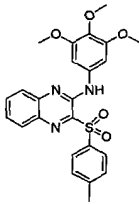
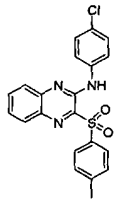
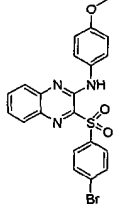
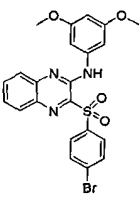
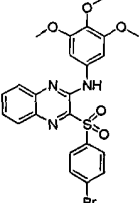
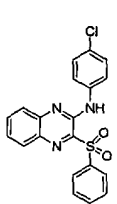
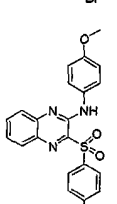
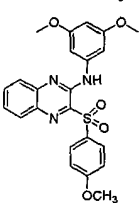
实施例 37: 体外抗肿瘤活性试验

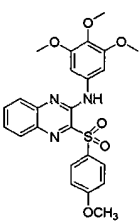
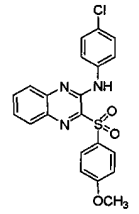
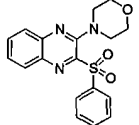
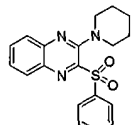
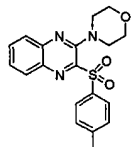
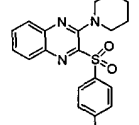
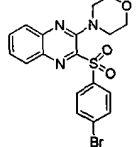
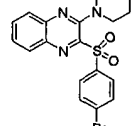
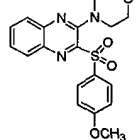
采用 MTT 法测定该类化合物对人前列腺癌细胞 PC-3, 人肺癌细胞 A549, 人结肠癌细胞 HCT116 和人白血病细胞 HL60 的体外抑制作用, 并计算半数抑制浓度(IC_{50})。结果表明, 所合成的 *N*-取代-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺类化合物在多个细胞株中均显示出良好的肿瘤抑制活性, 绝大部分化合物的活性均明显优于阳性对照 LY294002。 IC_{50} 值小于 1 μM 的有: 化合物 IV2、IV29 对 PC-3; 化合物 IV2 对 A549; 化合物 IV2 对 HCT116; 化合物 IV1、IV2、IV6、IV7、

IV15、IV21 对 HL60。其中化合物 **IV2** 对所测试的四株细胞株的抑制活性均小于 $1\mu\text{M}$, 对 A549 和 HL60 的抑制作用尤为显著, IC_{50} 值分别为 0.07 和 $0.047\mu\text{M}$ 。**IV6** 对 HL60 的抑制作用也十分明显, IC_{50} 值为 $0.023\mu\text{M}$ 。结果参见表 1。

表 1 部分 *N*-取代-3-(苯磺酰基)喹喔啉-2-胺类化合物对不同肿瘤细胞的体外抑制活性

化合物序号	结构式	IC_{50} (μM)			
		PC-3	A549	HCT116	HL60
LY294002		61.35	89.65	56.01	9.94
IV1		1.51	11.9	2.42	0.64
IV2		0.14	0.07	0.95	0.047
IV3		29.13	9.66	>100	1.77
IV4		15.26	30.74	2.00	1.92
IV5		>100	>100	>100	2.79
IV6		2.94	8.06	>100	0.023

IV7		4.85	5.61	10.76	0.32
IV8		9.66	54.23	2.05	17.52
IV9		1.11	3.34	3.4	1.19
IV10		18.15	15.85	>100	2.54
IV11		19.81	6.11	13.01	1.02
IV12		7.46	61.42	10.62	16.39
IV13		8.71	8.26	29.06	1.19
IV14		6.22	12.71	13.44	1.71

IV15		7.85	5.17	>100	0.685
IV16		31.79	87.30	26.49	19.61
IV17		18.88	12.55	5.35	4.47
IV18		26.94	85.90	6.48	27.08
IV21		9.34	3.3	10.48	0.95
IV22		49.66	>100	89.53	54.59
IV25		25.44	6.65	35.02	3.41
IV26		10.92	49.55	44.23	7.79
IV29		0.88	19.35	55.46	4.80