



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106957242 A

(43)申请公布日 2017. 07. 18

(21)申请号 201710269487.7

A61K 31/18(2006.01)

(22)申请日 2017.04.24

A61P 35/00(2006.01)

(71)申请人 四川省人民医院

地址 610072 四川省成都市青羊区一环路
西二段32号

(72)发明人 师健友

(74)专利代理机构 四川力久律师事务所 51221

代理人 熊晓果

(51) Int. Cl.

C07C 249/02(2006.01)

C07C 251/24(2006.01)

C07C 303/40(2006.01)

C07C 311/49(2006.01)

C07C 249/16(2006.01)

C07C 251/86(2006.01)

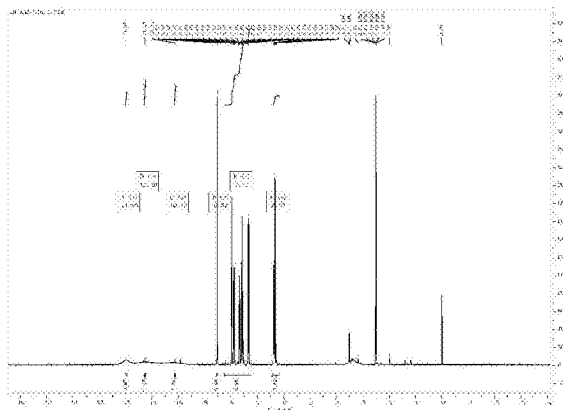
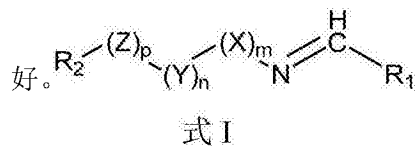
权利要求书5页 说明书13页 附图2页

(54)发明名称

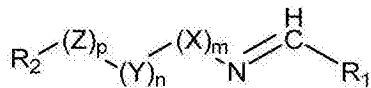
一种希夫碱类化合物及其制备方法和制药用途

(57)摘要

本发明公开了一种具有式I所示结构式的希夫碱类化合物和制备方法,以及将式I化合物或其的生物学可接受的盐作为活性成分制备药物的应用。本发明的希夫碱化合物应用于治疗肿瘤疾病的药物中,对于抑制肿瘤细胞的生长作用良



1. 一种具有式I结构的希夫碱类化合物,



式I

其中, R_1, R_2 各自独立的选自: 氢、羟基、卤素、苯基、苄基、芳基烷基、C3-C7环烷基、杂环基烷基、恶唑基、噻唑基、取代噻唑基、哌啶基、六氢哌啶基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噻嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、吗啉基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、三氮唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、2H嘌呤基、以及任选的被 M^1 基团取代的上述基团; 所述 M^1 基团取代上述基团的时候是单取代或多取代; 当 M^1 基团取代上述基团为双取代时, 同一个被 M^1 基团取代的基团上连接的两个 M^1 基团是相互独立或者相互连接形成环形结构的;

所述芳基烷基是: 芳基取代的C1-C4的亚烷基;

所述杂环基烷基中杂环基是呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、吗啉基、吡喃基中的一个, 所述杂环基烷基中的烷基是C1-C4的烷基;

所述 M^1 基团选自: 氢、氟、氯、溴、碘、硝基、氨基、羟基、C1-C12烷基, C1-C12烷氧基、卤代C1-C12烷基、C2-C12烯基, 羟基取代的C1-C12烷基、(二-C1-C12烷基氨基)-C1-C12烷基、C1-C12烷基氨基、C3-C7环烷基氨基、二(C1-C12烷基)氨基、氨基C1-C12烷基、氨基C1-C12烷氧基、C1-C12烷氧基羰基、C1-C12烷基氨基、二(C1-C12烷氧基-C1-C12烷基)氨基、氨基羰基、C1-C12烷基氨基羰基、二(C1-C12烷基)氨基羰基、C3-C12环烷基氨基羰基、C3-C12环烷氧基、羟基C1-C12烷氧基、卤代C1-C12烷氧基、C1-C12烷基砜、C2-12烯基砜、C3-C7环烷基砜、C3-C7环烷基、卤代C3-C7环烷基、杂环氧基、哌啶基氨基、N-甲基哌啶-4-羰基、哌嗪-C1-C12烷基、吡咯甲酰胺基、N-甲基哌啶甲酰胺基或杂环C1-C12烷基氧基;

