



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106543147 A

(43)申请公布日 2017. 03. 29

(21)申请号 201610956781.0

(22)申请日 2016.11.03

(71)申请人 云南大学

地址 650091 云南省昆明市翠湖北路2号云南大学

(72)发明人 羊晓东 张洪彬 杨丽娟 施义民 陈文 李良 刘建平

(51) Int. Cl.

C07D 403/06(2006.01)

A61K 31/4178(2006.01)

A61K 31/4184(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

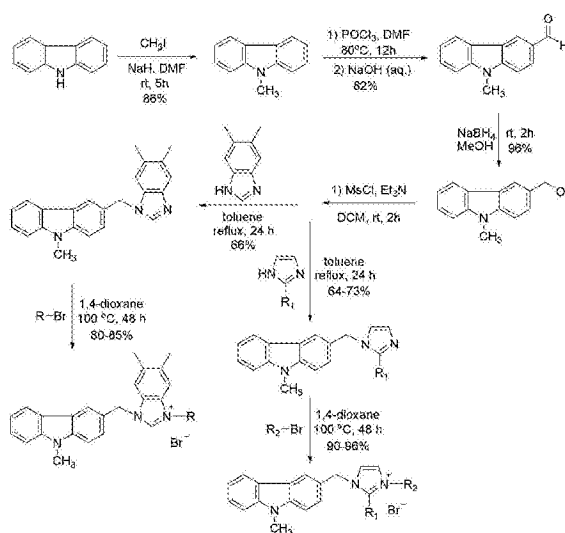
权利要求书2页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

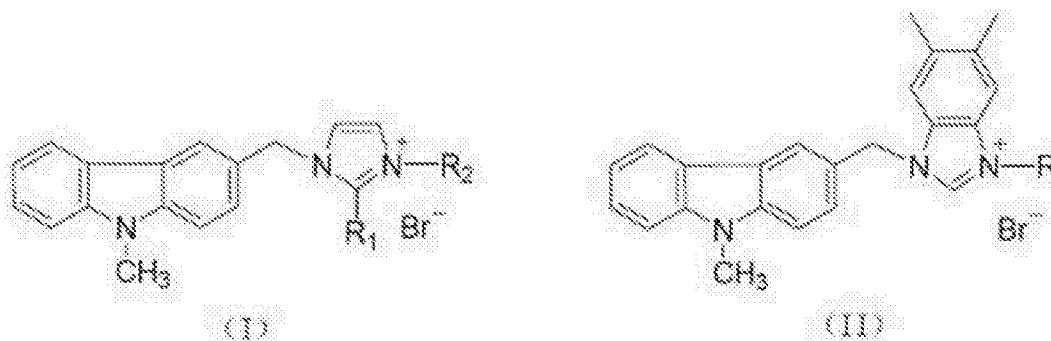
一种取代咪唑-咪唑盐或苯并咪唑盐类化合物及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一系列具有结构通式(如I或II)的一种取代咪唑-咪唑盐或苯并咪唑盐类化合物及其制备方法,以咪唑为原料,经过N-甲基化、酰基化、还原、接咪唑和成盐五步反应,制备得到目标化合物。体外抗肿瘤活性细胞毒性测试结果显示,该类化合物具有较好的细胞毒活性。



1. 一种取代咪唑—咪唑盐或苯并咪唑盐类化合物,其特征在于,该化合物结构通式为(I)或(II):



结构通式(I):

$R_1 = H$ 时, $R_2 = 4\text{-甲氧基苯甲酰甲基}$, 4-溴苯甲酰甲基 , 2-萘甲酰甲基 ;

$R_1 = CH_3$ 时, $R_2 = \text{苯甲酰甲基}$, 4-溴苯甲酰甲基 ;

结构通式(II):

$R = 4\text{-甲氧基苯甲酰甲基}$, 苄基。

2. 一种取代咪唑—咪唑盐或苯并咪唑盐类化合物的制备方法,该方法包括以下步骤:

A、以咪唑和碘甲烷为原料,在氢化钠条件下和无水DMF溶剂中合成N-甲基咪唑:将咪唑和氢化钠加入无水DMF中,再加入碘甲烷,用量按摩尔数比为咪唑 / 氢化钠 / 碘甲烷 = 1 / 1.2 / 1.2,无水DMF的用量为50 ml / g 咪唑,室温下搅拌5小时后,缓慢加入冰水(10 ml)淬灭,再加入饱和食盐水(50 ml),用乙酸乙酯(50 ml)进行萃取三次,有机相用无水MgSO₄干燥,过滤,减压蒸馏除去溶剂,经硅胶柱层析,制得N-甲基咪唑;

B、以N-甲基咪唑为原料,在三氯氧磷和氢氧化钠条件下和无水DMF溶剂中合成N-甲基咪唑-3-甲醛:室温搅拌下,将三氯氧磷缓慢滴入无水DMF中,温度升至40 °C,15分钟后加入N-甲基咪唑,用量按摩尔数比为三氯氧磷 / 无水DMF / N-甲基咪唑 = 3 / 5 / 1,温度升至80 °C,搅拌12小时后,反应冷却至室温,缓慢加入冰水(10 ml)淬灭,再用1N的NaOH溶液调节pH值至中性,用乙酸乙酯(20 ml)进行萃取三次,有机相用无水MgSO₄干燥,过滤,减压蒸馏除去溶剂,经硅胶柱层析,制得N-甲基咪唑-3-甲醛;

C、以N-甲基咪唑-3-甲醛为原料,在硼氢化钠条件下和甲醇溶剂中合成N-甲基咪唑-3-甲醇:将N-甲基咪唑-3-甲醛溶于甲醇溶剂中,0 °C条件下缓慢加入硼氢化钠,用量按摩尔数比为N-甲基咪唑-3-甲醛 / 硼氢化钠 = 1 / 1.2,甲醇的用量为20 ml / g N-甲基咪唑-3-甲醛,室温下搅拌反应2小时,溶剂减压浓缩后,经硅胶柱层析,制备得到N-甲基咪唑-3-甲醇;

D、以N-甲基咪唑-3-甲醇为原料,与甲磺酰氯在二氯甲烷溶剂中甲磺酰化,再与咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑在甲苯溶剂中合成1-(N-甲基咪唑-3-甲基)咪唑:将N-甲基咪唑-3-甲醇溶于二氯甲烷溶剂中,加入三乙胺,0 °C条件下搅拌5分钟后,逐滴加入甲磺酰氯,用量按摩尔数比为N-甲基咪唑-3-甲醇 / 三乙胺 / 甲磺酰氯 = 1 / 3 / 1.5,二氯甲烷的用量为50 ml / N-甲基咪唑-3-甲醇,室温下搅拌反应12小时后,分别用水(20 ml)和饱和食盐水(20 ml)洗,有机相用无水MgSO₄干燥,过滤,溶剂减压浓缩后,制备得到甲磺酸酯产物;将甲磺酸酯产物溶于甲苯中,加入咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑,用量按摩尔数比为甲磺酸

酯产物 / 咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑 = 1 / 3,1,4-二氧六环的用量为50 ml / g 甲磺酸酯产物,搅拌回流反应24小时,溶剂减压浓缩后,经硅胶柱层析,制备得到1-(N-甲基咪唑-3-甲基)咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑;

E、以1-(N-甲基咪唑-3-甲基)咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑和溴代烷烃为原料,在1,4-二氧六环溶剂合成1-(N-甲基咪唑-3-甲基)咪唑盐或5,6-二甲基苯并咪唑盐:将1-(N-甲基咪唑-3-甲基)咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑溶于1,4-二氧六环中,搅拌下加入溴代烷烃,用量按摩尔数比为1-(N-甲基咪唑-3-甲基)咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑 / 溴代烷烃 = 1 / 1.2,1,4-二氧六环用量为100 ml / g 1-(N-甲基咪唑-3-甲基)咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑,反应搅拌回流48小时,冷却至室温,有固体沉淀析出,过滤,沉淀用乙酸乙酯(20 ml)洗涤数次,干燥,制备得到1-(N-甲基咪唑-3-甲基)咪唑盐或5,6-二甲基苯并咪唑盐。

3. 一种包含权利要求1所述的取代咪唑咪唑盐或苯并咪唑盐类化合物的抗肿瘤作用。

一种取代咪唑—咪唑盐或苯并咪唑盐类化合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及新型的一种取代咪唑—咪唑盐或苯并咪唑盐类化合物及其制备方法，以及该化合物为活性成分的药物组合物在抗肿瘤方面的应用。

