



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115850190 B

(45) 授权公告日 2024. 09. 10

(21) 申请号 202310034758.6

A61P 35/00 (2006.01)

(22) 申请日 2023.01.10

A61K 31/505 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115850190 A

(56) 对比文件
CN 117986195 A, 2024.05.07

(43) 申请公布日 2023.03.28

审查员 蒋金均

(73) 专利权人 四川大学
地址 610000 四川省成都市武侯区一环路
南一段24号

(72) 发明人 袁尧 刘江 赵行 宋绍娟
王开超 陈谦明

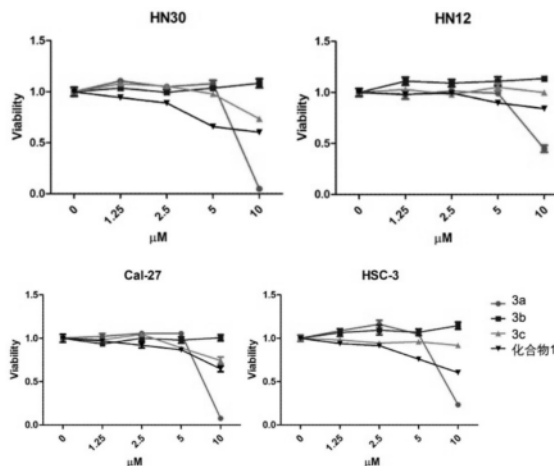
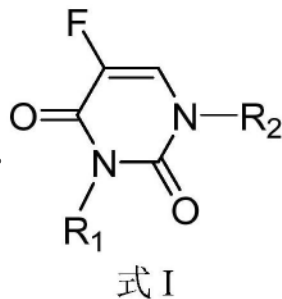
(74) 专利代理机构 成都高远知识产权代理事务
所(普通合伙) 51222
专利代理师 魏静 全学荣

(51) Int. Cl.
C07D 239/553 (2006.01)

权利要求书2页 说明书4页 附图2页

(54) 发明名称
一种5-氟尿嘧啶衍生物及其抗肿瘤用途

(57) 摘要
本发明提供了一种5-氟尿嘧啶衍生物及其抗肿瘤用途,属于化药领域。该5-氟尿嘧啶衍生物的结构如式I所示。本发明提供的化合物能够有效抑制鳞状细胞癌的增殖,并且,其中化合物3a的抑制效果明显优于5-氟尿嘧啶。本发明为制备预防和/或治疗鳞状细胞癌的药物提供了一种新的选择。



化合物4与化合物1反应,分离纯化,得到式I所示化合物。

4. 一种抗肿瘤的藥物组合物,其特征在于:它是以权利要求1-2任一项所述化合物为活性成分,加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

