



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106317051 B

(45)授权公告日 2018.08.31

(21)申请号 201510325299.2

(22)申请日 2015.06.15

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106317051 A

(43)申请公布日 2017.01.11

(73)专利权人 河南大学

地址 475004 河南省开封市金明区金明大道河南大学科研处

(72)发明人 王岩松 胡国强 王蕊 闫强

吴书敏 倪礼礼

(51)Int. Cl.

C07D 471/04(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

(56)对比文件

高留州等.C-3噁二唑硫乙酰脲取代的氟喹诺酮类似物的合成、抗肿瘤活性及构-效关系.

《药学学报》.2014,第49卷(第12期),1694-1698.

王国强等.抗肿瘤氟喹诺酮C3等排衍生物(I)——双噁二唑甲硫醚衍生物的合成和抗肿瘤活性.《应用化学》.2012,第29卷(第7期),769-774.

胡国强等.水溶性稠杂环均三唑并噁二唑体系的合成及生物活性(II):环丙氟喹诺酮哌嗪衍生物.《化学学报》.2008,第66卷(第19期),2157~2162.

李涛等.氟喹诺酮C-3稠杂环 α, β -不饱和酮衍生物的合成与抗增殖活性.《药学学报》.2015,第50卷(第5期),569-573.

陈寅生等.抗肿瘤氟喹诺酮C3等排衍生物——噁二唑曼尼希碱衍生物的合成和抗肿瘤活性.《应用化学》.2012,第29卷(第11期),1246-1250.

审查员 王勤耕

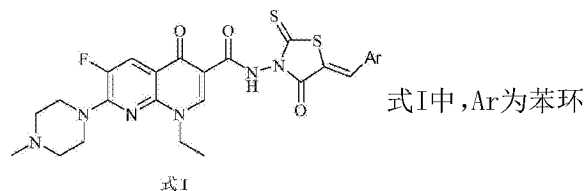
权利要求书4页 说明书12页

(54)发明名称

一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物及其制备方法和应用

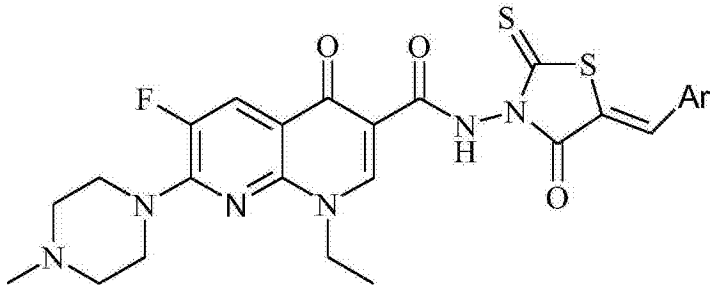
(57)摘要

本发明公开了一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物及其制备方法和应用,采用如下式I化学结构通式:



或取代苯环或呋喃环或吡啶环。本发明的一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物,实现了萘啶酮骨架、酰胺、绕丹宁及 α, β -不饱和酮等四种药效团的拼合,从而增加了新化合物的抗肿瘤活性、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。

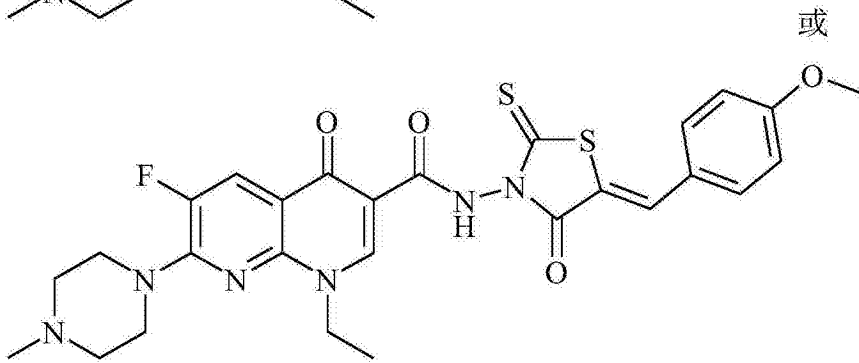
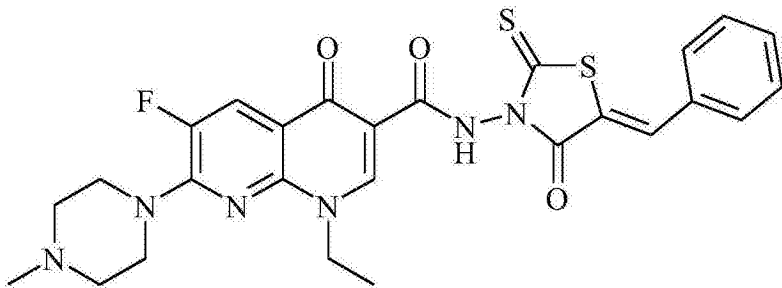
1. 一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物,其特征在于,具有如下式(I)的结构通式:



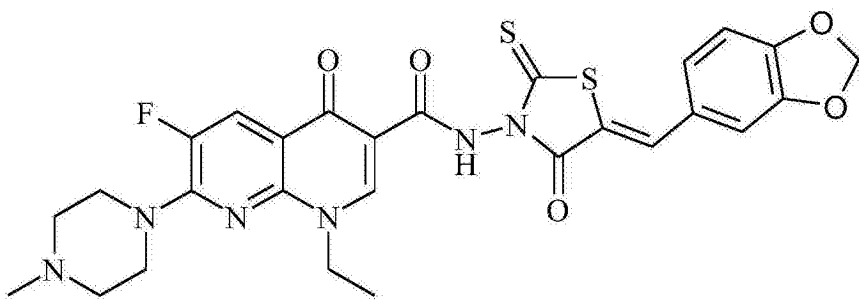
式 (I)

其中芳香环Ar为苯环或取代苯环或呋喃环或吡啶环。

2. 根据权利要求1所述的一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物,其具体特征在于以下结构的典型化合物:

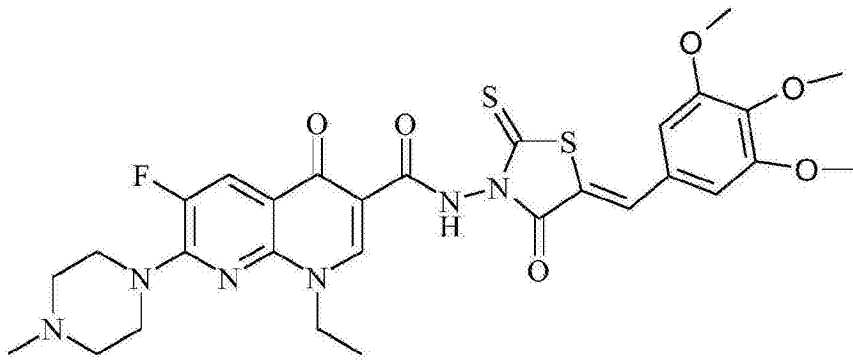


或

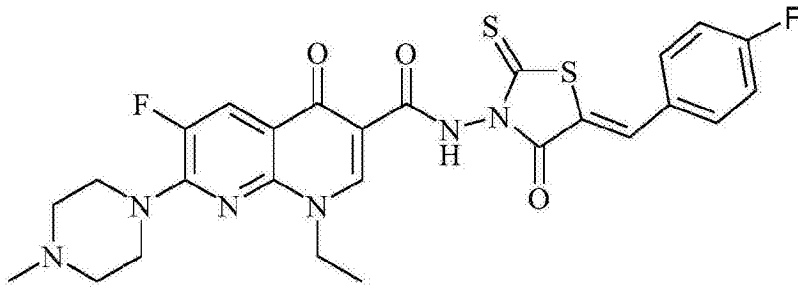


或

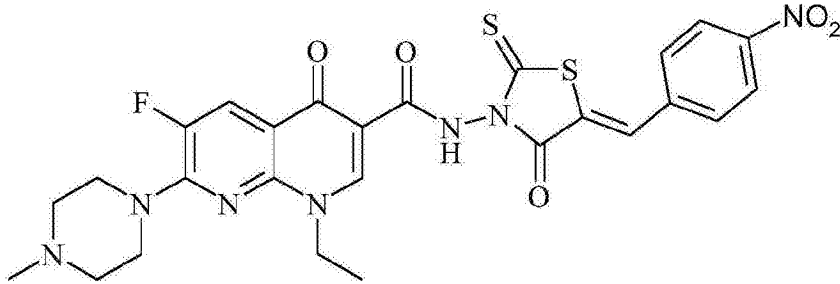
或



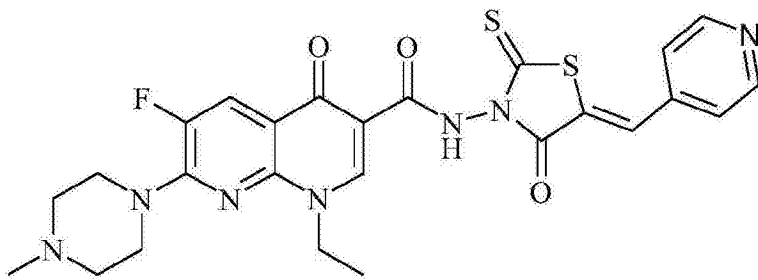
或



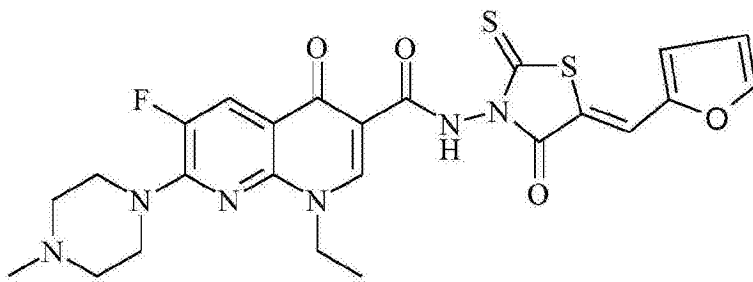
或



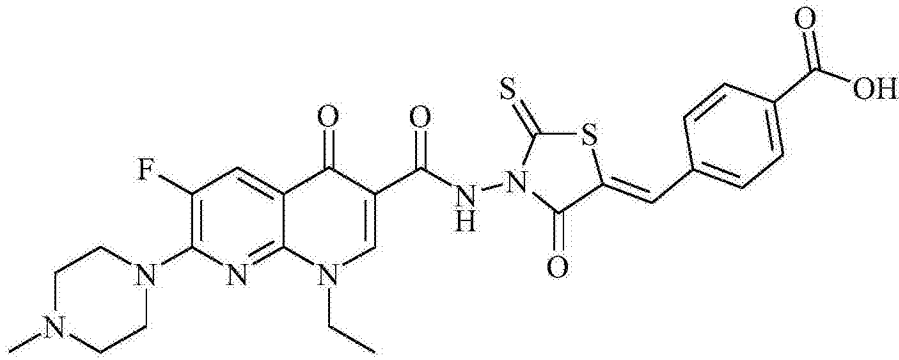
或



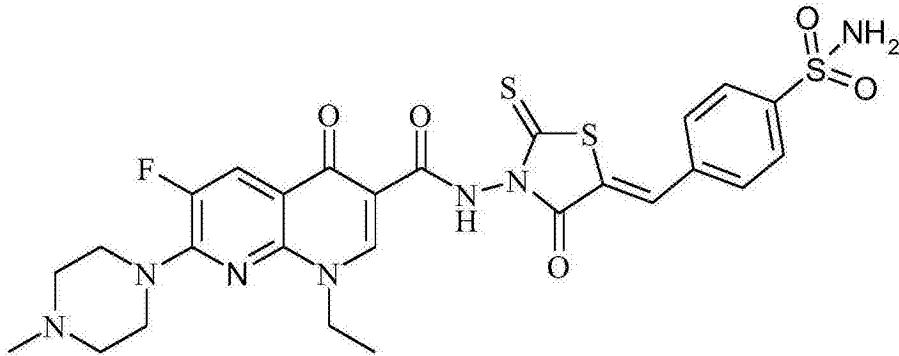
或



或

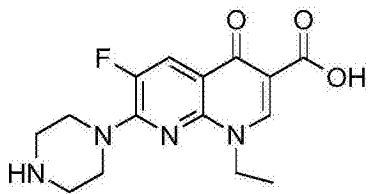


或

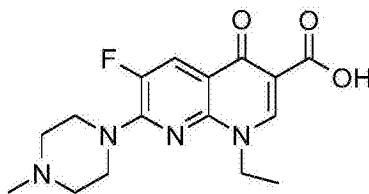


3. 根据权利要求1或2所述的一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物的制备方法,其特征在于,具体制备步骤包括:

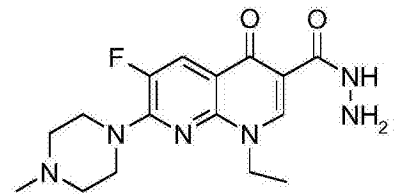
(1) 以式(II)所示的依诺沙星为原料,经甲基化反应制得式(III)所示的N-甲基依诺沙星,然后式(III)与水合肼发生肼解反应,制得式(IV)所示的N-甲基依诺沙星酰肼;



式(II)

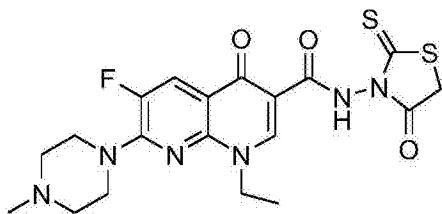


式(III)

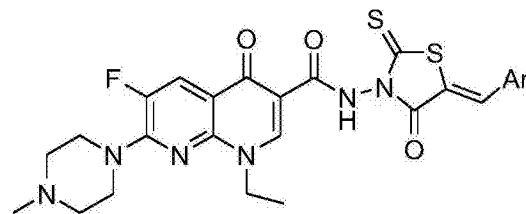


式(IV)

(2) 将式(IV)所示的酰肼化合物与双-(羧甲基)三硫代碳酸酯在水中回流24小时,发生缩合反应,反应结束后,经后处理可得式(V)所示的N-甲基依诺沙星(绕丹宁)酰胺类衍生物;然后式(V)与芳香醛在弱碱乙酸钠的催化下形成5-芳甲叉基绕丹宁 α, β -不饱和酮结构,经后处理可得式(I)所示的一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物;



式(V)



式(I)

其中式(I)中的芳香环Ar为苯环或取代苯环或呋喃环或吡啶环。

4. 根据权利要求3所述的一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物的制备

方法,其特征在于,所述式(IV)所示的N-甲基依诺沙星酰胺与双-(羧甲基)三硫代碳酸酯化合物的摩尔比为1:1.0~1.2。

5.根据权利要求3所述的一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物的制备方法,其特征在于,所述式(V)所示的N-甲基依诺沙星(绕丹宁)酰胺与芳香醛的摩尔比为1:1.0~1.2。

