



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106854213 B

(45)授权公告日 2018.11.23

(21)申请号 201611214564.0

A61K 31/5383(2006.01)

(22)申请日 2016.12.26

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106854213 A

(56)对比文件

CN 102827187 A,2012.12.19,全文.

CN 102827146 A,2012.12.19,全文.

CN 101643471 A,2010.02.10,全文.

CN 101648962 A,2010.02.17,全文.

(43)申请公布日 2017.06.16

(73)专利权人 郑州工业应用技术学院

地址 451150 河南省郑州市新郑市新郑高
新技术开发区

审查员 楼兴隆

(72)发明人 李珂 李星 陈百泉 姜亚玲

胡国强

(74)专利代理机构 郑州联科专利事务所(普通

合伙) 41104

代理人 时立新 杨海霞

(51)Int.Cl.

C07D 498/06(2006.01)

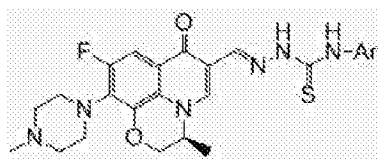
权利要求书3页 说明书11页

(54)发明名称

左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物
及其制备方法和应用

(57)摘要

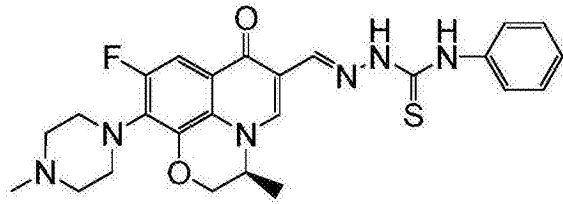
本发明公开了一种左氧氟沙星醛缩4-芳基
氨基硫脲类衍生物,其化学结构通式如下所示:



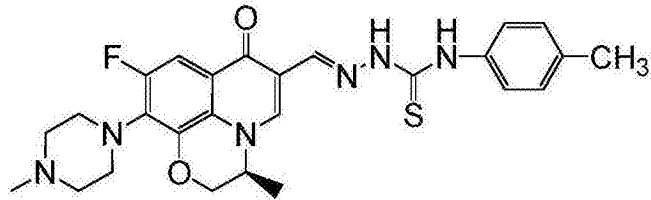
式中,取代基Ar

为苯环、取代苯环、吡啶环、呋喃环或噻吩环。本
发明还公开了上述左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基
硫脲类衍生物的制备方法和应用。本发明左氧氟
沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物实现了手性
氟喹诺酮骨架、席夫碱亚胺及硫脲等三种优势药
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。

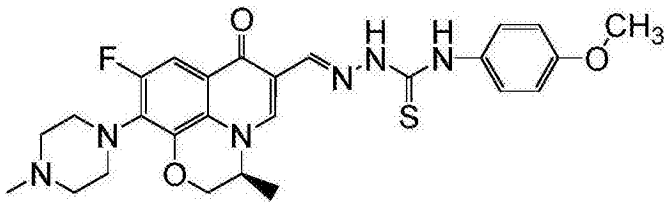
1. 左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物,其特征在于,具体为以下结构的化合物:



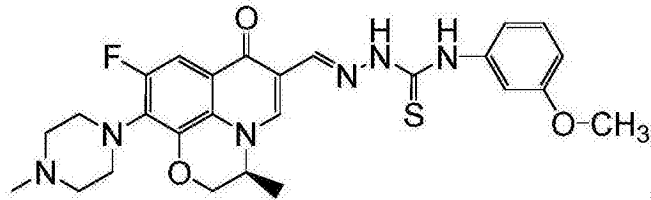
或



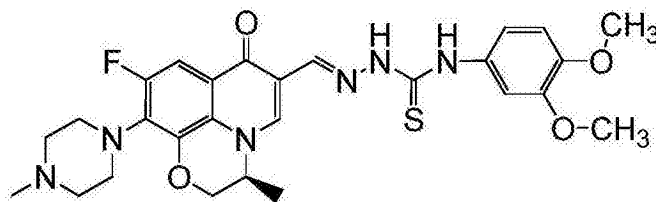
或



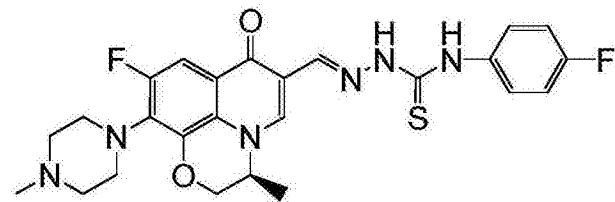
或



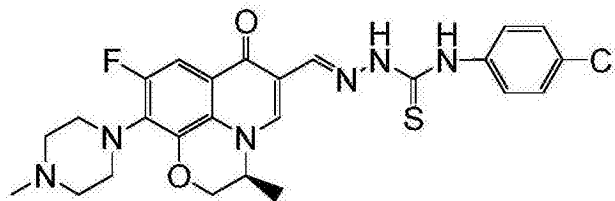
或



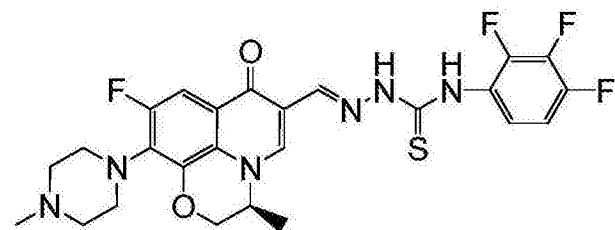
或



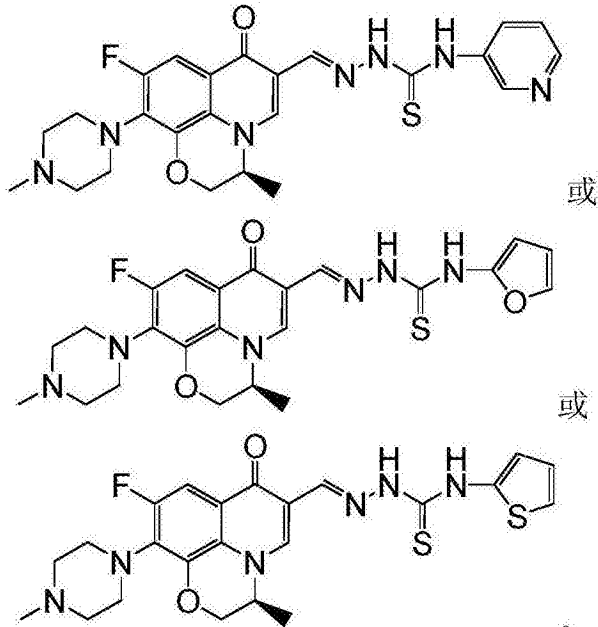
或



或

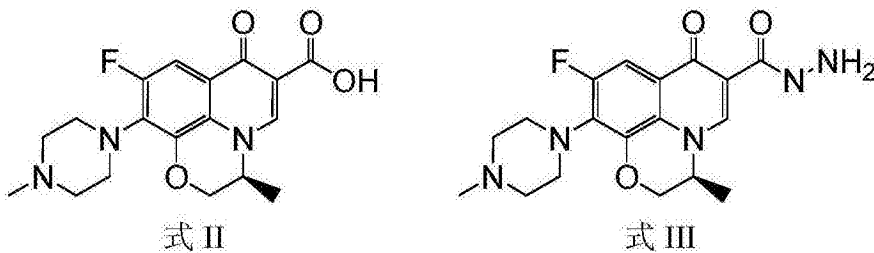


或

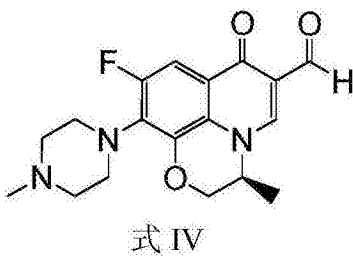


2. 权利要求1所述左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物的制备方法,其特征在于,具体包括如下步骤:

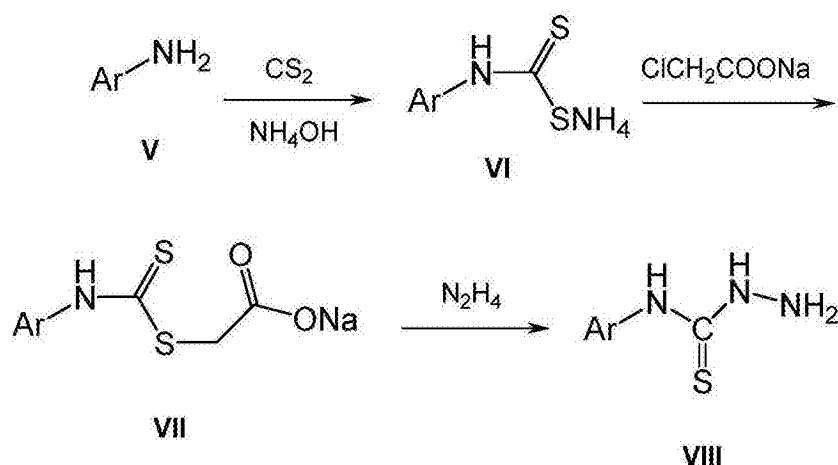
(1) 将式II所示的左氧氟沙星与水合肼进行肼解反应制得式III所示的左氧氟沙星酰肼;



(2) 将式III所示的左氧氟沙星酰肼与铁氰化钾在氯仿的氨水碱性介质中常温反应8~12小时,分出有机层,并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,制得式IV所示的中间体左氧氟沙星醛粗品,直接用于下步反应;



(3) 将式V所示的芳香胺类与二硫化碳缩合为式VI所示的芳氨基二硫代甲酸铵,再与氯乙酸钠缩合得到式VII所示的S-羧甲基芳氨基二硫代甲酸酯钠盐,然后与水合肼发生取代反应,经后处理可得式VIII所示的4-芳基氨基硫脲类衍生物;



Ar如权利要求1化合物中所定义；

(4) 将式IV所示的左氧氟沙星醛粗品与式VIII所示的4-芳基氨基硫脲类衍生物在无水乙醇中发生缩合反应，反应完全后经处理即可制得权利要求1所述的左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物。

3. 根据权利要求2所述左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类类衍生物的制备方法，其特征在于，步骤(2)中，式III所示的左氧氟沙星酰肼与铁氰化钾的摩尔比为1:3.0~5.0。

4. 权利要求1所述左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。

5. 根据权利要求4所述左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类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胰腺癌、肝癌或白血病的药物。

左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于新药发现与创新药物合成技术领域,具体涉及一种左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物、其制备方法,以及其在抗肿瘤药物中的应用。

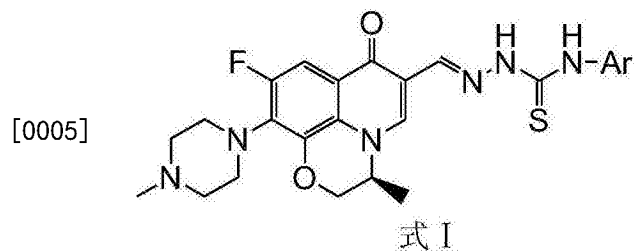
背景技术

[0002] 新药创新起源于先导物的发现,而基于优势药效团骨架的拼合构建先导物分子是最经济和有效的策略。由醛或酮与氨基硫脲类构建的缩氨基硫脲类衍生物因其与大分子或金属离子易产生配合物或螯合作用而表现出广泛的药理活性备受关注。然而,构建缩氨基硫脲分子的醛或酮多为常见的苯类或杂环芳香类的醛和酮,而对喹啉醛,尤其是氟喹啉酮醛类形成的缩氨基硫脲类目前尚未见报道。另一方面,喹啉优势药效团骨架不仅是重要天然产物生物碱,如奎宁和喜树碱类的重要结构单元,也是抗菌氟喹诺酮类药物的药效团骨架。同时,氟喹诺酮类药物因有亲水性的哌嗪基存在而增大其水溶性,提高生物利用度。尤其是氟喹诺酮类药物的作用靶点—拓扑异构酶(TOPO)也是抗肿瘤药物的重要作用靶点,可将其抗菌活性转化为抗肿瘤活性。为此,将氟喹诺酮C-3羧基转化为甲酰基形成相应的氟喹诺酮C-3醛,然后与氨基硫脲类缩合,进而实现喹啉骨架与缩氨基硫脲药效团间的拼合,以期达到不同结构药效团间的活性叠加,从中发现具有抗肿瘤活性的氟喹诺酮候选化合物。

