



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109180583 A

(43)申请公布日 2019.01.11

(21)申请号 201810974035.3

(22)申请日 2018.08.24

(71)申请人 大连理工大学

地址 116024 辽宁省大连市高新园区凌工  
路2号

(72)发明人 李晓莲 刁英华

(74)专利代理机构 大连东方专利代理有限责任  
公司 21212

代理人 周媛媛 李馨

(51)Int.Cl.

C07D 221/14(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

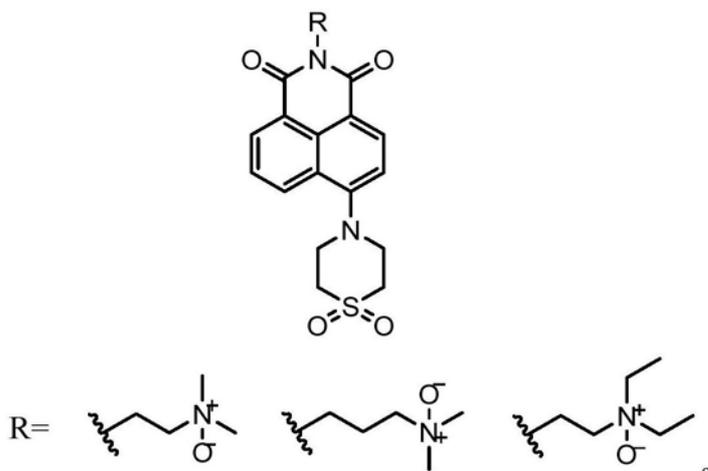
(54)发明名称

含杂环砷基及N-氧化物的萘酰亚胺衍生物  
合成及应用

(57)摘要

发明公开了一类砷基及N-氧化物的萘酰亚胺衍生物的合成及应用,属于生物有机合成领域。含砷基及N-氧化物的萘酰亚胺类衍生物的制备方法,以4-溴-1,8-萘酐为起始反应物,首先与硫代吗啉反应得到4-吗啉基-1,8-萘酐,将该产物与不同的脂肪胺反应得到有硫代吗啉以及不同脂肪胺的萘酰亚胺衍生物,最后控制氧化条件得到目标产物;所述脂肪胺选自N,N-二甲基乙二胺基、N,N-二甲基丙二胺和N,N-二乙基乙二胺基。本发明含有砷基以及N-氧化的萘酰亚胺衍生物;通过体外抗肿瘤活性测试证明有较强的抑制肿瘤细胞能力。

1. 一类含杂环砷基及N-氧化物的萘酰亚胺衍生物, 结构通式如下:



2. 如权利要求1所述的含砷基及N-氧化物的萘酰亚胺类衍生物的制备方法, 以4-溴-1,8-萘酐为起始反应物, 首先与硫代吗啉反应得到4-吗啉基-1,8-萘酐, 将该产物与不同的脂肪胺反应得到有硫代吗啉以及不同脂肪胺的萘酰亚胺衍生物, 最后控制氧化条件得到目标产物;

所述脂肪胺选自N,N-二甲基乙二胺基、N,N-二甲基丙二胺和N,N-二乙基乙二胺基。

3. 如权利要求1所述的含砷基及N-氧化物的萘酰亚胺类衍生物在制备抑制癌细胞药物中的应用。

4. 根据权利要求3所述的应用, 其特征在于所述的癌细胞株为人宫颈癌细胞HeLa、人乳腺癌细胞MCF-7、人肺癌细胞A549。

## 含杂环砷基及N-氧化物的萘酰亚胺衍生物合成及应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及含砷基及N-氧化物的萘酰亚胺类衍生物合成和应用,属于生物有机合成领域。

### 背景技术

[0002] 砷类化合物具有广泛的生物活性,砷类化合物及相关产品广泛的应用与化学,医药,生物,材料等领域。作为强的吸电子基团,砷类化合物可以通过与亲电试剂反应从而能够延长碳链,同时,砷类化合物在在医药、化学、材料等领域同样具有广泛的应用,研究发现一般含有多种芳香基团的砷具有良好的抗真菌、抗艾滋病、抗肿瘤等作用。砷类化合物及相关产品广泛的应用于化学,医药,生物,材料等领域。