当存在多个 M^1 基团对上述的 R_1 和 R_2 进行取代的时候, 各个 M^1 基团之间相互独立;

$m=0$ 或 1 ,

X为亚氨基、取代亚氨基、羰基、硫代羰基、磺酰基、亚磺酰基、烃基、烷氧基、羰基氨基或氨基羰基;

$n=0$ 或 1 ,

Y为羰基、硫代羰基、磺酰基、亚磺酰基、C1-12烃基, C1-12取代烃基、羰基氨基或氨基羰基;

$p=0$ 或 1 ,

Z为氧、硫、C1-12烷基、C1-12取代烷基、C1-C12烷氧基、C3-C7环烷基、C3-C7取代环烷基、C2-12烯基、C2-12取代烯基、C2-12炔基、亚氨基、取代亚氨基、C1-C12烷氧基羰基、C1-C12烷基羰基或氨基羰基。

进一步优选地, R_1, R_2 各自独立的选自: 氢、羟基、氟、氯、溴、碘、苯基、甲基苯基、乙基苯基、丙基苯基、异丙基苯基、卤取代苯基、二甲基苯基、甲基乙基苯基、二乙基苯基、三甲基苯基、三乙基苯基、苄基、苯基亚甲基、苯基亚乙基、苯基亚丙基、苯基亚丁基、环己基、羟基环己基、二羟基环己基、甲基环己基、苯基甲基、苯基乙基、羟基苯基甲基、羟基苯基乙基、恶唑基、噻唑基、哌啶基、六氢哌啶基、吡啶基、羟基吡啶基、甲基吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶

基、噻嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、吗啉基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、三氮唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、2H嘌呤基、C1-C10的低级烷基、环丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丁基氧基、乙烯基、丙烯基。

进一步优选地, R_1, R_2 各自独立的选自: 取代基 M^2 取代的芳环基或杂环基, 取代基 M^2 有一个或多个; 取代基 M^2 选自氢、羟基、羧基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、新丁基、卤取代C1-C4烷基, 氰基、C1-C4烷氧基羰基; 芳环选自苯环、萘环、蒽环、吡咯环、哌啶环、噻吩环、吡啶环、恶唑环、噻唑环、嘧啶环、吡嗪环。

进一步优选地, R_1, R_2 各自独立的选自: 苯基、羟基苯基、二羟基苯基、羟基嘧啶基、二羟基嘧啶基、吡啶基、羟基吡啶基、二羟基吡啶基、噻唑基、羟基噻唑基、二羟基噻唑、环己基、羟基环己基、二羟基环己基、哌嗪基、羟基哌嗪基、二羟基哌嗪基、吡咯基、羟基吡咯基、二羟基吡咯基、噁唑基、二羟基噁唑基、甲基苯基、羟基(甲基)苯基、萘基、四氢哌嗪基、羟基(甲基)环己基。

进一步优选地, $m=1$ 时, X 为亚氨基、取代亚氨基、羰基、硫代羰基、磺酰基、亚磺酰基、烃基、烷氧基、羰基氨基或氨基羰基。

2. 根据权利要求1所述的用于治疗肿瘤疾病的药物, 其特征在于, $n=1$ 时, Y 为羰基、硫代羰基、磺酰基、亚磺酰基、C1-12烃基, C1-12取代烃基、羰基氨基或氨基羰基。

3. 根据权利要求1所述的用于治疗肿瘤疾病的药物, 其特征在于, $p=1$ 时, Z 为氧、硫、C1-12烷基、C1-12取代烷基、C1-C12烷氧基、C3-C7环烷基、C3-C7取代环烷基、C2-12烯基、C2-12取代烯基、C2-12炔基、亚氨基、取代亚氨基、C1-C12烷氧基羰基、C1-C12烷基羰基、氨基羰基。