发明内容

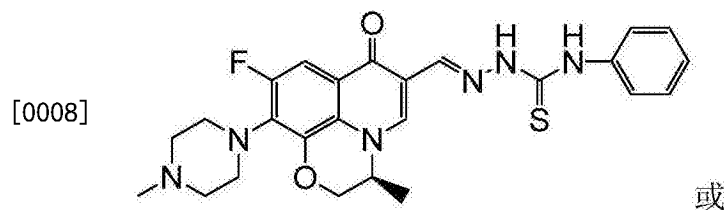
[0003] 为此,本发明的目的是提供一种左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物,其具有抗肿瘤的作用和功效,同时还提供了上述左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物的制备方法。

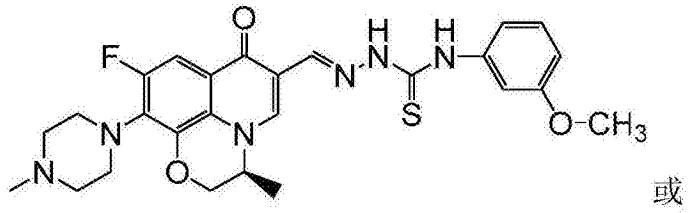
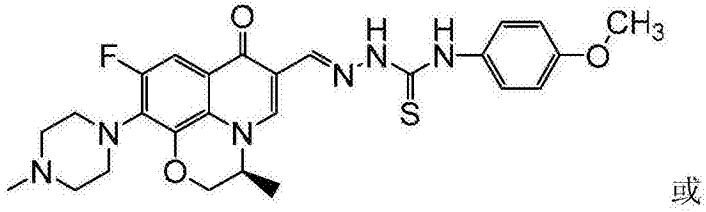
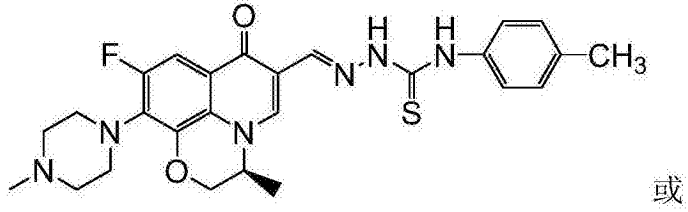
[0004] 为了实现以上目的,本发明所采用的技术方案是:一种左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物,其化学结构通式如式I所示:



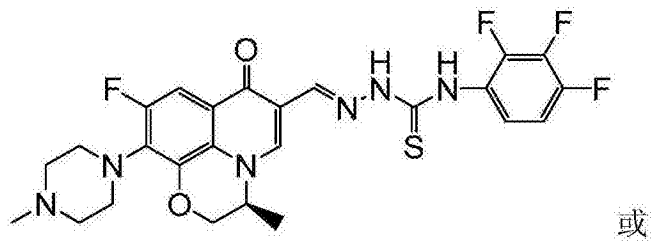
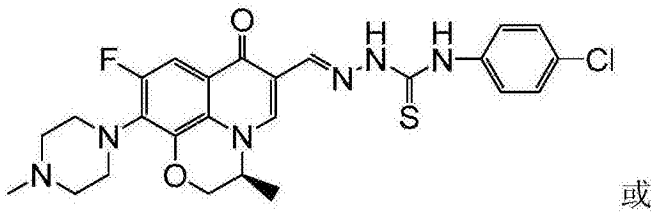
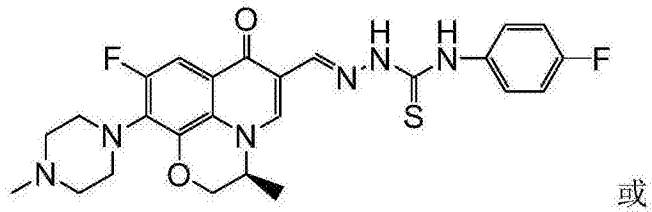
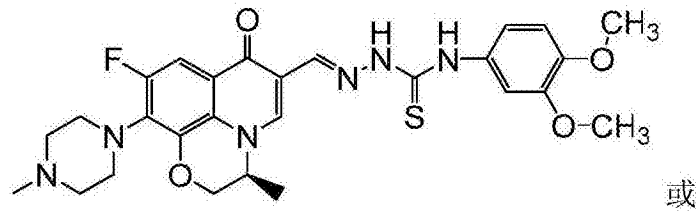
[0006] 其中,取代基Ar为苯环、取代苯环、吡啶环、呋喃环或噻吩环。

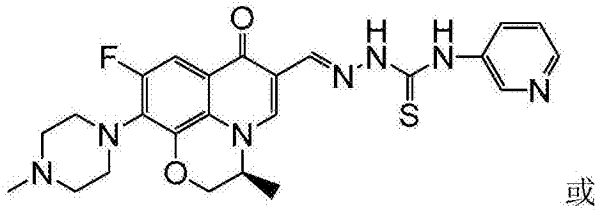
[0007] 上述的左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物,其结构式具体如下所示:



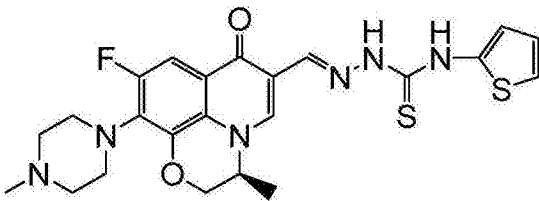
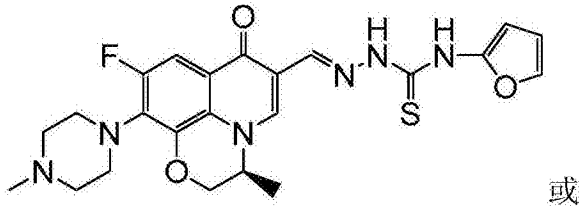


[0009]





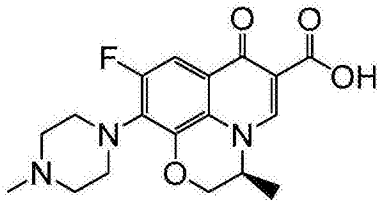
[0010]



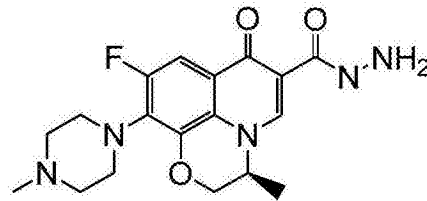
[0011] 上述左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物的制备方法,以式II所示的氧氟沙星为原料制备而成,具体制备步骤如下:

