



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107235947 A

(43)申请公布日 2017. 10. 10

(21)申请号 201710541722.1

(22)申请日 2017.06.29

(71)申请人 江苏省肿瘤医院

地址 210009 江苏省南京市玄武区百子亭
42号

(72)发明人 俞军 杨翊柠 林森森 陈森清
张元颖 朱明 吕敏 张晓梅

(51)Int.Cl.

C07D 311/30(2006.01)

C07D 311/22(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

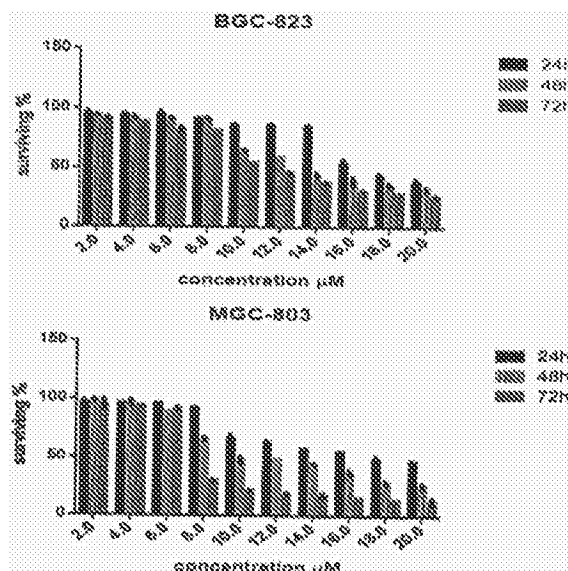
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

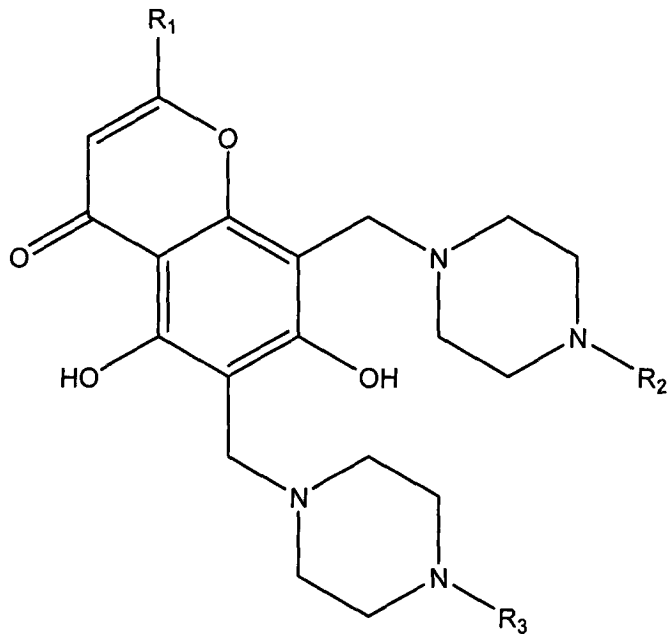
一类5,7-双羟基-6,8-双(1-甲基哌嗪)-4H-色烯-4-酮类新型化合物及其抗肿瘤用途

(57)摘要

本发明新发现了一类5,7-双羟基-6,8-双(1-甲基哌嗪)-4H-色烯-4-酮类化合物,体外筛选表明该类化合物对多种胃癌细胞(BGC-823、MGC-803)具有较强的抑制作用,随后生长抑制实验证明该类化合物可抑制胃癌细胞(BGC-823、MGC-803)的体外增殖。该类新型化合物可应用为抗肿瘤药物。



1. 一类5,7-双羟基-6,8-双(1-甲基哌嗪)-4H-色烯-4-酮类新型化合物,其结构如通式(I)所示:



(I)

其中:

R₁代表C₄-C₇的环烷基、取代环烷基、芳基或取代芳基,所述取代基为烷基、链烯基、烷氧基、卤代烷基、卤素、硝基、羟基、羟烷基、氨基、烷氨基。

R₂、R₃代表C₂-C₆的烷基、烷氧基、卤代烷基、环烷基、取代环烷基、芳基或取代芳基,所述取代基为烷基、卤素、硝基、羟基、羟烷基、氨基、烷氨基。

2. 权利要求1所述的化合物在抗肿瘤药中的应用。

一类5,7-双羟基-6,8-双(1-甲基哌嗪)-4H-色烯-4-酮类新型化合物及其抗肿瘤用途

技术领域

[0001] 本发明发现一类5,7-双羟基-6,8-双(1-甲基哌嗪)-4H-色烯-4-酮类新型化合物,该类化合物可抑制胃癌细胞的体外增殖。本发明发现该类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 本发明通过对化合物库的筛选,发现了一类5,7-双羟基-6,8-双(1-甲基哌嗪)-4H-色烯-4-酮类新型化合物,该类化合物可以显著抑制胃癌细胞的体外增殖。