背景技术

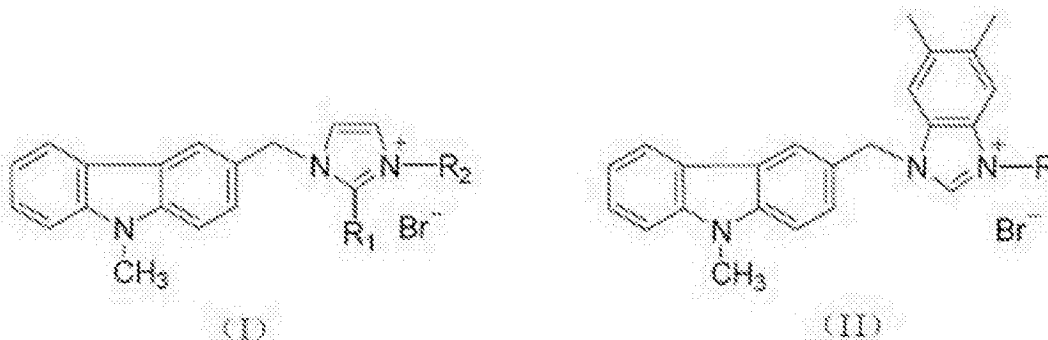
[0002] 癌症是严重威胁人类健康的一类疾病。目前用于治疗癌症的主要手段是化学疗法。临床应用的化疗药物绝大多数都有使患者恶心、呕吐、白细胞下降、骨髓抑制等毒副作用。因此，寻找高活性，无毒或低毒性的抗癌化合物成为新药研究的一项重要课题。

[0003] 咪唑作为重要的五元化合物广泛存在于天然产物分子中，同时还作为生理活性的重要药效团存在于合成的药物分子中。咪唑及其衍生物作为一种重要的含氮杂环化合物，具有独特的刚性稠环结构，在医药、材料、杀虫剂以及聚合发光材料等方面都表现出很好的应用前景。在咪唑环系基础上合成的咪唑盐类化合物，由于具有多种生物活性而受到国内外有机合成及药物化学研究工作者的重视。迄今为止，研究表明咪唑盐类化合物具有抗肿瘤活性、抗细菌和抗真菌的活性、抗炎活性、抗心率不齐活性、血小板合成酶抑制活性，以及作为口服低血糖剂。本专利涉及的一种取代咪唑—咪唑盐或苯并咪唑盐类化合物及其制备方法至今为止文献未见报道。

发明内容

[0004] 本发明公开了一系列具有结构通式(如式I)的取代咪唑—咪唑盐或苯并咪唑盐类化合物及其制备方法，以咪唑为原料，经过N-甲基化、酰基化、还原、接咪唑和成盐五步反应，制备得到目标化合物。体外抗肿瘤活性细胞毒性测试结果显示，该类化合物具有较好的细胞毒活性。

[0005] 本发明提供一种取代咪唑—咪唑盐或苯并咪唑盐类化合物用下述结构通式(I)或(II)表示：



结构通式(I)：

$R_1 = H$ 时， $R_2 = 4$ -甲氧基苯甲酰甲基， 4 -溴苯甲酰甲基， 2 -萘甲酰甲基；

$R_1 = CH_3$ 时， $R_2 = 4$ -甲氧基苯甲酰甲基， 4 -溴苯甲酰甲基；

结构通式(II)：

$R = 4$ -甲氧基苯甲酰甲基，苄基。

[0006]

一种具有结构通式(I)或(II)的化合物的制备方法,该方法包括以下步骤:

A、以咪唑和碘甲烷为原料,在氢化钠条件下和无水DMF溶剂中合成N-甲基咪唑:将咪唑和氢化钠加入无水DMF中,再加入碘甲烷,用量按摩尔数比为咪唑 / 氢化钠 / 碘甲烷 = 1 / 1.2 / 1.2,无水DMF的用量为50 ml / g 咪唑,室温下搅拌5小时后,缓慢加入冰水(10 ml)淬灭,再加入饱和食盐水(50 ml),用乙酸乙酯(50 ml)进行萃取三次,有机相用无水MgSO₄干燥,过滤,减压蒸馏除去溶剂,经硅胶柱层析,石油醚-乙酸乙酯为洗脱剂(石油醚 / 乙酸乙酯 = 10 / 1),制得N-甲基咪唑;