[0012] 1) 将式II所示的左氧氟沙星与水合肼进行肼解反应制得式III所示的左氧氟沙星酰肼:

[0013]



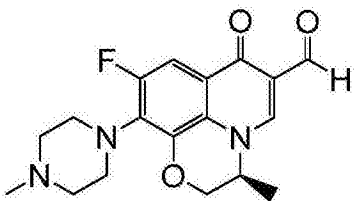
式 II



式 III

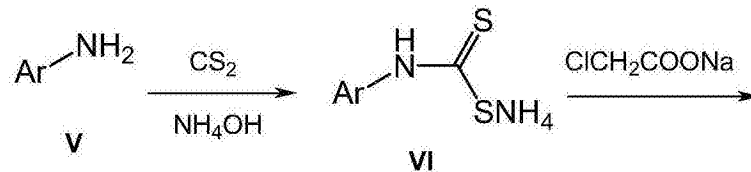
[0014] 2) 将式III所示的左氧氟沙星酰肼与铁氰化钾在氯仿的氨水碱性介质中常温反应8~12小时,分出有机层,并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,制得式IV所示的中间体左氧氟沙星醛粗品,直接用于下步反应。

[0015]

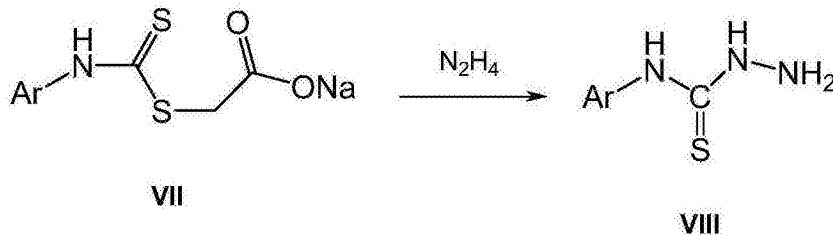


式 IV

[0016] 3) 将式V所示的芳香胺类与二硫化碳缩合为式VI所示的芳氨基二硫代甲酸铵,再与氯乙酸钠缩合得到式VII所示的S-羧甲基芳氨基二硫代甲酸酯钠盐,然后与水合肼发生取代反应,经后处理可得式VIII所示的4-芳氨基硫脲类衍生物。

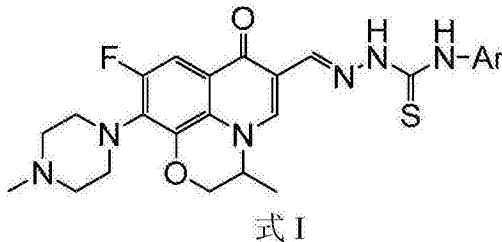


[0017]



[0018] 4) 将式IV所示的左氧氟沙星醛粗品与式VIII所示的4-芳氨基硫脲类衍生物在无水乙醇回流发生缩合反应,待反应完全后经处理即可制得式I所示的左氧氟沙星醛缩(4-芳基)氨基硫脲类衍生物;

[0019]



[0020] 其中,取代基Ar为苯环、取代苯环、吡啶环、呋喃环或噻吩环。

[0021] 式I所示的左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物的通用合成制备步骤为:将式IV所示的左氧氟沙星醛粗品和式VIII所示的4-芳基氨基硫脲类衍生物在无水乙醇中回流反应。反应结束,过滤并收集产生的固体,依次用无水乙醇和蒸馏水洗涤,干燥。粗品用DMF-乙醇混合溶剂重结晶,得式I淡黄色结晶物。

[0022] 作为进一步的改进,制备式I的过程中,回流反应所用的溶剂除了无水乙醇外,还可以选择甲醇、正丙醇、异丙醇、异丁醇和正丁醇中的至少一种,其中优选无水乙醇。

[0023] 上述左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。具体的,所述抗肿瘤药物为治疗肝癌、胰腺癌或白血病药物。

[0024] 和现有技术相比,本发明的有益效果:本发明左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物基于药效团的拼合理性药物分子设计原理,将手性氟喹诺酮、亚胺席夫碱及硫脲等三种不同药效团间的有效组合,进而设计了氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物,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。

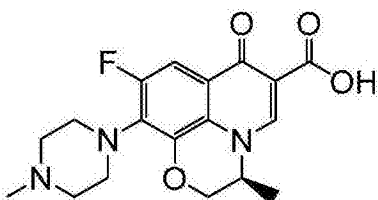
具体实施方式

[0025] 下面通过具体实施例对本发明的技术方案进行详细说明。

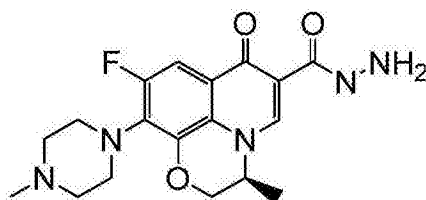
[0026] 下述实施例中,所用式IV所示的左氧氟沙星醛粗品,具体经下述步骤获得:

[0027] 1) 将式II所示的左氧氟沙星与水合肼进行肼解反应制得式III所示的左氧氟沙星酰肼;具体操作步骤可参考文献(胡国强,等.喹诺酮C-3酰肼的合成与抗菌活性,中国药理学杂志,2010,45(11):867-870.)的方法制备;

[0028]



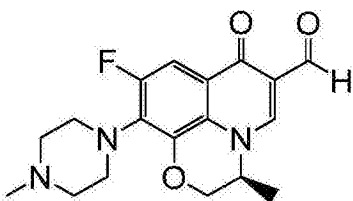
式 II



式 III

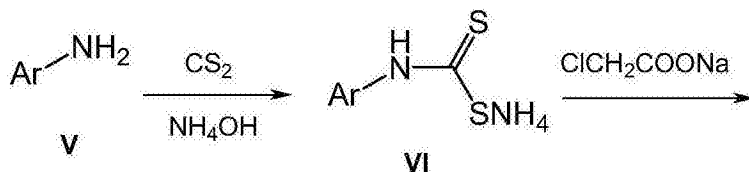
[0029] 2) 将式III所示的左氧氟沙星酰肼与铁氰化钾在氯仿的氨水碱性介质中常温反应8~12小时,分出有机层,并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,制得式IV所示的中间体左氧氟沙星醛粗品,直接用于下步反应。具体操作步骤为:将10.0g (27.0mmol) 氧氟沙星酰肼悬浮于200毫升氯仿与20毫升浓氨水(浓度22-25%)的混合溶液中,常温慢慢滴加含铁氰化钾(38.0g,115.0mmol)的水溶液120毫升,常温搅拌反应至原料消失(TLC检测, $V_{\text{氯仿}}:V_{\text{甲醇}}=5:1$)。分出有机层,并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得式IV所示的左氧氟沙星醛粗品,备用。

