



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110922415 A

(43)申请公布日 2020.03.27

(21)申请号 201911196798.0

(22)申请日 2019.11.29

(71)申请人 四川大学

地址 610041 四川省成都市武侯区人民南路三段17号

(72)发明人 何俊 王贯 罗小娇 李蓉 李峰

(51)Int.Cl.

C07D 495/04(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

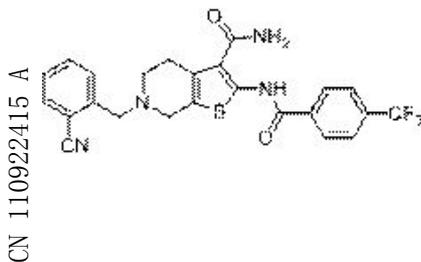
权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54)发明名称

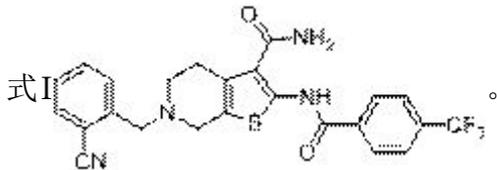
一种新型抗肿瘤活性化合物的合成与应用

(57)摘要

本发明涉及一种新型抗肿瘤活性化合物的合成与应用,属于抗肿瘤药理学技术领域。本发明解决的技术问题是提供一种作为抗结直肠癌细胞但不限于结直肠癌细胞的化合物。该化合物包括如下所示的化合物或其药学上可接受的盐。本发明的化合物或其药学上可接受的盐,所述的应用为新型化合物在制备抗癌药物中的应用,对肿瘤细胞,尤其是HCT116和Hep-G2,具有一定的抑制活性,从而为相关肿瘤的治疗提供新的选择。本发明化合物结构简单活性好,可作为抗癌药物的先导性化合物,有良好的应用前景。式I



1. 结构式如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐:



2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于:结构式如式I所示。

3. 根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于:在制备治疗肿瘤产品中的应用。

4. 根据权利要求3所述的用途,其特征在于:所述的肿瘤包括结直肠癌细胞(HCT116)、乳腺癌细胞株(MCF-7)、人肝癌细胞株(HepG2)、膀胱癌细胞株(RT4),但不限于上述肿瘤细胞。

5. 根据权利要求4所述的用途,其特征在于:有一定的抗肿瘤活性,对结直肠癌细胞HCT116细胞、肝癌细胞(HepG2)的抑制率达到显著水平( $p < 0.05$ )。

## 一种新型抗肿瘤活性化合物的合成与应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及抗肿瘤相关的药物领域。具体而言,本发明涉及一种具有抗肿瘤作用的化合物及其抗肿瘤活性,并提供制备方法为预防及治疗肿瘤药开发提供依据。

### 背景技术

[0002] 癌症是对人类生命健康危害最大的疾病之一,每年都有大量的人死于癌症,据统计,每年全球癌症死亡总数达700万人,我国每年死于肿瘤的患者100多万人,随着人口数量的增加和人口老龄化的加快,肿瘤发病率和死亡率也呈上升趋势已成为城市人口的第一位死因,抗癌药物的研发一直是药学研究的热点。

[0003] 目前,对于大多数癌症患者来说,临床上现有的抗肿瘤药物有一定的疗效但同时细胞毒性也较大,抑制癌细胞的同时,也会抑制正常机体的正常细胞的生长产生副作用,有些副作用甚至强于疗效。此外,近些年医疗技术仅提高了癌症早期治疗效果,而对癌症晚期没有效果。

[0004] 因此,开发针对性的高效低毒的靶向特定肿瘤的药物是目前抗肿瘤有待解决的问题

本发明公开一种新型的抗肿瘤药,靶向抑制结直肠癌细胞(HCT116),人肝癌细胞(Hep-G2),但不限于这两种肿瘤细胞,对HCT116的抑制最为显著,对于开发抗肿瘤药物、治疗肿瘤具有重大的意义。