6.如权利要求1或2所述的一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。

7.根据权利要求6所述的一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用,其特征在于,所述抗肿瘤药物为治疗肝癌、胰腺癌或白血病的药物。

一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物及其制备方法和应用

技术领域

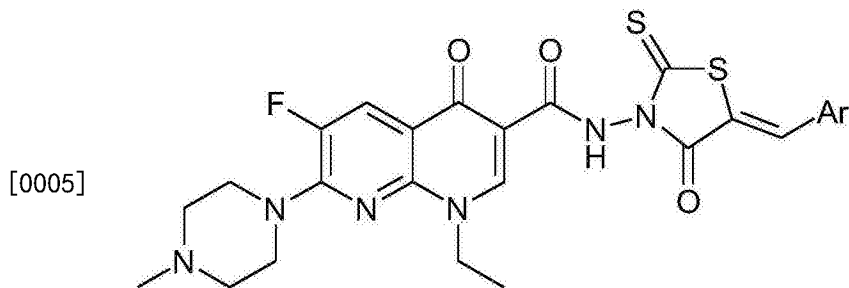
[0001] 本发明属于创新药物合成技术领域,具体涉及一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物,同时还涉及一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物的制备方法,以及其在抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

[0002] 新药创新起源于先导物的发现,而基于结构的理性药物设计是发现先导物的有效方法,同时药物分子骨架的构建是关键。在结构多样的药效团中,具有广泛药理活性的五元唑杂环酮中,绕丹宁(2-硫代-噻唑烷-4-酮)已成为药物化学的优势骨架而被广泛用于新药分子化学骨架的构建。其主要包括5-位活泼亚甲基与醛的缩合反应形成C=C键而构筑的 α , β -不饱和酮衍生物,与此同时3-位氨基与羧酸类拼合形成氨基酸类或酰胺类等衍生物。另外,为改善绕丹宁衍生物的水溶性,在绕丹宁骨架取代基上再引入多酰胺基肽类的修饰侧链,以提高其生物利用度、促进其向成药性发展。另一方面,以1-取代-6-氟-喹啉(萘啶)-4-酮-3-羧酸为优势骨架的抗菌氟喹诺酮药物,因其作用靶点—拓扑异构酶也是抗肿瘤药物的重要作用靶标,可将其抗菌活性转化为抗肿瘤活性。结构修饰研究发现氟喹诺酮C-3羧基并非是抗肿瘤活性所必需的药效团,以C-3酰氨基为连接链搭载另一抗肿瘤活性的药效团,可实现不同药效团活性的叠加,并发现了具有抗肿瘤活性的候选化合物。然而,氟喹诺酮骨架与绕丹宁骨架相拼合构建的不饱和酮酰胺类结构的化合物目前尚未见报道。

[0003] 为此,本发明的目的是提供一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物,具有抗肿瘤的作用和功效,同时提供一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物的制备方法。

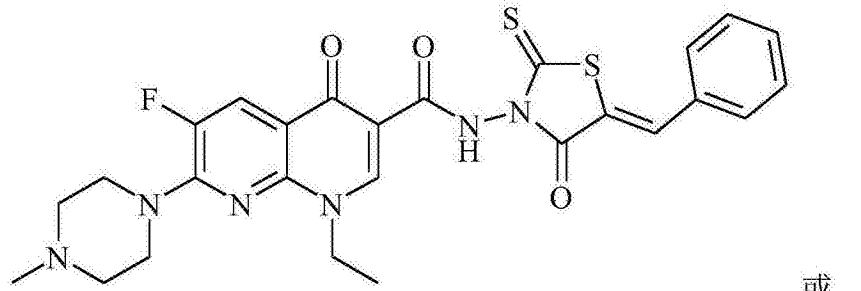
[0004] 为了实现以上目的,本发明所采用的技术方案是:一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物,其化学结构式如通式(I)所示:



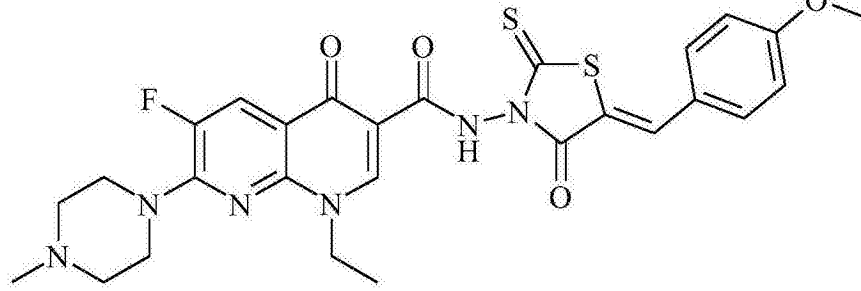
式(I)

[0006] Ar为苯环或取代苯环或呋喃环或吡啶环。该类化合物为以下的具体结构的化合物:

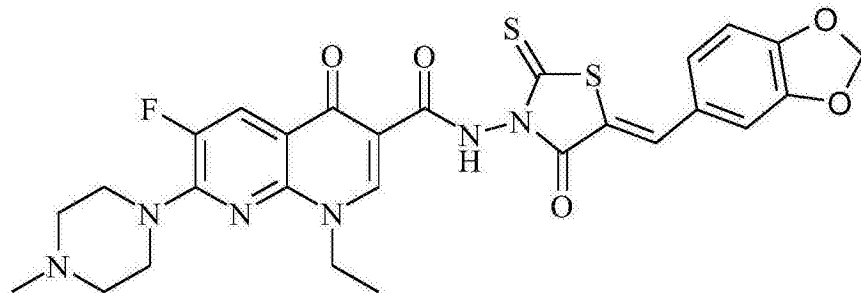
[0007]