4. 根据权利要求1所述的用于治疗肿瘤疾病的药物, 其特征在于, $p=0$ 。

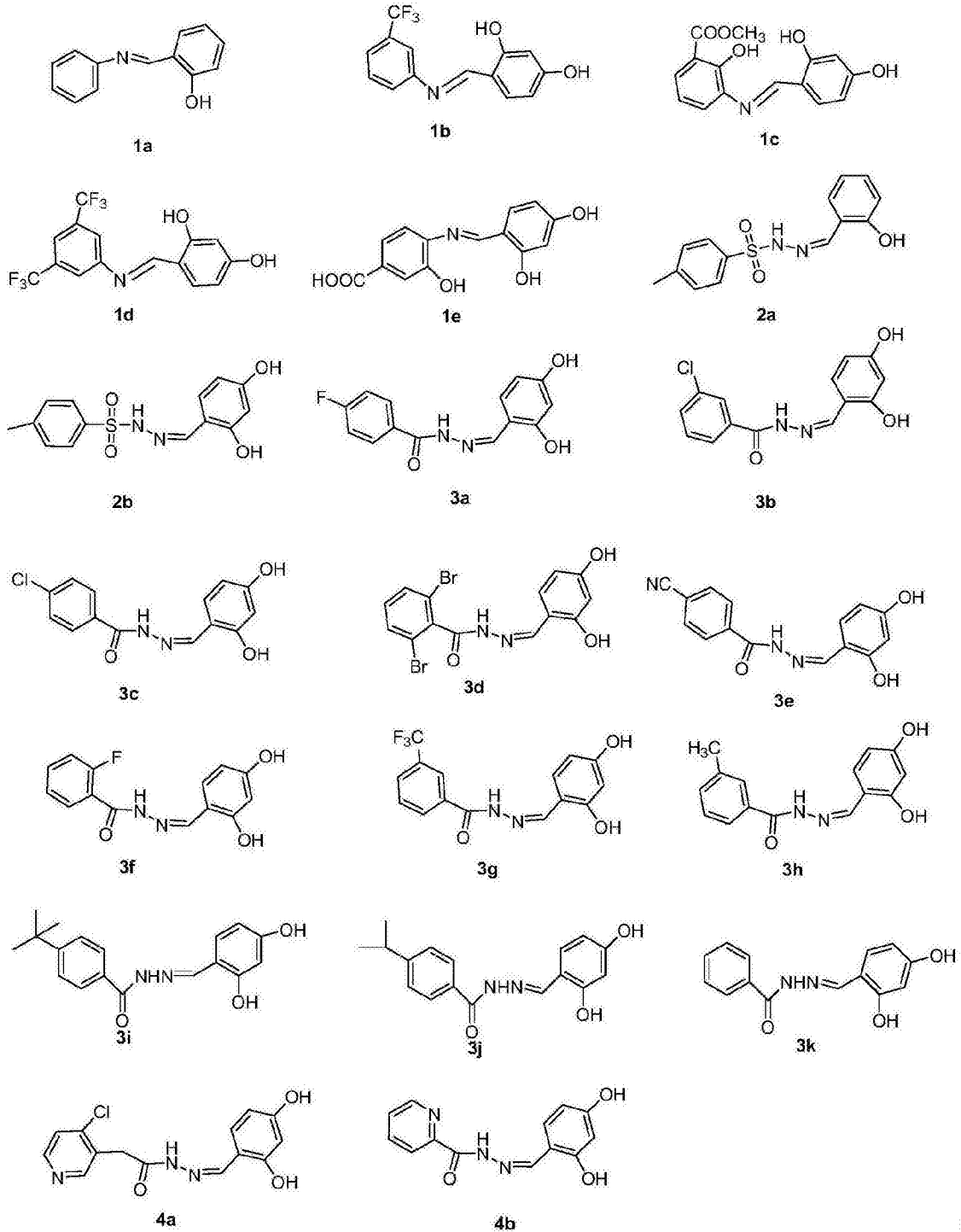
5. 根据权利要求1所述的用于治疗肿瘤疾病的药物, 其特征在于, R_1 选自

2-羟基苯基、2,4-二羟基苯基、对羟基苯基、3,4-二羟基苯基、3,5-二羟基苯基、5-羟基-3-吡啶基、5,6-二羟基-3-吡啶基、2,5-二羟基-3-吡啶基、4,5-二羟基-3-吡啶基、2-羟基-4-噻唑基、2,5-二羟基-4-噻唑基, 苯基, 环己基, 3,5-二羟基-环己基、3-羟基-环己基、1-哌嗪基、3-吡咯基、2-萘基、4-吗啉基、4-异恶唑基中的一个。

