



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116496292 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 28

(21) 申请号 202310326742.2

C07D 239/95 (2006.01)

(22) 申请日 2023.03.30

A61P 35/00 (2006.01)

(71) 申请人 天津科技大学

A61P 3/10 (2006.01)

地址 300457 天津市滨海新区天津经济技术  
开发区第十三大街9号

A61P 3/06 (2006.01)

(72) 发明人 孙华 李荣侠 钟全兴 张一楠

(74) 专利代理机构 天津盛理知识产权代理有限  
公司 12209

专利代理师 韩晓梅

(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 207/48 (2006.01)

C07D 295/26 (2006.01)

C07D 243/08 (2006.01)

权利要求书3页 说明书21页 附图21页

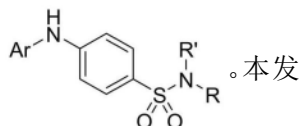
(54) 发明名称

一种苯磺酰胺类衍生物及其制备方法和应用

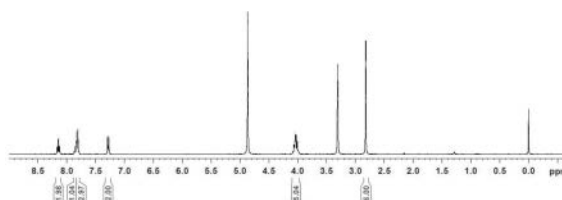
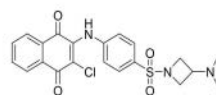
(57) 摘要

本发明公开了一种苯磺酰胺类衍生物,所述

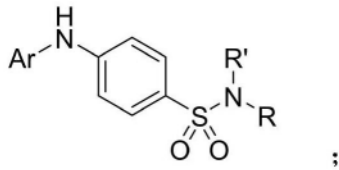
衍生物的结构式如下:



。本发明合成工艺简单,不需要无水无氧等条件,个别反应巧妙的结合了微波条件,使部分反应收率高且用时短。活性研究表明,该类化合物具有抑制肿瘤细胞增殖和迁移的活性,在荷瘤小鼠体内10mg/kg剂量下能够明显抑制肿瘤的生长;此外,该类化合物还具有降血糖和降血脂活性。因此,说明该化合物具有良好的应用前景。

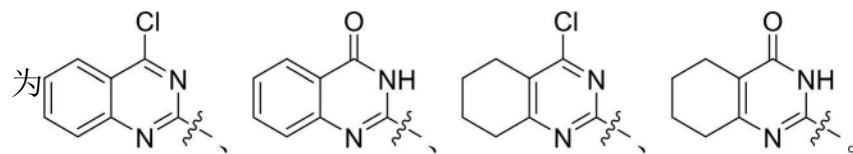
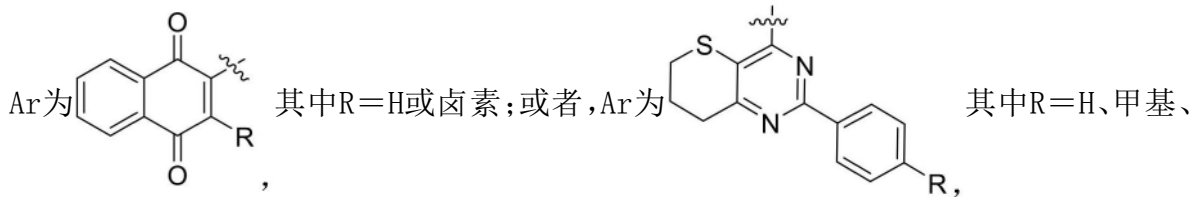
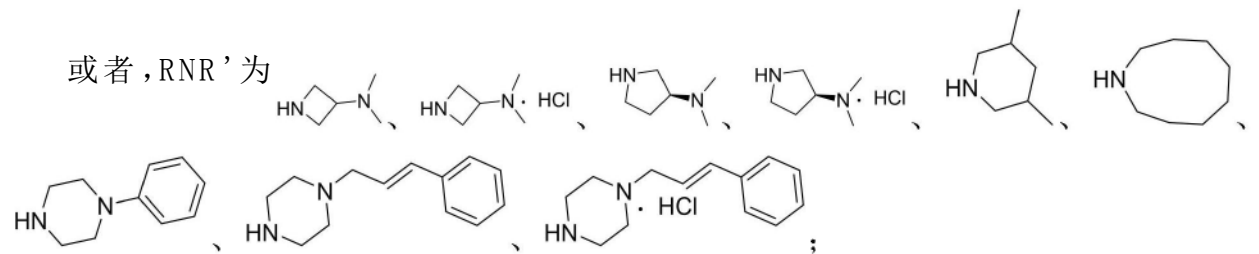


1. 一种苯磺酰胺类衍生物,其特征在于:所述衍生物的结构式如下:



其中,RNR'为  $\text{HN}(\text{CH}_2)_{n_1}\text{N}(\text{R}_1)(\text{CH}_2)_{n_2}$  及其盐酸盐,其中, $n_1$  等于或不同于  $n_2$ ,  $n_1 = 2 \sim 4$  中的自然数,  $n_2 = 2 \sim 4$  中的自然数,  $R_1$  为烷基;

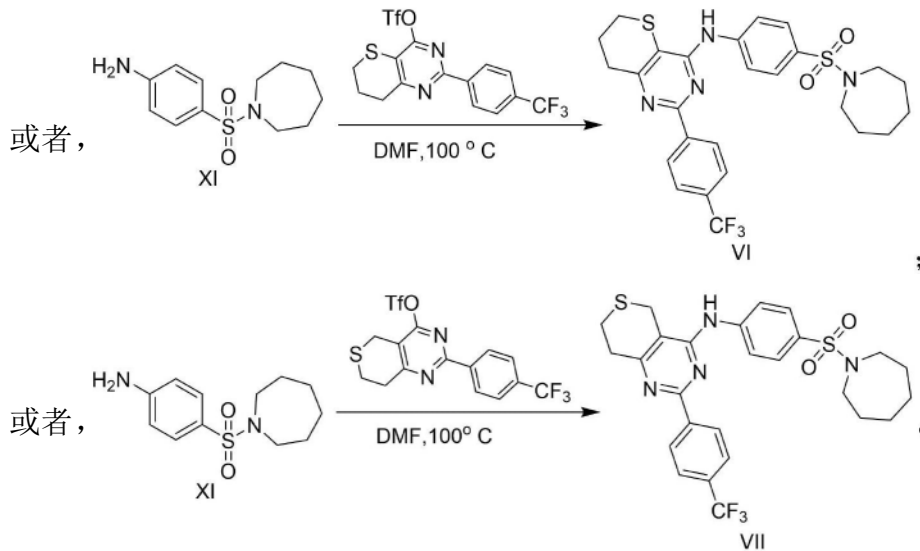
或者,RNR'为  $\text{HN}(\text{CH}_2)_{n_1}\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{-C}_6\text{H}_4$  及其盐酸盐,其中, $n_1$  等于或不同于  $n_2$ ,  $n_1 = 2 \sim 4$  中的自然数,  $n_2 = 2 \sim 4$  中的自然数,  $m = 1 \sim 3$  中的自然数;



2. 根据权利要求1所述的苯磺酰胺类衍生物,其特征在于:所述 $R_1$ 为甲基、乙基、丙基或丁基。

3. 如权利要求1或2所述的苯磺酰胺类衍生物的制备方法,其特征在于:其反应路线为:





4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于:包括如下步骤:

脂肪胺原料 $RNHR_1$ 与对乙酰氨基苯磺酰氯反应得到VIII,碱性条件下脱除胺基的乙酰基保护基得到IX,IX与卤代或者三氟甲磺酸酯(TfO)取代的芳基反应得到一种苯磺酰胺类衍生物。

5. 如权利要求1或2所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗人结肠癌药物方面中的应用。

6. 如权利要求1或2所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗抗肿瘤药物方面中的应用。

7. 如权利要求1或2所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗糖脂代谢紊乱药物方面中的应用。

8. 如权利要求1或2所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗降血脂药物方面中的应用。

9. 如权利要求1或2所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗降血糖药物方面中的应用。

## 一种苯磺酰胺类衍生物及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于化合物的合成和药物应用技术领域,尤其是一种苯磺酰胺类衍生物及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 苯磺酰胺类化合物是指含有苯环和磺酰胺官能团的一类化合物。1932年,德国科学家发现百浪多息对肺炎链球菌具有抑制作用,其中磺酰胺为有效活性部分,至此打开了磺酰胺抗菌药的大门。随着抗生素滥用现象的出现,耐药性问题逐渐凸显,使得抗生素的用量加大、疗效降低并出现一些其他不良反应,这让抗生素的发展应用受到限制。在继续深入研究磺酰胺类化合物的构效关系和作用机制过程中发现,除抗菌活性外,该类化合物还具有抗肿瘤、抗抑郁、抗炎、抗糖尿病、抑制碳酸酐酶等生物活性。其中,磺酰胺类化合物的抗肿瘤活性备受关注。

[0003] 有研究表明磺酰胺化合物能够减少癌细胞增殖并诱导细胞凋亡,比如,Dubois等发现,磺酰胺类碳酸酐酶IX抑制剂与放射治疗联合使用,可以有效抑制HT-29细胞活性。郝明月等合成了一种新型磺酰胺肿瘤抑制剂,探讨了该新型磺酰胺肿瘤抑制剂对宫颈癌Hela细胞凋亡影响,并进一步研究了其作用机制。Yin Luo等合成并评价了新型带肉桂酸酰基的磺酰胺衍生物的抗微管蛋白聚合活性和体外细胞活性,该系列化合物表现出对MCF-7细胞表现出有效的微管蛋白聚合抑制活性和抗增殖活性。Owa等报道了一类以靛蓝为先导化合物的新型磺酰胺类抗肿瘤化合物,这些化合物可以与 $\beta$ -微管蛋白上的秋水仙碱结合位点可逆性的结合。孙华等人报道了1,4-萘醌类衍生物具有良好的抑制人结肠癌细胞的活性,其衍生物结构中具有磺酰胺基团。

[0004] 通过检索,发现与本发明专利申请相关的专利公开文献:

[0005] 1、一种1,4-萘醌类衍生物及其制备方法和应用,申请号201711376664.8,于2020年1月授权,该专利公开的主要研究内容是一类1,4-萘醌类衍生物,其中部分化合物含有磺酰胺片段,该类化合物具有抗结肠癌和抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性。该专利的缺陷是化合物活性和化合物溶解度还需要进一步提高。该专利是我们课题组前期研究基础,其保护范围并不涵盖本专利的内容,本专利内容是经过大量化合物的合成和活性评价后才发现的活性和溶解度更理想的全新结构。

[0006] 2、一种磺酰胺类衍生物及其制备方法和应用,申请号202010688883.5,该专利公开的主要研究内容是一类具有抗结肠癌和抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性的磺酰胺类衍生物化合物,该专利也是我们研究课题的前期研究基础,其在专利1(201711376664.8)基础上对1,4-萘醌母核进行结构改造,获得一系列新型结构的衍生物。该专利存在的缺陷是化合物合成产率较低,化合物活性有待进一步提高。而本专利内容是经过大量实验探索,除了保留苯磺酰胺官能团,结构上改变多个药效团才发现的全新结构,专利2的保护范围并不涵盖本专利的内容。

[0007] 通过对比,本发明与上述公开专利存在本质的不同,首先是结构上的不同,本专利

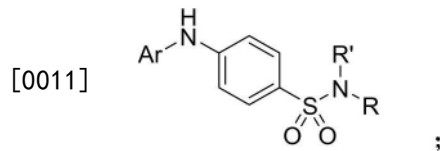
不在上述专利的保护范围内;其次,上述两个专利存在活性不够理想,合成产率低,水溶性差等问题,因此,上述专利问题是本发明技术方案的动机。

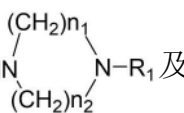
### 发明内容

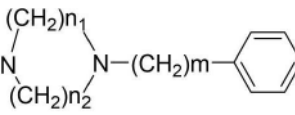
[0008] 本发明的目的在于克服现有技术存在的问题,提供一种苯磺酰胺类衍生物及其制备方法和应用。

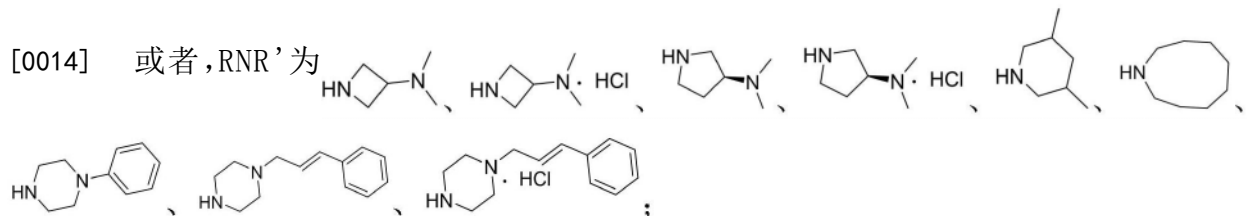
[0009] 本发明解决技术问题所采用的技术方案是:

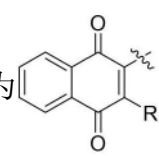
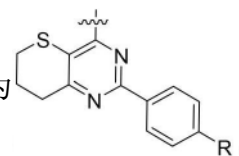
[0010] 一种苯磺酰胺类衍生物,所述衍生物的结构式如下:

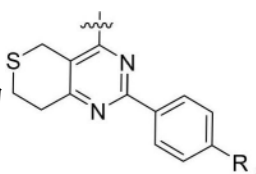


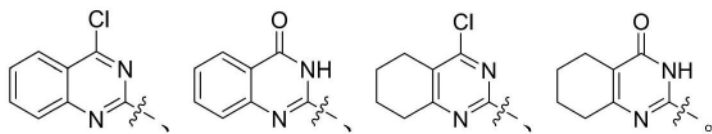
[0012] 其中,RNR'为  及其盐酸盐,其中, $n_1$  等于或不等于  $n_2$ ,  $n_1 = 2 \sim 4$  中的自然数,  $n_2 = 2 \sim 4$  中的自然数,  $R_1$  为烷基;

[0013] 或者,RNR'为  及其盐酸盐,其中, $n_1$  等于或不等于  $n_2$ ,  $n_1 = 2 \sim 4$  中的自然数,  $n_2 = 2 \sim 4$  中的自然数,  $m = 1 \sim 3$  中的自然数;

[0014] 或者,RNR'为 

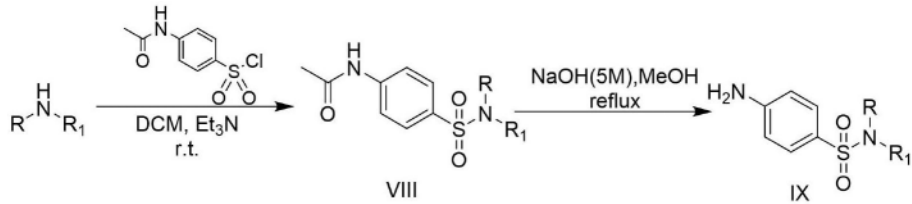
[0015] Ar为  其中R=H或卤素;或者,Ar为  其中R=H、甲基、三

氟甲基、卤素;或者,Ar为  其中R=H、甲基、三氟甲基、卤素;或者,Ar为

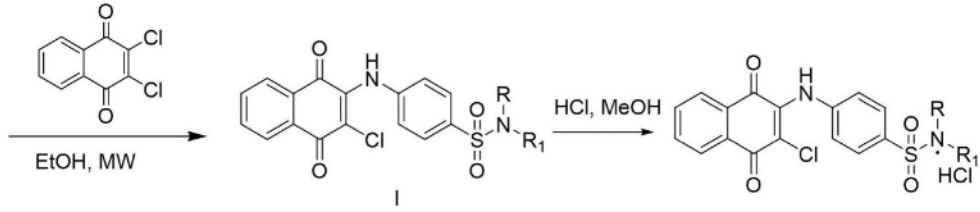
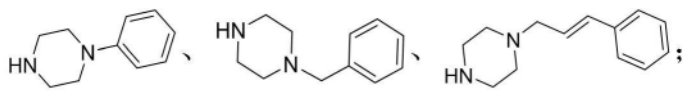
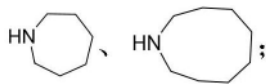
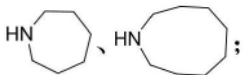


[0016] 进一步地,所述 $R_1$ 为甲基、乙基、丙基或丁基。

[0017] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物的制备方法,其反应路线为:

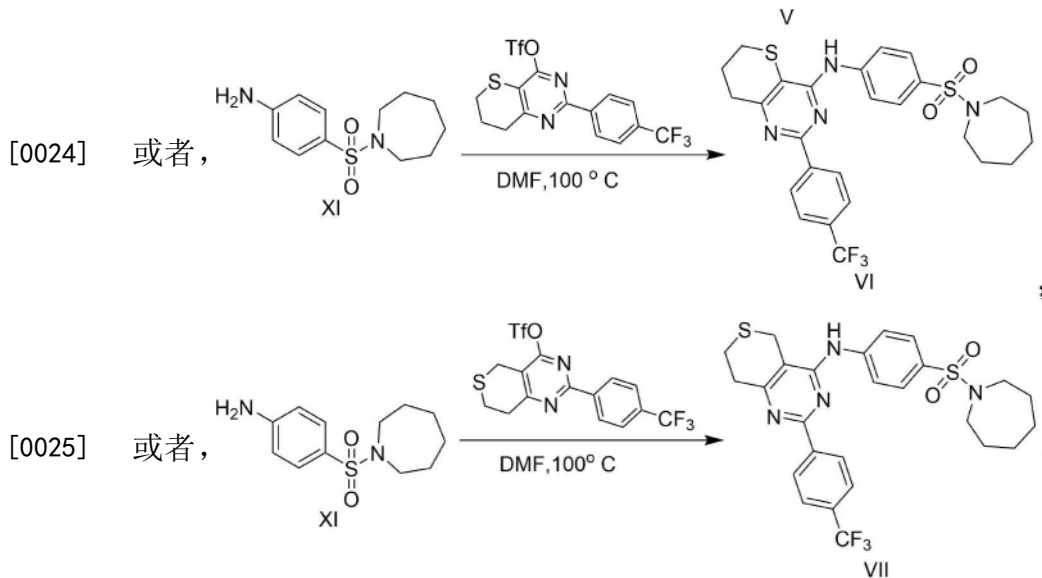


[0018]