5. 根据权利要求4所述的藥物组合物,其特征在于:所述制剂为口服制剂或注射制剂。

6. 权利要求1-2任一项所述化合物在制备抗肿瘤的藥物中的用途。

7. 根据权利要求6所述的用途,其特征在于:所述肿瘤为鳞状细胞癌。

8. 根据权利要求7所述的用途,其特征在于:所述鳞状细胞癌为头颈部鳞状细胞癌。

9. 根据权利要求8所述的用途,其特征在于:所述头颈部鳞状细胞癌为口腔鳞状细胞癌。

10. 根据权利要求9所述的用途,其特征在于:所述口腔鳞状细胞癌为舌鳞状细胞癌。

一种5-氟尿嘧啶衍生物及其抗肿瘤用途

技术领域

[0001] 本发明属于化药领域,具体涉及一种5-氟尿嘧啶衍生物及其抗肿瘤用途。

背景技术

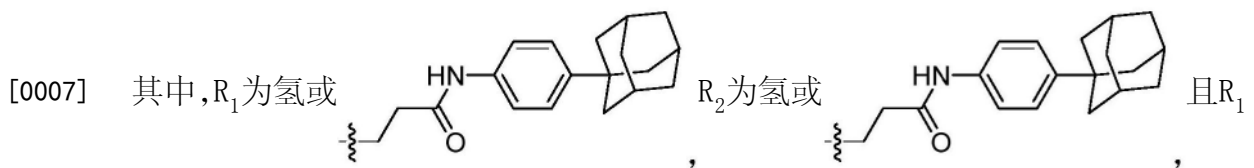
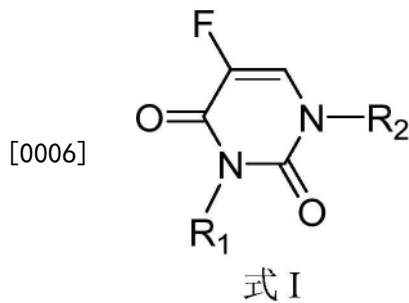
[0002] 口腔颌面部恶性肿瘤是头颈部常见的恶性肿瘤,其中约90%以上为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC),是全球第八大恶性肿瘤。OSCC通常发现和确诊时间较晚,具有早期转移、术后复发率高、预后不佳等特点,导致OSCC死亡率居高不下。90%的早期OSCC患者采用单一手术治疗可以治愈,但是在确诊患者中,早期病例却不足10%;此外,70%以上的OSCC患者进行根治性手术治疗的术后常伴有容貌畸形和功能障碍等多种并发症。开发出能够有效治疗OSCC的药物具有重要意义。

[0003] 文献(黑龙江医药科学,2009年2月,第32卷,第1期)报道了5-氟尿嘧啶能诱导口腔鳞状细胞癌细胞的凋亡。但是,5-氟尿嘧啶的抗肿瘤活性还无法满足临床需求,有待进一步提高。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种5-氟尿嘧啶衍生物及其抗肿瘤用途。

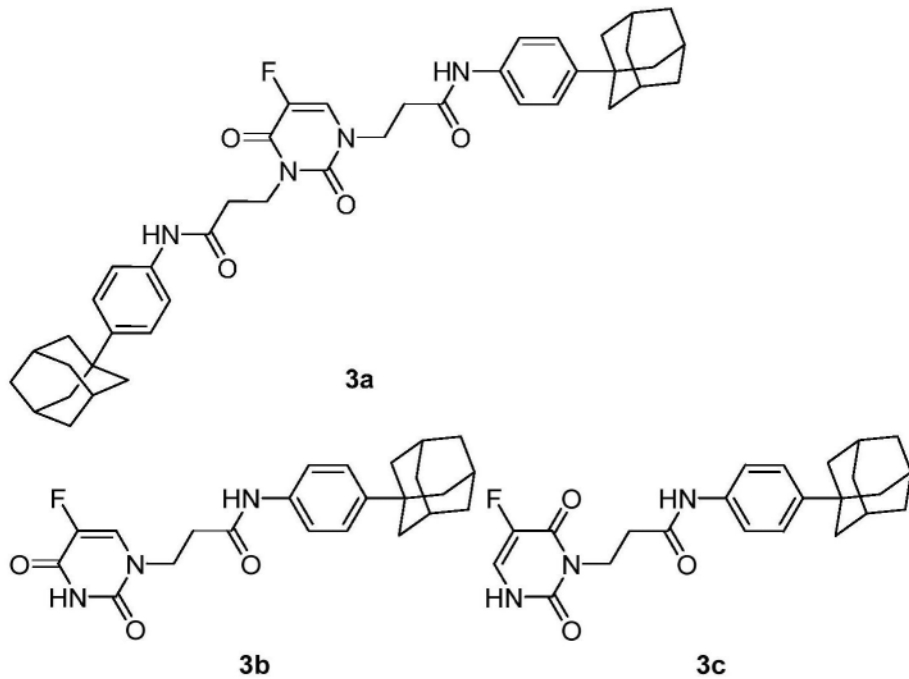
[0005] 本发明提供了式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体:



和 R_2 不同时为氢。

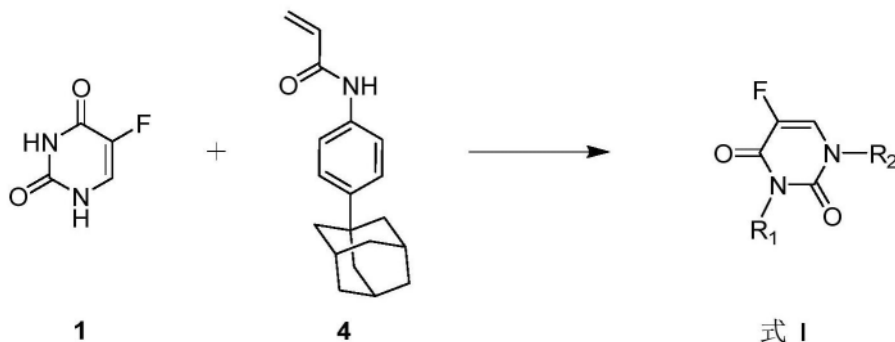
[0008] 进一步地,所述化合物为以下化合物之一:

[0009]



[0010] 本发明还提供了一种制备上述化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0011]



[0012] 化合物4与化合物1反应,分离纯化,得到式I所示化合物。

[0013] 本发明还提供了一种抗肿瘤的药物组合物,它是以上述化合物为活性成分,加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

[0014] 进一步地,所述制剂为口服制剂或注射制剂。

[0015] 本发明还提供了上述化合物在制备抗肿瘤的药物中的用途。

[0016] 进一步地,所述肿瘤为鳞状细胞癌。

[0017] 进一步地,所述鳞状细胞癌为头颈部鳞状细胞癌。

[0018] 进一步地,所述头颈部鳞状细胞癌为口腔鳞状细胞癌。

[0019] 进一步地,所述口腔鳞状细胞癌为舌鳞状细胞癌。

[0020] 实验结果表明,本发明提供的化合物能够有效抑制鳞状细胞癌的增殖,并且,其中化合物3a的抑制效果明显优于5-氟尿嘧啶。本发明为制备预防和/或治疗鳞状细胞癌的药物提供了一种新的选择。

[0021] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0022] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容