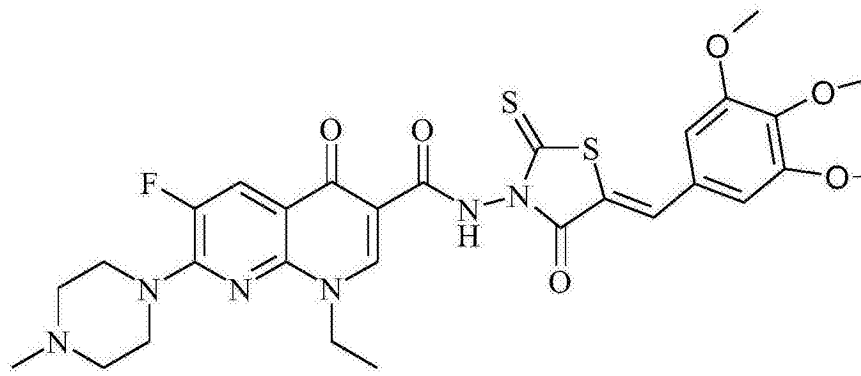
或



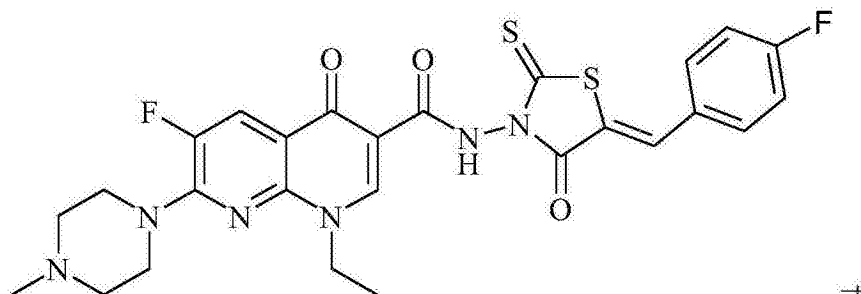
或



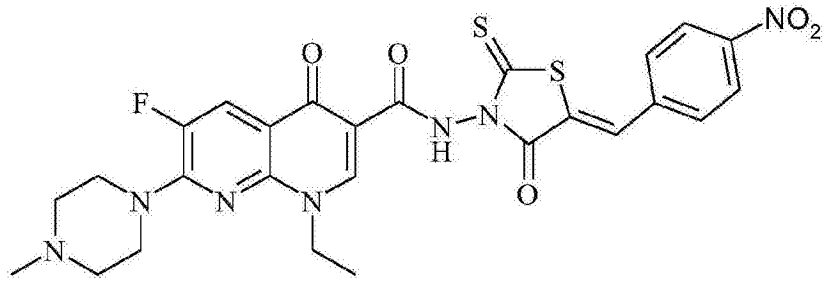
或



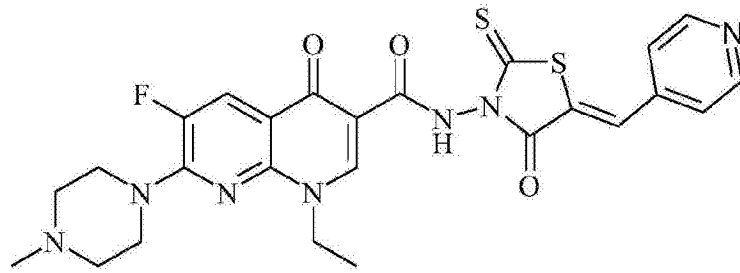
或



或

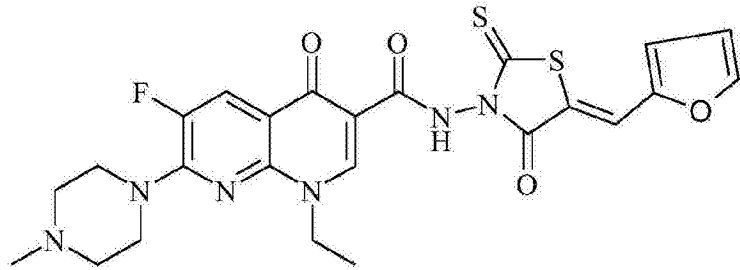


或

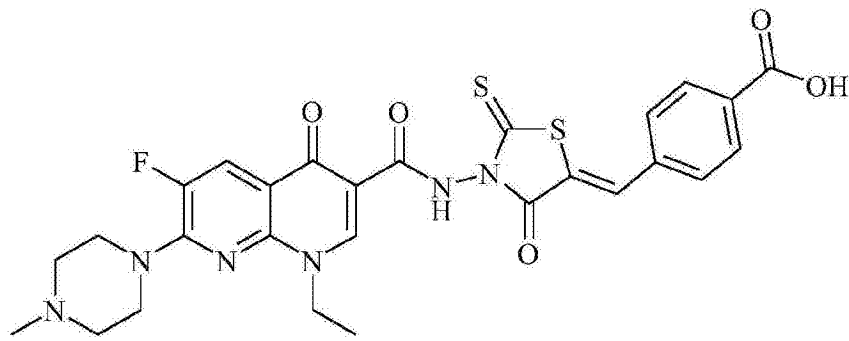


或

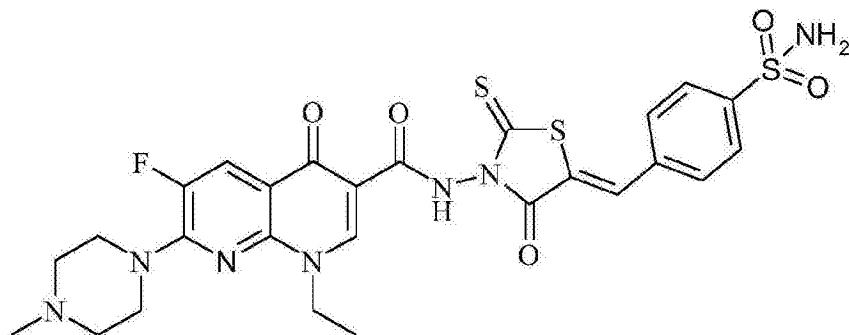
[0008]



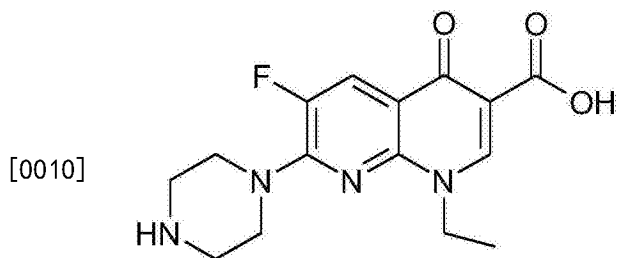
或



或



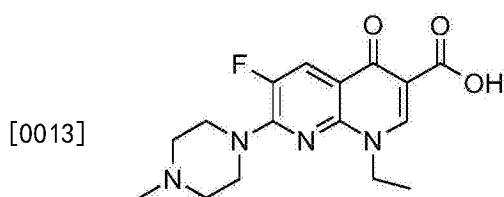
[0009] 本发明的一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物的制备方法,以式(II)所示的N-甲基依诺沙星为原料制备而成,



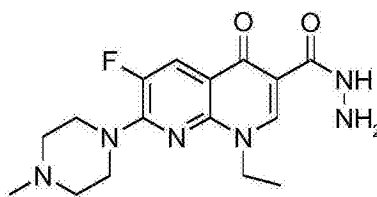
式 (II)

[0011] 具体制备步骤如下:

[0012] 1) 参照文献(杨勇. 喹诺酮C-3[1,3,4]三唑硫醚及衍生物的合成和抗肿瘤活性研究. 硕士论文, 河南大学, 2011年。)的类似方法, 由依诺沙星与甲酸和甲醛反应制得式(III)的N-甲基依诺沙星;



式 (III)



式 (IV)

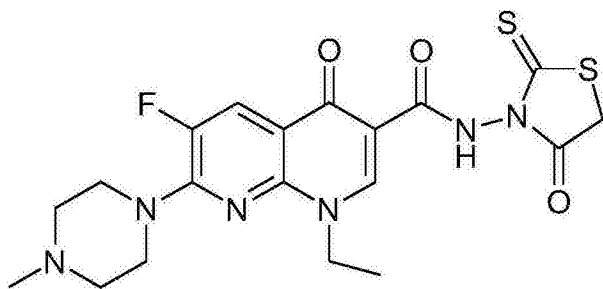
[0014] 具体操作步骤为: 将式(II)所示的依诺沙星(50g, 156.0mmol)溶于85%的甲酸(300mL)和37%的甲醛(19.0g, 234.0mmol)混合溶剂中, 回流反应6小时。减压蒸除溶剂, 加水(300mL)溶解, 用活性炭(2.0g)回流脱色1小时。过滤, 滤液用浓氨水调中性。放置析出固体, 过滤, 去离子水洗涤3次。干燥, 得黄色结晶式(III), 产率91.8%, mp 174~176°C。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 15.56(1H, s, COOH), 8.95(1H, s, 2-H), 8.14(1H, d, 5-H), 4.62(2H, q, NCH₂CH₃), 3.57~3.23(7H, m, piperazine-H), 2.32(3H, s, N-CH₃), 1.46(3H, t, CH₃); MS(m/z): Calcd. for C₁₆H₁₉FN₄O₃: 334.35[M]⁺; Found: 335[M+H]⁺。