[0019] 其中, RNHR<sub>1</sub> 为 ;[0020] 或者, , 其中, RNHR<sub>1</sub> 为[0021] 或者, , 其中, RNHR<sub>1</sub> 为

[0022] 或者, ;

[0023] 或者, ;



[0026] 进一步地,包括如下步骤:

[0027] 脂肪胺原料 $RNHR_1$ 与对乙酰氨基苯磺酰氯反应得到VIII,碱性条件下脱除胺基的乙酰基保护基得到IX,IX与卤代或者三氟甲磺酸酯(TfO)取代的芳基反应得到一种苯磺酰胺类衍生物。其中一些步骤中微波反应条件可以提高产率并缩短反应时间,然后产物I溶于甲醇通入氯化氢气体,析出的固体即为产物I相应的盐酸盐。

[0028] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗人结肠癌药物方面中的应用。

[0029] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗抗肿瘤药物方面中的应用。

[0030] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗糖脂代谢紊乱药物方面中的应用。

[0031] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗降血脂药物方面中的应用。

[0032] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗降血糖药物方面中的应用。

[0033] 本发明取得的有益效果是:

[0034] 1、本发明苯磺酰胺类衍生物具有较好的抗人结肠癌和肝癌细胞活性。本发明苯磺酰胺类衍生物还具有降血糖和降血脂活性,即能够缓解糖脂代谢综合紊乱。

[0035] 2、本发明方法的反应不需无水无氧操作,操作简便,原料与试剂廉价易得,适合大规模生产和开发。

[0036] 3、本发明方法中关键反应步骤巧妙的使用微波反应条件,可以提高产率并缩短反应时间。

[0037] 4、本发明部分化合物制备成盐酸盐,提高了水溶性,改善了脂水分配系数,使成药性进一步提升。

[0038] 5、活性研究表明,该类化合物具有抑制肿瘤细胞增殖和迁移的活性,在荷瘤小鼠体内10mg/kg剂量下能够明显抑制肿瘤的生长;此外,该类化合物还具有降血糖和降血脂活性。因此,说明该化合物具有良好的应用前景。

## 附图说明

[0039] 图1为本发明中化合物1在氘代甲醇中的核磁氢谱图;

[0040] 图2为本发明中化合物2在氘代二氯甲烷中的核磁氢谱图;

[0041] 图3为本发明中化合物3在氘代二甲基亚砜中的核磁氢谱图;



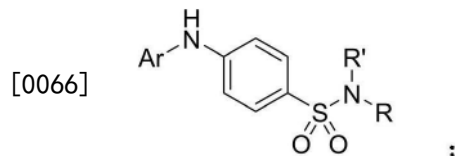
- [0042] 图4为本发明中化合物4在氘代三氯甲烷中的核磁氢谱图；
- [0043] 图5为本发明中化合物5在氘代甲醇中的核磁氢谱图；
- [0044] 图6为本发明中化合物6在氘代三氯甲烷中的核磁氢谱图；
- [0045] 图7为本发明中化合物7在氘代丙酮中的核磁氢谱图；
- [0046] 图8为本发明中化合物8在氘代三氯甲烷中的核磁氢谱图；
- [0047] 图9为本发明中化合物9在氘代三氯甲烷中的核磁氢谱图；
- [0048] 图10为本发明中化合物10在氘代二甲基亚砜中的核磁氢谱图；
- [0049] 图11为本发明中化合物11在氘代三氯甲烷中的核磁氢谱图；
- [0050] 图12为本发明中化合物12在氘代二甲基亚砜中的核磁氢谱图；
- [0051] 图13为本发明中化合物13在氘代二甲基亚砜中的核磁氢谱图；
- [0052] 图14为本发明中化合物14在氘代丙酮中的核磁氢谱图；
- [0053] 图15为本发明中化合物15在氘代三氯甲烷中的核磁氢谱图；
- [0054] 图16为本发明中化合物16在氘代三氯甲烷中的核磁氢谱图；
- [0055] 图17为本发明中化合物17在氘代三氯甲烷中的核磁氢谱图；
- [0056] 图18为本发明中化合物18在氘代三氯甲烷中的核磁氢谱图；
- [0057] 图19为本发明中化合物19在氘代三氯甲烷中的核磁氢谱图；
- [0058] 图20为本发明中化合物3a对SW480和HCT116细胞迁移影响的统计；其中，与模型组比较，\*\*\* $P < 0.01$ ，\*\* $P < 0.05$ ，\* $P < 0.01$ ；
- [0059] 图21为本发明中化合物3a和3对细胞葡萄糖消耗量的影响；其中，与模型组比较，\*\*\* $P < 0.01$ ；
- [0060] 图22为本发明中化合物3a和3对细胞脂质含量的影响；其中，与模型组比较，\*\* $P < 0.05$ ，\* $P < 0.01$ 。
- [0061] 图23为本发明中化合物3a对荷瘤小鼠的瘤体积变化曲线图；其中，与模型组比较，\*\*\* $P < 0.01$ ；
- [0062] 图24为本发明中不同剂量的化合物3a对荷瘤小鼠的肿瘤外观抑制效果图。

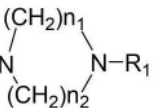
### 具体实施方式

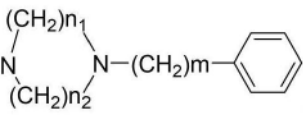
[0063] 为更好理解本发明，下面结合实施例对本发明做进一步地详细说明，但是本发明要求保护的并不局限于实施例所表示的范围。

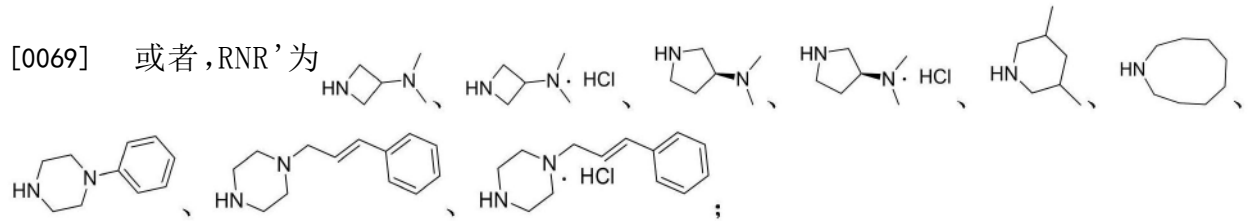
[0064] 本发明中所使用的原料，如无特殊说明，均为常规市售产品，本发明中所使用的方法，如无特殊说明，均为本领域常规方法，本发明所使用的各物质质量均为常规使用质量。

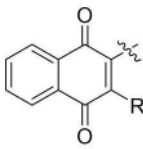
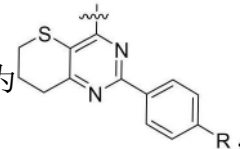
[0065] 一种苯磺酰胺类衍生物，所述衍生物的结构式如下：

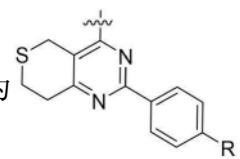


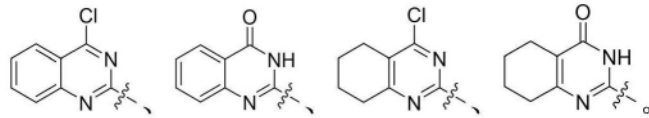
[0067] 其中，RNR'为  及其盐酸盐，其中， $n_1$  等于或不同于  $n_2$ ， $n_1 = 2 \sim 4$  中的自然数， $n_2 = 2 \sim 4$  中的自然数， $R_1$  为烷基；

[0068] 或者, RNR' 为  及其盐酸盐, 其中,  $n_1$  等于或不等于  $n_2$ ,  $n_1 = 2 \sim 4$  中的自然数,  $n_2 = 2 \sim 4$  中的自然数,  $m = 1 \sim 3$  中的自然数;

[0069] 或者, RNR' 为 

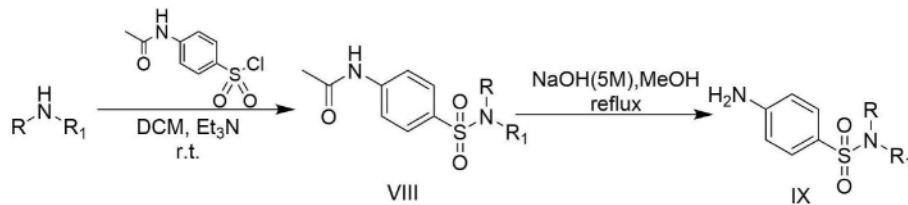
[0070] Ar 为  其中 R = H 或 卤素; 或者, Ar 为  其中 R = H、甲基、三

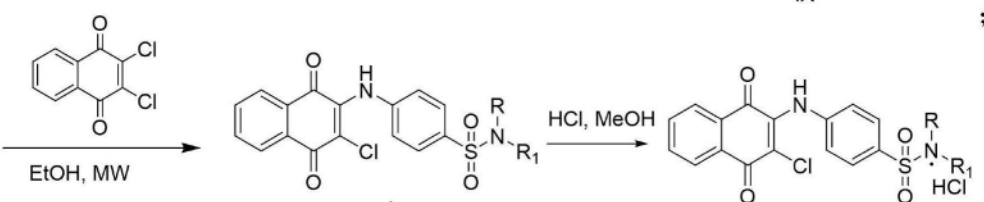
氟甲基、卤素; 或者, Ar 为  其中 R = H、甲基、三氟甲基、卤素; 或者, Ar 为

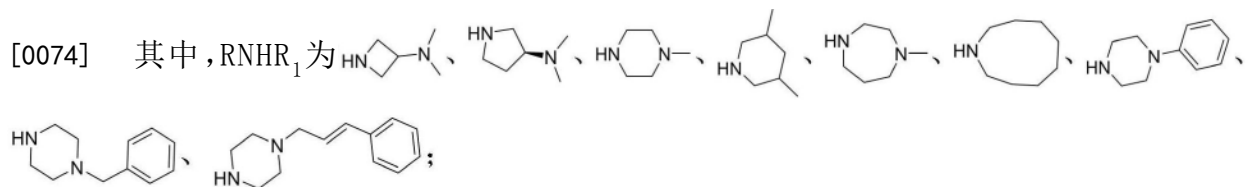


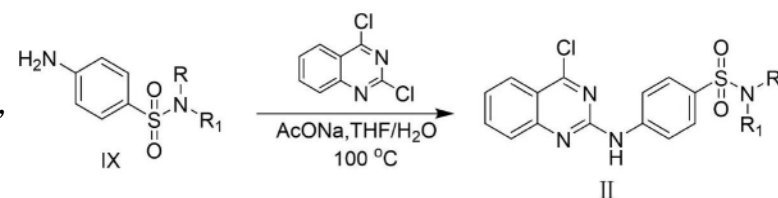
[0071] 较优地, 所述  $R_1$  为甲基、乙基、丙基或丁基。

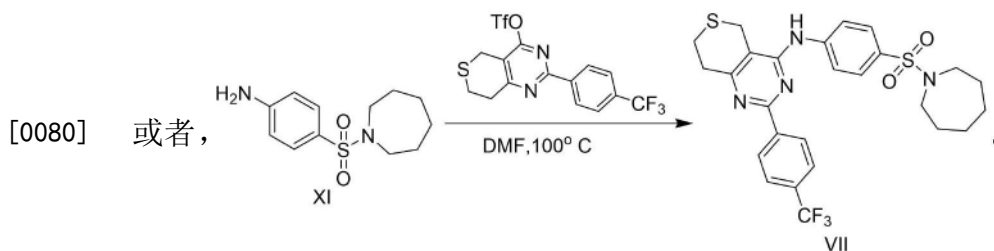
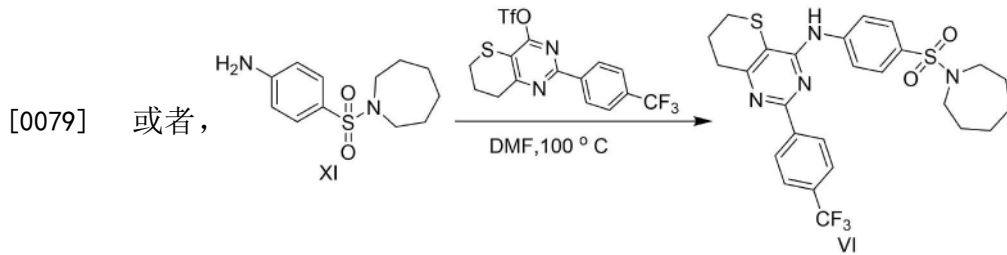
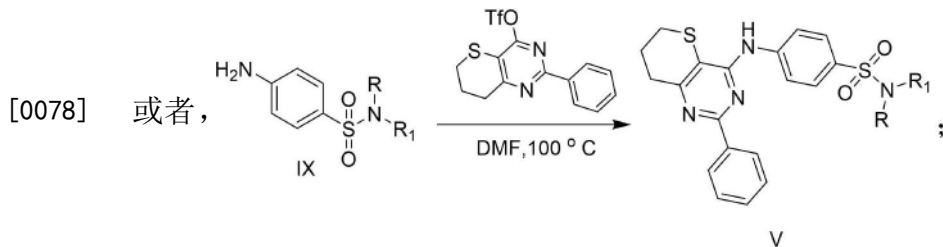
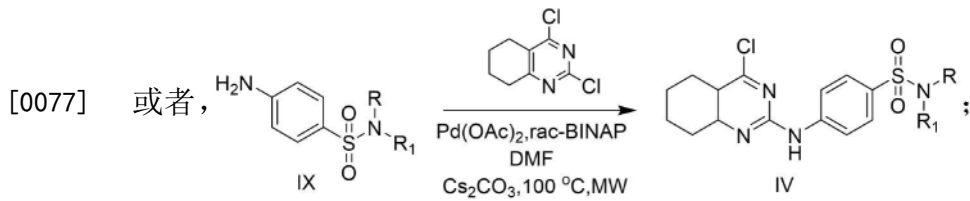
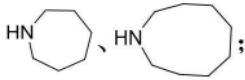
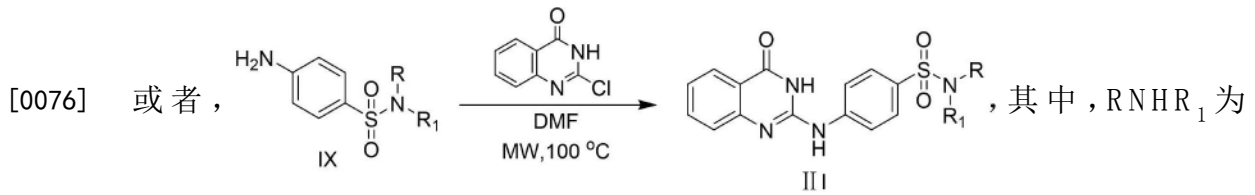
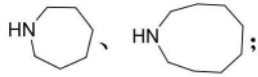
[0072] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物的制备方法, 其反应路线为:



[0073] 

[0074] 其中, RNHR<sub>1</sub> 为 

[0075] 或者,  其中, RNHR<sub>1</sub> 为



[0081] 较优地，包括如下步骤：

[0082] 脂肪胺原料RNHR<sub>1</sub>与对乙酰氨基苯磺酰氯反应得到VIII，碱性条件下脱除胺基的乙酰基保护基得到IX，IX与卤代或者三氟甲磺酸酯(TfO)取代的芳基反应得到一种苯磺酰胺类衍生物。其中一些步骤中微波反应条件可以提高产率并缩短反应时间，然后产物I溶于甲醇通入氯化氢气体，析出的固体即为产物I相应的盐酸盐。