所实现的技术均属于本发明的范围。

附图说明

[0023] 图1:各化合物对鳞状细胞癌细胞HN30,HN12,Ca1-27,HSC-3的增殖抑制能力。

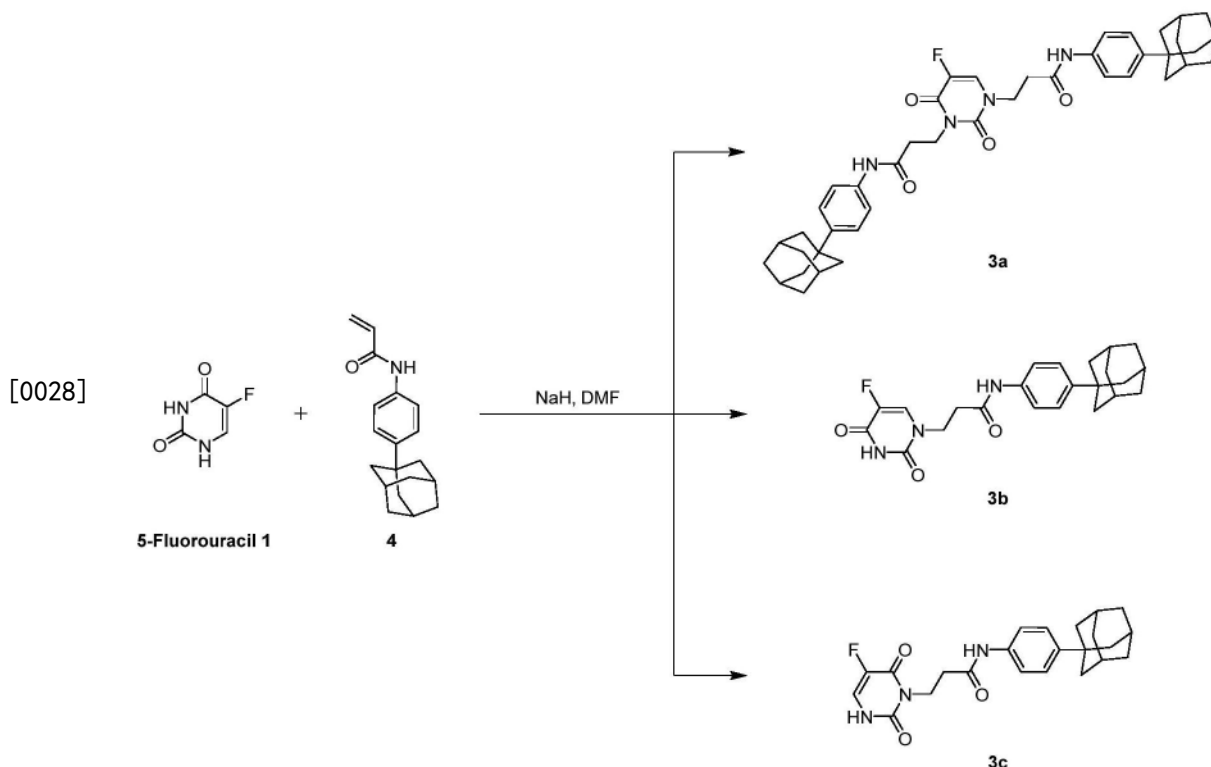
[0024] 图2:化合物3a对HN30和Ca127细胞的IC₅₀值。

[0025] 图3:化合物1对HN30和Ca127细胞的IC₅₀值。

具体实施方式

[0026] 本发明所用原料可通过购买市售产品获得,也可按照本领域常规的方法制备得到。

[0027] 实施例1:制备化合物3a、3b、3c



[0029] 将等量5-氟尿嘧啶(即化合物1,2mmol)和氢化钠(2mmol),过量化合物4(6mmol)溶于5mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,加热回流反应,通过TLC监测直至反应结束,加水淬灭反应,用二氯甲烷萃取水相3次,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,减压旋蒸除去有机溶剂,通过快速柱层析分离纯化依次得到化合物3a、3b、3c,总收率为40%。

[0030] 化合物3a分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) δ 9.92 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.13 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 4H), 4.10 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.97 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.02 (q, J=3.1Hz, 6H), 1.81 (t, J=2.9Hz, 12H), 1.74-1.67 (m, 12H). LRMS calcd for C₄₂H₄₉FN₄O₄ [M+Na]⁺ 715.36, found 715.36.

[0031] 化合物3b分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) δ 11.78 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 3.90 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.70 (t, J

=6.7Hz, 2H), 2.03 (p, J=3.1Hz, 3H), 1.82 (d, J=3.3Hz, 6H), 1.75-1.68 (m, 6H). LRMS calcd for C₂₃H₂₆FN₃O₃[M+Na]⁺+434.19, found 434.18.

[0032] 化合物3c分析数据: ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) δ 11.09 (d, J=4.0Hz, 1H), 9.90 (s, 1H), 7.84 (t, J=5.0Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 4.06 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.56 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.04 (p, J=3.4Hz, 3H), 1.83 (d, J=3.1Hz, 6H), 1.75-1.69 (m, 6H). LRMS calcd for C₂₃H₂₆FN₃O₃[M+Na]⁺+434.19, found 434.19.

[0033] 以下通过实验例证明本发明的有益效果。

[0034] 实验例1: 化合物对鳞状细胞癌细胞的增殖抑制作用

[0035] 1. 实验方法

[0036] 鳞状细胞癌细胞系: HN30, HN12, Ca1-27, HSC-3。

[0037] 受试化合物: 化合物3a、3b、3c; 化合物1 (即5-氟尿嘧啶)。

[0038] 实验操作如下: 以上4种肿瘤细胞系均在37度5%CO₂的标准化培养箱中进行培养; 取对数生长期的细胞进行消化, 计数, 以96孔板每孔3000细胞的数量进行种板, 于细胞培养箱中贴壁培养过夜; 受试化合物用DMSO以10mM的浓度配置储存液, 处理细胞之前依次稀释 (0, 1.25, 2.5, 5, 10μM), 对照组按照最高浓度的DMSO含量添加; 于细胞培养箱中连续培养48小时, 用CCK8细胞增殖试剂盒进行测定, 以此检测各个化合物对4种肿瘤细胞增殖能力的影响。同时, 针对化合物3a和化合物1的实验结果进行分析, 计算其IC₅₀值, 从而对比两种化合物对肿瘤细胞增殖影响。