[0003] 合成异黄酮苯乙烯砷是将异黄酮与苄苯乙烯砷结构相连接,对络氨酸激酶的半数抑制浓度可达微摩尔基。苄苯乙烯砷类化合物是一类以该酶为靶点的新型化合物,其能够与其结合,阻断有丝分裂的进程从而诱导细胞凋亡,在体内外均显示出强的抗肿瘤活性,与此同时,它还具有副作用小,耐药性低等特点,具有广泛的研究应用前景。乏氧细胞是肿瘤耐药性的一个重要原因。给药以后,药物至多能够到达肿瘤的表层而无法进入到内层细胞。但是更深层次研究表明,实体瘤中乏氧细胞部位有利于还原反应的发生和进行。一些厌氧选择性前药的报道如TPZ有较好的抗肿瘤效果,因此含砷基及N-氧化物的萘酰亚胺类衍生物的合成和应用在化学以及生物医药领域都具有极高的应用价值。

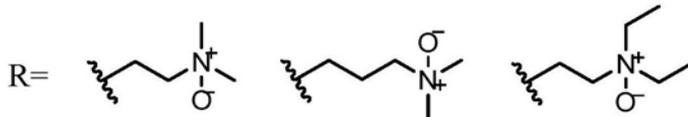
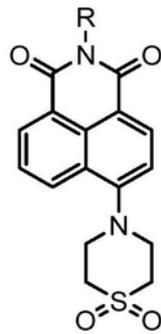
### 发明内容

[0004] 本发明提供一类含杂环砷基以及含N-氧化物的萘酰亚胺衍生物的合成及应用。研发具有抗癌效果的新药。

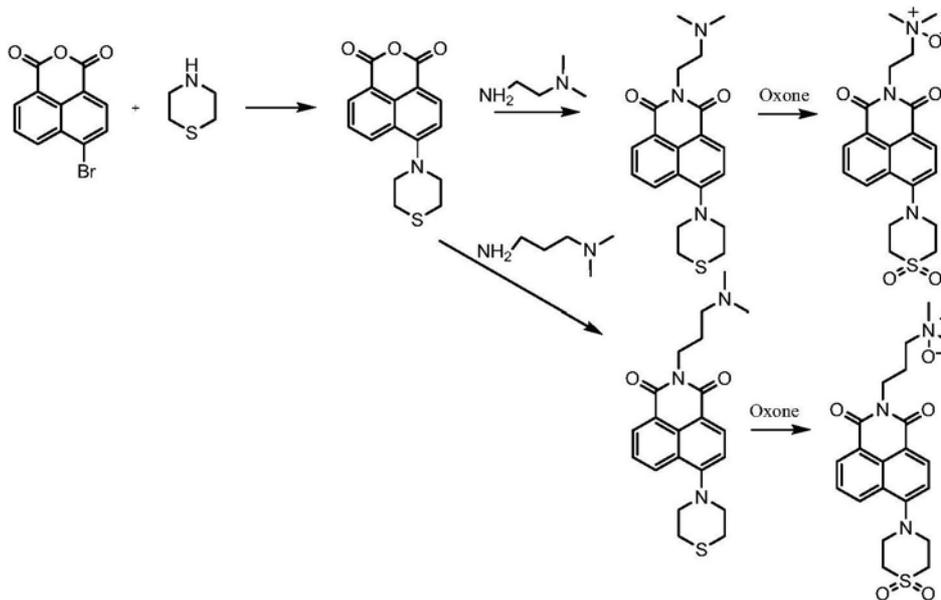
[0005] 本发明所述的含砷基以及含N-氧化物的萘酰亚胺衍生物,(1)用不同的脂肪胺氧化得到不同的N-氧化物。(2)生成含硫醚的萘酰亚胺化合物通过控制氧化条件得到含有砷基的具有抗癌活性的目标化合物。

[0006] 本发明解决上述技术问题所采用的技术方案是:含杂环砷基及N-氧化物的萘酰亚胺衍生物,其化学分子结构通式如下:

[0007]



[0008] 上述的含杂环砷基及N-氧化物的萘酰亚胺类化合物的合成路线如下：



[0009]

[0010] 本发明提供上述含杂环砷基及N-氧化物的萘酰亚胺类化合物的制备方法，以4-溴-1,8-萘醌为起始反应物，首先与硫代吗啉反应，乙二醇单甲醚作溶剂，得到4-吗啉基-1,8-萘醌，将该产物与不同的脂肪胺反应得到4-吗啉基-1,8-萘醌不同取代脂肪胺的萘酰亚胺衍生物，最后缓慢加入过氧单磺酸钾的热水溶液，控制氧化条件得到目标产物；

[0011] 所述脂肪胺选自N,N-二甲基乙二胺基、N,N-二甲基丙二胺和N,N-二乙基乙二胺基。

[0012] 本发明提供上述含砷基及N-氧化物的萘酰亚胺衍生物在抑制癌细胞药物中的应用。所述的癌细胞株为HeLa(人宫颈癌细胞)、MCF-7(人乳腺癌细胞)、A549(人肺癌细胞)。