[0083] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗人结肠癌药物方面中的应用。

[0084] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗抗肿瘤药物方面中的应用。

[0085] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗糖脂代谢紊乱药物方面中的应用。

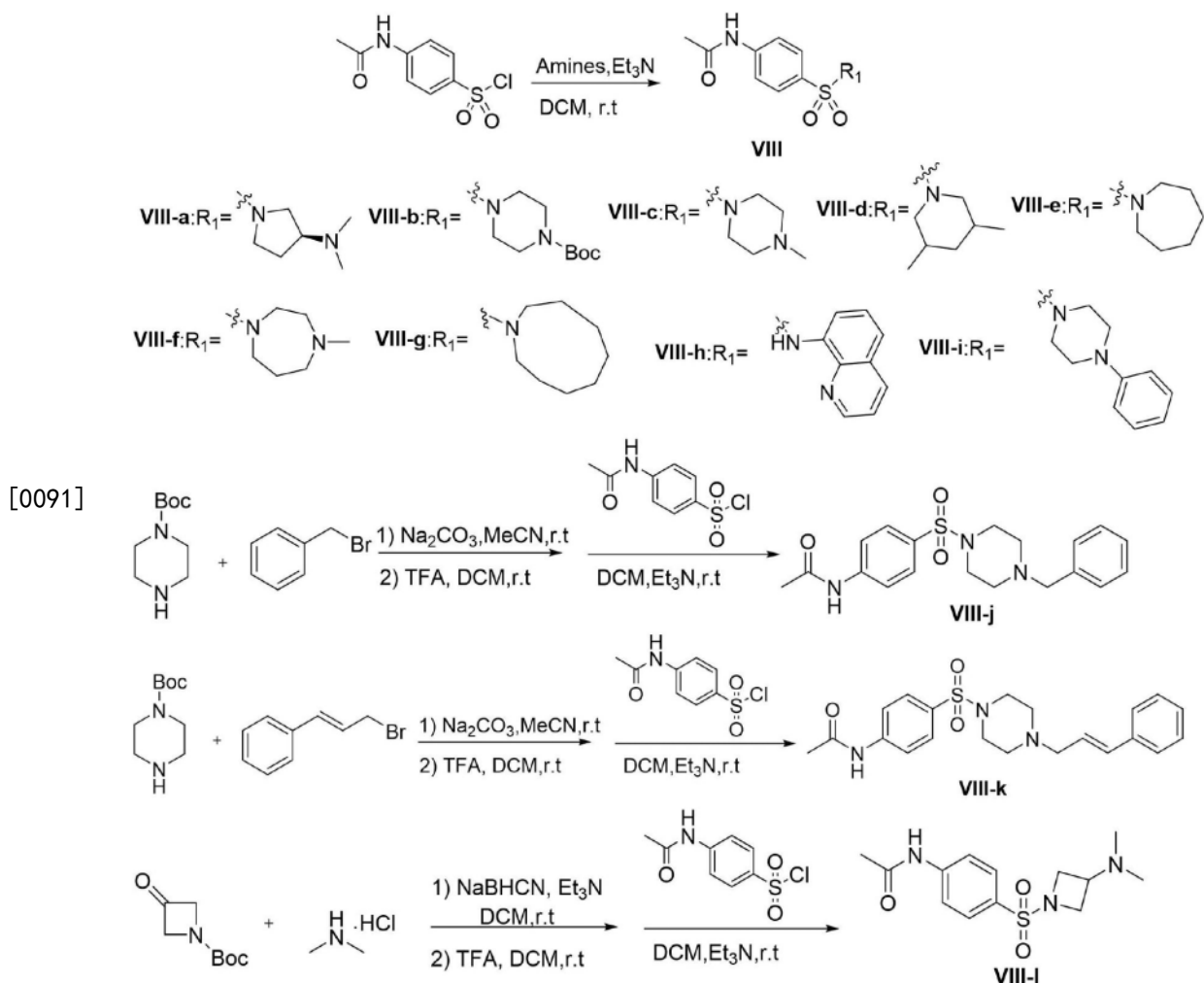
[0086] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗降血脂药物方面中的应用。

[0087] 如上所述的苯磺酰胺类衍生物在制备治疗降血糖药物方面中的应用。

[0088] 具体地,相关制备及检测如下:

[0089] 实施例1VIII侧链中间体的合成

[0090] 具体反应路线如下:



[0092] 中间体的VIII-a~VIII-i的通用合成方法:

[0093] 在冰浴条件下,对乙酰氨基苯磺酰氯(1.50mmol)溶于10mL无水二氯甲烷中,搅拌下加入不同胺基原料(1.00mmol),再加入三乙胺(2.00mmol),室温反应5~10h。薄层层析监测反应完全后,加50mL水,在用50mL二氯甲烷萃取三次,合并有机相,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤除去干燥剂,蒸干溶剂,粗品用硅胶柱分离纯化,得到中间体VIII-a~VIII-i,具体如下:

[0094] (1) (S)-N-(4-((3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)磺酰基)苯基)乙酰胺(VIII-a)的合成

[0095] 胺基原料为(S)-3-二甲氨基吡咯烷二盐酸盐,按照上述合成通法,得白色固体VIII-a,产率为91.46%。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.70 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.34-3.35 (m, 1H), 2.95 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.99-2.03 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H)。

[0096] (2) 4-(4-乙酰氨基苯基)磺酰基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(VIII-b)的合成

[0097] 胺基原料为单Boc哌嗪,按照上述合成通法,得白色固体VIII-b,产率为95.64%。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.69 (s, 4H), 7.54 (s, 1H), 3.50 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 2.95 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 2.23 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[0098] (3)N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)乙酰胺(VIII-c)的合成

[0099] 胺基原料为N-甲基哌嗪,按照上述合成通法,得白色固体VIII-c,产率为96.86%。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.71 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.68 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.35 (s, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.47 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 2.64 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[0100] (4)N-(4-((3,5-二甲基哌啶-1-基)磺酰基)苯基)乙酰胺(VIII-d)的合成

[0101] 胺基原料为3,5-二甲基哌啶,按照上述合成通法,得白色固体VIII-d,产率为92.84%。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.71 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.67 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.41 (s, 1H), 3.71 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 2.23 (s, 3H), 1.65-1.78 (m, 4H), 0.98 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 0.84 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H), 0.41-0.50 (m, 1H)。

[0102] (5)N-(4-(氮杂-1-基磺酰基)苯基)乙酰胺(VIII-e)的合成

[0103] 胺基原料为环己亚胺,按照上述合成通法,得白色固体VIII-e,产率为90.85%。

[0104] (6)N-(4-((4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)磺酰基)苯基)乙酰胺(VIII-f)的合成

[0105] 胺基原料为N-甲基高哌嗪,按照上述合成通法,得白色固体VIII-f,产率为86.31%。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.82 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.77 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 3.58 (s, 2H), 3.37-3.43 (m, 6H), 2.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12-2.15 (m, 2H)。

[0106] (7)N-(4-(偶氮-1-基磺酰基)苯基)乙酰胺(VIII-g)的合成

[0107] 胺基原料为环辛亚胺,按照上述合成通法,得白色固体VIII-g,产率为89.48%。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.73 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.65 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (s, 1H), 3.05 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 2.22 (s, 3H), 1.72 (s, 8H), 1.63 (s, 4H)。

[0108] (8)N-(4-(N-(喹啉-8-基)氨磺酰)苯基)乙酰胺(VIII-h)的合成

[0109] 胺基原料为8-氨基喹啉,按照上述合成通法,得白色固体VIII-h,产率为79.82%。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 9.21 (s, 1H), 8.76 (dd,  $J=1.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (dd,  $J=1.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.81 (dd,  $J=1.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 2.14 (s, 3H)。

[0110] (9)N-(4-((4-苄基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)乙酰胺(VIII-i)的合成

[0111] 胺基原料为N-苄基哌嗪,按照上述合成通法,得白色固体VIII-i,产率为91.36%。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 10.39 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.70 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.79 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.19 (t,  $J=4.6\text{Hz}$ , 4H), 2.98 (t,  $J=4.6\text{Hz}$ , 4H), 2.09 (s, 3H)。

[0112] (10)N-(4-((4-苄基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)乙酰胺(VIII-j)的合成

[0113] 将单Boc哌嗪(1117mg, 6mmol)溶于15mL乙腈中,再加入无水 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (795mg, 7.5mmol),边搅拌边加入苄溴(855mg, 5mmol),室温反应5h。待反应完全加50mL水,再用50mL二氯甲烷萃取三次,合并有机相,加入无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机相,过滤除去干燥剂,蒸干溶剂。采用硅胶柱层析分离纯化得中间产物。该中间体溶于5mL二氯甲烷,冰浴下滴入2mL三氟乙酸,反应5h。反应结束后减压蒸除过量三氟乙酸和溶剂。随后用5mL二氯甲烷溶解,冰浴条件下边搅拌边加入对乙酰苯磺酰氯(882mg, 3.78mmol),三乙胺(1.1mL, 7.56mmol),改为室温反应,待反应完全加水50mL,用二氯甲烷50mL萃取三次,合并有机相,加入无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有

机相,过滤除去干燥剂,蒸干溶剂,粗品用柱层析分离纯化,得化合物VIII-j,产率为76.81%,为白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.66-7.71 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.01 (s, 4H), 2.52 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.23 (s, 3H)。

[0114] (11)N-(4-((4-肉桂基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)乙酰胺(VIII-k)的合成

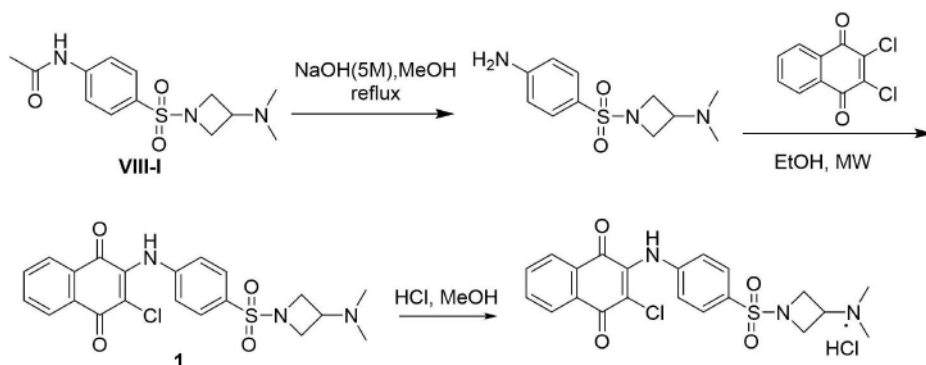
[0115] 以肉桂基溴为原料,合成方法同化合物VIII-j的合成方法,得白色固体VIII-k,产率为79.66%。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.40 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.22 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.50 (d, J=16Hz, 1H), 6.15-6.22 (m, 1H), 3.08 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.88 (s, 4H), 2.46 (s, 4H), 2.10 (s, 3H)。

[0116] (12)N-(4-((3-(二甲氨基)氮杂环丁-1-基)磺酰基)苯基)乙酰胺(VIII-l)的合成

[0117] 将1-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮(200mg, 1.17mmol)溶于5mL无水二氯甲烷中,边搅拌边加入盐酸二甲胺(143mg, 1.75mmol),三乙胺(0.4mL, 2.95mmol),室温搅拌3-5h后再加入氰基硼氢化钠(1.75mmol),室温反应9.5h。反应完全后,将反应液倒入50mL水中,用50mL二氯甲烷:甲醇=10:1(体积比)萃取三次,合并有机相后加入无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤除去干燥剂,蒸干溶剂。随后用5mL无水二氯甲烷溶解,滴入1mL三氟乙酸,搅拌3h。反应结束后减压蒸除过量三氟乙酸和溶剂。随后用5mL二氯甲烷溶解,冰浴搅拌下加入对乙酰苯磺酰氯(409mg, 1.75mmol),三乙胺(0.5mL, 3.51mmol),改为室温反应,待反应完全后加50mL水,用50mL二氯甲烷萃取三次,合并有机相后加入无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤除去干燥剂,蒸干溶剂,粗品用硅胶柱层析分离纯化,得化合物VIII-l,产率为64.26%,为白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.78 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 3.81 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.55 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.03 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)。

[0118] 实施例2化合物1的合成

[0119] 具体合成路线如下:



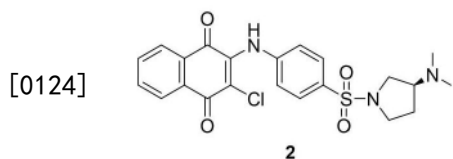
[0120]

[0121] 将上述侧链中间体VIII-l(1.00mmol)溶于10mL甲醇,加2mL氢氧化钠水溶液(5M),加热回流,待反应完全后,用50mL二氯甲烷萃取三次,合并有机相后加入无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤除去干燥剂,蒸干溶剂,得粗品。取上述粗品(51mg, 0.20mmol)溶于2mL乙醇,加入2,3-二氯-1,4-萘醌(136mg, 0.60mmol),用微波反应器,70℃微波反应4h,蒸干溶剂,采用柱层析分离纯化,得到产物1。收率:89%。化合物1结构参数如下:<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, MeOD) δ8.15 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.01-4.06 (m, 5H), 2.82 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ179.7, 177.7, 144.5, 142.2, 134.5, 133.4, 132.0, 130.6, 128.6, 126.6, 126.4, 122.2, 119.6, 54.2, 52.0, 39.8. HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for

$C_{21}H_{21}ClN_3O_4S[M+H]^+$ : 446.0941, found 446.0941.

[0122] 把化合物1溶于甲醇,通入氯化氢气体,体系中析出的固体即得相应的盐酸盐1a。

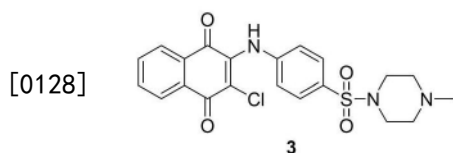
[0123] 实施例3化合物2的合成



[0125] 化合物2的合成方法与上述化合物1的合成方法相同,侧链选取VIII-a (1.00mmol), 收率:88%; 化合物2结构参数如下: $^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.21-8.23 (m, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.14 (d,  $J=8.8$ Hz, 2H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 2.98 (t,  $J=9.2$ Hz, 1H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H);  $^{13}C$ -NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  180.2, 177.4, 141.4, 140.7, 135.3, 133.5, 132.3, 132.3, 129.8, 127.4, 127.2, 127.2, 123.0, 118.1, 65.1, 51.8, 47.0, 29.9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd. for  $C_{22}H_{23}ClN_3O_4S[M+H]^+$ : 446.1098, found 446.1097.

[0126] 把化合物2溶于甲醇,通入氯化氢气体,体系中析出的固体即得相应的盐酸盐2a。

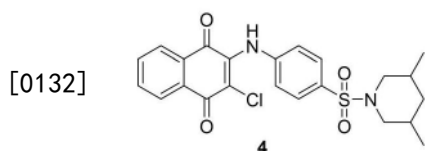
[0127] 实施例4化合物3的合成



[0129] 化合物3的合成方法与上述化合物1的合成方法相同,侧链选取VIII-c, 收率:84%; 化合物3结构参数如下: $^1H$ -NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.62 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J=1.2, 1.2$ Hz, 2H), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.64 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d,  $J=8.8$ Hz, 2H), 2.89 (s, 4H), 2.37 (s, 4H), 2.16 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  180.4, 177.5, 144.3, 143.1, 135.2, 134.1, 132.2, 131.0, 129.1, 128.2, 127.1, 126.7, 122.7, 119.6, 53.9, 46.2, 45.7.

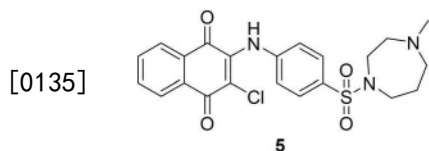
[0130] 把化合物3溶于甲醇,通入氯化氢气体,体系中析出的固体即得相应的盐酸盐3a。

[0131] 实施例5化合物4的合成



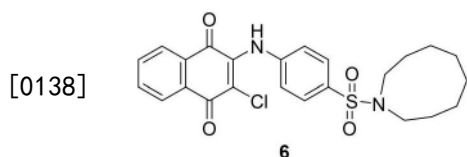
[0133] 化合物4的合成方法与上述化合物1的合成方法相同,侧链选取VIII-d, 收率:85%; 化合物4结构参数如下: $^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.16 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.82 (t, 7.6Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.14 (d,  $J=8.8$ Hz, 2H), 3.75 (d,  $J=7.6$ Hz, 2H), 1.75 (m, 4H), 0.99 (d,  $J=5.8$ Hz, 1H), 0.86 (d,  $J=6.0$ Hz, 6H), 0.86-0.99 (m, 1H);  $^{13}C$ -NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  180.2, 177.4, 141.3, 140.8, 135.3, 132.4, 132.3, 129.8, 128.1, 127.4, 127.2, 123.0, 118.1, 52.9, 41.4, 30.9, 19.0. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd. for  $C_{23}H_{24}ClN_2O_4S[M+H]^+$ : 459.1145, found 459.1142.

[0134] 实施例6化合物5的合成



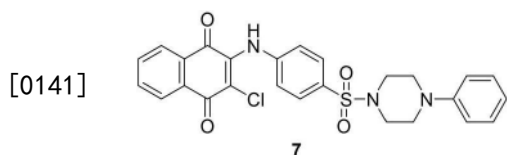
[0136] 化合物5的合成方法与上述化合物1的合成方法相同,侧链选取VIII-f,收率:95%;化合物4结构参数如下:<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,MeOD) δ8.12-8.16(m,2H),7.85-7.87(m,1H),7.81-7.83(m,1H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),7.24(d,J=8.8Hz,1H),3.61(s,2H),3.41-3.45(m,6H),2.94(s,3H),2.16(s,2H);<sup>13</sup>C-NMR(100MHz,MeOD) δ181.1,179.0,145.0,143.7,135.9,134.6,133.7,133.4,131.9,128.6,127.9,127.7,124.0,120.0,59.1,56.3,48.3,47.6,45.0,44.6,25.9.HRMS(ESI-TOF)m/z calcd.for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S[M+H]<sup>+</sup>:440.1098,found 440.1098.

[0137] 实施例7化合物6的合成



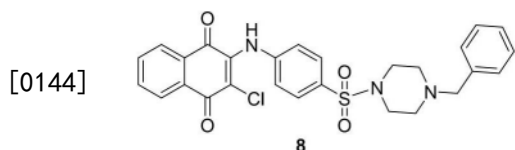
[0139] 化合物6的合成方法与上述化合物1的合成方法相同,侧链选取VIII-g,收率:56%;化合物6结构参数如下:<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.22(d,J=8.0Hz,1H),8.15(d,J=7.6Hz,1H),7.82(t,J=8.4Hz,2H),7.73(d,J=7.6Hz,1H),7.68(s,1H),7.12(d,J=8.4Hz,2H),3.30(t,J=5.4Hz,4H),1.73-1.76(m,8H),1.62(s,4H);<sup>13</sup>C-NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ180.3,177.4,141.0,140.8,135.3,134.1,133.5,132.3,129.8,127.8,127.4,127.2,123.0,117.9,50.2,27.2,25.9,25.0.HRMS(ESI-TOF)m/z calcd.for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S[M+H]<sup>+</sup>:473.1302,found473.1298.