[0030]

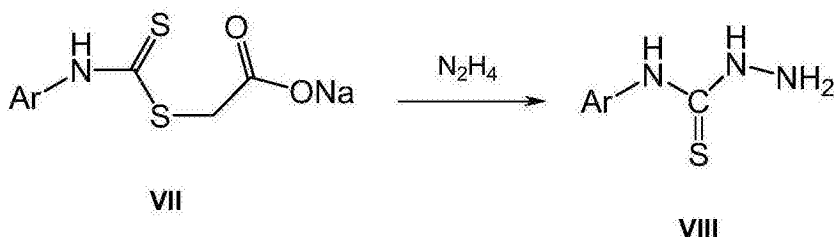


式 IV

[0031] 下述实施例中,所用式VIII所示的4-芳氨基硫脲类衍生物,具体经下述步骤获得:将式V所示的芳香胺类与二硫化碳缩合为式VI所示的芳氨基二硫代甲酸铵,再与氯乙酸钠缩合得到式VII所示的S-羧甲基芳氨基二硫代甲酸酯钠盐,然后与水合肼发生取代反应,经后处理可得式VIII所示的4-芳氨基硫脲类衍生物。具体操作步骤可参考文献(侯林艳,含氮杂环芳基缩氨基硫脲的合成及抗菌活性,硕士学位论文,河北大学,2011年.)的方法。



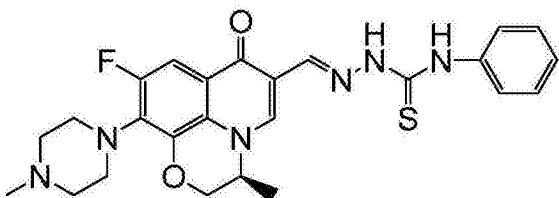
[0032]



[0033] 实施例1

[0034] (S)-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,8-(2,1-氧丙基)-喹啉-4(1H)-酮-3-醛缩4-苯氨基硫脲(I-1),其化学结构式为:

[0035]



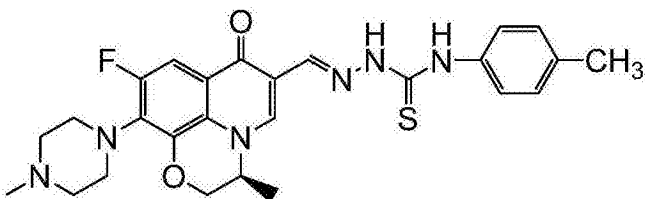
[0036] 即式I中的Ar为苯环。

[0037] 该化合物的制备方法为：式IV所示的左氧氟沙星醛粗品(1.0g)溶于无水乙醇(30毫升)，加入式VIII所示的4-苯基氨基硫脲(0.6g, 3.6mmol)，回流反应12小时，趁热过滤，乙醇洗涤2次，固体依次用蒸馏水洗涤2次，干燥，用DMF-乙醇(V:V=5:3)混合溶剂重结晶，得淡黄色结晶物式(I-1)，得产品0.63g, m.p. 234~236°C。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.76(s, 1H, CH=N), 9.95(s, 1H, NH), 8.87(s, 1H, 2-H), 8.45(s, 1H, NH), 7.62~7.25(m, 6H, Ph-H and 5-H), 4.61~4.34(m, 3H, OCH₂CH), 3.24(t, 4H, piperazine-H), 2.45(t, 4H, piperazine-H), 2.23(s, 3H, N-CH₃), 1.45(d, 3H, CH₃); MS(m/z): Calcd. for C₂₅H₂₇FN₆O₂S: 494.60[M]⁺; Found: 495[M+H]⁺。

[0038] 实施例2

[0039] (S)-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,8-(2,1-氧丙基)-喹啉-4(1H)-酮-3-醛缩4-(4-甲基苯基)氨基硫脲(I-2)，其化学结构式为：

[0040]



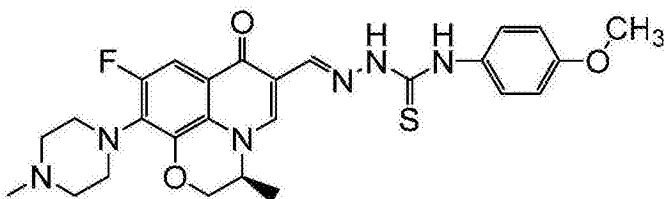
[0041] 即式I中的Ar为4-甲基苯基。

[0042] 该化合物的制备方法为：式IV所示左氧氟沙星醛粗品(1.0g)溶于无水乙醇(30毫升)，加入式VIII所示的4-(4-甲基苯基)氨基硫脲(0.6g, 3.3mmol)，回流反应10小时，趁热过滤，固体依次用乙醇洗涤2次，蒸馏水洗涤2次，干燥，用DMF-乙醇(V:V=5:3)混合溶剂重结晶，得淡黄色结晶物式(I-2)，得产品0.58g, m.p. 227~229°C。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.77(s, 1H, CH=N), 9.86(s, 1H, NH), 8.91(s, 1H, 2-H), 8.44(s, 1H, NH), 8.25~7.46(m, 5H, Ph-H and 5-H), 4.63~4.35(m, 3H, OCH₂CH), 3.24(t, 4H, piperazine-H), 2.42(t, 4H, piperazine-H), 2.36, 2.23(2s, 6H, Ph-CH₃ and N-CH₃), 1.46(d, 3H, CH₃); MS(m/z): Calcd. for C₂₆H₂₉FN₆O₂S: 508.62[M]⁺; Found: 509[M+H]⁺。

[0043] 实施例3

[0044] (S)-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,8-(2,1-氧丙基)-喹啉-4(1H)-酮-3-醛缩4-(4-甲氧基苯基)氨基硫脲(I-2)，其化学结构式为：

[0045]