发明内容

[0003] 本发明在体外细胞水平上寻找先导化合物,发现了一类5,7-双羟基-6,8-双(1-甲基哌嗪)-4H-色烯-4-酮类结构新颖的化合物,并细胞学实验证实了该类化合物可抑制肿瘤细胞的体外增殖。本发明可为抗肿瘤药物的开发提供先导化合物。

[0004] 本发明的技术方案为:首先在细胞水平上进行初筛、复筛,发现一类体外可抑制肿瘤细胞的化合物;随后,以MTT实验和克隆形成实验证实其抑制胃癌细胞增殖的作用。

附图说明

[0005] 图1:1号样品抑制两种胃癌细胞体外生长的柱状图(n=3);

[0006] 图2:1号样品抑制两种胃癌细胞的克隆形成实验(代表图);

[0007] 图3:1号样品克隆形成实验的统计图(n=3)。

具体实施方式:

[0008] 以下结合附图说明

[0009] 1.MTT实验

[0010] (1)取处于指数生长期状态良好的人胃癌细胞一瓶,消化后计数,取180 μ l细胞悬液接种于96孔板上,2-4 \times 10³个/孔,置恒温CO₂培养箱中培养24小时。

[0011] (2)第二天换入新鲜的培养液(含10%血清),加入不同浓度的受试样品,继续培养72小时。

[0012] (3)将MTT试剂加入96孔板中,20 μ l/孔,培养箱中反应4小时。

[0013] (4)吸去上清液,加入DMSO,150 μ l/孔,平板摇床上振摇5分钟。用酶联免疫检测仪在波长为570nm处测定每孔的吸光值,并计算细胞抑制。

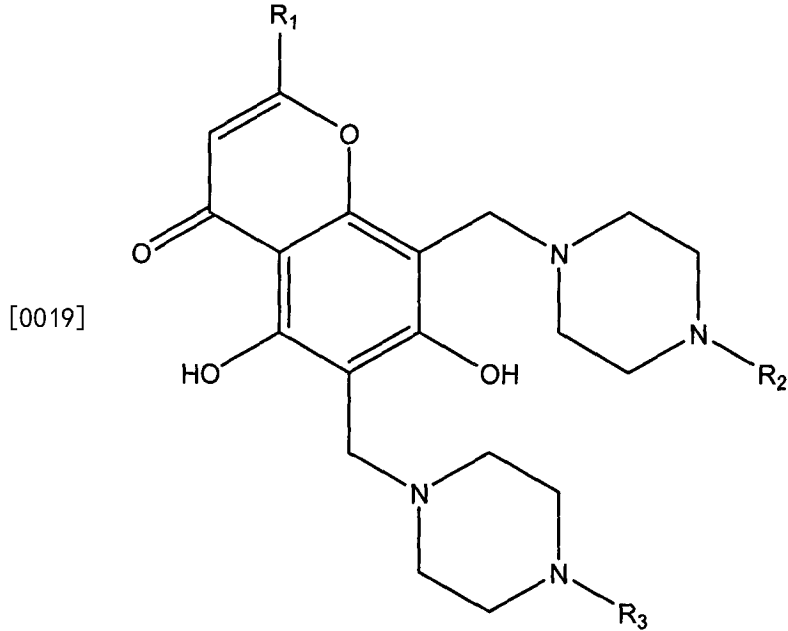
$$[0014] \quad \text{细胞抑制率}\% = \frac{\text{阴性对照组 OD 值} - \text{给药组 OD 值}}{\text{阴性对照组 OD 值}} \times 100\%$$

[0015] 2.克隆形成实验

[0016] 取对数生长期的胃癌细胞,消化后计数1000个,加入3.5cm细胞培养皿中,贴壁过夜;第二天换新鲜培养基2ml,加入不同浓度的受试药物,放入恒温CO₂培养箱连续培养7天。姬姆萨染色,解剖显微镜下计数含50个细胞以上的集落。

[0017] 实验结果

[0018] 1. 筛选得到的该类化合物结构通式如下:



[0020]