[0013] 用上述合成的含砷基及N-氧化物的萘酰亚胺衍生物用MTT比色法对HeLa(人宫颈癌细胞)、MCF-7(乳腺癌细胞)、A549(肺癌细胞)进行体外抑制肿瘤细胞生长活性的测定，结果表明，该类化合物对宫颈癌、乳腺癌、肺癌等癌细胞具有抑制生长的效果。

[0014] MTT比色法的具体操作方法为将三种肿瘤细胞传代培养，经细胞计数后以 $5 \times 10^3$ 个细胞/孔接种于96孔板内，培养24h后加入DMSO溶解的药物。设置成五个浓度梯度以及空白对照，同时设置6个平行对照。加药完毕后将孔板放置在37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下培养24h，后每孔加入25μL的MTT(溶解于PBS缓冲液中)作用4h后，移液枪小心取出上清液，注意不要吸

到蓝紫色结晶,加入DMSO溶解孔中的结晶,放置在摇床上10min后用酶标仪测量在490nm处的OD值,根据OD值计算出抑制率,然后利用寇式改良法计算被测物对癌细胞生长的IC<sub>50</sub>值。

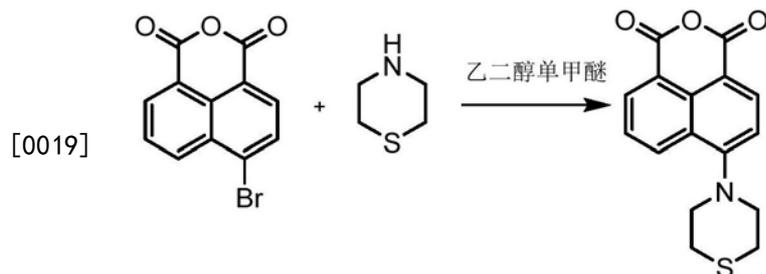
### 具体实施方式

[0015] 通过实施例对本发明作进一步的说明。

[0016] 实施例1(途径一)

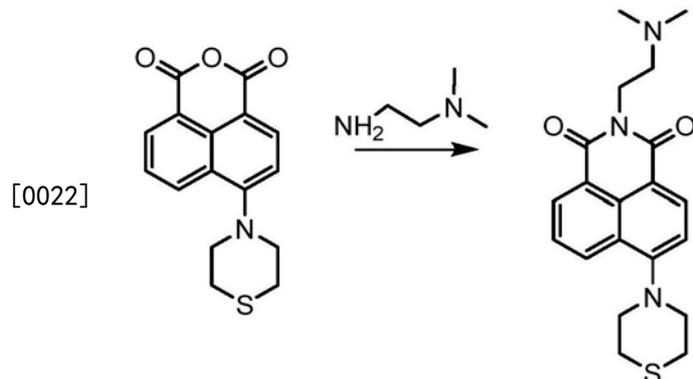
[0017] N-(氧化-N,N-二甲基乙二胺基)-4-硫代吗啉基砒-1,8-萘酰亚胺(终产物F1)的合成:

[0018] (1) 4-硫代吗啉基-1,8-萘酐(中间体1)的合成:



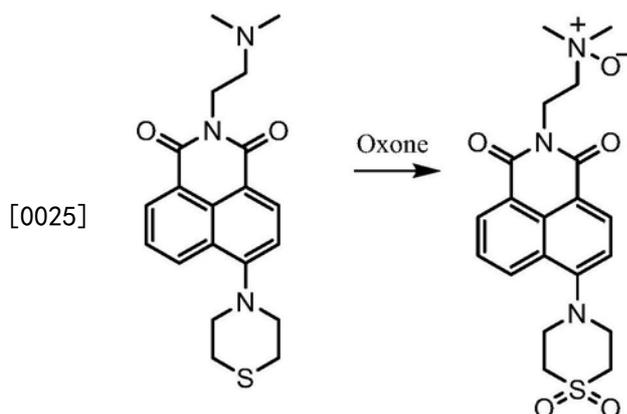
[0020] 称取4-溴-1,8萘酐固体2.25g加入到100mL干燥的两口瓶中,加入20mL乙二醇单甲醚作溶剂,室温条件下量取1.25mL硫代吗啉缓慢滴加到反应瓶中,沸点回流,TLC跟踪,4.5h后停止反应,冷却至室温,将该反应液倒入500mL装有冷水的烧杯中,静置后析出黄色固体,减压抽滤,洗涤干燥滤饼,得黄色固体2.16g,产率:89.13%。