[0039] 2. 实验结果

[0040] 结果如图1-图3所示。可以看出, 化合物3a的抗肿瘤细胞增殖能力明显高于化合物1、3b和3c; 此外, 化合物1在更高浓度范围内显示出更高的抗肿瘤活性, 然而3b和3c的抗肿瘤活性没有明显提升。进一步比较化合物1和化合物3a的IC₅₀结果发现 (图2和图3), 化合物3a的IC₅₀值明显低于化合物1的IC₅₀值, 比如对于HN30和Ca127细胞, 化合物3a的IC₅₀值分别是7.091μM和6.536μM, 而化合物1的IC₅₀值分别是21.72μM和22.78μM。

[0041] 上述实验结果表明, 本发明提供的化合物能够有效抑制鳞状细胞癌的增殖, 并且, 其中化合物3a的抑制效果明显优于5-氟尿嘧啶。

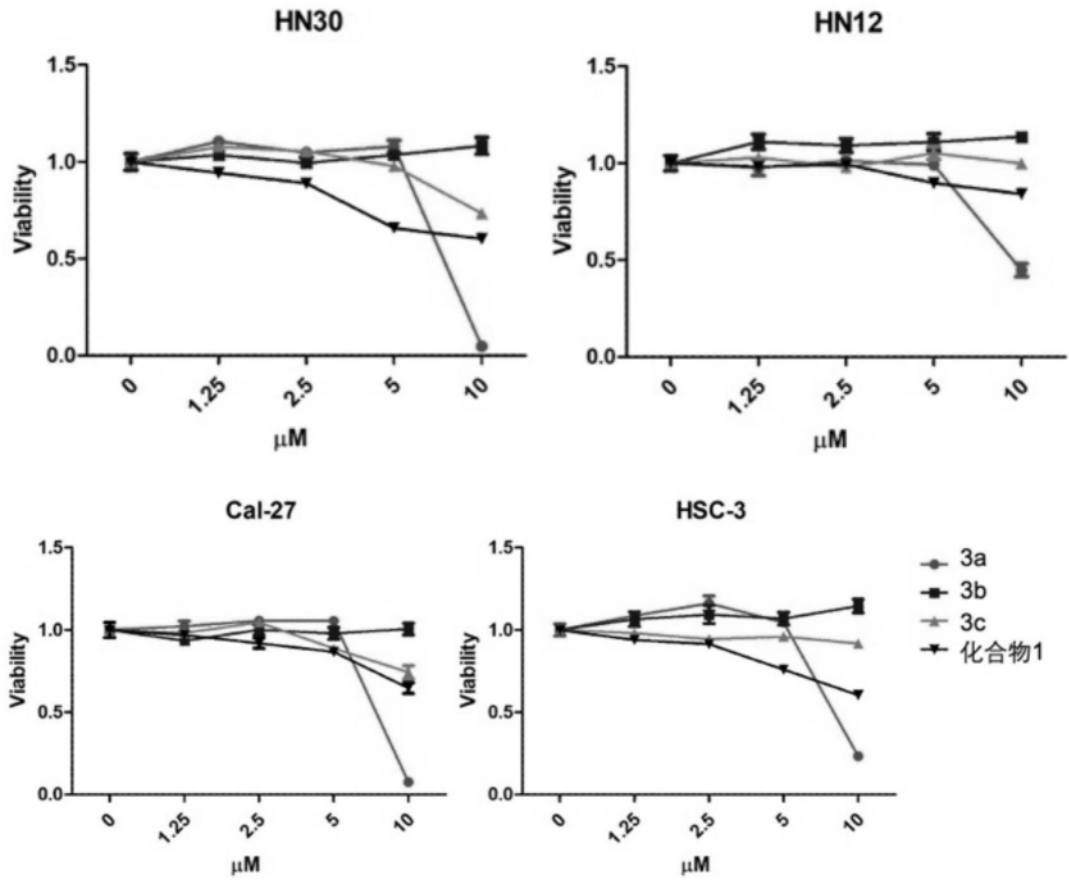


图1

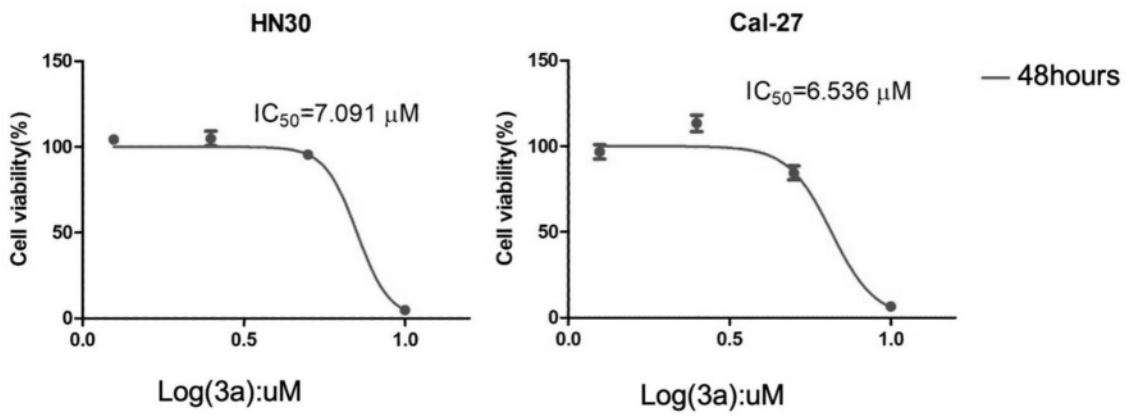


图2

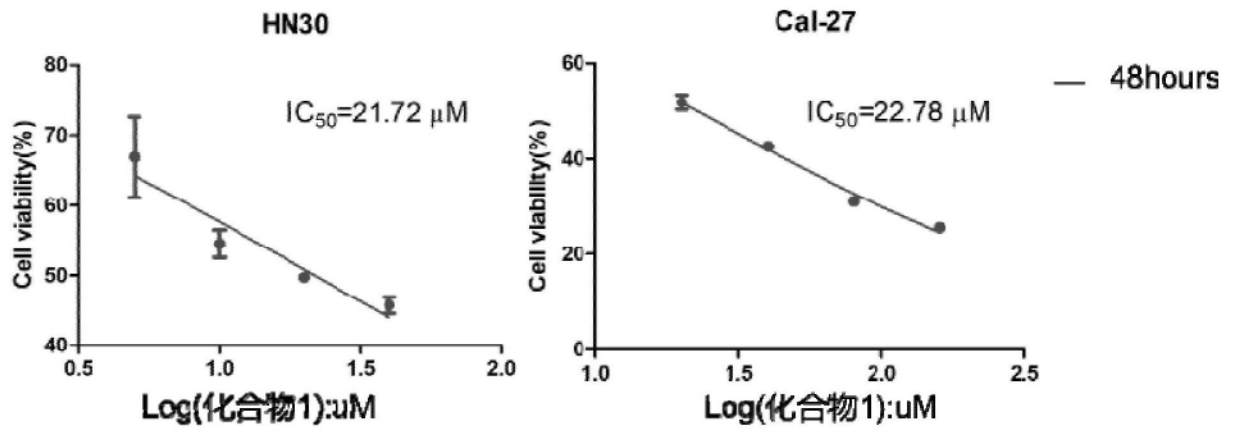


图3