化合物	R1	R2	R3
1	F	A	A
2	F	B	B
3	F	C	C
4	F	D	D
5	F	E	E
6	F	F	F
7	F	K	K
8	F	L	L
9	E	A	A
10	G	A	A
11	H	A	A
12	I	A	A
13	I	B	B
14	J	A	A
15	K	A	A
16	L	A	A

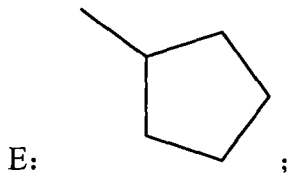
[0021] 其中,

[0022] A: -H;

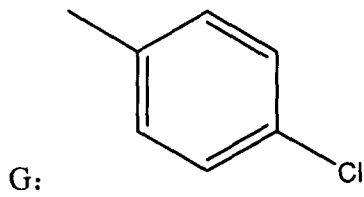
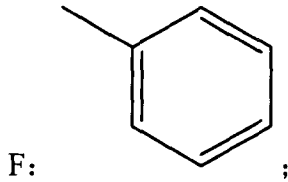
[0023] B: -CH₂-CH₃;

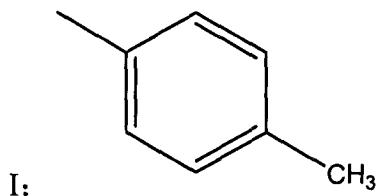
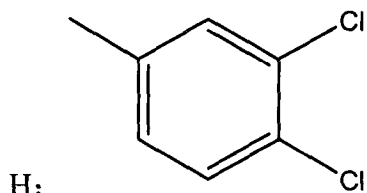
[0024] C: -O-CH₃;

[0025] D: -CH₂OH;

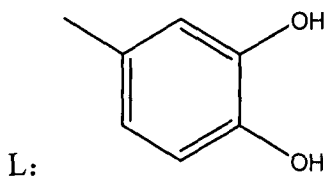
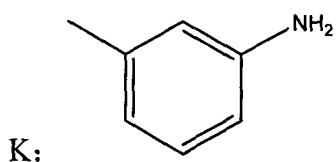
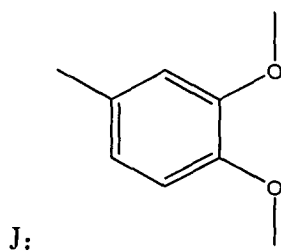


[0026]





[0027]



[0028] 2.10 μ g/ml的样品对胃癌细胞的抑制率(72h,%)如下:

[0029]

化合物	MGC-803	BGC-823
1	89.05 \pm 0.79	82.09 \pm 1.16
2	81.21 \pm 1.15	83.84 \pm 2.36
3	77.42 \pm 2.21	75.24 \pm 1.38
4	80.85 \pm 1.57	71.33 \pm 0.77
5	72.34 \pm 0.94	67.62 \pm 0.93
6	75.65 \pm 0.68	64.45 \pm 2.52
7	65.09 \pm 2.26	69.02 \pm 1.39
8	74.78 \pm 1.72	65.69 \pm 2.46
9	78.81 \pm 0.96	79.92 \pm 1.80
10	69.05 \pm 3.54	73.51 \pm 2.59

[0030]	11	78.42±1.77	80.16±0.68
	12	82.61±2.05	77.32±1.89
	13	84.87±1.28	83.37±0.85
	14	72.67±0.68	67.24±3.26
	15	77.54±0.43	71.21±1.58
	16	70.79±2.21	63.08±2.35

[0031] 3. 样品对胃癌细胞的抑制及IC₅₀值(72h)

[0032] 根据初筛结果,选择效果最好的1号样品进行复筛,作出样品抑制胃癌细胞生长的柱状图(图1)。1号样品对胃癌BGC-823和MGC-803细胞的IC₅₀值分别为11.27±0.67μM和7.31±0.53μM。

[0033] 4. 样品抑制胃癌细胞的体外增殖

[0034] 研究1号样品对BGC-823以及MGC-803两种细胞体外增殖的抑制作用。分别设高(5μM)、中(3μM)、低(1μM)三组剂量,给予BGC-823以及MGC-803细胞,恒温CO₂培养箱连续培养7天。实验结束后以姬姆萨染色,解剖显微镜下观察细胞集落的形成状况。结果见图2,统计结果见图3。可见,1号样品对两种胃癌细胞的集落形成均具有明显的抑制作用,并呈现显著的剂量依赖性。