[0021] (2) N-(N,N-二甲基乙二胺基)-4-硫代吗啉基-1,8-萘酰亚胺(中间体2)的合成:



[0023] 称取1.5g上述中间体1加入到50mL干燥的两口瓶中,室温条件下加入20mL乙醇作为反应溶剂将所加固体在磁力搅拌下溶解,量取0.5mL的N,N-二甲基乙二胺缓慢滴加到反应体系中,不断地搅拌,加入完毕后升温至乙醇回流温度,该反应进程TLC跟踪至反应结束,约1.5h后停止反应,待温度降至室温,静置后将该反应液倒入500mL装有冷水的烧杯中,析出沉淀。后抽滤洗涤干燥,得到黄色固体1.46g。产率:79.15%。

[0024] (3) N-(氧化-N,N-二甲基乙二胺基)-4-硫代吗啉基砒-1,8-萘酰亚胺(终产物F1)的合成:



[0026] 称取0.6g中间体2加入到干燥的50mL两口瓶中,后加入20mL丙酮作为反应溶剂,室温条件下不断搅拌使反应固体溶解。另取2.2g过氧单磺酸钾(Oxone)溶解于5mL热水中,不断搅拌使其溶解,稍后缓慢将过氧单磺酸钾的热水溶液缓慢滴加到反应瓶中,升温至55℃反应,TLC跟踪至反应结束,6h后停止反应,减压蒸馏除去反应溶剂,后用乙酸乙酯萃取,得到萃取相后用无水硫酸钠干燥,再次减压蒸馏除去乙酸乙酯,最后柱层析分离(洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=10:1)得到黄色固体粉末0.156g。产率:23.55%。熔点:180.4℃。

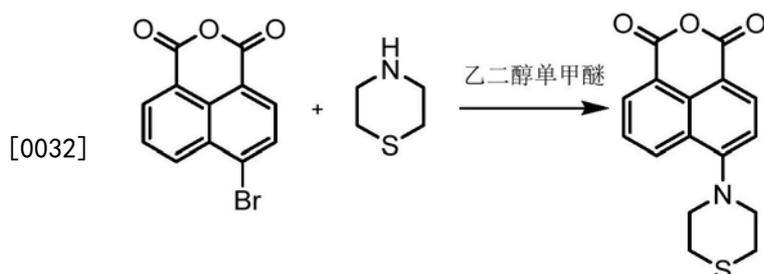
[0027] +ESI MS (M+H):  $C_{20}H_{23}N_3O_5S$ , 计算值:417.1430, 实测值:417.1434。

[0028]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.50 (t, J=9.3Hz, 3H), 8.36 (d, J=26.1, 7.9Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.9Hz, 3H), 7.50 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.82 (dd, J=258.6, 251.7Hz, 1H), 4.50 (t, J=6.9Hz, 2H), 4.50 (t, J=6.9Hz, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.64 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.52 (d, J=4.3Hz, 2H), 3.43 (d, J=15.3, 8.4Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.37 (s, 2H)。

[0029] 实施例2

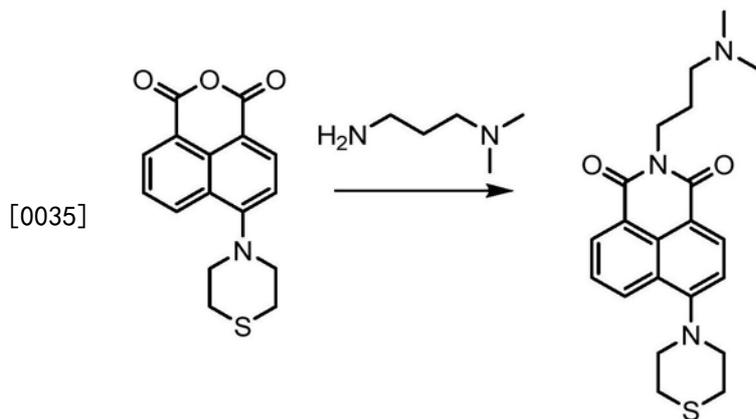
[0030] N-(氧化-N,N-二甲基丙二胺基)-4-硫代吗啉基-1,8-萘酰亚胺(终产物F2)的合成:

[0031] (1) 4-硫代吗啉基-1,8-萘酰亚胺(中间体1)的合成:



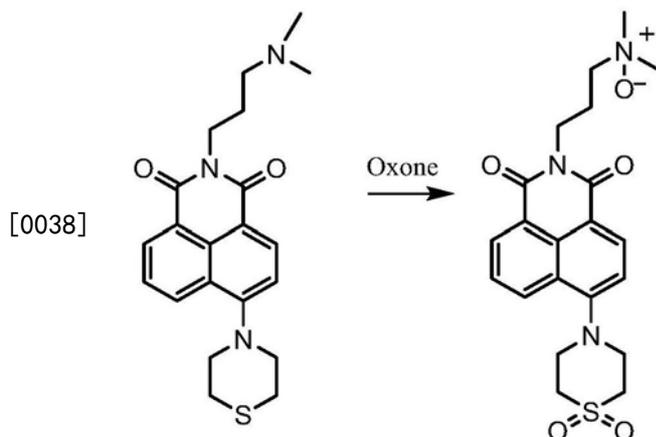
[0033] 称取4-溴-1,8萘酰亚胺固体2.25g加入到100mL干燥的两口瓶中,加入20mL乙二醇单甲醚作溶剂,室温条件下量取1.25mL硫代吗啉缓慢滴加到反应瓶中,沸点回流,TLC跟踪,4.5h后停止反应,冷却至室温,将该反应液倒入500mL装有冷水的烧杯中,静置后析出黄色固体,减压抽滤,洗涤干燥滤饼,得黄色固体2.16g,产率:89.13%。

[0034] (2) N-(N,N-二甲基丙二胺基)-4-硫代吗啉基-1,8-萘酰亚胺(中间体2b)的合成:



[0036] 中间体2b的合成步骤和反应条件与中间体2a的合成方法相同,只需将N,N-二甲基乙二胺换成等物质的量的N,N-二甲基丙二胺,得到黄色固体1.60g,产率83.09%。

[0037] (3)N-(氧化-N,N-二甲基丙二胺基)-4-硫代吗啉基砷-1,8-萘酰亚胺(终产物F2)的合成:



[0039] 终产物F2的合成方法与F1相同,除用中间体2b替换中间体2a之外,反应条件与提纯分离步骤相同,柱层析分离(洗脱剂为二氯甲烷:甲醇=8:1)得到黄色固体粉末0.135g。产率19.23%。熔点:128.5℃~129.3℃。

[0040] +ESI MS (M+H):  $C_{21}H_{25}N_3O_5S$ , 计算值:431.1567, 实测值:431.1582。

[0041]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.60 (dd,  $J=7.3, 1.0$ Hz, 17H), 8.57-8.39 (m, 3H), 8.20 (ddd,  $J=27.5, 15.6, 10.2$ Hz, 21H), 7.74 (ddd,  $J=18.2, 9.5, 5.2$ Hz, 20H), 7.28 (s, 10H), 5.39-5.30 (m, 3H), 5.25-5.02 (m, 11H), 4.69 (s, 2H), 4.47 (t,  $J=6.2$ Hz, 18H), 3.80 (q,  $J=5.7$ Hz, 21H), 3.78-3.53 (m, 156H), 2.03 (d,  $J=5.4$ Hz, 2H), 1.70 (s, 24H), 1.28 (s, 16H), 0.90 (t,  $J=6.9$ Hz, 7H), 0.08--0.04 (m, 7H)。

[0042] 应用例1:体外抗肿瘤活性抑制实验

[0043] 本章实验选用HeLa(人宫颈癌细胞)、MCF-7(乳腺癌细胞)、A549(肺癌细胞)四种癌细胞对目标化合物F1-F2进行测试.采用MTT法计算相应的 $IC_{50}$ 值。

[0044] 表1化合物F1-2对HeLa,MCF-7,A549细胞株的 $IC_{50}$ 值

[0045] 表1化合物F1-F2对HeLa,MCF-7,A549细胞的 $IC_{50}$ 值

[0046] Tab.1 The values of  $IC_{50}$  of compounds F1-F2 against HeLa,MCF-7 and A549

[0047]	化 合 物	细胞毒性 (IC <sub>50</sub> , μM)		
		Hela	MCF-7	A549
	F1	15.49	21.57	16.13
	F2	11.61	9.58	17.18

[0048] 从以上测试结果中可以看出,所合成的F系列一共两个化合物对三种肿瘤细胞均有不同程度的抑制作用。其中化合物F2在对乳腺癌细胞的抑制作用上表现最为突出,其IC<sub>50</sub>为9.58μM。在针对宫颈癌细胞的抑制能力上,F2最强;在针对乳腺癌细胞和肺癌细胞的抑制能力上,化合物F2和F1分别具有最优的抑制能力。其中,化合物F1与化合物F2在结构上具有一定的相似性,不同点在与萘酰亚胺母体所连接链胺长度的不同,通过比较可以看出,链的长短对该系列化合物的抗肿瘤能力具有影响,且脂肪胺链长的F2生物性能要优于链短的F1。