[0015] 2) 将式(III)所示的N-甲基依诺沙星与水合肼发生肼解反应制得式(IV)所示N-甲基依诺沙星酰肼;

[0016] 具体操作步骤为: 将式(III)所示的N-甲基依诺沙星(20g, 60.0mmol)溶于85%的水合肼(50mL)和无水乙醇(200mL)的混合溶剂中, 回流反应12小时。减压蒸除溶剂, 加水无水乙醇(100mL)和活性炭(1.0g)回流脱色1小时。过滤, 滤液放置析出固体, 过滤, 无水乙醇洗涤2次。干燥, 得黄色结晶式(IV), 产率72.3%, mp 164~166°C。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 11.68(1H, s, CONH), 8.93(1H, s, 2-H), 8.12(1H, d, 5-H), 5.46(2H, s, NH₂), 4.58(2H, q, NCH₂CH₃), 3.55~3.18(7H, m, piperazine-H), 2.30(3H, s, N-CH₃), 1.43(3H, t, CH₃); MS(m/z): Calcd. for C₁₆H₂₁FN₆O₂: 348.38[M]⁺; Found: 349[M+H]⁺。

[0017] 3) 将式(IV)所示N-甲基依诺沙星酰肼与双-(羧甲基)三硫代碳酸酯于水中回流反应12小时, 放置室温, 氨水碱化, 过滤, 收集产生的固体, 用无水乙醇重结晶, 制得式(V)所示的N-甲基依诺沙星(绕丹宁)酰胺中间体;

[0018]

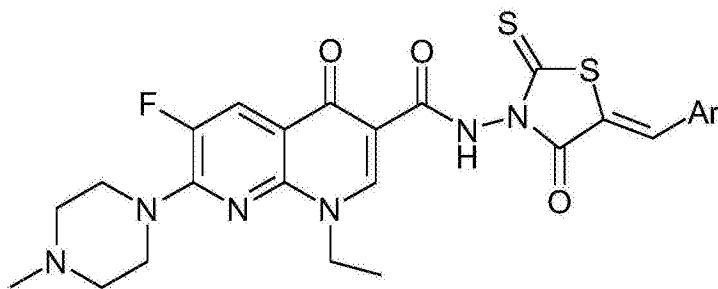


式 (IV)

[0019] 具体操作步骤为:N-甲基依诺沙星酰胺(10.0g, 29.0mmol)与双-(羧甲基)三硫代碳酸酯(7.2g, 31.0mmol)在水(300mL)回流反应至原料消失(TLC检测, $V_{\text{氯仿}}:V_{\text{甲醇}}=5:1$)。冷却室温,用浓氨水碱化至pH 8.0~9.0,放置冷却至室温。滤集产生的固体,干燥。粗品用无水乙醇重结晶,得黄色结晶式(V),收率82.7%,mp 162~164°C。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3):11.43(1H, s, CONH), 8.92(1H, s, 2-H), 8.16(1H, d, 5-H), 4.43(2H, q, NCH_2), 4.68(2H, s, SCH_2), 3.86(4H, t, piperazine-H), 3.16(4H, t, piperazine-H), 2.41(3H, s, N-CH_3), 1.45(3H, t, CH_3); MS (m/z): Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 464.54 $[\text{M}]^+$; Found: 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0020] 4) 将式(V)所示N-甲基依诺沙星(绕丹宁)酰胺化合物与芳香醛在碱的催化下在冰乙酸中进行缩合反应,待反应完全后经处理得目标化合物如式(I)所示。

[0021]



式 (I)

[0022] Ar为苯环或取代苯环或呋喃环或吡啶环。

[0023] 通用的合成制备操作步骤为:取1-乙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-萘啶-4(1H)-酮-3-(2-硫代-噻唑烷-4-酮-3-基)-酰胺(V) 1.0g (2.2mmol)和无水乙酸钠0.20g (2.4mmol)溶解于15mL冰乙酸中,加入芳香醛(2.4mmol),混合反应物回流反应12h。减压蒸除溶剂,残留物用水(20mL)溶解,加入适量的活性炭在60°C脱色0.5h,过滤。滤液用浓氨水碱化至pH 9.0,用氯仿提取($3 \times 15\text{mL}$),合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压回收溶剂至干,用乙醇-DMF ($V:V=5:1$)重结晶,得淡黄色结晶物(I)。

[0024] 作为进一步的改进,式V所示的N-甲基依诺沙星(绕丹宁)酰胺与芳香醛的摩尔为1:1.0~1.2。

[0025] 所述的一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类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肝癌、胰腺癌或白血病药物。

[0027] 本发明的一种N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物基于药效团的拼合原理,将氟萘啶酮、酰胺及绕丹宁 α, β -不饱和酮等不同药效团间的进行有效的组合,进而

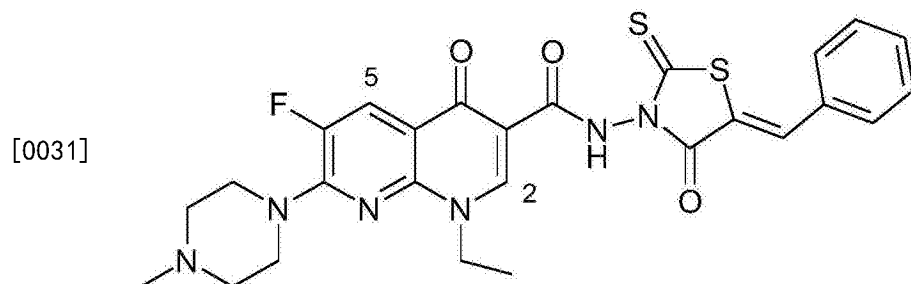
构建了N-甲基依诺沙星(绕丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物,实现了不同结构药效团的互补和活性的叠加,从而达到了增效降毒的效果,可作为全新结构的抗肿瘤药物开发。

具体实施方式

[0028] 下面通过具体实施例对本发明的技术方案进行详细说明。

[0029] 实施例1

[0030] 1-乙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-萘啶-4(1H)-酮-3-(2-硫代-5-苯甲叉基-噻唑烷-4-酮-3-基)-酰胺(I-1),其化学结构式为:

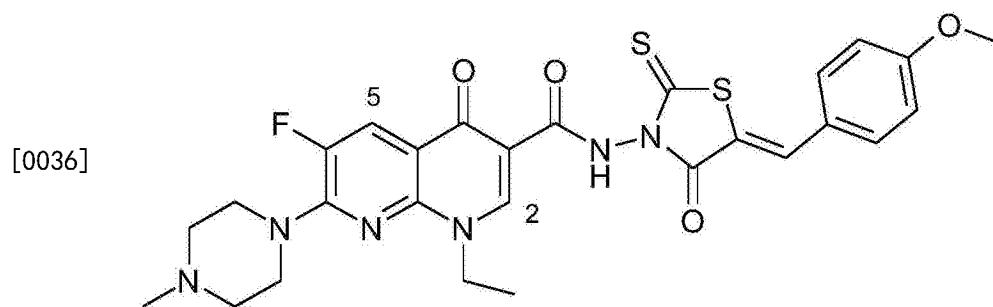


[0032] 即式I中的Ar为苯基。

[0033] 该化合物的制备方法为:以苯甲醛(0.25g,2.4mmol)替代芳香醛,依照上述的目标物(I)的通用制备方法,得目标淡黄色结晶物(I-1),产率75.3%,m.p.174~176°C。¹H NMR(400MHz,CDC1₃)δ:11.45(1H,s,CONH),8.93(1H,s,2-H),8.22(s,1H,CH=),8.18(1H,d,5-H),7.68~7.32(m,5H,Ph-H),4.46(2H,q,NCH₂),3.87(4H,t,piperazine-H),2.73(4H,t,piperazine-H),2.42(3H,s,N-CH₃),1.45(3H,t,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₆H₂₅FN₆O₃S₂:552.65[M]⁺;Found:553[M+H]⁺。