B、以N-甲基咪唑为原料,在三氯氧磷和氢氧化钠条件下和无水DMF溶剂中合成N-甲基咪唑-3-甲醛:室温搅拌下,将三氯氧磷缓慢滴入无水DMF中,温度升至40 °C,15分钟后加入N-甲基咪唑,用量按摩尔数比为无水DMF / 三氯氧磷 / N-甲基咪唑 = 5 / 3 / 1,温度升至80 °C,搅拌12小时后,反应冷却至室温,缓慢加入冰水(10 ml)淬灭,再用1N的NaOH溶液调节pH值至中性,用乙酸乙酯(20 ml)进行萃取三次,有机相用无水MgSO₄干燥,过滤,减压蒸馏除去溶剂,经硅胶柱层析,石油醚-乙酸乙酯为洗脱剂(石油醚 / 乙酸乙酯 = 10 / 1),制得N-甲基咪唑-3-甲醛;

C、以N-甲基咪唑-3-甲醛为原料,在硼氢化钠条件下和甲醇溶剂中合成N-甲基咪唑-3-甲醇:将N-甲基咪唑-3-甲醛溶于甲醇溶剂中,0 °C条件下缓慢加入硼氢化钠,用量按摩尔数比为N-甲基咪唑-3-甲醛 / 硼氢化钠 = 1 / 1.2,甲醇的用量为20 ml / g N-甲基咪唑-3-甲醛,室温下搅拌反应2小时,溶剂减压浓缩后,经硅胶柱层析,石油醚-乙酸乙酯为洗脱剂(石油醚 / 乙酸乙酯 = 5 / 1),制备得到N-甲基咪唑-3-甲醇;

D、以N-甲基咪唑-3-甲醇为原料,与甲磺酰氯在二氯甲烷溶剂中甲磺酸酯化,再与咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑在甲苯溶剂中合成1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-咪唑:以N-甲基咪唑-3-甲醇为原料,与甲磺酰氯在二氯甲烷溶剂中甲磺酸酯化,再与咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑在甲苯溶剂中合成1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-咪唑:将N-甲基咪唑-3-甲醇溶于二氯甲烷溶剂中,加入三乙胺,0 °C条件下搅拌5分钟后,逐滴加入甲磺酰氯,用量按摩尔数比为N-甲基咪唑-3-甲醇 / 三乙胺 / 甲磺酰氯 = 1 / 3 / 1.5,二氯甲烷的用量为50 ml / N-甲基咪唑-3-甲醇,室温下搅拌反应12小时后,分别用水(20 ml)和饱和食盐水(20 ml)洗,有机相用无水MgSO₄干燥,过滤,溶剂减压浓缩后,制备得到甲磺酸酯产物;将甲磺酸酯产物溶于甲苯中,加入咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑,用量按摩尔数比为甲磺酸酯产物 / 咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑 = 1 / 3,1,4-二氧六环的用量为50 ml / g 甲磺酸酯产物,搅拌回流反应24小时,溶剂减压浓缩后,经硅胶柱层析,石油醚-乙酸乙酯为洗脱剂(石油醚 / 乙酸乙酯 = 2 / 1),制备得到1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑;

E、以1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑和溴代烷烃为原料,在1,4-二氧六环溶剂中合成1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-咪唑盐或5,6-二甲基苯并咪唑盐:将1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑溶于1,4-二氧六环中,搅拌下加入溴代烷烃,用量按摩尔数比为1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑 / 溴代烷烃 = 1 / 1.2,1,4-二氧六环用量为100 ml / g 1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-咪唑或5,6-二甲基苯并咪唑,反应搅拌回流48小时,冷却至室温,有固体沉淀析出,过滤,沉淀用乙酸乙酯(20 ml)洗涤数次,干燥,制备得到1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-咪唑盐或5,6-二甲基苯并咪唑

唑盐。

[0007]

上述具有结构通式(I)或(II)的化合物与至少一种药物上可接受的赋型剂、稀释剂或载体制得的药物可用于治疗癌症。

[0008]