[0140] 实施例8化合物7的合成。



[0142] 化合物7的合成方法与上述化合物1的合成方法相同,侧链选取VIII-i,收率:56%;化合物7结构参数如下:<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,Acetone-d<sub>6</sub>) δ8.80(s,1H),8.13(t,J=7.6Hz,2H),7.89-7.93(m,1H),7.84-7.87(m,1H),7.79(d,J=8.8Hz,2H),7.41(d,J=8.8Hz,2H),7.20-7.24(m,2H),6.95(d,J=8.0Hz,2H),6.81-6.84(m,1H),3.28(t,J=4.8Hz,4H),3.15(t,J=5.0Hz,4H);<sup>13</sup>C-NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ180.3,177.4,150.7,141.8,140.7,135.3,133.6,132.3,131.1,129.9,129.3,128.5,127.5,127.3,122.8,121.0,118.6,117.0,48.2,46.2.HRMS(ESI-TOF)m/z calcd.for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S[M+H]<sup>+</sup>:508.1098,found 508.1092.

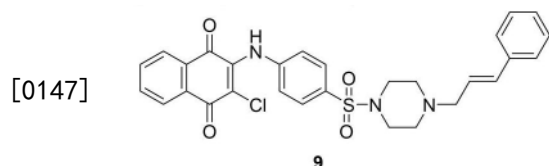
[0143] 实施例9化合物8的合成





[0145] 化合物8的合成方法与上述化合物1的合成方法相同,侧链选取VIII-j,收率:53%;化合物8结构参数如下:<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.23 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.28-7.29 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.52-2.55 (m, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ141.5, 140.7, 137.4, 135.3, 133.5, 132.3, 131.4, 129.8, 129.1, 128.4, 127.4, 127.4, 127.2, 122.8, 118.4, 62.6, 52.1, 46.1. HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 522.1254, found 522.1250.

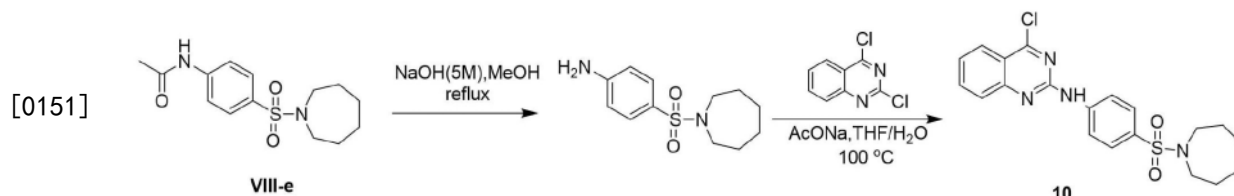
[0146] 实施例10化合物9的合成



[0148] 化合物9的合成方法与上述化合物1的合成方法相同,侧链选取VIII-k,收率:66%;化合物9结构参数如下:<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.81 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.2Hz, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.52 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.15-6.19 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.61 (m, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ180.2, 177.4, 141.6, 140.6, 136.5, 135.3, 133.5, 132.3, 131.1, 129.8, 128.6, 128.4, 127.8, 127.4, 127.2, 126.4, 122.7, 118.5, 60.6, 52.1, 46.0. HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 548.1411, found 548.1408.

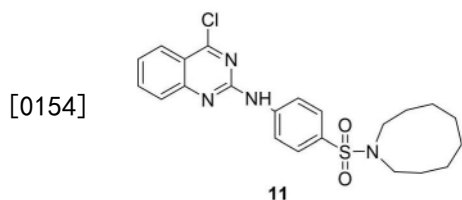
[0149] 实施例11化合物10的合成

[0150] 具体制备方法如下:



[0152] 选取侧链VIII-e (1.00mmol) 溶于10mL甲醇,加2mL氢氧化钠水溶液 (5M), 加热回流,待反应完全后,用50mL二氯甲烷萃取三次,合并有机相后加入无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤除去干燥剂,蒸干溶剂,得粗品。该粗品 (0.20mmol) 溶于2mL THF/H<sub>2</sub>O (体积比为3:1), 在冰浴条件下,加入2,4-二氯喹唑啉 (0.30mmol), 乙酸钠 (0.60mmol), 100°C 密封管反应,待反应完全后冷却至室温,加水20mL,用50mL二氯甲烷萃取三次,合并有机相,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤后旋干溶剂,采用柱层析分离纯化,得到终产物10。收率:78%;产物10结构参数:<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.43 (s, 1H), 8.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.94 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.71 (t, J=7.4Hz, 1H), 3.24 (t, J=5.8Hz, 4H), 1.65 (s, 4H), 1.52 (s, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ159.6, 156.2, 151.5, 142.6, 134.9, 134.4, 128.0, 127.5, 127.4, 124.1, 122.5, 114.3, 48.2, 29.0, 26.8. HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 417.1152, found 417.1151.

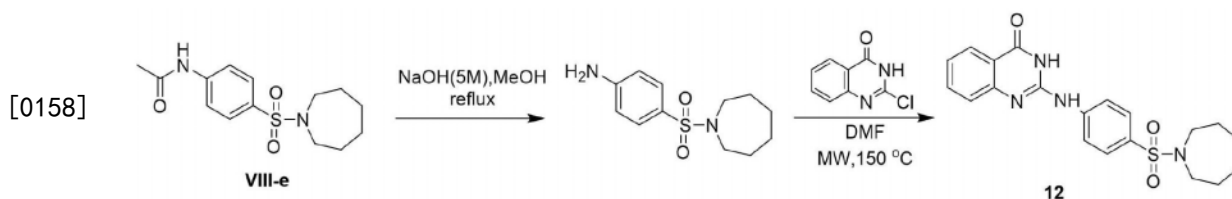
[0153] 实施例12化合物11的合成



[0155] 实施例11的合成方法同上述化合物10的合成,选取的侧链VIII-g (1.00mmol)。收率:45%;化合物11结构参数: $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.88-7.89 (m, 2H), 7.85 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 3.10-3.13 (m, 4H), 1.75 (s, 8H), 1.67 (s, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 158.3, 156.7, 151.6, 141.3, 134.3, 133.5, 128.6, 128.5, 127.3, 121.2, 120.7, 113.5, 50.3, 27.3, 26.0, 25.1. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ : 445.1465, found 445.1463.

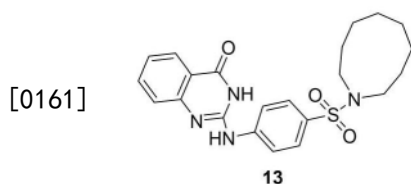
[0156] 实施例13化合物12的合成

[0157] 合成路线如下:



[0159] 选取侧链VIII-e (1.00mmol) 溶于10mL甲醇,加入2mL氢氧化钠溶液 (5M), 加热回流,待反应完全后,用50mL二氯甲烷萃取三次,合并有机相后加入无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤除去干燥剂,蒸干溶剂,得粗品。取上述粗品 (0.50mmol) 溶于2mLDMF,加入2-氯喹唑啉-4(3H)-酮 (1.0mmol),用微波反应器,150 $^\circ\text{C}$ 微波反应3h,冷却至室温,倒入10mL冰水中,收集析出固体,采用柱层析分离纯化,得产物12。收率:90%;产物12结构参数: $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 10.95 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.19-3.35 (m, 4H), 1.63 (s, 4H), 1.49-1.51 (m, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 162.0, 149.9, 147.3, 143.3, 135.1, 132.2, 128.4, 126.4, 126.0, 124.2, 119.2, 48.2, 29.0, 26.8. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ : 399.1491, found 399.1486.

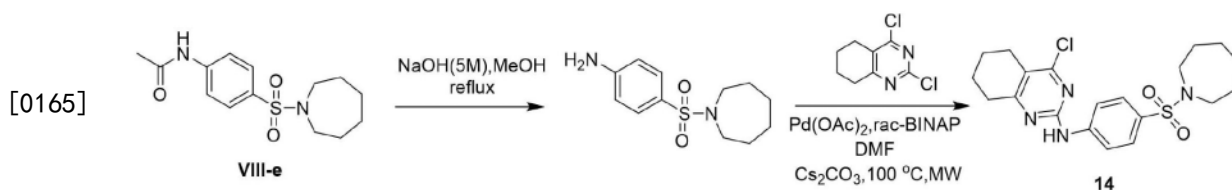
[0160] 实施例14化合物13的合成



[0162] 实施例14的合成方法同上述化合物12的合成,选取侧链VIII-g (1.00mmol)。收率:50%;化合物13结构参数: $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 10.95 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.98 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.70 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.02 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 1.66 (s, 4H), 1.59 (s, 8H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 179.8, 162.0, 149.9, 147.3, 143.4, 135.1, 130.8, 128.7, 126.4, 126.0, 124.2, 119.2, 5.0, 27.2, 26.0, 25.0. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ : 427.1804, found 427.1802.

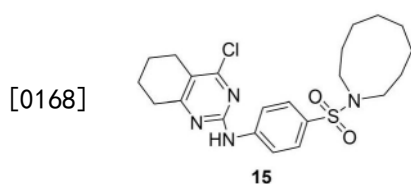
[0163] 实施例15化合物14的合成

[0164] 具体合成路线如下:



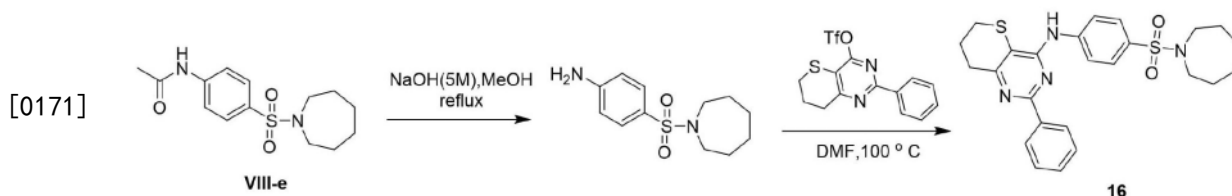
[0166] 选取侧链VIII-e (1.00mmol) 溶于10mL甲醇,加2mL氢氧化钠水溶液 (5M), 加热回流,待反应完全后,用50mL二氯甲烷萃取三次,合并有机相后加入无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤除去干燥剂,蒸干溶剂,得粗品。取上述粗品 (0.5mmol) 溶于2mL DMF,加入2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹啉 (1.0mmol), 醋酸铯 (0.1mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (0.1mmol) 以及碳酸铯 (1.0mmol), 用微波反应器,100 °C微波反应3h,冷却至室温,倒入10mL冰水中,收集析出固体,采用柱层析分离纯化,得到产物14。收率:45%;结构参数:<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.28 (t, J=5.8Hz, 4H), 2.70 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.65 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.84-1.90 (m, 4H), 1.70 (d, J=3.6Hz, 4H), 1.57-1.60 (m, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 167.3, 160.6, 157.1, 143.9, 134.8, 128.6, 121.6, 114.1, 48.9, 32.7, 27.6, 22.6, 22.5, 18.9.

[0167] 实施例16化合物15的合成



[0169] 实施例16的合成方法同上述化合物14的合成,选取侧链VIII-g (1.00mmol)。收率:45%;化合物15结构参数:<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (s, 4H), 6.63 (s, 1H), 3.09 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.80 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.52 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.93-1.96 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 1.74 (s, 8H), 1.65 (s, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8, 158.9, 157.0, 141.9, 132.7, 128.6, 120.1, 112.0, 50.2, 27.3, 26.0, 25.0, 22.2, 21.9, 21.7. HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 449.1778, found 449.1778.

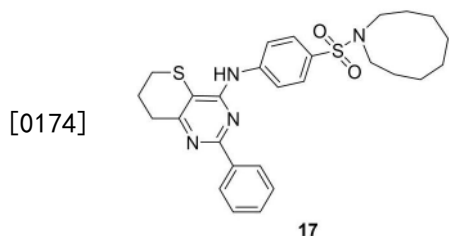
[0170] 实施例17化合物16的合成



[0172] 选取侧链VIII-e (1.00mmol) 溶于10mL甲醇,加2mL氢氧化钠水溶液 (5M), 加热回流,待反应完全后,用50mL二氯甲烷萃取三次,合并有机相后加入无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤除去干燥剂,蒸干溶剂,得粗品。取上述粗品 (0.5mmol) 溶于2mL DMF,加入2-苯基-7,8-二氢-6H-硫代吡喃[3,2-d]嘧啶-4-基三氟甲烷磺酸盐 (1.0mmol), 100 °C反应3h,冷却至室温,倒入10mL冰水中,收集析出固体,采用柱层析分离纯化,得到终产物16。收率:40%;产物16结构参数:<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.81 (d, J=

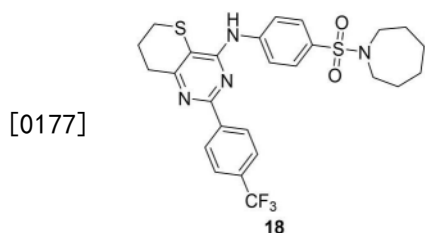
9.6Hz, 2H), 7.46 (d, J=5.6Hz, 3H), 6.81 (s, 1H), 3.30 (t, J=5.8Hz, 4H), 3.16 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.00 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.30 (t, J=5.8Hz, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.59 (s, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 160.1, 156.8, 155.1, 142.9, 137.8, 133.1, 130.2, 128.5, 128.2, 127.8, 199.6, 110.1, 48.3, 32.2, 29.2, 27.8, 27.0, 23.2. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 481.1732, found 481.1732.

[0173] 实施例18化合物17的合成



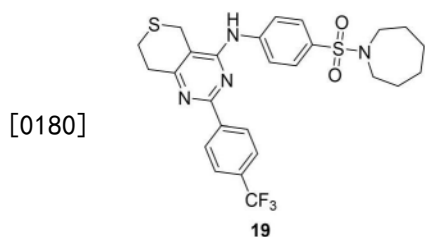
[0175] 实施例18的合成方法同上述化合物16的合成, 选取侧链VIII-g (1.00mmol)。收率: 40%; 化合物17结构参数:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.34-8.36 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.47 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.18 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.11 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.01 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.32 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.75 (s, 8H), 1.66 (s, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 160.1, 158.8, 155.1, 143.0, 137.8, 131.6, 130.2, 128.5, 127.8, 119.5, 110.1, 50.2, 32.2, 27.8, 27.3, 26.0, 25.0, 23.2. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 509.2045, found 509.2045.

[0176] 实施例19化合物18的合成



[0178] 实施例19的合成方法同上述化合物16的合成, 选取侧链VIII-e (1.00mmol), 与2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-6H-硫代吡喃[3,2-d]嘧啶-4-基三氟甲烷磺酸盐反应, 得到化合物18。收率: 44%; 化合物18结构参数:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.45 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.81-7.88 (m, 4H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.31 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.31 (t, J=5.8Hz, 4H), 3.20 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.02 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.59-1.62 (m, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 160.0, 157.2, 155.1, 142.6, 141.1, 133.5, 131.8, 131.5, 128.2, 128.0, 125.6, 125.4, 125.4, 122.9, 119.8, 111.2, 48.3, 32.2, 29.2, 27.8, 26.9, 23.0. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 549.1606, found 549.1606.

[0179] 实施例20化合物19的合成



[0181] 实施例20的合成方法同上述化合物16的合成,选取侧链VIII-e (1.00mmol),与2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃[4,3-d]嘧啶-4-基三氟甲烷磺酸盐反应,得到化合物19。收率:47%;化合物19结构参数: $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.80-7.85 (m, 4H), 7.72 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.63 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.32 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 4H), 3.25 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H), 3.01 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 1.75 (s, 4H), 1.60-1.62 (m, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 163.8, 159.7, 157.0, 142.4, 133.9, 132.2, 128.3, 128.2, 125.5, 125.4, 120.3, 110.4, 48.3, 34.2, 29.2, 26.9, 25.0, 23.5. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 549.1606, found 549.1606.