[0034] 实施例2

[0035] 1-乙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-萘啶-4(1H)-酮-3-(2-硫代-5-对甲氧基苯甲叉基-噻唑烷-4-酮-3-基)-酰胺(I-2),其化学结构式为:

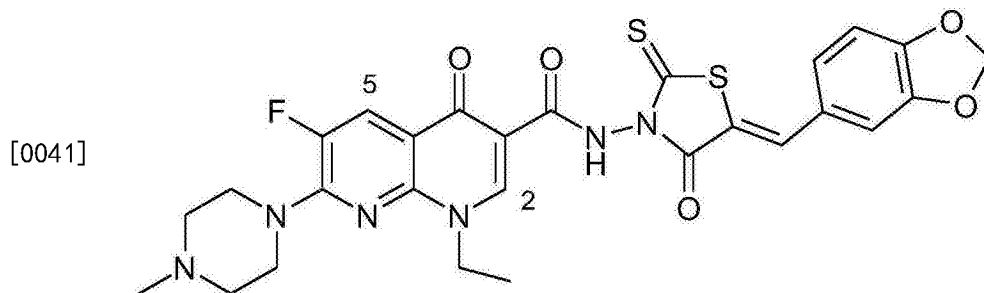


[0037] 即式I中的Ar为对甲氧基苯基。

[0038] 该化合物的制备方法为:以对甲氧基苯甲醛(0.28g,2.2mmol)替代芳香醛,依照上述的目标物(I)的通用制备方法,得目标淡黄色结晶物(I-2),产率76.4%,m.p.176~178°C。¹H NMR(400MHz,CDC1₃)δ:11.46(1H,s,CONH),8.97(1H,s,2-H),8.25(s,1H,CH=),8.21(1H,d,5-H),7.84(2H,d,Ph-H),7.53(2H,d,Ph-H),4.48(2H,q,NCH₂),3.94(3H,s,OCH₃),3.87(4H,t,piperazine-H),2.76(4H,t,piperazine-H),2.43(3H,s,N-CH₃),1.45(3H,t,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₇H₂₇FN₆O₄S₂:582.68[M]⁺;Found:583[M+H]⁺。

[0039] 实施例3

[0040] 1-乙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-萘啶-4(1H)-酮-3-[2-硫代-5-(3,4-二氧亚甲基)苯甲叉基-噻唑烷-4-酮-3-基]-酰胺(I-3),其化学结构式为:

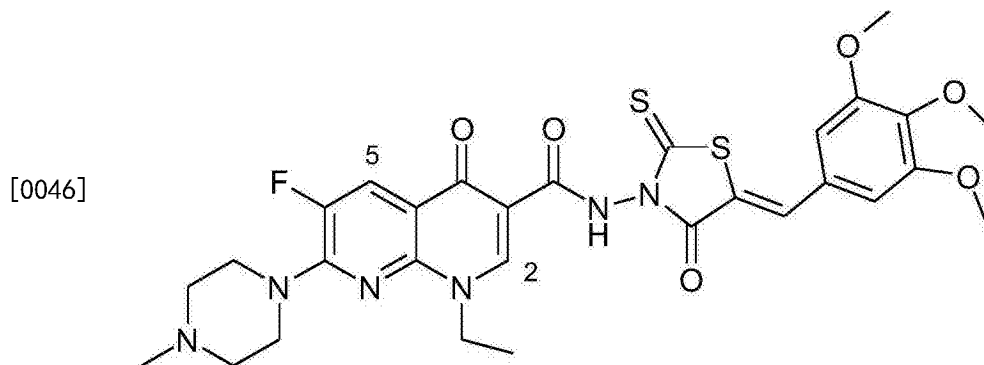


[0042] 即式I中的Ar为3,4-(二氧亚甲基)基苯基。

[0043] 该化合物的制备方法为:以3,4-二氧亚甲基苯甲醛(0.39g,2.6mmol)替代芳香醛,依照上述的目标物(I)的通用制备方法,得目标淡黄色结晶物(I-3),产率83.5%,m.p.181~183°C。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ :11.46(1H,s,CONH),8.96(1H,s,2-H),8.23(s,1H,CH=),8.18(1H,d,5-H),7.88~6.87(3H,m,Ph-H),6.32(2H,s,OCH₂O),4.48(2H,q,NCH₂),3.86(4H,t,J,piperazine-H),2.82(4H,t,piperazine-H),2.44(3H,s,N-CH₃),1.45(3H,t,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₇H₂₅FN₆O₅S₂:596.66[M]⁺;Found:597[M+H]⁺。

[0044] 实施例4

[0045] 1-乙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-萘啶-4(1H)-酮-3-[2-硫代-5-(3,4,5-三甲氧甲基)苯甲叉基-噻唑烷-4-酮-3-基]-酰胺(I-4),其化学结构式为:



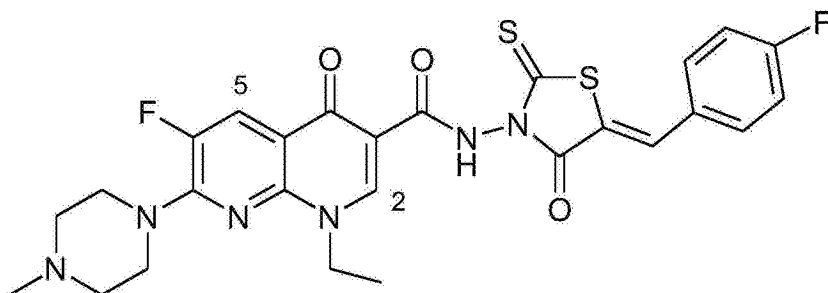
[0047] 即式I中的Ar为3,4,5-三甲氧亚甲基苯基。

[0048] 该化合物的制备方法为:以3,4,5-三甲氧基苯甲醛(0.43g,2.2mmol)替代芳香醛,依照上述的目标物(I)的通用制备方法,得淡黄色结晶目标物(I-4),产率76.0%,m.p.165~167°C。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ :11.48(1H,s,CONH),9.05(1H,s,2-H),8.27(s,1H,CH=),8.21(1H,d,5-H),7.86(2H,s,Ph-H),4.52(2H,q,NCH₂),3.92~3.87(13H,m,3×OCH₃and piperazine-H),2.86(4H,t,piperazine-H),2.45(3H,s,N-CH₃),1.46(3H,t,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₉H₃₁FN₆O₆S₂:642.73[M]⁺;Found:643[M+H]⁺。

[0049] 实施例5

[0050] 1-乙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-萘啶-4(1H)-酮-3-(2-硫代-5-对氟苯甲叉基-噻唑烷-4-酮-3-基)-酰胺(I-5),其化学结构式为:

[0051]