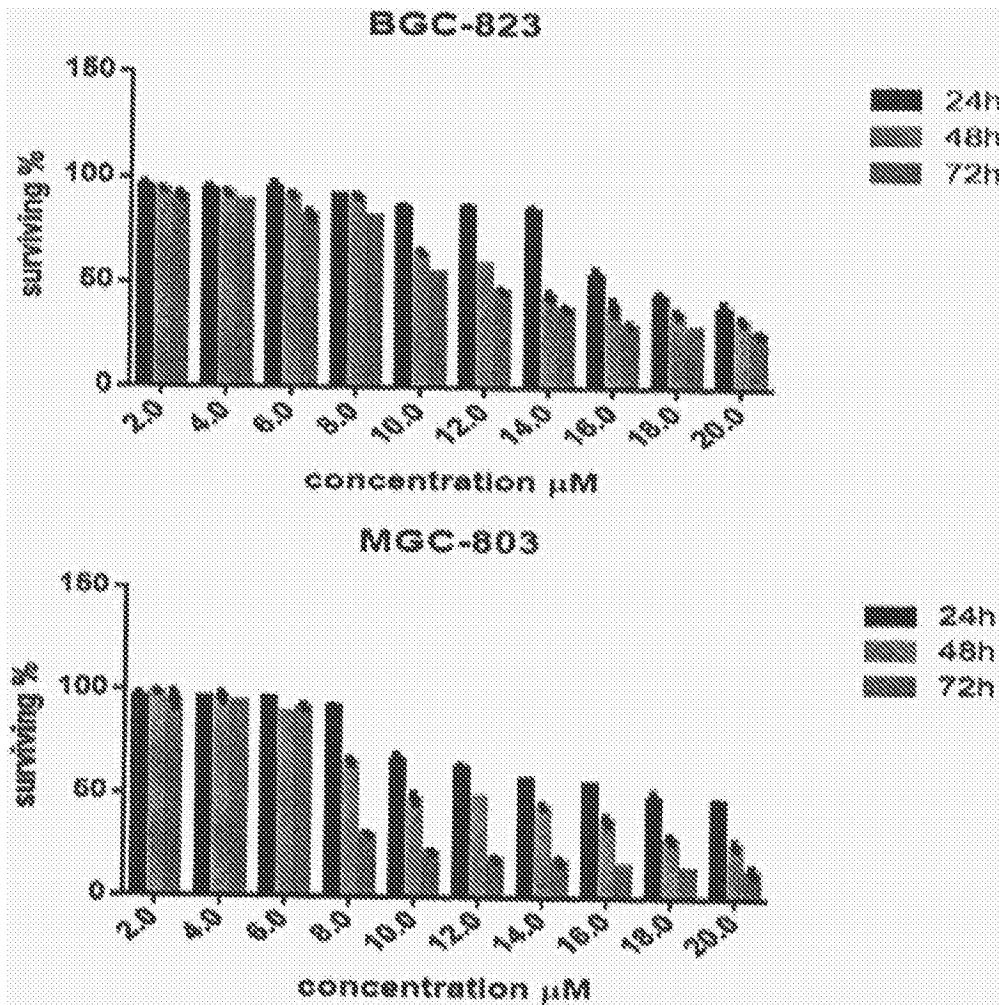


图1

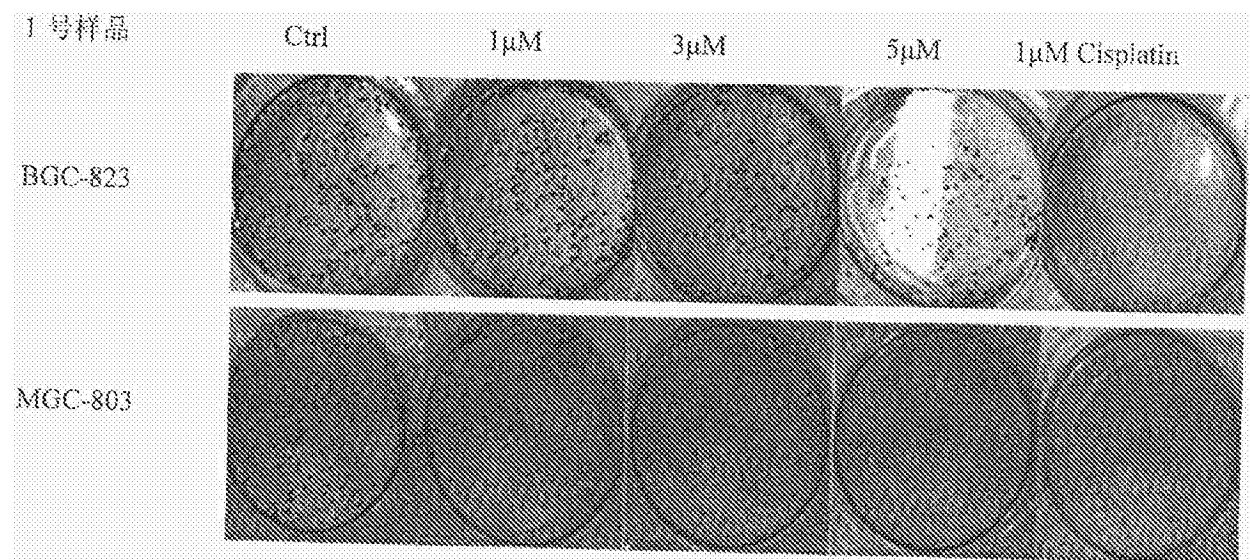