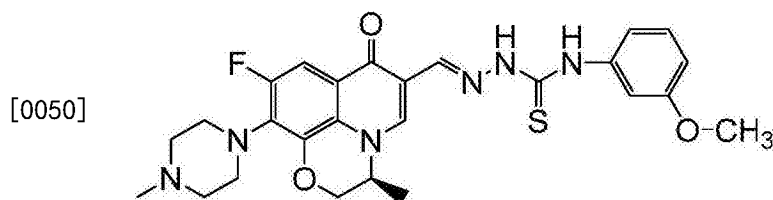


[0046] 即式I中的Ar为4-甲氧基苯基。

[0047] 该化合物的制备方法为:式IV所示的左氧氟沙星醛粗品(1.0g)溶于无水乙醇(30毫升),加入式VIII所示的4-(4-甲氧基苯基)氨基硫脲(0.7g,3.6mmol),回流反应10小时,趁热过滤,固体依次用乙醇洗涤2次,蒸馏水洗涤2次,干燥,用DMF-乙醇(V:V=5:3)混合溶剂重结晶,得淡黄色结晶物式(I-3),得产品0.65g,m.p.235~237°C。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.75(s,1H,CH=N),9.87(s,1H,NH),8.87(s,1H,2-H),8.43(s,1H,NH),7.48~6.95(m,5H,Ph-H and 5-H),4.58~4.33(m,3H,OCH₂CH),3.78(s,3H,OCH₃),3.24(t,4H,piperazine-H),2.45(t,4H,piperazine-H),2.23(s,3H,N-CH₃),1.45(d,3H,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₆H₂₉FN₆O₃S:524.62[M]⁺;Found:525[M+H]⁺。

[0048] 实施例4

[0049] (S)-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,8-(2,1-氧丙基)-喹啉-4(1H)-酮-3-醛缩4-(3-甲氧基苯基)氨基硫脲(I-4),其化学结构式为:

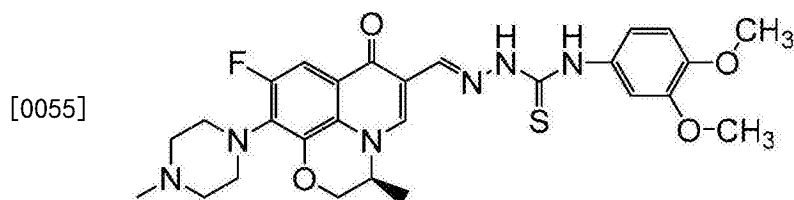


[0051] 即式I中的Ar为3-甲氧基苯基。

[0052] 该化合物的制备方法为:式IV所示左氧氟沙星醛粗品(1.0g)溶于无水乙醇(30毫升),加入式VIII所示的4-(3-甲氧基苯基)氨基硫脲(0.7g,3.6mmol),回流反应11小时,趁热过滤,固体依次用乙醇洗涤2次,蒸馏水洗涤2次,干燥,用DMF-乙醇(V:V=5:3)混合溶剂重结晶,得淡黄色结晶物式(I-4),得产品0.51g,m.p.218~220°C。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.76(s,1H,CH=N),9.87(s,1H,NH),8.91(s,1H,2-H),8.42(s,1H,NH),7.66~7.38(m,5H,Ph-H and 5-H),4.61~4.34(m,3H,OCH₂CH),3.76(s,3H,OCH₃),3.26(t,4H,piperazine-H),2.45(t,4H,piperazine-H),2.23(s,3H,N-CH₃),1.46(d,3H,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₆H₂₉FN₆O₃S:524.62[M]⁺;Found:525[M+H]⁺。

[0053] 实施例5

[0054] (S)-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,8-(2,1-氧丙基)-喹啉-4(1H)-酮-3-醛缩4-(3,4-二甲氧基苯基)氨基硫脲(I-5),其化学结构式为:



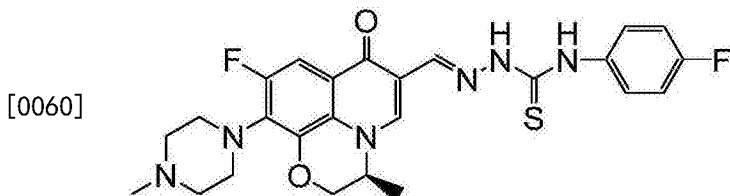
[0056] 即式I中的Ar为3,4-二甲氧基苯基。

[0057] 该化合物的制备方法为:式IV所示的左氧氟沙星醛粗品(1.0g)溶于无水乙醇(30毫升),加入式VIII所示的4-(3,4-二甲氧基苯基)氨基硫脲(0.8g,3.5mmol),回流反应12小时,趁热过滤,固体依次用乙醇洗涤2次,蒸馏水洗涤2次,干燥,用DMF-乙醇(V:V=5:3)混合溶剂重结晶,得淡黄色结晶物式(I-5),得产品0.38g,m.p.212~214°C。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.78(s,1H,CH=N),9.93(s,1H,NH),8.97(s,1H,2-H),8.44(s,1H,NH),7.68~7.37(m,4H,Ph-H and 5-H),4.62~4.34(m,3H,OCH₂CH),3.82,3.78(2s,6H,2×OCH₃),3.25

(t, 4H, piperazine-H), 2.45 (t, 4H, piperazine-H), 2.23 (s, 3H, N-CH₃), 1.46 (d, 3H, CH₃); MS (m/z): Calcd. for C₂₇H₃₁FN₆O₄S: 554.64 [M]⁺; Found: 555 [M+H]⁺.

[0058] 实施例6

[0059] (S)-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,8-(2,1-氧丙基)-喹啉-4(1H)-酮-3-醛缩4-(4-氟苯基)氨基硫脲(I-6), 其化学结构式为:

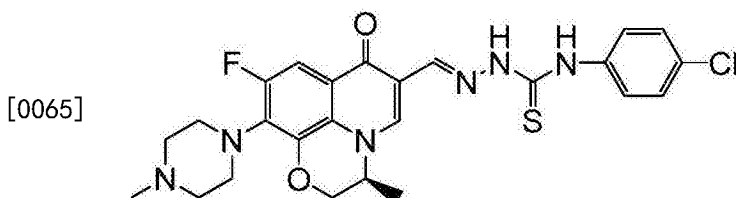


[0061] 即式I中的Ar为4-氟苯基。

[0062] 该化合物的制备方法为: 式IV所示的左氧氟沙星醛粗品(1.0g)溶于无水乙醇(30毫升), 加入式VIII所示的4-(4-氟苯基)氨基硫脲0.7g, 3.8mmol, 回流反应8小时, 趁热过滤, 固体依次用乙醇洗涤2次, 蒸馏水洗涤2次, 干燥, 用DMF-乙醇(V:V=5:3)混合溶剂重结晶, 得淡黄色结晶物式(I-6), 得产品0.65g, m.p. 236~238°C。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.77 (s, 1H, CH=N), 10.03 (s, 1H, NH), 9.13 (s, 1H, 2-H), 8.46 (s, 1H, NH), 7.82~7.47 (m, 5H, Ph-H and 5-H), 4.63~4.34 (m, 3H, OCH₂CH), 3.26 (t, 4H, piperazine-H), 2.51 (t, 4H, piperazine-H), 2.25 (s, 3H, N-CH₃), 1.47 (d, 3H, CH₃); MS (m/z): Calcd. for C₂₅H₂₆F₂N₆O₂S: 512.59 [M]⁺; Found: 513 [M+H]⁺.

[0063] 实施例7

[0064] (S)-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,8-(2,1-氧丙基)-喹啉-4(1H)-酮-3-醛缩4-(4-氯苯基)氨基硫脲(I-7), 其化学结构式为:



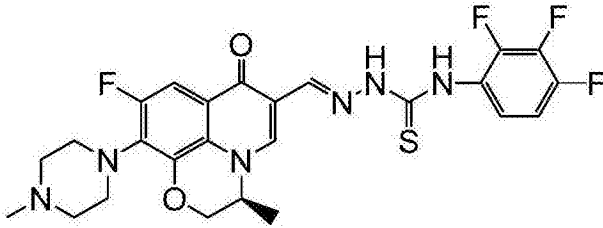
[0066] 即式I中的Ar为4-氯-苯基。

[0067] 该化合物的制备方法为: 式IV所示的左氧氟沙星醛粗品(1.0g)溶于无水乙醇(30毫升), 加入式VIII所示的4-(4-氯苯基)氨基硫脲(0.7g, 3.5mmol), 回流反应10小时, 趁热过滤, 固体依次用乙醇洗涤2次, 蒸馏水洗涤2次, 干燥, 用DMF-乙醇(V:V=5:3)混合溶剂重结晶, 得淡黄色结晶物式(I-7), 得产品0.62g, m.p. 216~218°C。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.78 (s, 1H, CH=N), 9.93 (s, 1H, NH), 8.91 (s, 1H, 2-H), 8.44 (s, 1H, NH), 7.86~7.46 (m, 5H, Ph-H and 5-H), 4.62~4.35 (m, 3H, OCH₂CH), 3.26 (t, 4H, piperazine-H), 2.46 (t, 4H, piperazine-H), 2.24 (s, 3H, N-CH₃), 1.46 (d, 3H, CH₃); MS (m/z): Calcd. for C₂₅H₂₆ClFN₆O₂S: 529.04 [M]⁺; Found: 529 [M+H]⁺.

[0068] 实施例8

[0069] (S)-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,8-(2,1-氧丙基)-喹啉-4(1H)-酮-3-醛缩4-(2,3,4-三氟苯基)氨基硫脲(I-8), 其化学结构式为:

[0070]



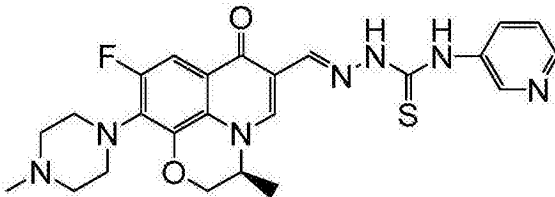
[0071] 即式I中的Ar为2,3,4-三氟苯基。

[0072] 该化合物的制备方法为:式IV所示的左氧氟沙星醛粗品(1.0g)溶于无水乙醇(30毫升),加入式VIII所示的4-(2,3,4-三氟苯基)氨基硫脲(0.8g,3.6mmol),回流反应8小时,趁热过滤,固体依次用乙醇洗涤2次,蒸馏水洗涤2次,干燥,用DMF-乙醇(V:V=5:3)混合溶剂重结晶,得淡黄色结晶物式(I-8),得产品0.76g,m.p.243~245°C。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.80(s,1H,CH=N),10.06(s,1H,NH),9.13(s,1H,2-H),8.47(s,1H,NH),8.25~7.66(m,4H,Ph-Hand 5-H),4.62~4.35(m,3H,OCH₂CH),3.26(t,4H,piperazine-H),2.50(t,4H,piperazine-H),2.26(s,3H,N-CH₃),1.47(d,3H,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₅H₂₄F₄N₆O₂S:548.57[M]⁺;Found:549[M+H]⁺。

[0073] 实施例9

[0074] (S)-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,8-(2,1-氧丙基)-喹啉-4(1H)-酮-3-醛缩4-(3-吡啶基)氨基硫脲(I-9),其化学结构式为:

[0075]



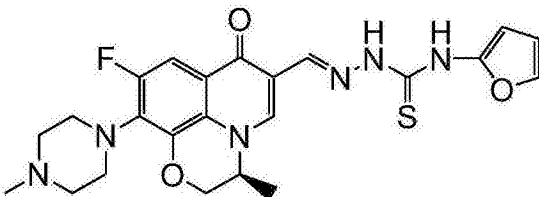
[0076] 即式I中的Ar为3-吡啶基。

[0077] 该化合物的制备方法为:式IV所示的左氧氟沙星醛粗品(1.0g)溶于无水乙醇(30毫升),加入式VIII所示的4-(3-吡啶基)氨基硫脲(0.6g,3.2mmol),回流反应10小时,趁热过滤,固体依次用乙醇洗涤2次,蒸馏水洗涤2次,干燥,用DMF-乙醇(V:V=5:3)混合溶剂重结晶,得淡黄色结晶物式(I-9),得产品0.50g,m.p.245~247°C。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.78(s,1H,CH=N),10.10(s,1H,NH),9.17(s,1H,2-H),8.88(s,1H,Py-H),8.76(d,1H,Py-H),8.46(s,1H,NH),8.40~7.46(m,3H,Py-H and 5-H),4.62~4.36(m,3H,OCH₂CH),3.26(t,4H,piperazine-H),2.45(t,4H,piperazine-H),2.25(s,3H,N-CH₃),1.47(d,3H,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₄H₂₆FN₇O₂S:495.58[M]⁺;Found:496[M+H]⁺。