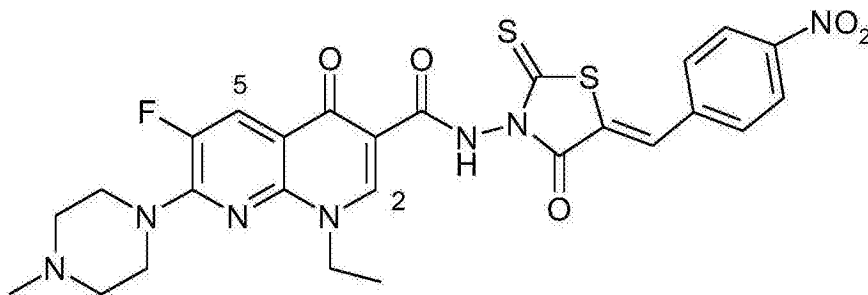
[0052] 即式I中的Ar为对氟苯基。

[0053] 该化合物的制备方法为:以对氟苯甲醛 (0.30g, 2.4mmol) 替代芳香醛, 依照上述的目标物 (I) 的通用制备方法, 得淡黄色结晶目标物 (I-5), 产率78.3%, m.p. 172~174°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 11.48 (1H, s, CONH), 9.03 (1H, s, 2-H), 8.28 (s, 1H, CH=), 8.23 (1H, d, 5-H), 7.86 (2H, d, Ph-H), 7.63 (2H, d, Ph-H), 4.51 (2H, q, NCH₂), 3.88 (4H, t, piperazine-H), 2.83 (4H, t, Jpiperazine-H), 2.44 (3H, s, N-CH₃), 1.46 (3H, t, CH₃); MS (m/z): Calcd. for C₂₆H₂₄F₂N₆O₃S₂: 570.64 [M]⁺; Found: 571 [M+H]⁺。

[0054] 实施例6

[0055] 1-乙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-萘啶-4(1H)-酮-3-(2-硫代-5-对硝基苯甲叉基-噻唑烷-4-酮-3-基)-酰胺 (I-6), 其化学结构式为:

[0056]



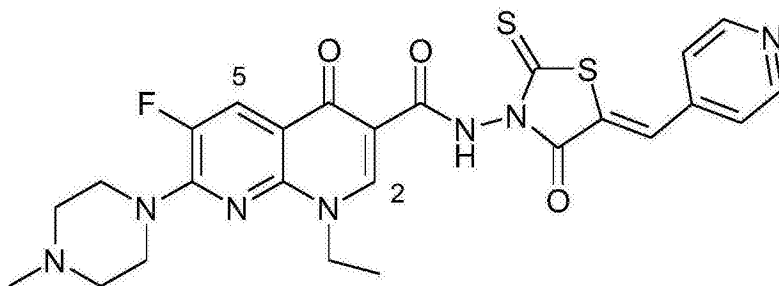
[0057] 即式I中的Ar为对硝基苯基。

[0058] 该化合物的制备方法为:以对硝基苯甲醛 (0.36g, 2.4mmol) 替代芳香醛, 依照上述的目标物 (I) 的通用制备方法, 得淡黄色结晶目标物 (I-6), 产率58.2%, m.p. 186~188°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 11.53 (1H, s, CONH), 9.12 (1H, s, 2-H), 8.36 (s, 1H, CH=), 8.27 (1H, d, 5-H), 8.13 (2H, d, Ph-H), 7.87 (2H, d, Ph-H), 4.53 (2H, q, NCH₂), 3.93 (4H, t, piperazine-H), 3.06 (4H, t, piperazine-H), 2.46 (3H, s, N-CH₃), 1.48 (3H, t, CH₃); MS (m/z): Calcd. for C₂₆H₂₄FN₇O₅S₂: 597.65 [M]⁺; Found: 598 [M+H]⁺。

[0059] 实施例7

[0060] 1-乙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-萘啶-4(1H)-酮-3-(2-硫代-5-吡啶-4-甲叉基-噻唑烷-4-酮-3-基)-酰胺 (I-7), 其化学结构式为:

[0061]



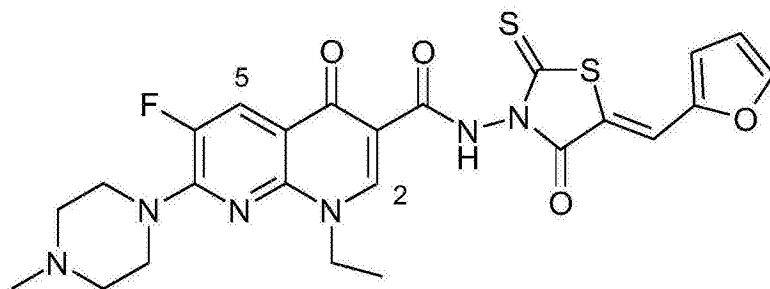
[0062] 即式I中的Ar为4-吡啶基。

[0063] 该化合物的制备方法为：以吡啶-4-甲醛(0.24g, 2.2mmol)替代芳香醛，依照上述的目标物(I)的通用制备方法，得淡黄色结晶目标物(I-7)，产率64.3%，m.p. 171~173℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 11.57 (1H, s, CONH), 9.18 (1H, s, 2-H), 8.87 (2H, d, Py-H), 8.76 (2H, d, Py-H), 8.38 (s, 1H, CH=), 8.30 (1H, d, 5-H), 4.56 (2H, q, NCH₂), 3.95 (4H, t, piperazine-H), 3.13 (4H, t, piperazine-H), 2.48 (3H, s, N-CH₃), 1.51 (3H, t, CH₃); MS (m/z): Calcd. for C₂₅H₂₄FN₇O₃S₂: 553.64 [M]⁺; Found: 554 [M+H]⁺。

[0064] 实施例8

[0065] 1-乙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-萘啶-4(1H)-酮-3-(2-硫代-5-呋喃-2-甲叉基-噻唑烷-4-酮-3-基)-酰胺(I-8)，其化学结构式为：

[0066]



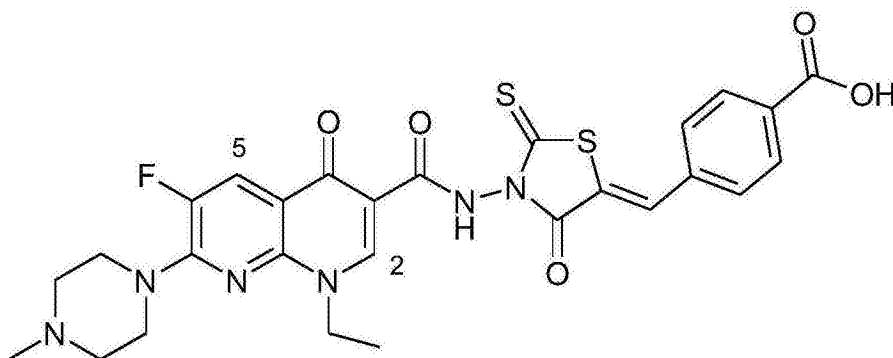
[0067] 即式I中的Ar为2-呋喃基。

[0068] 该化合物的制备方法为：以呋喃-2-甲醛(0.21g, 2.2mmol)替代芳香醛，依照上述的目标物(I)的通用制备方法，得淡黄色结晶目标物(I-8)，产率66.0%，m.p. 176~178℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 11.55 (1H, s, CONH), 9.16 (1H, s, 2-H), 8.35 (s, 1H, CH=), 8.26 (1H, d, 5-H), 7.68~6.87 (3H, m, furan-H), 4.53 (2H, q, NCH₂), 3.91 (4H, t, piperazine-H), 3.03 (4H, t, piperazine-H), 2.46 (3H, s, N-CH₃), 1.48 (3H, t, CH₃); MS (m/z): Calcd. for C₂₄H₂₃FN₆O₄S₂: 542.62 [M]⁺; Found: 543 [M+H]⁺。