[0182] 实施例21化合物1-19及其盐酸盐的抑制肿瘤细胞增殖实验

[0183] 肿瘤细胞 (SW480, HCT116, HepG2) 培养使用的培养液为1%的青霉素-链霉素溶液, 10%的胎牛血清的IMDM细胞培养液, 培养条件为37℃、含5%  $\text{CO}_2$  的恒温培养箱。取处于对数生长期的肿瘤细胞, 调整细胞浓度为  $5 \times 10^4$  细胞/mL 接种于96孔板上, 每孔100 $\mu\text{L}$ , 同时设置空白孔和对照孔。培养24h后, 分别加入终浓度为0.001, 0.01, 0.1, 1, 10 $\mu\text{M}$  的化合物, 每孔0.5 $\mu\text{L}$ , 每个药物浓度设置3个复孔。空白孔为单纯培养基孔不含有细胞、DMSO以及化合物。对照孔为仅加入含相同浓度DMSO的完全培养基作用于细胞。置于37℃, 5%  $\text{CO}_2$  恒温培养箱中, 分别于6h, 12h, 24h, 48h后, 每孔加入5mg/mL的MTT溶液20 $\mu\text{L}$  (用PBS配制, 0.22 $\mu\text{m}$ 滤膜过滤除菌), 置于37℃, 5%  $\text{CO}_2$  恒温培养箱中继续孵育4h, 终止培养, 小心移除孔内培养上清液, 每孔加入100 $\mu\text{L}$  DMSO, 反复吹打混匀, 37℃放置10min后, 使紫色结晶物充分溶解, 用酶标仪 (490nm, 630nm) 测定各孔的吸光度 (OD) 值, 按以下公式计算细胞抑制率。

[0184] 细胞存活率 (%) = (实验组OD - 空白组OD) / (对照组OD - 空白组OD)  $\times$  100%

[0185] 根据MTT结果求直线回归方程, 并计算每个化合物的 $\text{IC}_{50}$ 值 (半数有效抑制浓度)。

[0186] 化合物1-19以其盐酸盐的体外抗肿瘤活性结果如表1所示。

[0187] 表1. 化合物1-19以其盐酸盐的体外抗肿瘤活性

化合物编号	IC <sub>50</sub> (μM)		
	HCT116	SW480	HepG2
<b>1</b>	0.43 ± 0.05	0.43 ± 0.02	1.24 ± 0.09
<b>1a</b>	0.50 ± 0.05	0.62 ± 0.02	2.24 ± 0.09
<b>2</b>	0.83 ± 0.01	0.48 ± 0.04	0.44 ± 0.09
<b>2a</b>	0.75 ± 0.03	0.50 ± 0.04	0.46 ± 0.04
<b>3</b>	0.62 ± 0.02	0.42 ± 0.02	2.04 ± 0.16
<b>3a</b>	0.48 ± 0.04	0.57 ± 0.06	2.16 ± 0.16
<b>4</b>	0.45 ± 0.11	0.55 ± 0.03	1.64 ± 0.13
<b>5</b>	0.30 ± 0.02	0.36 ± 0.01	1.80 ± 0.03
<b>6</b>	0.43 ± 0.03	0.68 ± 0.04	2.22 ± 0.35
<b>7</b>	0.48 ± 0.07	1.62 ± 0.64	3.45 ± 0.46
<b>8</b>	0.29 ± 0.05	0.37 ± 0.02	2.91 ± 0.44
<b>9</b>	0.32 ± 0.03	0.54 ± 0.05	2.58 ± 0.18
<b>10</b>	4.63 ± 0.45	5.11 ± 0.95	7.94 ± 5.12
<b>11</b>	2.59 ± 0.48	6.07 ± 1.03	0.60 ± 0.22
<b>12</b>	1.74 ± 0.17	3.05 ± 0.12	0.75 ± 0.12
<b>13</b>	2.46 ± 1.85	6.01 ± 1.03	0.61 ± 0.19
<b>14</b>	4.39 ± 0.34	6.42 ± 1.69	4.81 ± 2.50
<b>15</b>	20.29 ± 4.89	5.84 ± 1.49	8.41 ± 1.50
<b>16</b>	20.29 ± 4.89	45.24 ± 6.42	28.33 ± 4.32
<b>17</b>	30.12 ± 2.34	50.89 ± 4.46	48.67 ± 5.87
<b>18</b>	25.30 ± 2.13	55.61 ± 1.40	57.15 ± 4.58
<b>19</b>	24.44 ± 1.95	14.66 ± 0.45	21.34 ± 2.35
喜树碱 <sup>a</sup>	0.03 ± 0.01	0.47 ± 0.06	0.04 ± 0.01

[0188]

[0189] 注：<sup>a</sup>喜树碱为阳性对照。

[0190] 表1结果表明,化合物1-19对人结肠癌细胞都具有一定的抑制活性。在细胞抑制活性测试过程中发现,盐酸盐1a、2a和3a的溶解度比相应的未成盐的前体化合物优良,并且抑制活性变化不大。

[0191] 实施例22化合物3a的抑制肿瘤细胞增殖实验

[0192] 选取代表性化合物3a进行了进一步抗肿瘤活性评价。为观察化合物3a是否可以有效的抑制癌细胞的迁移,利用体外划痕试验进行评价。如图20所示,化合物3a具有抑制癌细胞迁移的能力。12h时,2μM的化合物3a对HCT-116和SW480细胞均展现了初步的抑制活性。在给药24h后,对照组HCT-116和SW480细胞分别迁移约40%和30%,2μM的化合物3a有效抑制细胞的迁移。48h时,不给予药物进行干预化合物迁移距离达到50%以上,0.5μM的化合物3a可以有效抑制HCT-116和SW480细胞,2μM抑制效果最为显著,且呈现浓度依赖性。

[0193] 实施例23化合物的细胞葡萄糖消耗促进活性的评价

[0194] 用葡萄糖消耗实验来评价不同浓度的化合物的促进葡萄糖消耗的量,从而反应细胞水平降血糖活性。以二甲双胍为阳性对照,具体方法如下:取对数生长期的HepG2细胞常规消化,用DMEM低糖培养基培养,接种细胞密度为 $5 \times 10^4$ 个/mL于96孔培养板中,每孔100μL,置于培养箱中培养过夜,细胞贴壁后弃上清液,用1×PBS洗1次,用无血清的DMEM高糖培养基饥饿24h,用1×PBS洗1次,换用DMEM高糖培养基培养并设立药物对照组(培养基+待测物+细胞),阴性对照组(培养基+DMSO+细胞)和空白对照组(单纯培养基+待测物)+阳性对照

组(培养基+二甲双胍+细胞)。每一浓度均设置3个复孔,每孔加入0.5μL含有不同浓度受试物的稀释液,将细胞置于二氧化碳培养箱中继续培养。24h后用葡萄糖测定试剂盒检测相对葡萄糖消耗量。

[0195] 首先选用代表性化合物3和3a,评价了化合物处理24h对细胞毒性,在1μM浓度时,细胞存活率约80%,因此选择1μM和0.2μM浓度测试其对细胞消耗葡萄糖的量,如图21所示,化合物3a在1μM和0.2μM均能显著促进葡萄糖消耗,化合物3在1μM能显著促进葡萄糖消耗,并且与阳性对照二甲双胍在500μM浓度下的活性相当,说明两个化合物具有良好的促进葡萄糖消耗的活性。

[0196] 进一步选用1μM浓度,对化合物1-19及其盐酸盐进行了促进葡萄糖消耗的活性的评价,如表2所示。

[0197] 表2. 化合物1-19以其盐酸盐的葡萄糖消耗促进活性

化合物编号	葡萄糖消耗量 (mM)	化合物编号	葡萄糖消耗量 (mM)	化合物编号	葡萄糖消耗量 (mM)
<b>1</b>	15.1 ± 0.5	<b>6</b>	15.4 ± 0.9	<b>14</b>	14.7 ± 0.3
<b>1a</b>	15.5 ± 0.6	<b>7</b>	14.9 ± 0.7	<b>15</b>	14.2 ± 0.1
<b>2</b>	15.9 ± 0.8	<b>8</b>	15.0 ± 0.5	<b>16</b>	14.2 ± 0.3
<b>2a</b>	16.1 ± 0.3	<b>9</b>	15.3 ± 0.6	<b>17</b>	14.8 ± 1.4
<b>3</b>	15.7 ± 0.8	<b>10</b>	16.6 ± 0.4	<b>18</b>	14.3 ± 0.1
<b>3a</b>	16.6 ± 0.9	<b>11</b>	15.9 ± 0.8	<b>19</b>	14.0 ± 1.5
<b>4</b>	14.5 ± 0.1	<b>12</b>	15.7 ± 0.7	二甲双胍 <sup>a</sup>	15.7 ± 0.8
<b>5</b>	15.3 ± 0.2	<b>13</b>	15.4 ± 1.5	空白组 (DMSO)	12.1 ± 0.6

[0199] 注:二甲双胍为阳性对照,测试浓度为500μM。

[0200] 如表2所示,所有测试化合物在1μM浓度下,对细胞葡萄糖消耗均具有一定程度的促进活性,说明该类化合物具有降血糖的潜力。另外,肿瘤细胞增殖需要大量能量,影响葡萄糖的消耗,也许与抑制肿瘤增殖有一定关联。

[0201] 实施例24化合物的细胞水平降血脂活性的研究

[0202] 用油红O染色实验评价不同浓度的代表性化合物的细胞水平降低脂肪含量的活性。以洛伐他汀为阳性对照,具体方法如下:取对数生长期的HepG2细胞,用DMEM低糖培养基以细胞密度为 $1 \times 10^5$ 个/mL接种于6孔板中,每孔2mL,置于37℃培养箱中培养过夜,细胞贴壁后弃上清液,用 $1 \times$  PBS洗1次,用无血清的DMEM高糖培养基饥饿24h,用 $1 \times$  PBS洗1次,用配制好的含诱导剂(0.5%油酸钠和0.25%棕榈酸钠)的DMEM低糖完全培养基(含1% BSA)诱导24h,建立HepG2细胞脂肪蓄积模型,并设立药物对照组(诱导剂+待测物+细胞),阴性对照组(诱导剂+DMSO+细胞)和空白对照组(仅含1% BSA的DMEM低糖培养基溶液),阳性对照组(诱导剂+洛伐他汀+细胞)。每一浓度均设置3个复孔,每孔加入10μL含有不同浓度受试物的稀释液,将细胞置于二氧化碳培养箱中继续培养24h后用 $1 \times$  PBS清洗3次,用4%多聚甲醛每孔2mL固定细胞30min,用 $1 \times$  PBS清洗3次,60%异丙醇每孔2mL作用细胞5min增加细胞的通透性,在黑暗室温条件下用油红O每孔2mL染色1h,蒸馏水清洗细胞4次后每孔加入1mL异丙醇结合10min,震荡洗出,用酶标仪在492nm处测定吸光度。

[0203] 由于化合物在1μM和0.2μM浓度下24h时对细胞存活率影响不大,降脂活性仍然选择上述两个浓度进行测试。如图22所示,化合物3a和3在1μM浓度下,能够显著降低细胞内脂质的含量。

[0204] 进一步选用1 $\mu$ M浓度,对化合物1-19及其盐酸盐进行了细胞水平降脂活性的评价,如表3所示。

[0205] 表3. 化合物1-19以其盐酸盐的葡萄糖消耗促进活性

化合物编号	脂肪含量 (%)	化合物编号	脂肪含量 (%)	化合物编号	脂肪含量 (%)
<b>1</b>	85.4 $\pm$ 4.5	<b>6</b>	81.4 $\pm$ 6.3	<b>14</b>	86.8 $\pm$ 4.7
<b>1a</b>	82.3 $\pm$ 1.6	<b>7</b>	84.9 $\pm$ 5.7	<b>15</b>	87.1 $\pm$ 5.2
<b>2</b>	85.9 $\pm$ 3.8	<b>8</b>	85.1 $\pm$ 6.5	<b>16</b>	88.1 $\pm$ 8.1
<b>2a</b>	86.6 $\pm$ 6.5	<b>9</b>	85.3 $\pm$ 7.6	<b>17</b>	89.3 $\pm$ 4.6
<b>3</b>	89.8 $\pm$ 9.7	<b>10</b>	83.4 $\pm$ 5.9	<b>18</b>	91.4 $\pm$ 8.3
<b>3a</b>	87.1 $\pm$ 5.2	<b>11</b>	84.3 $\pm$ 8.6	<b>19</b>	94.6 $\pm$ 4.7
<b>4</b>	78.5 $\pm$ 8.9	<b>12</b>	82.9 $\pm$ 7.8	洛伐他汀 <sup>a</sup>	84.4 $\pm$ 4.9
<b>5</b>	79.3 $\pm$ 4.2	<b>13</b>	81.6 $\pm$ 6.4	模型组 (DMSO)	100

[0207] 注:洛伐他汀为阳性对照,测试浓度为10 $\mu$ M。

[0208] 如表3所示,所有测试化合物在1 $\mu$ M浓度下,对细胞诱导剂诱导后细胞内脂质升高具有一定的降低作用,说明该类化合物也具有一定降血脂的活性。

[0209] 实施例25化合物3a体内抗肿瘤活性的研究

[0210] (1) Balb/C裸鼠结肠癌模型的建立

[0211] 选取对数生长期且状态良好(活细胞数>95%)的HCT116细胞,在1000rpm下离心5min获得细胞沉淀,使用预冷磷酸盐缓冲液清洗2次后计数。按照所测的细胞密度使用预冷的生理盐水对细胞数量进行调整,将细胞浓度调整为5 $\times$ 10<sup>6</sup>个/mL的悬液,放入管中置于冰上备用。

[0212] 将适应性饲养一周后的Balb/C裸鼠(周龄为5周),固定后,使用75%医用棉球对小鼠右侧腋下进行消毒。使用1mL注射器吸取上述HCT116细胞悬液,排出多余气泡后打入小鼠右腋下皮下处,每只裸鼠注射0.2mL。拔出针头,使用无菌棉签轻轻按压针孔处,防止细胞液随针头流出。

[0213] 接种HCT116细胞后,对小鼠状态进行观察,观察小鼠饮食、饮水量及体重是否有异常变化。每天观察一次,观察接种部位是否生长出结节。当触摸到实质性的肿块时说明皮下肿瘤模型构建成功。待肿瘤模型裸鼠的瘤块直径长至1cm左右时,进行二次移植准备。

[0214] 瘤块移植前使用叔戊醇配置阿佛丁溶液,现用现配,放入4 $^{\circ}$ C冰箱中备用,使用预热到37 $^{\circ}$ C,注射方式为腹腔注射。麻醉剂阿佛丁的麻醉剂量为:0.4mL/裸鼠体重。

[0215] 在超净台中取出裸鼠体内肿瘤,放入含有生理盐水的培养皿中清洗肿瘤瘤块。选取生长状态良好的瘤块,剔除包膜和结缔组织,使用无菌器材将其切为直径约2mm大小的组织块以供后续使用。

[0216] 将麻醉后的小鼠平放至超净台内,使用75%医用棉球对小鼠右侧腋下进行消毒。使用无菌剪刀剪出0.4cm左右的切口,用瘤块种植专用种植针挑起1个瘤块放入瘤块种植套筒后送入皮下。缝合使用可吸收的外科缝合线进行。

[0217] (2) 荷瘤裸鼠分组及给药方式

[0218] 每天对裸鼠的肿瘤体积进行测定,当裸鼠的肿瘤体积增长至200mm<sup>3</sup>左右时,根据裸鼠的体重和瘤大小进行分组。使用含5%吐温-80的葡萄糖注射液溶解待测化合物,给药方式为腹腔注射。小鼠按给药种类及浓度共分为5组:正常组、模型组、低剂量组(5mg/kg)、



高剂量组(10mg/kg),阳性对照氟尿嘧啶组(20mg/kg),给药周期为:第一周隔一天给1次,连给三次,第二周不给,第二周隔一天给1次,连给两次,第三周不给,第30天处死。

[0219] (3)药理学理化指标的评价

[0220] 每2天测量并记录肿瘤的短径与长径,绘制出各组裸鼠肿瘤体积总体变化的曲线图,处死前对小鼠体重进行称量。取血方式选择股动脉处取血,静置30min后,使用离心机在4℃环境下3500rpm,10min进行离心,收集血清。对小鼠进行解剖,取出肿瘤,放入生理盐水中进行清洗,使用滤纸吸干多余水分后放置于精密天平进行称量、记录和拍照。

[0221] 相对瘤重:脏器指数=肿瘤重量/裸鼠体重;

[0222] 相对抑瘤率:按照以下公式计算相对肿瘤体积(RTV)和相对肿瘤增殖T/C(%): $RTV = V_t/V_0$ ,其中 $V_t$ :每次测量肿瘤得到的瘤体积; $V_0$ :初始瘤体积(首次给药); $T/C(\%) = \text{给药组的RTV平均值}/\text{对照组的RTV平均值} \times 100\%$ ;

[0223] 瘤体积抑制率: $IRTV(\%) = 100\% - T/C$ ;

[0224] 给药期间对小鼠肿瘤体积进行测定,绘制的肿瘤生长曲线(见图23)。对照组裸鼠注射同体积5%吐温-80的葡萄糖注射液,肿瘤生长速度快。5mg/kg给药组的裸鼠与对照组裸鼠在第30天测量肿瘤体积无明显差异( $P > 0.05$ ),未显示明显的抑制活性。在10mg/kg给药剂量下,裸鼠肿瘤体积得到明显抑制( $P < 0.001$ ),裸鼠肿瘤增长整体趋势非常缓慢,肿瘤的增长受到显著的抑制。氟尿嘧啶组裸鼠出现死亡现象,12天后全部死亡。

[0225] 将肿瘤取出后进行拍照,结果如图24所示,通过直接观察可以发现10mg/kg组裸鼠的肿瘤明显小于对照组,形状更为规则。裸鼠肿瘤重量是评价药物有效性的另一个直观的指标,对裸鼠肿瘤进行称重,10mg/kg组裸鼠肿瘤重量明显降低,仅为对照组的41%(表3)。为排除由于小鼠自身体重的下降对肿瘤重量造成影响,通过计算相对肿瘤重量发现化合物在10mg/kg时仍为有效剂量。表3显示化合物3a的相对抑瘤率在10mg/kg时可以达到80%,为5mg/kg给药量抑制率的6倍。因此,化合物3a在10mg/kg剂量下具有良好抑制肿瘤的活性,有发展成抗肿瘤新药的潜力。

[0226] 表3化合物3a在不同剂量下的瘤重和相对抑瘤率(IRTV)

组别	剂量(mg/kg)	瘤重(g)	IRTV(%)
模型组	-	3.50 ± 0.51	-
给药组1	10	1.44 ± 0.27***	80.17
给药组2	5	3.11 ± 0.85	12.14

[0228] 综上所述,本发明合成了一系列苯磺酰胺衍生物,完成了合成工艺的优化,并对该化合物进行了体外抗肿瘤、降血糖和降血脂的活性评价。本发明合成工艺简单,不需要无水无氧等条件,个别反应巧妙的结合了微波条件,使部分反应收率高且用时短。后续活性研究表明,该类化合物具有抑制肿瘤细胞增殖和迁移的活性,在体内10mg/kg剂量下能够明显抑制肿瘤的生长;此外,还具有降血糖和降血脂活性。因此,说明该化合物具有良好的应用前景。

[0229] 尽管为说明目的公开了本发明的实施例,但是本领域的技术人员可以理解:在不脱离本发明及所附权利要求的精神和范围内,各种替换、变化和修改都是可能的,因此,本发明的范围不局限于实施例所公开的内容。