附图说明

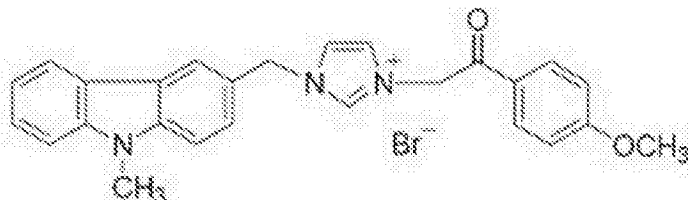
[0009] 图1是本发明一种取代咪唑—咪唑盐或苯并咪唑盐类化合物制备的技术路线图。

[0010]

具体实施方式

[0011] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合附图及实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0012] 实施例1 1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-3-(4-甲氧基苯甲酰甲基)咪唑溴盐



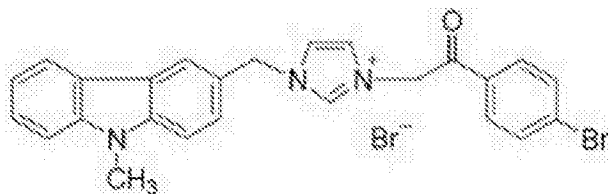
制备过程:详见上述制备方法A、B、C、D、E。

[0013] 白色固体,产率93%,m.p. 223-224 °C.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3080, 3016, 2322, 1682, 1600, 1566, 1474, 1443, 1322, 1244, 1156, 1120, 1065, 1016, 990, 846, 815, 752, 718, 625.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 9.29 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.02-7.98 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.15-7.12 (2H, m), 6.02 (2H, s), 5.70 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.87 (3H, s).

实施例2 1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-3-(4-溴苯甲酰甲基)咪唑溴盐



制备过程:详见上述制备方法A、B、C、D、E。

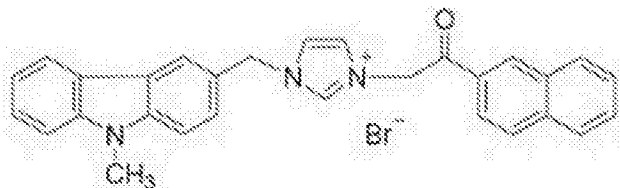
[0014] 白色固体,产率96%,m.p. 208-209 °C.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3148, 3072, 2325, 1700, 1586, 1565, 1491, 1361, 1335, 1251, 1229, 1120, 1068, 991, 855, 819, 750, 714, 621.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 9.20 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.97-7.95 (3H, m), 7.89-7.85 (2H, m), 7.72-7.69 (2H, m), 7.65-7.60

(2H, m), 7.53-7.49 (1H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.02 (2H, s), 5.69 (2H, s), 3.90 (3H, s).

实施例3 1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-3-(2-萘甲酰甲基)咪唑溴盐



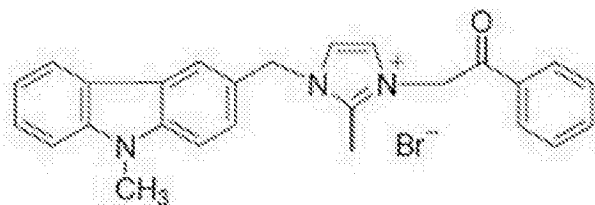
制备过程: 详见上述制备方法A、B、C、D、E。

[0015] 白色固体, 产率92%, m.p. 200-201 °C.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3077, 1692, 1627, 1599, 1566, 1494, 1472, 1438, 1362, 1334, 1253, 1159, 1125, 1041, 860, 812, 725, 624.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.37 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.20-8.10 (3H, m), 8.06-8.03 (3H, m), 7.84-7.82 (1H, m), 7.75-7.62 (5H, m), 7.52-7.49 (1H, m), 7.27-7.24 (1H, m), 6.25 (2H, s), 5.74 (2H, s), 3.90 (3H, s).