### 发明内容

[0005] 本发明涉及一种新型抗肿瘤化合物的制备,及其抗肿瘤药物中的应用。

[0006] 本发明的一个目的在于:提供一种具有肿瘤抑制作用的吡啶并噻吩类化合物。该化合物能够有效抑制HCT116结直肠癌细胞,但不限于结直肠癌细胞。

[0007] 本发明的另一个目的在于:提供所述的吡啶并噻吩类化合物在药学上可接受的盐。

[0008] 本发明的再一个目的在于:提供所述吡啶并噻吩类化合物的制备方法。

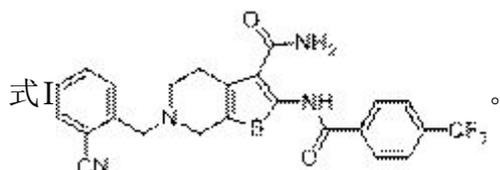
[0009] 本发明的再一个目的在于:提供所述吡啶并噻吩类化合物的应用。

### 附图说明

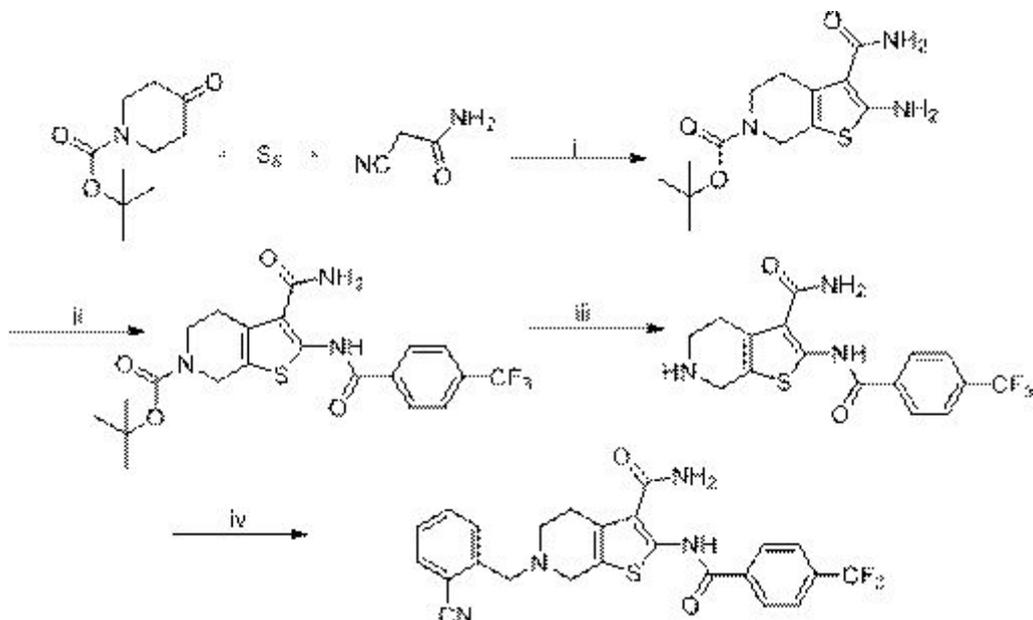
[0010] 图1化合物对不同肿瘤细胞系的IC50值。

### 具体实施方式

[0011] 本发明提供一种吡啶并噻吩类化合物,其结构如下式I所示:



[0012] 制备本发明所述的化合物的反应如下所示：



[0013] 制备中间体 I，向 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (30.0mmol)，2-氨基乙酰胺 (30.0mmol) 和硫 (30.0mmol) 的无水乙醇 (200mL) 溶液中加入吗啉 (30.0mmol)。将所得物回流 8 小时。将悬浮液冷却至环境温度，并通过硅藻土垫过滤，并用无水乙醇 (30mL×3) 洗涤。将合并的滤液浓缩至干。粗产物用 95% 乙醇 (30mL) 稀释，过滤，得到白色固体产物如式 I 所示，收率 83%。

[0014] 制备中间体 II，在室温下，向中间体 I (10 mmol) 和 DIEA (20 mmol) 在二氯甲烷 (60 mL) 中的溶液中滴加相应的对三氟甲基苯甲酰氯 (1.1eq) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液。将混合物搅拌 8 小时，并用水，饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂后，将粗产物通过硅胶快速色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇 (5-10%) 洗脱，得到产物如图 II 收率 63%。

[0015] 制备中间体 III，取 100mL 甲醇于 250 mL 的圆底烧瓶中，于 0℃ 冷阱中，冷却 10 分钟加入 10mmol 草酰氯至甲醇溶液中，搅拌 10 分钟，加入中间体 II，分批次将中间体 II 加入反应体系，搅拌 30 分钟，移至室温，用 TLC 检测至反应中间体完全消失，将反应体系真空旋蒸至溶液为现有体积的 1/2 左右，加入逐滴加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液，至体系 pH 至 7-8，之后，用二氯甲烷萃取体系 3 次，水洗 3 次，饱和食盐水洗涤 3 次，最后，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，静置 30 分钟，收集溶液，真空旋蒸至溶剂少量，用硅胶柱，以石油醚：乙酸乙酯=5:1 进行柱层析分离，收集溶液，真空旋干，得到白色固体，如 III 所示，产率 87%。

[0016] 制备终产物 IV，取二氯甲烷 10mL 于 25mL 圆底烧瓶中，于 0℃ 下，加入 DIEA (2mmol)，三乙胺 (2mmol) 搅拌 10 分钟，加入中间体 III (1.2mmol)、加入邻氰基苯氯 (1mmol)，搅拌 10 分钟，移至室温反应，反应 12 小时，用 TLC 检测至反应液中的反应原料不再减少，减压除去大部分溶剂后，用硅胶柱，以石油醚：乙酸乙酯=3:1 进行柱层析分离，收集溶液，真空旋干，得到