图1

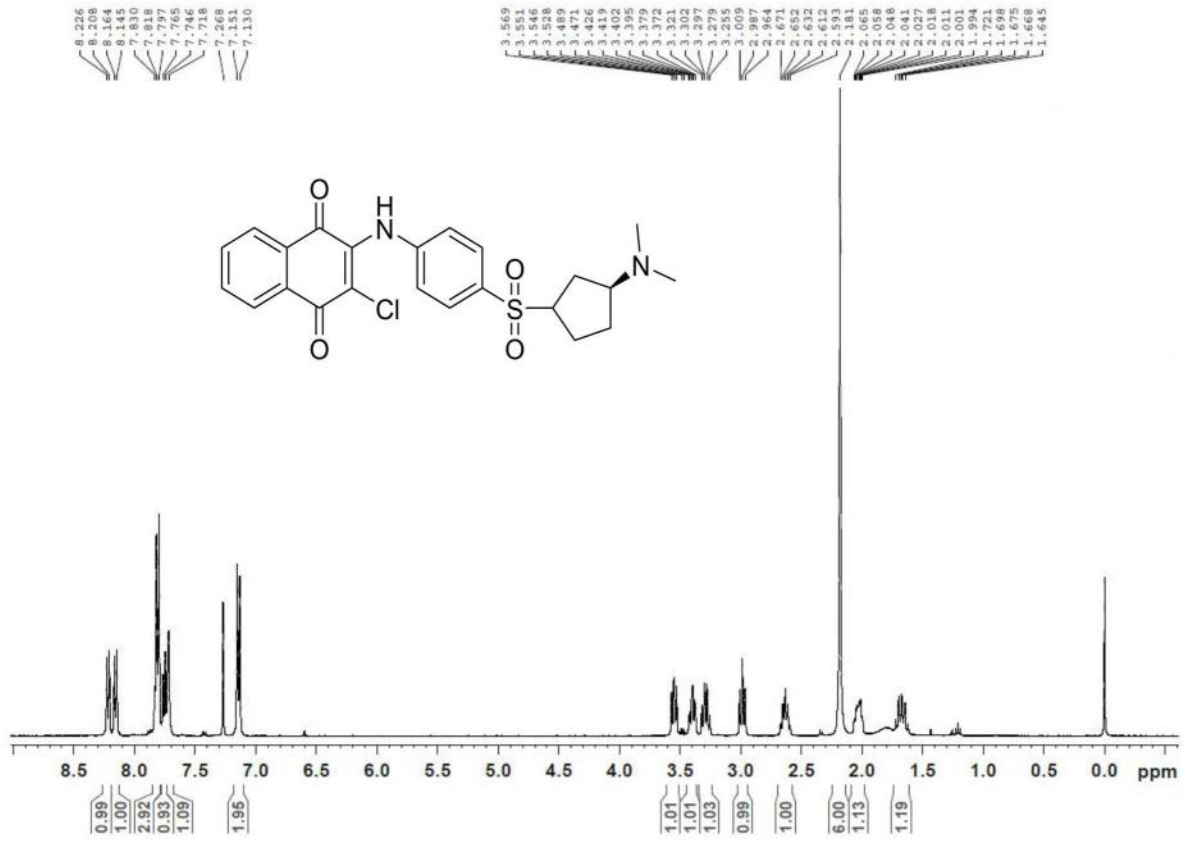


图2



图3

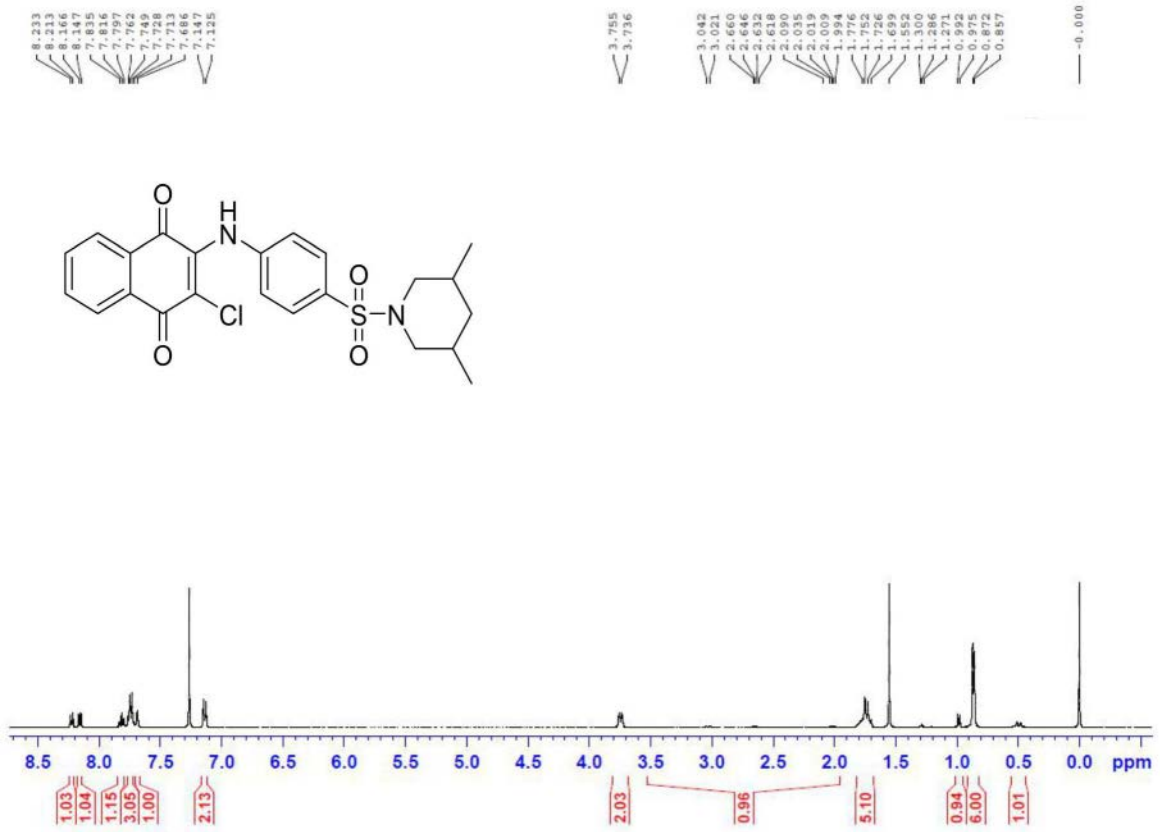


图4

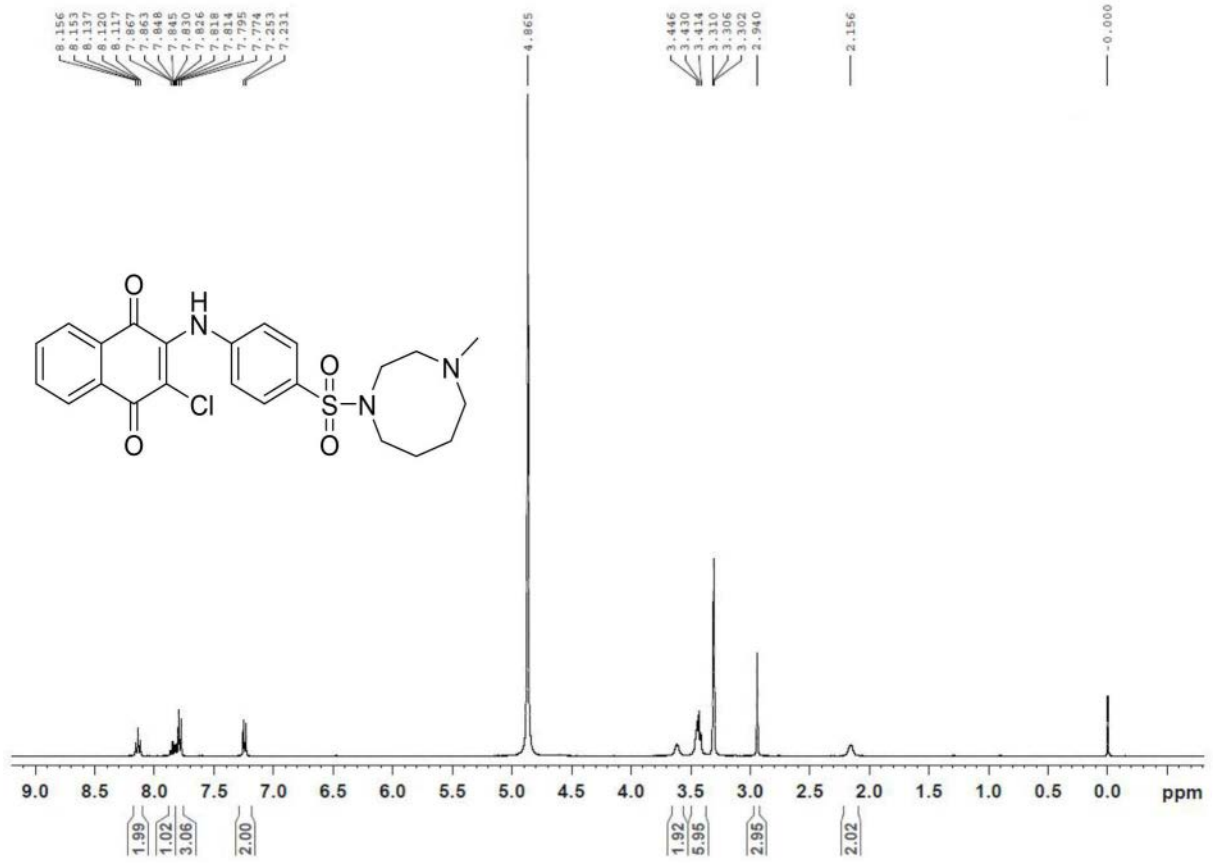


图5

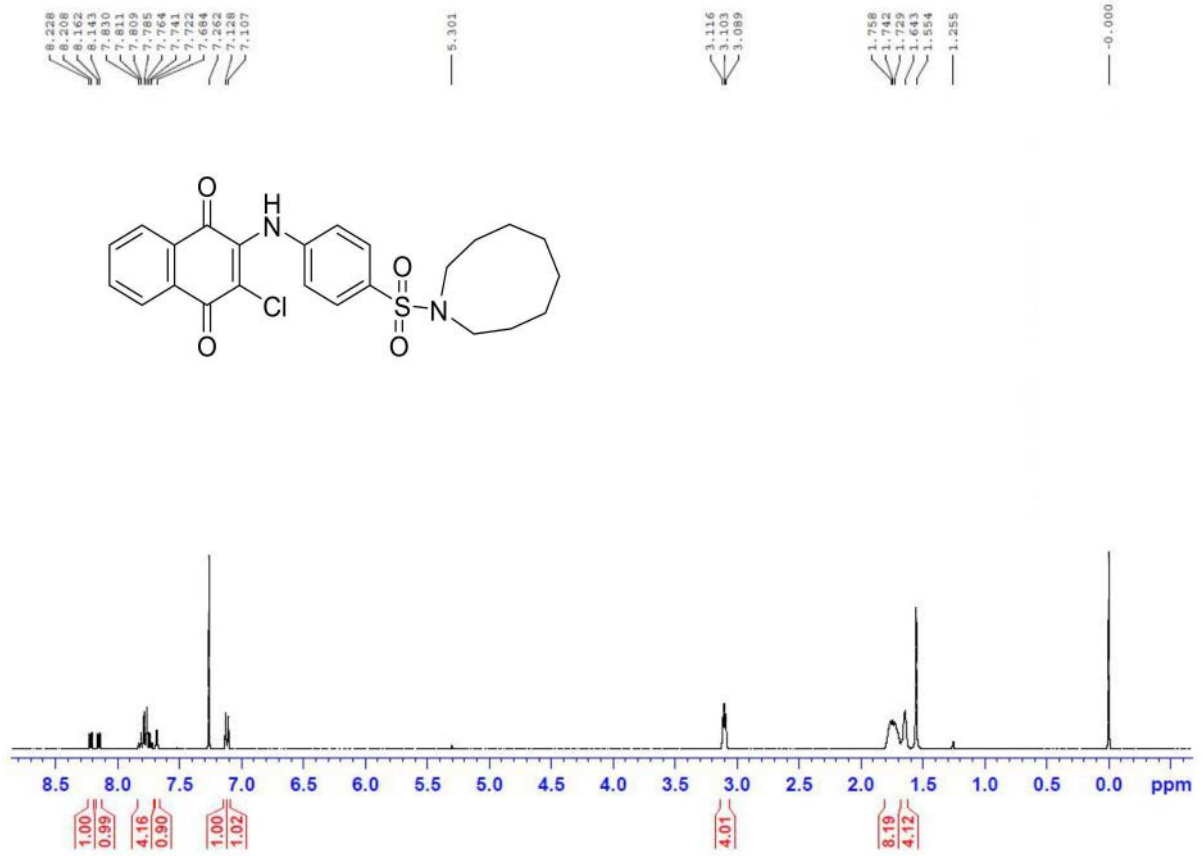


图6

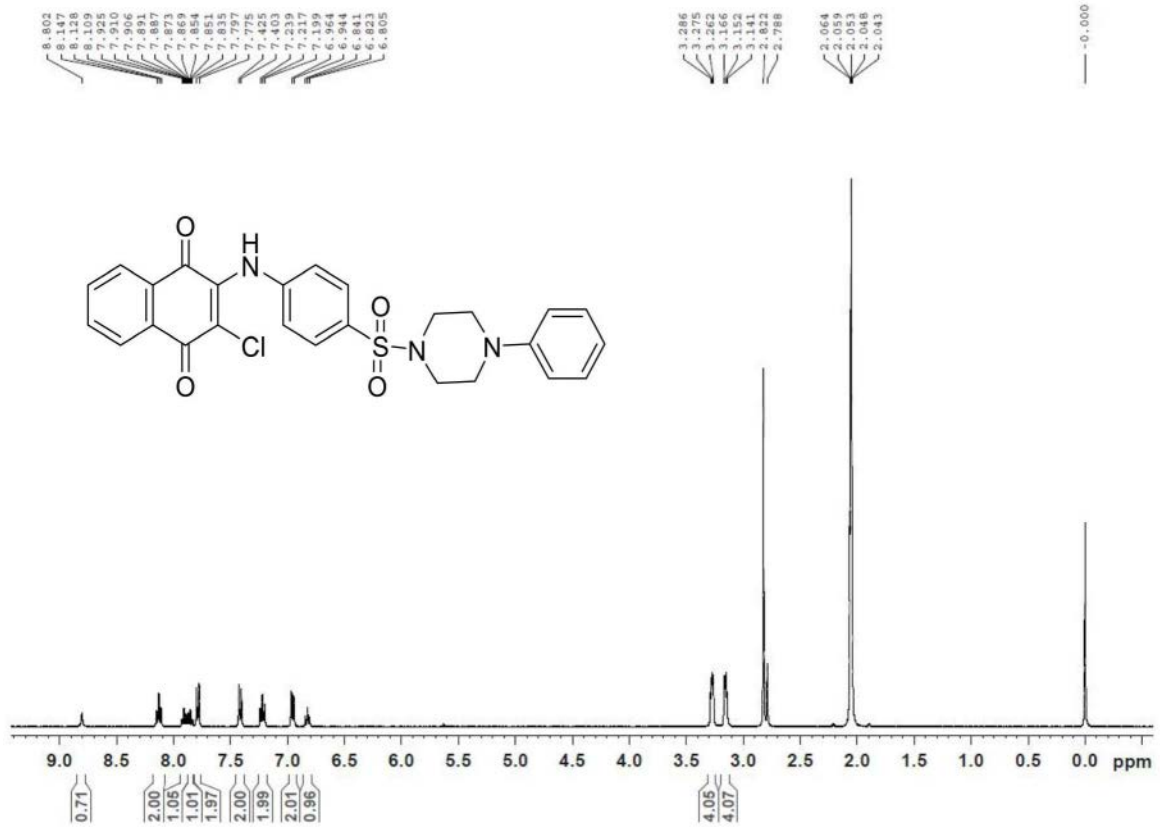


图7



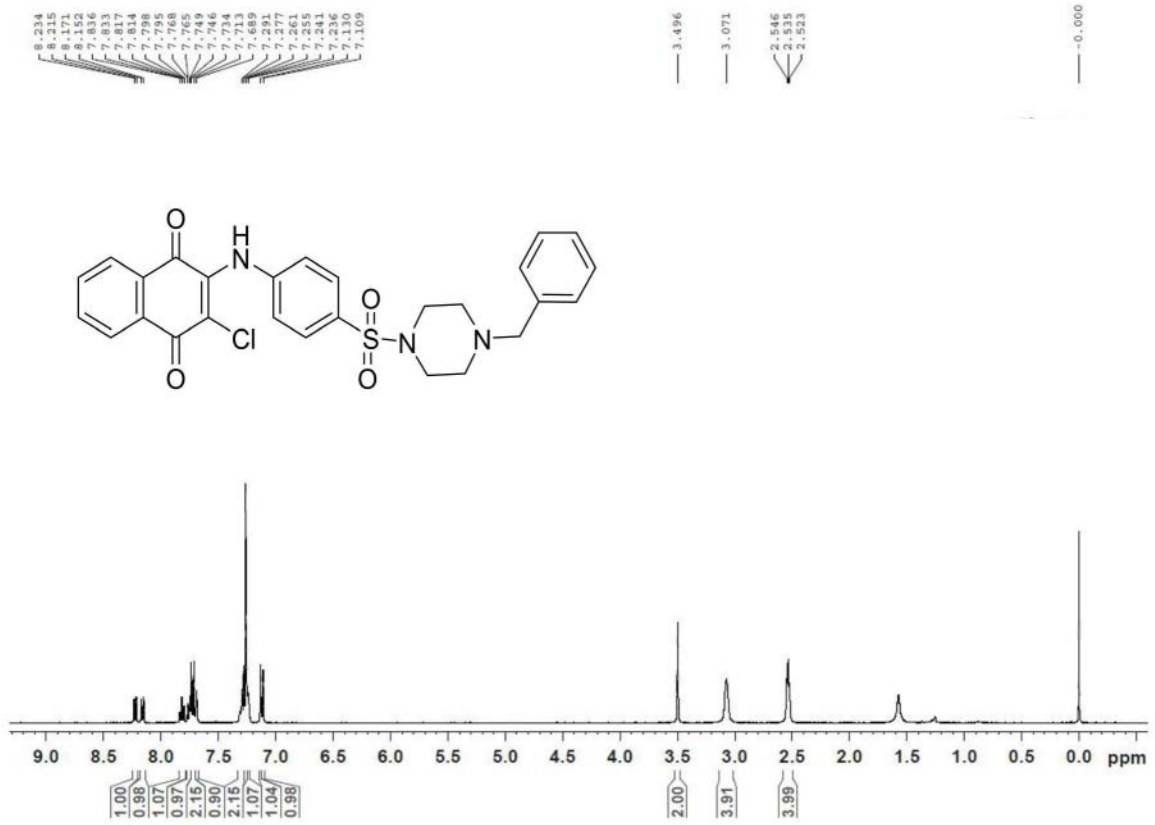


图8

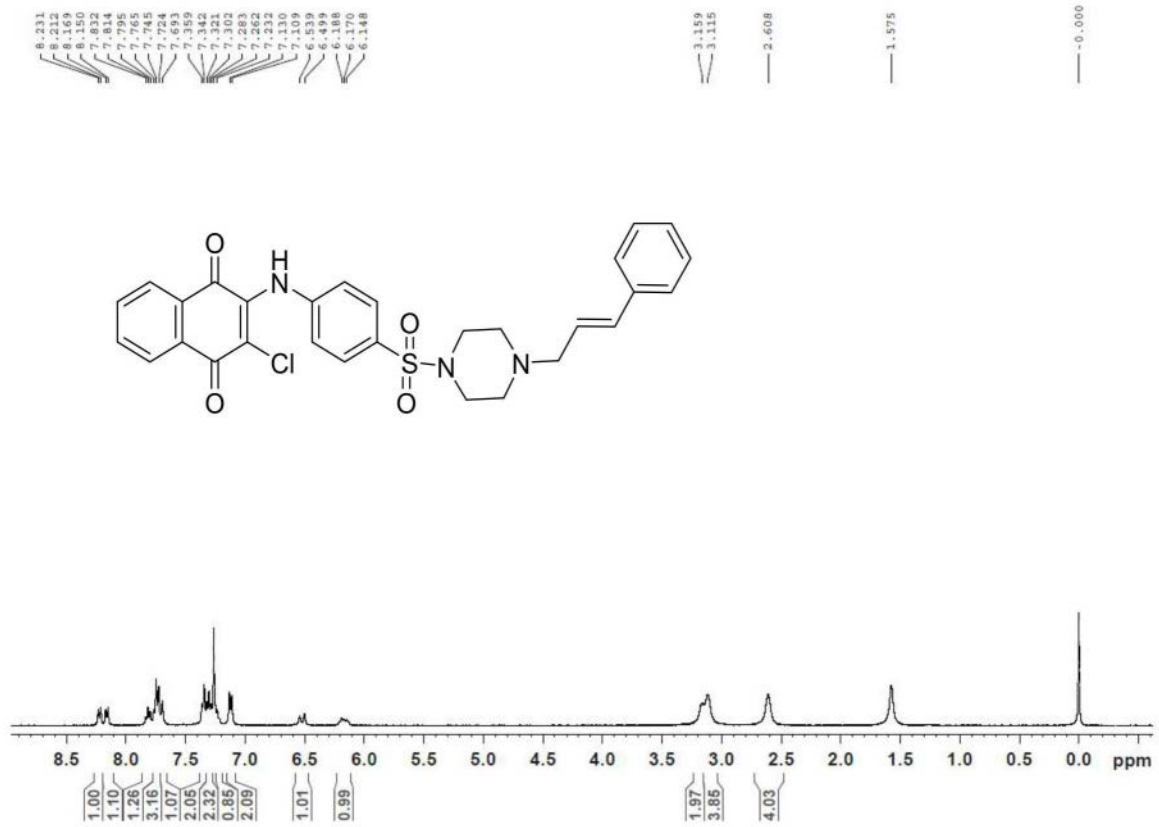