[0078] 实施例10

[0079] (S)-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,8-(2,1-氧丙基)-喹啉-4(1H)-酮-3-醛缩4-(2-呋喃基)氨基硫脲(I-10),其化学结构式为:

[0080]

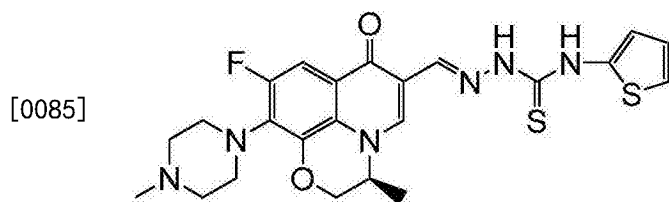


[0081] 即式I中的Ar为2-呋喃基。

[0082] 该化合物的制备方法为:式IV所示的左氧氟沙星醛粗品(1.0g)溶于无水乙醇(30毫升),加入式VIII所示的4-(2-咪喃基)氨基硫脲(0.5g,3.2mmol),回流反应8小时,趁热过滤,固体依次用乙醇洗涤2次,蒸馏水洗涤2次,干燥,用DMF-乙醇(V:V=5:3)混合溶剂重结晶,得淡黄色结晶物式(I-10),得产品0.45g,m.p.242~244℃。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.76(s,1H,CH=N),9.93(s,1H,NH),9.05(s,1H,2-H),8.67(d,1H,Furan-H),8.46(s,1H,NH),7.83~7.26(m,3H,Furan-H and 5-H),4.62~4.33(m,3H,OCH₂CH),3.25(t,4H,piperazine-H),2.45(t,4H,piperazine-H),2.25(s,3H,N-CH₃),1.47(d,3H,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₃H₂₅FN₆O₃S:484.56[M]⁺;Found:485[M+H]⁺。

[0083] 实施例11

[0084] (S)-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1,8-(2,1-氧丙基)-喹啉-4(1H)-酮-3-醛缩4-(2-噻吩基)氨基硫脲(I-11),其化学结构式为:



[0086] 即式I中的Ar为2-噻吩基。

[0087] 该化合物的制备方法为:式IV所示的左氧氟沙星醛粗品(1.0g)溶于无水乙醇(30毫升),加入式VIII所示的4-(2-噻吩基)氨基硫脲(0.6g,3.5mmol),回流反应12小时,趁热过滤,固体依次用乙醇洗涤2次,蒸馏水洗涤2次,干燥,用DMF-乙醇(V:V=5:3)混合溶剂重结晶,得淡黄色结晶物式(I-11),得产品0.53g,m.p.241~243℃。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.78(s,1H,CH=N),9.92(s,1H,NH),8.93(s,1H,2-H),8.46(s,1H,NH),7.86~6.77(m,4H,thiophen-H and 5-H),4.63~4.33(m,3H,OCH₂CH),3.26(t,4H,piperazine-H),2.44(t,4H,piperazine-H),2.24(s,3H,N-CH₃),1.47(d,3H,CH₃);MS(m/z):Calcd.for C₂₃H₂₅FN₆O₂S₂:500.62[M]⁺;Found:501[M+H]⁺。

[0088] 试验例

[0089] 实施例1-11制备的左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物的体外抗肿瘤活性测定

[0090] 1、供试样品

[0091] 以实施例1-11制备的左氧氟沙星醛缩4-芳基氨基硫脲类衍生物,及经典抗肿瘤TOPO抑制剂10-羟基喜树碱(羟基喜树碱,HC)和左氧氟沙星(LOF)为供试样品,共13种,其中HC和LOF为对照组,实施例1-11样品为实验组;

[0092] 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。

[0093] 2、测定方法

[0094] 测定方法的具体步骤为:

[0095] 1) 首先将上述13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,然后用含10%(质量浓度)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;

[0096] 2) 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13种样品的具有5个浓度梯度的工作液。培养48小时后每孔加入 $5\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 噻唑蓝(MTT)溶液 $10\mu\text{L}$,继续培养4小时后加入 $100\mu\text{L}$ 质量浓度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;

[0097] 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,

[0098] 癌细胞抑制率 = $[(1 - \text{实验组OD值}) / \text{对照组OD值}] \times 100\%$,

[0099] 最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。

[0100] 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 | 8.7±1.2 | 3.8±0.3 | 11.7±1.3 | 66.3±2.1 |
| 实施例 2 | 15.6±1.0 | 7.5±0.5 | 13.8±1.6 | 68.4±1.5 |
| 实施例 3 | 8.3±0.8 | 5.2±0.7 | 7.2±1.0 | 65.3±2.7 |
| 实施例 4 | 6.4±0.7 | 2.8±0.4 | 8.5±1.1 | 61.8±1.3 |
| 实施例 5 | 5.2±0.6 | 5.6±0.7 | 10.2±1.3 | 69.3±1.7 |
| [0101] 实施例 6 | 4.3±0.3 | 1.8±0.5 | 6.0±0.7 | 59.6±2.8 |
| 实施例 7 | 12.1±1.0 | 6.3±0.8 | 11.3±1.2 | 70.6±2.5 |
| 实施例 8 | 3.3±0.5 | 1.4±0.5 | 3.8±0.6 | 61.3±2.0 |
| 实施例 9 | 3.7±0.6 | 1.7±0.3 | 4.3±0.7 | 58.6±2.2 |
| 实施例 10 | 4.8±0.3 | 1.5±0.5 | 3.5±0.8 | 61.3±1.7 |
| 实施例 11 | 4.2±0.6 | 2.2±0.4 | 4.7±0.5 | 60.8±2.5 |
| HC | 3.5±0.6 | 2.3±0.7 | 2.5±0.5 | 4.6±0.7 |
| LOF | >50 | >50 | >50 | 45.6±2.7 |

[0102] 从表1可以看出,实施例1-11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左氧氟沙星(LOF)的活性,尤其苯环带有F原子或杂环芳香环化合物对人胰腺癌Panc-1细胞的活性与对照羟喜树碱的活性相当,其 IC_{50} 值已达到微摩尔浓度。更有意义的是,实施例1-11提供的化合物对VERO细胞显示出较低的毒性,表现出对肿瘤细胞具有较强的选择性,具有成药性开发的潜力和价值。因此,按照药物开发的一般途径是先进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。