白色固体,如III所示,产率67%。

[0017] 通过体外癌细胞抑制(MTT)试验表明,本发明所述的化合物对多种肿瘤细胞诸如人结直肠腺癌细胞(HCT116)、人乳腺癌细胞株(MCF-7)、人肝癌细胞株(HepG2)、膀胱癌细胞株(RT4)有显著的抑制作用。尤其是对人结直肠腺癌细胞(HCT116)、人肝癌细胞株(HepG2)的抑制作用更强,IC<sub>50</sub>值分别是9.8和26.5 $\mu$ M。因此,该化合物可用于制备治疗癌症的药物,具有良好的开发应用前景。

[0018] 本发明涉及的新型化合物在抑制结直肠癌细胞、但不限于结直肠癌肿瘤细胞中的用途属于首次公开,而且由于骨架类型属于全新的骨架类型,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时在结直肠癌(HCT116)的有显著抑制,从而为相关肿瘤的治疗提供新的选择。

[0019] 以下通过实施例对本发明作进一步详细的说明,但本发明的保护范围不受具体实施例的任何限制,而是由权利要求加以限定。

[0020] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 13.16 (1H, brs), 8.32 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 8.2, 3.1 Hz), 3.70 (2H, s), 3.64 (2H, s), 2.89 (2H, brt, J = 4.7 Hz), 2.72 (2H, brt, J = 4.7 Hz)。

[0021] <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 168.0, 168.0, 161.8, 143.8, 142.6, 136.5, 133.6, 133.6, 130.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 126.6 (4.1 Hz), 126.6 (4.1 Hz), 125.7 (169.0 Hz), 124.5 (32.7 Hz), 118.4, 116.8, 112.6, 59.1, 51.4, 49.8, 25.8。

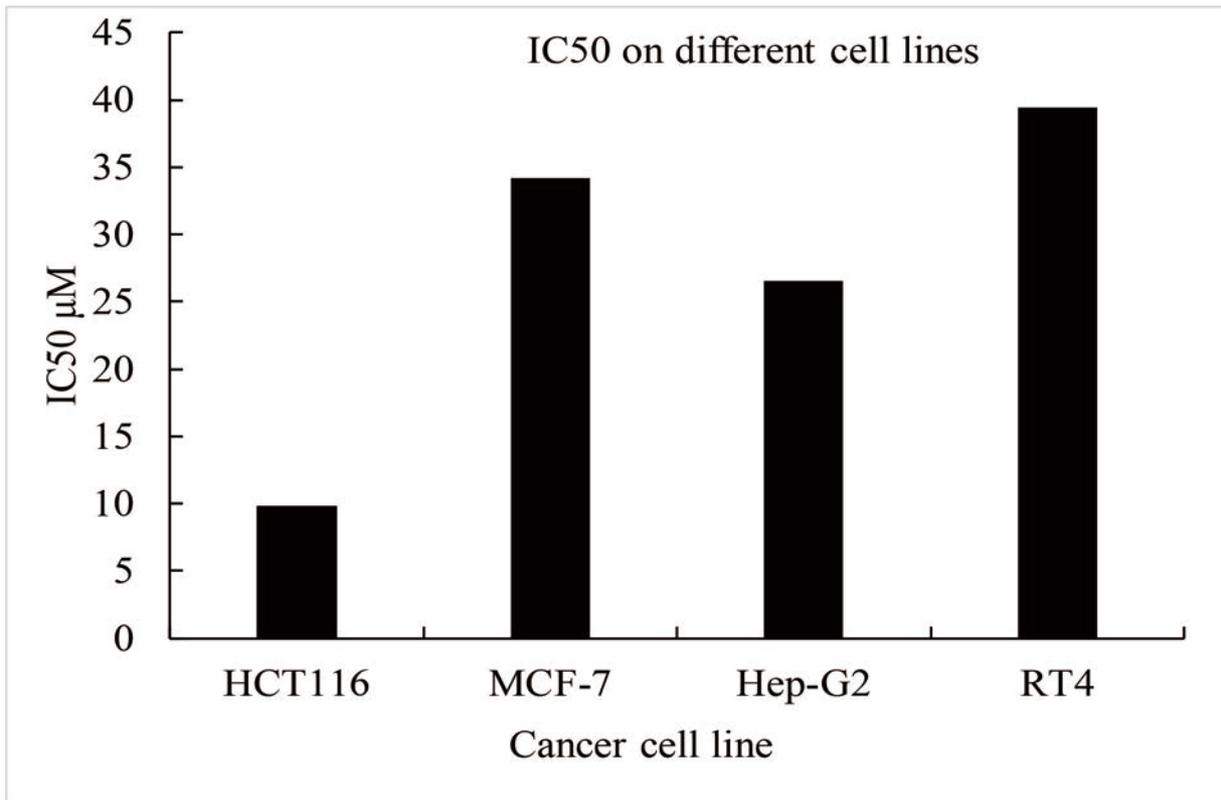


图1