图9



图10

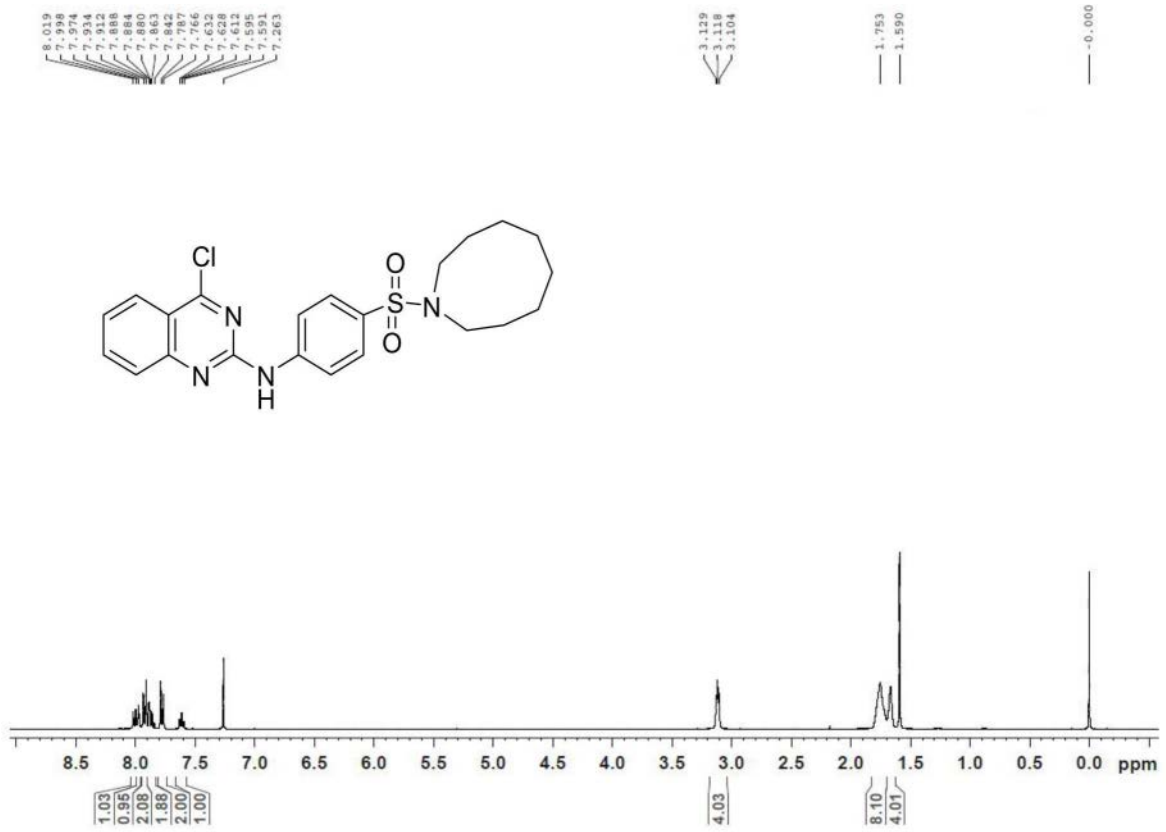


图11

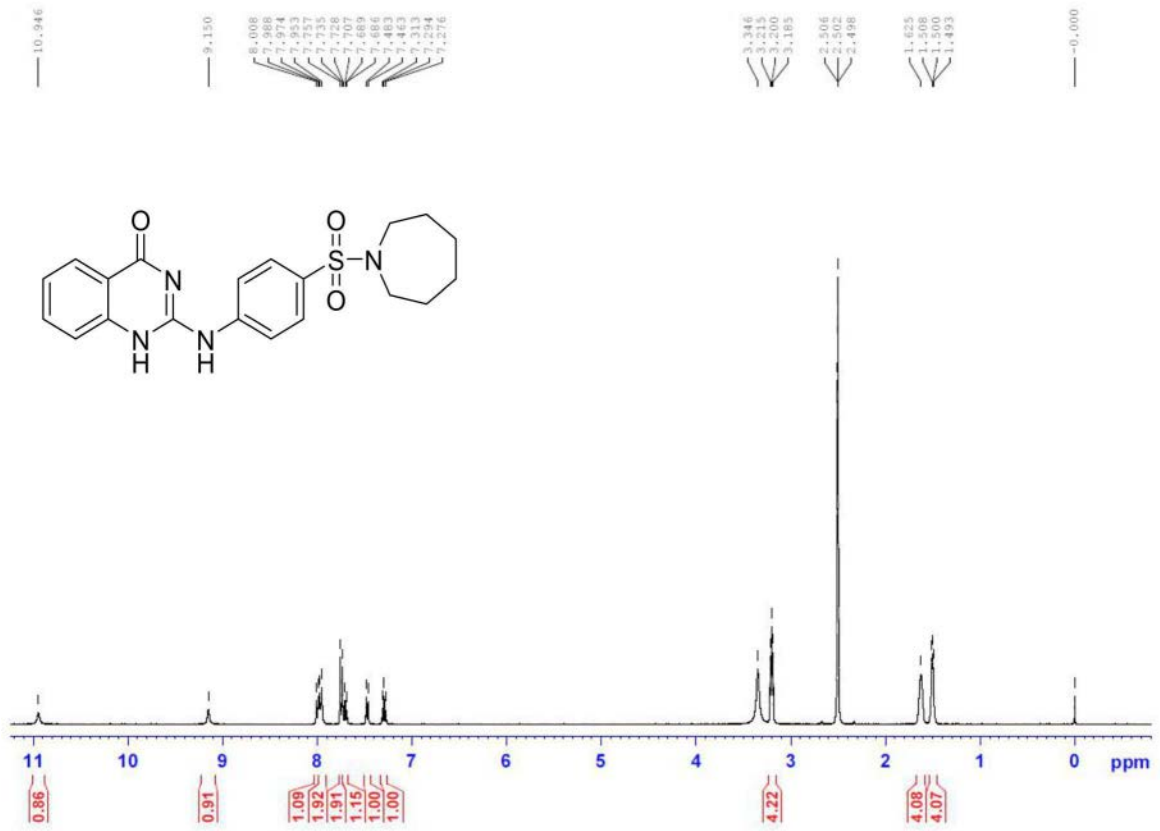


图12

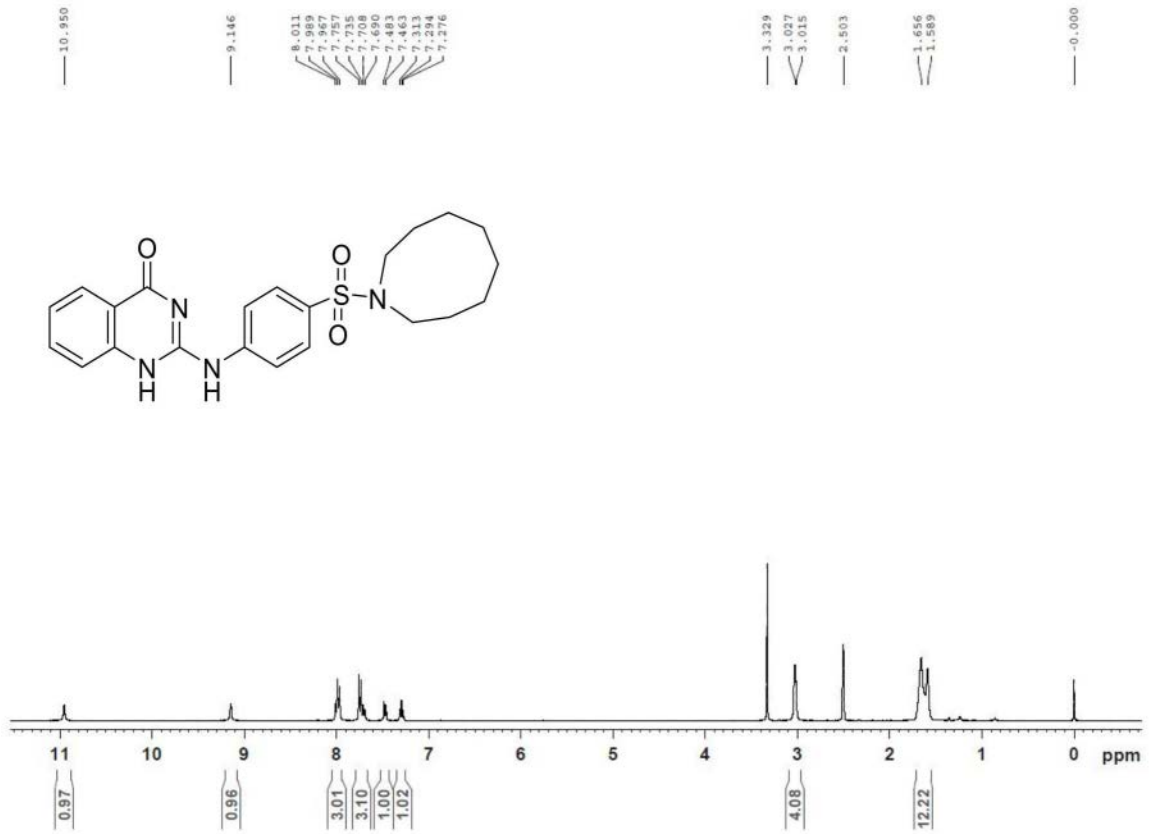


图13

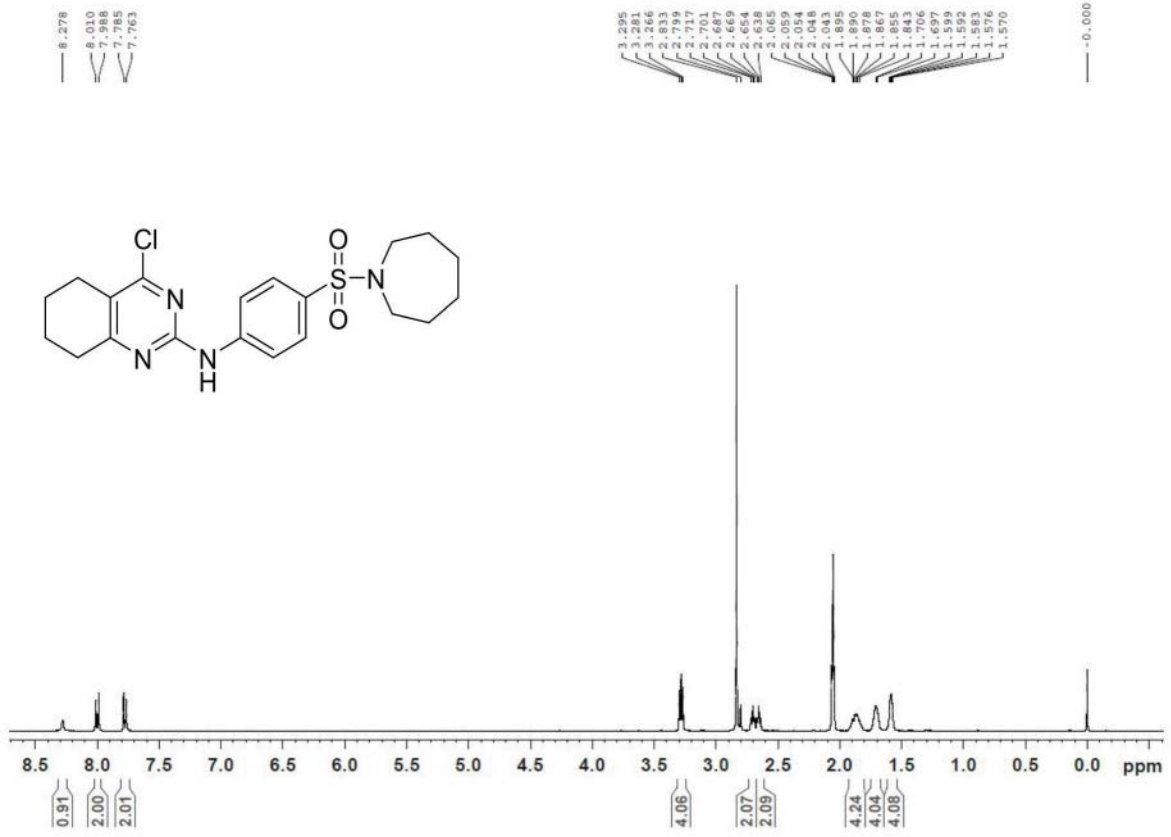


图14

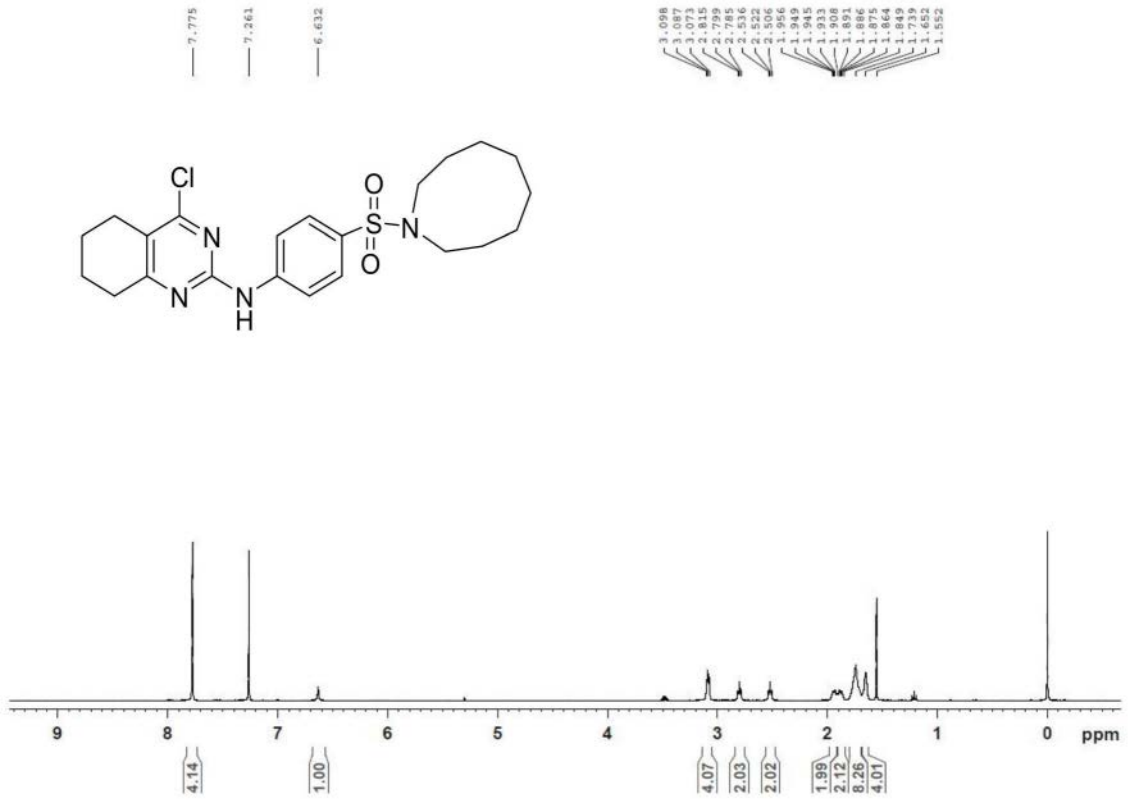


图15



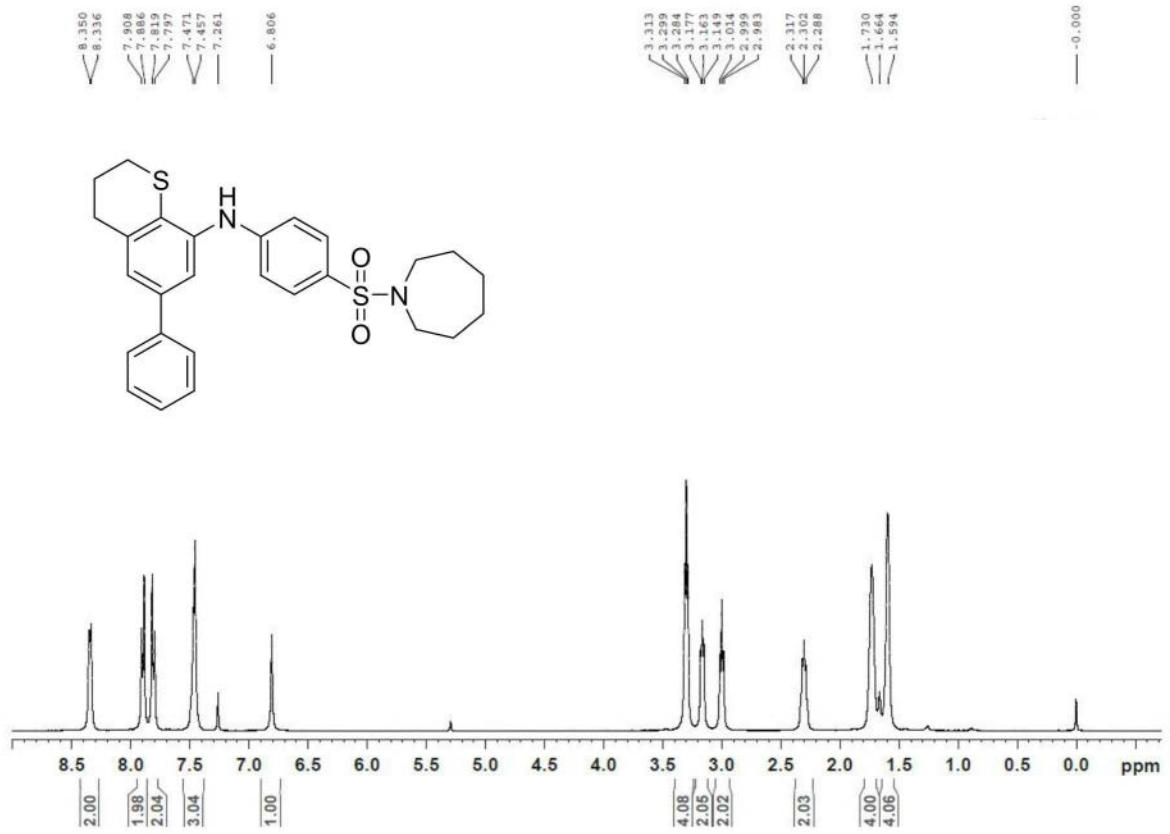


图16

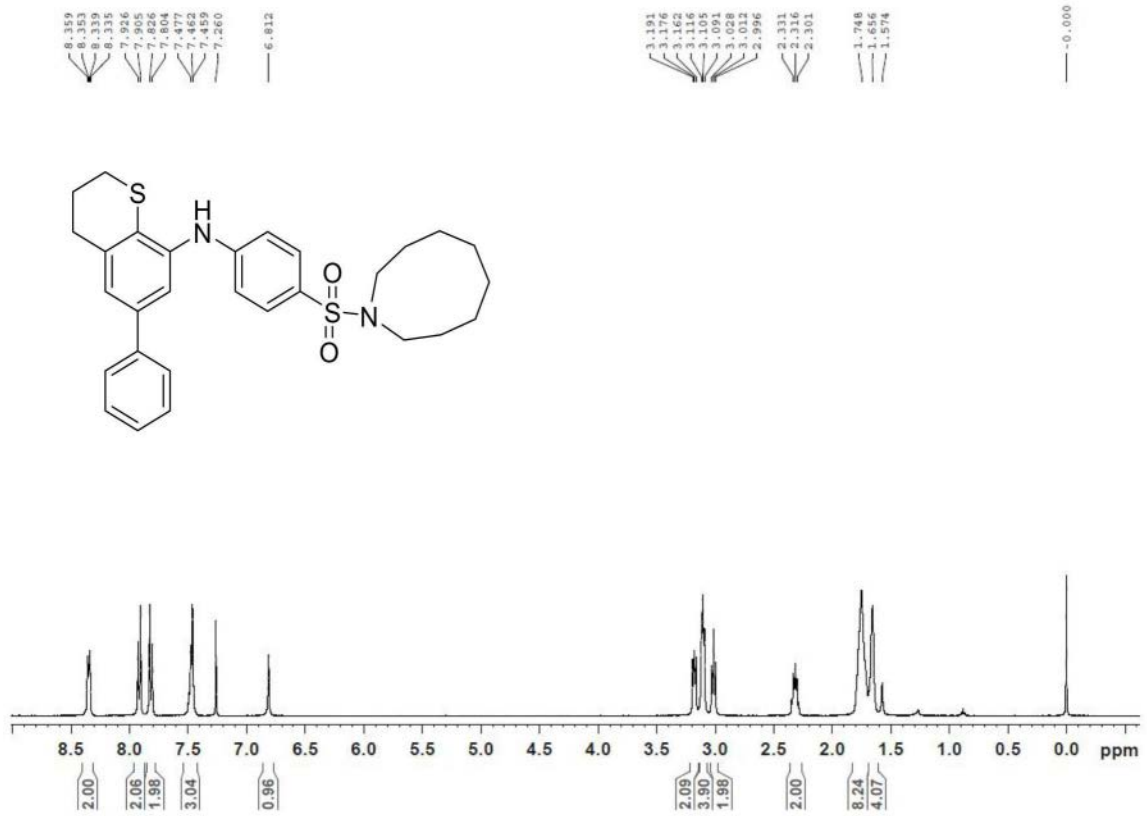