实施例4 1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-3-(苯甲酰甲基)-2-甲基咪唑溴盐



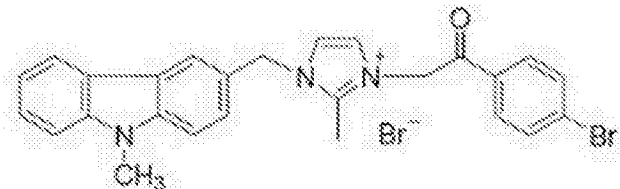
制备过程: 详见上述制备方法A、B、C、D、E。

[0016] 白色固体, 产率92%, m.p. 248-249 °C.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3062, 2958, 1691, 1596, 1530, 1493, 1448, 1359, 1332, 1232, 1126, 1069, 997, 863, 822, 752, 685, 621.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.26 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.70-7.68 (2H, m), 7.65-7.62 (3H, m), 7.55-7.48 (2H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.13 (2H, s), 5.67 (2H, s), 3.90 (3H, s), 2.67 (3H, s).

实施例5 1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-3-(4-溴苯甲酰甲基)-2-甲基咪唑溴盐



制备过程: 详见上述制备方法A、B、C、D、E。

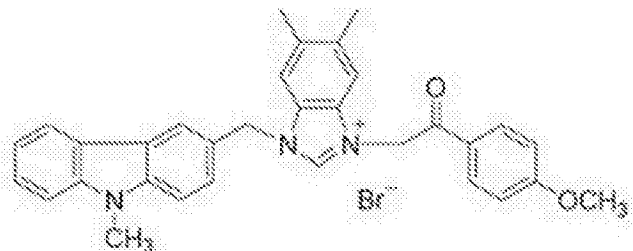
[0017] 白色固体, 产率90%, m.p. 260-261 °C.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3447, 1689, 1585, 1468, 1396, 1359, 1251, 11230, 1070, 994, 816, 771, 745, 620.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.25 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.99-7.97 (2H, m), 7.90-7.85 (3H, m), 7.69-7.62 (3H, m), 7.54-7.48 (2H, m), 7.25

(1H, t, J = 7.2 Hz), 6.09 (2H, s), 5.66 (2H, s), 3.90 (3H, s), 2.66 (3H, s).

实施例6 1-(N-甲基咪唑-3-甲基)-3-(4-甲氧基苯甲酰甲基)-5,6-二甲基苯并咪唑溴盐



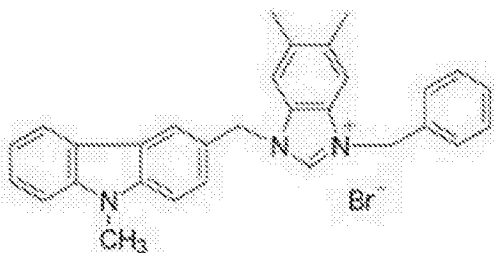
制备过程: 详见上述制备方法A、B、C、D、E。

[0018] 白色固体, 产率85%, m.p. 192-193 °C.

IR ν_{\max} (cm^{-1}) 3128, 1686, 1600, 1567, 1491, 1356, 1329, 1244, 1177, 1121, 1066, 999, 844, 752, 692, 608.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 9.67 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.69-7.67 (2H, m), 7.62-7.60 (2H, m), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.29 (2H, s), 5.95 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.88 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.34 (3H, s).

实施例7 1-((5-苯基-1,3-二甲基氧化咪唑)-3-甲基)-3-(2-萘甲酰甲基)-5,6-二甲基苯并咪唑溴盐



制备过程: 详见上述制备方法A、B、C、D、E。

[0019] 白色固体, 产率80%, m.p. 169-170 °C.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3444, 1602, 1559, 1491, 1449, 1355, 1251, 1125, 1046, 995, 853, 750, 708.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 10.05 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.91 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.66 (2H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52-7.49 (3H, m), 7.43-7.36 (3H, m), 7.24 (1H, t, J = 14.8 Hz), 5.88 (2H, s), 5.75 (2H, s), 3.87 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.32 (3H, s).

实施例化合物1-7的体外抗肿瘤细胞毒活性实验

化合物1-7按照MTT方法对Hep G-2细胞株、PC12细胞株和HeLa细胞株进行了细胞毒活性筛选, 其半数致死剂量 ID_{50} 值测定结果与已商品化的抗癌药物——顺铂(DDP)相比较于下表中。

细胞株 ID ₅₀ (μM)	Hep G-2	PC12	HeLa
1	2.09	1.36	1.21
2	1.15	1.39	0.09
3	1.80	0.95	0.09
4	3.18	1.06	1.09
5	1.18	1.05	3.65
6	>40	>40	1.15
7	0.97	0.85	1.88
NSP	3.10	13.61	14.73