[0069] 实施例9

[0070] 1-乙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-萘啶-4(1H)-酮-3-(2-硫代-5-对羧基苯基-2-甲叉基-噻唑烷-4-酮-3-基)-酰胺(I-9)，其化学结构式为：

[0071]



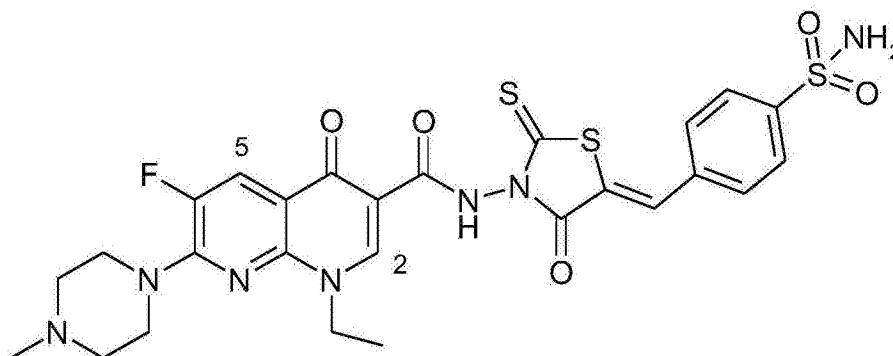
[0072] 即式I中的Ar为4-羧基苯基。

[0073] 该化合物的制备方法为:以对羧基苯甲醛(0.33g,2.2mmol)替代芳香醛,依照上述的目标物(I)的通用制备方法,得淡黄色结晶目标物(I-9),产率65.4%,m.p.163~165℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ:15.63(brs,1H,COOH),11.62(1H,s,CONH),9.23(1H,s,2-H),8.44~8.36(3H,m,Ph-H and CH=),8.25(1H,d,5-H),7.86(2H,d,Ph-H),4.53(2H,q,NCH₂),3.92(4H,t,piperazine-H),3.11(4H,t,piperazine-H),2.46(3H,s,N-CH₃),1.52(3H,t,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₇H₂₅FN₆O₅S₂:596.66[M]⁺;Found:597[M+H]⁺。

[0074] 实施例10

[0075] 1-乙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-萘啶-4(1H)-酮-3-(2-硫代-5-对磺酰胺基苯基-2-甲叉基-噻唑烷-4-酮-3-基)-酰胺(I-10),其化学结构式为:

[0076]



[0077] 即式I中的Ar为4-磺酰胺基苯基。

[0078] 该化合物的制备方法为:以对羧基苯甲醛(0.46g,2.5mmol)替代芳香醛,依照上述的目标物(I)的通用制备方法,得淡黄色结晶目标物(I-10),产率74.6%,m.p.191~193℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ:11.62(s,1H,CONH),9.25(s,1H,2-H),8.38~8.33(3H,m,Ph-H and CH=),8.26(d,1H,5-H),7.89(2H,d,Ph-H),7.78(s,2H,NH₂),4.56(2H,q,NCH₂),3.97(4H,t,piperazine-H),3.15(4H,t,piperazine-H),2.51(3H,s,N-CH₃),1.55(3H,t,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₆H₂₆FN₇O₅S₂:631.73[M]⁺;Found:632[M+H]⁺。

[0079] 试验例

[0080] 一、实施例1-10提供的一种N-甲基依诺沙星(饶丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物的体外抗肿瘤活性测定

[0081] 1、供试样品

[0082] 以实施例1-10提供的一种N-甲基依诺沙星(饶丹宁不饱和酮)酰胺类衍生物,及经典抗肿瘤TOPO抑制剂10-羟基喜树碱(HC)和依诺沙星(EN)为供试样品,共12种,其中HC和EN

为对照组,实施例1-10样品为实验组;

[0083] 实验癌细胞株分别为人肝癌Hep-3B细胞、人胰腺癌Panc-1细胞和人白血病HL60细胞株均购买自中国科学院上海细胞库。正常细胞采用VERO非洲绿猴肾细胞,购买于上海通派生物科技有限公司。

[0084] 2、测定方法

[0085] 测定方法的具体步骤为:

[0086] (1) 首先将上述12种供试样品分别用二甲基亚砜(DMSO)溶解,配制成 $1.0 \times 10^{-2} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 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;

[0087] 取对数生长期的人肝癌Hep-3B细胞、人胰腺癌Panc-1细胞和人白血病HL60细胞及VERO细胞株,以每孔6000个细胞接种于96孔板,随后分别加入上述12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 ,继续培养4小时后加入100 μL 质量百分比浓度为10%的十二烷基硫酸钠(SDS)溶液,再培养24小时,然后用酶标仪在570nm波长处测定各自的吸光度(OD)值;

[0088] (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,

[0089] 癌细胞抑制率 = $[(1 - \text{实验组OD值}) / \text{对照组OD值}] \times 100\%$,

[0090] 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-效应方程计算出各供试样品对实验癌细胞的半数抑制浓度(IC_{50});每个数据平行测定三次,求其平均值,结果见表1所示。

[0091] 表1各供试样品的抗肿瘤活性(IC_{50})

供试样品	IC_{50} (μM)			
	Hep-3B	Panc-1	HL60	VERO
实施例 1	10.8 \pm 1.3	6.2 \pm 0.6	14.3 \pm 1.2	54.7 \pm 3.0
实施例 2	11.6 \pm 1.0	7.3 \pm 0.5	16.7 \pm 1.4	58.3 \pm 2.8
实施例 3	14.6 \pm 1.5	7.6 \pm 0.8	15.8 \pm 1.7	52.7 \pm 2.3
实施例 4	18.5 \pm 1.6	8.8 \pm 1.0	21.5 \pm 2.3	54.0 \pm 3.1
[0092] 实施例 5	3.8 \pm 0.5	2.0 \pm 0.2	6.8 \pm 0.8	46.5 \pm 2.0
实施例 6	4.3 \pm 0.5	1.8 \pm 0.2	7.6 \pm 0.5	50.1 \pm 2.7
实施例 7	2.8 \pm 0.3	1.0 \pm 0.2	5.3 \pm 0.3	48.6 \pm 2.1
实施例 8	4.7 \pm 0.5	3.4 \pm 0.5	6.8 \pm 0.7	51.2 \pm 3.0
实施例 9	2.3 \pm 0.3	1.7 \pm 0.3	5.4 \pm 0.6	50.2 \pm 2.5
实施例 10	1.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.3	3.7 \pm 0.5	45.8 \pm 2.6
HC	3.3 \pm 0.4	2.8 \pm 0.5	2.7 \pm 0.3	3.2 \pm 0.4
FL	>100	>100	>100	36.5 \pm 3.2

[0093] 从表1可以看出,实施例1-10提供的化合物对实验3种癌细胞的抑制活性显著强于母体化合物依诺沙星的活性,尤其是部分化合物对人肝癌Hep-3B细胞和人胰腺癌Panc-1细胞的活性强于对照羟喜树碱的活性,其 IC_{50} 值已达到或低于微摩尔浓度。更有意义的是,实施例1-10提供的化合物对VERO细胞显示出较低的毒性,具有成药性的潜力。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较低的毒性,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。