图17

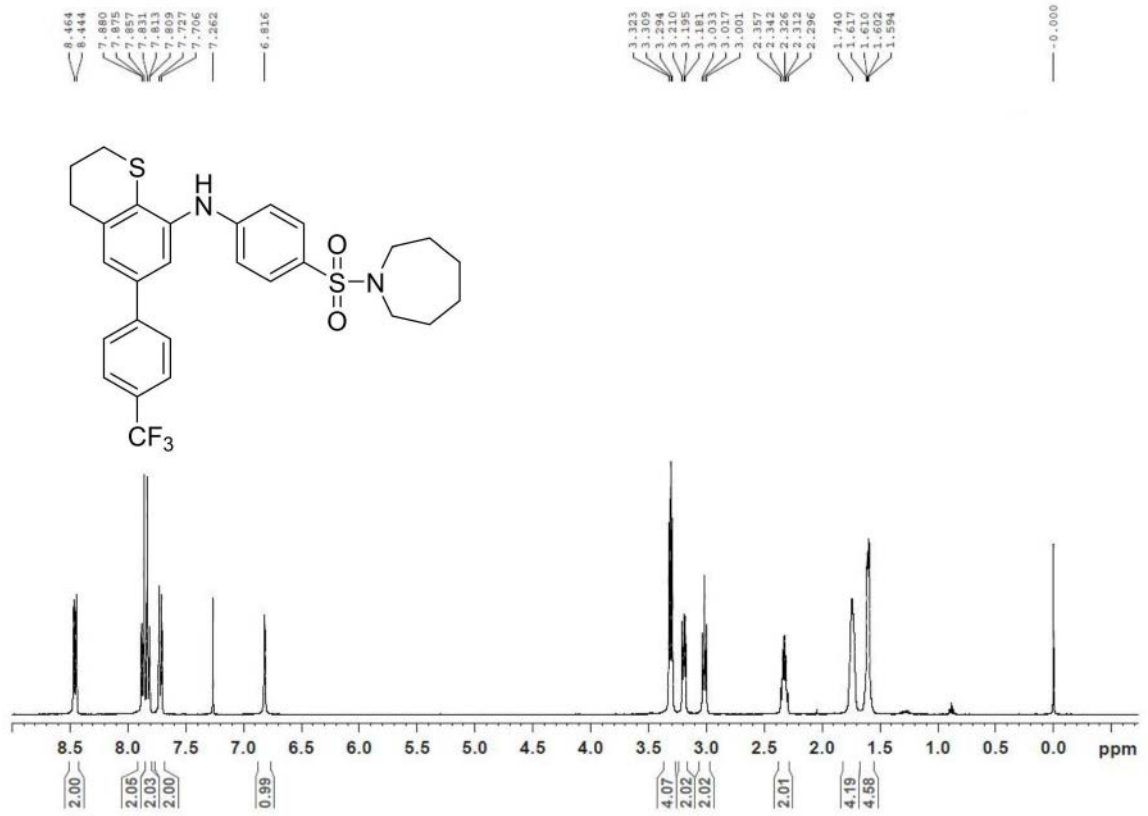


图18

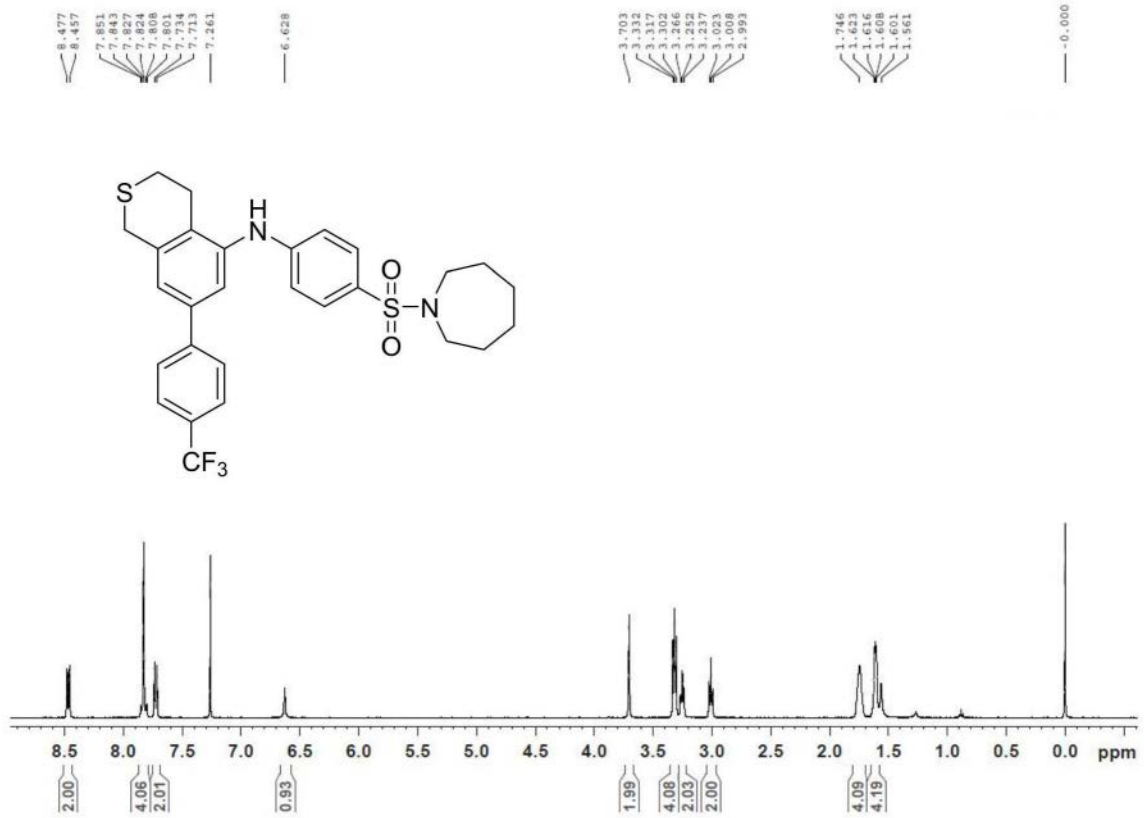


图19

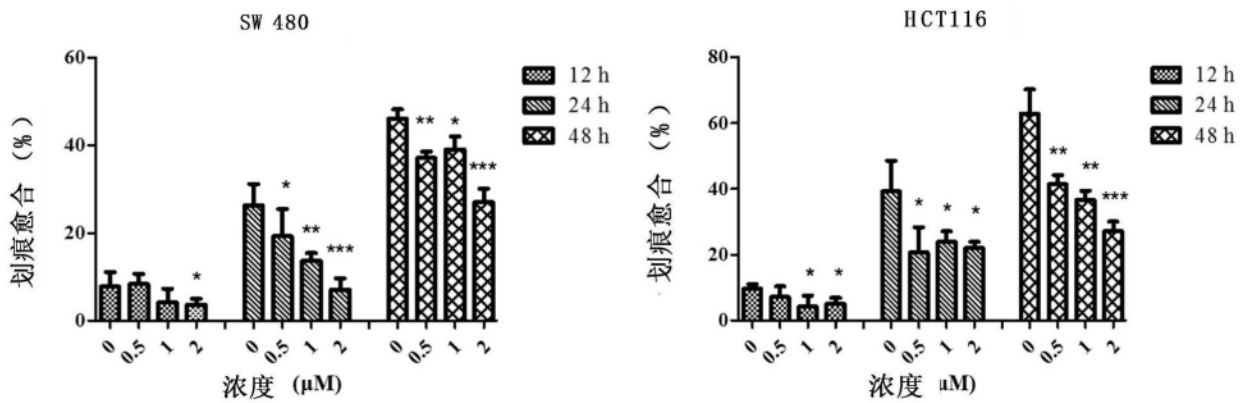


图20

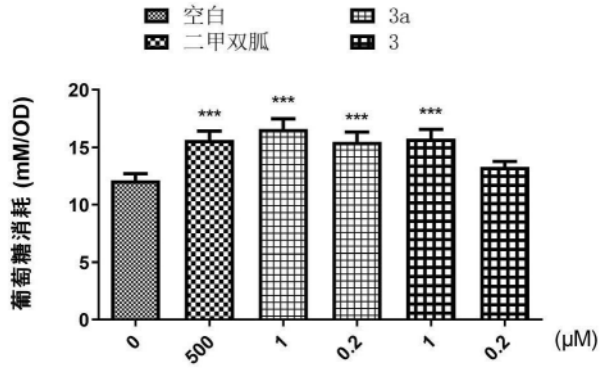


图21

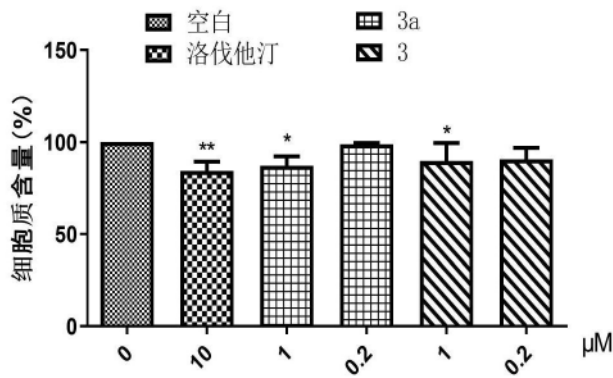


图22

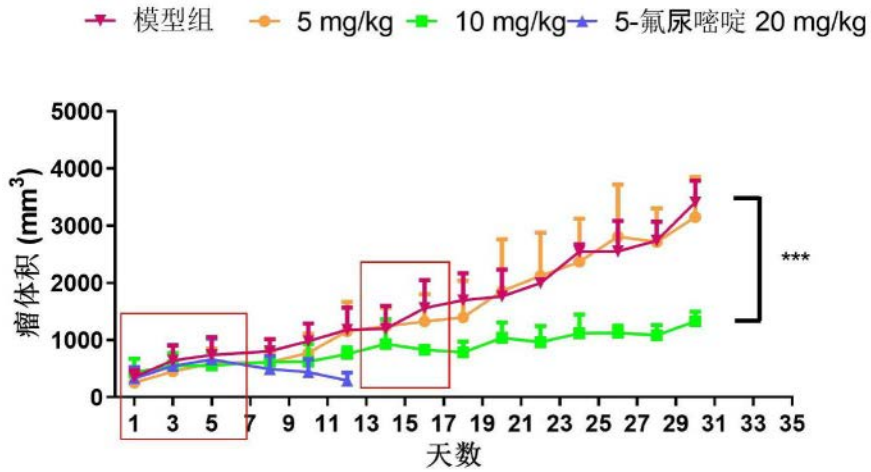


图23

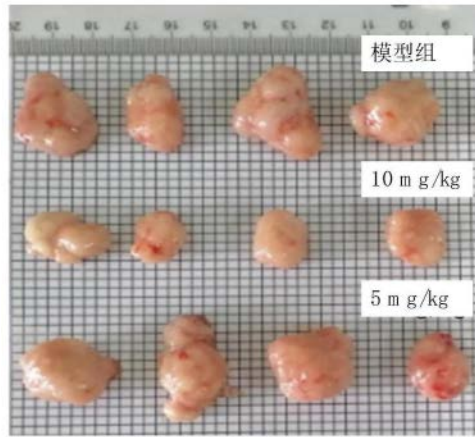


图24