6. 根据权利要求1所述的用于治疗肿瘤疾病的药物, 其特征在于, R_2 选自

2-氟-苯基、4-叔丁基苯基、4-异丙基-苯基、苯基、2-吡啶基、间-(三氟甲基)苯基、4-氰基-苯基、2-羟基-3-(甲氧基羰基)-苯基、3,5-二三氟甲基-苯基、2-羟基-4-羧基苯基、对甲苯基、4-氟-苯基、4-氯-苯基、2,6-二溴苯基、3-甲基苯基、1-哌嗪基、环己基、3-吡咯基、2-萘基、4-吗啉基、4-异恶唑基、苯基、环己基中的一个。

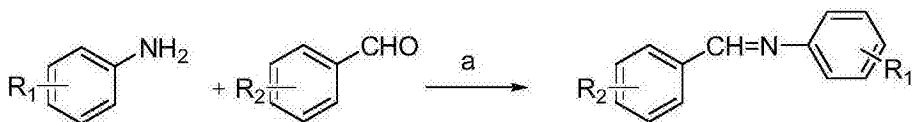
7. 根据权利要求1所述的用于治疗肿瘤疾病的药物, 其特征在于, 所述的希夫碱类化合物是以下化合物之一:



8. 一种合成上述希夫碱类化合物的方法,包括以下步骤:

化合物通式I,其中 $m=0$, $n=0$, $p=0$,由流程1所示路线合成,以市售的取代苯胺和取代苯甲醛为原料,以甲醇为反应溶剂,加入少量稀HCl搅拌回流反应生成;

流程1

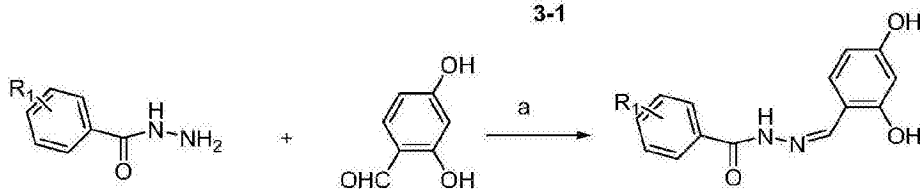
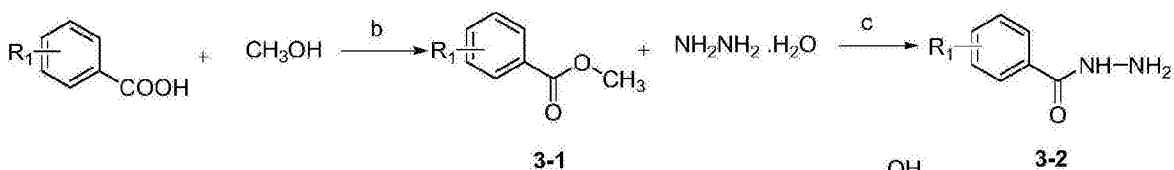


- 1a: R₁=H
 1b: R₁=3-CF₃
 1c: R₁=2-OH,3-COOCH₃
 1d: R₁=3,5-CF₃
 1e: R₁=2-OH,4-COOH
- R₂=2-OH
 R₂=2,4-OH
 R₂=2,4-OH
 R₂=2,4-OH
 R₂=2,4-OH

1

化合物通式I,其中m=1,n=1,p=0,X为-NH-,Y为羰基,由流程2所示路线合成,以市售杂环酸为原料经酯化,肼解,再与取代苯甲醛反应生成;