图2

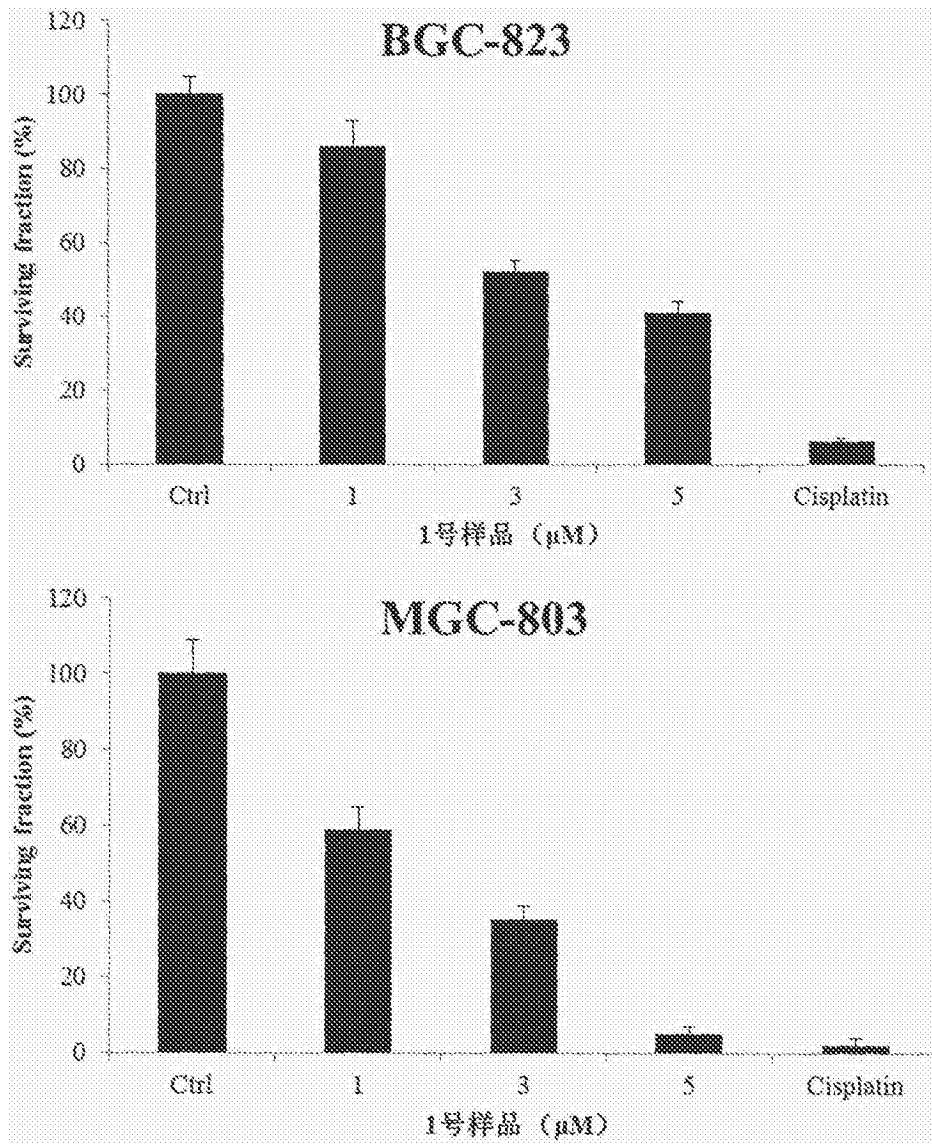


图3