[0020] 以上数据表明,化合物1-5、7对Hep G-2细胞株、PC12细胞株和HeLa细胞株均有较好的体外抗肿瘤细胞毒活性,化合物6对HeLa细胞株具有较好的选择性体外抗肿瘤细胞毒活性。

[0021] 上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

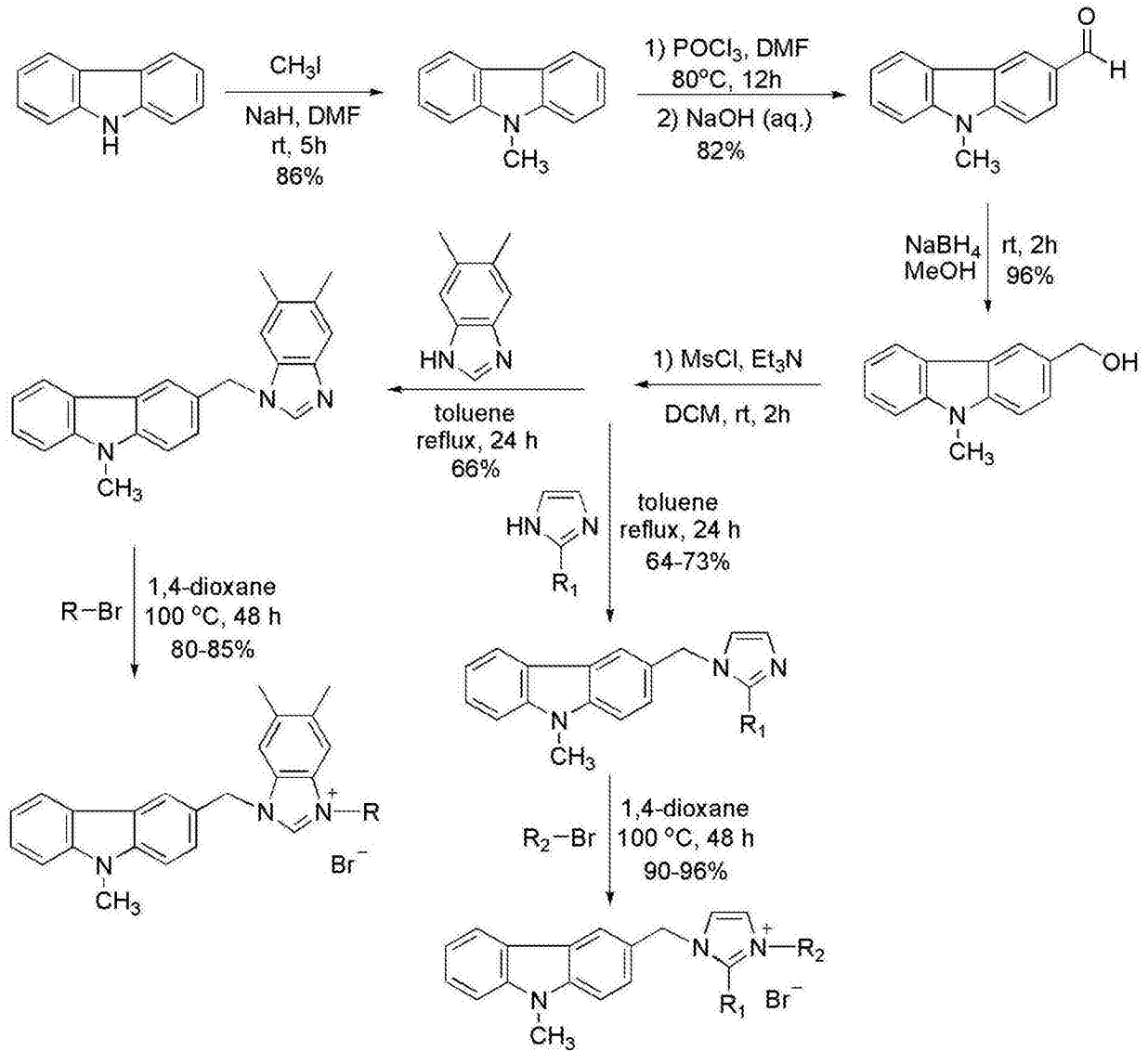


图1