流程2

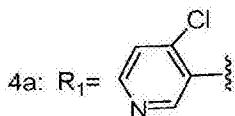
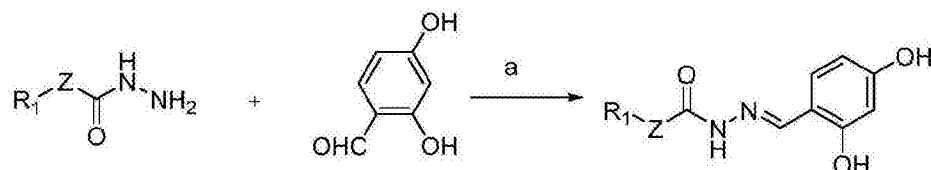
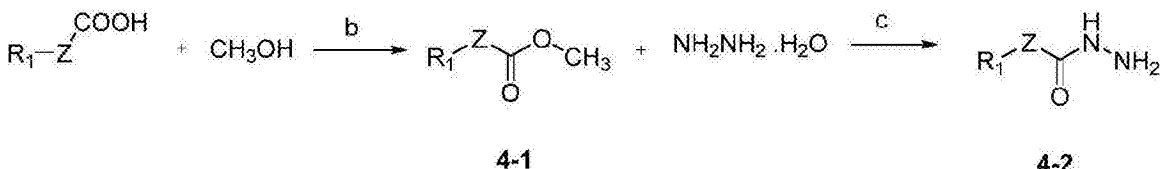


- 3a: R₁=4-F
 3b: R₁=3-Cl
 3c: R₁=2-Cl
 3d: R₁=4-Cl
 3e: R₁=2,6-Br
 3f: R₁=4-CN
 3g: R₁=2-F
 3h: R₁=3-CF₃
 3i: R₁=3-CH₃
 3j: R₁=4-C(CH₃)₃
 3k: R₁=4-CH(CH₃)₂
 3l: R₁=H

3

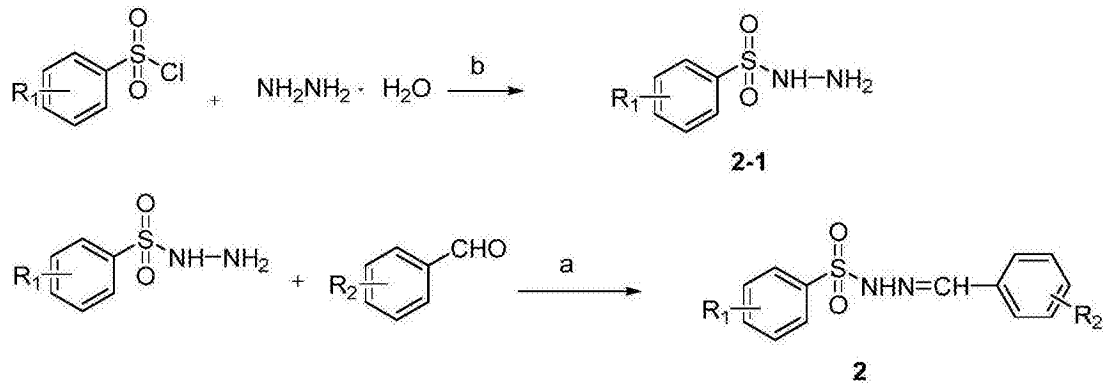
化合物通式I,其中m=1,n=1,p=1,X为-NH-,Y为羰基,Z为亚甲基,由流程3所示路线合成,以市售杂环酸为原料经酯化,肼解,再与取代苯甲醛反应生成;

流程3



化合物通式I,其中m=1,n=1,p=0,X为-NH-,Y为磺酰基,由流程4所示路线合成,以市售杂环磺酰氯为原料经与水合肼发生反应生成磺酰肼,再与取代苯甲醛反应生成;

流程4



2a: R₁=4-CH₃ R₂=2-OH
 2b: R₁=4-CH₃ R₂=2,4-OH

9. 一种用于治疗肿瘤疾病的药物,该药物含有式I希夫碱类化合物或其生物学可接受的盐,作为为活性成分。

10. 根据权利要求13所述用于治疗肿瘤疾病的药物,其特征在于,药用盐是指式I化合物与乙酸、二氢乙酸、苯甲酸、柠檬酸、山梨酸、丙酸、草酸、富马酸、马来酸、盐酸、苹果酸、磷酸、亚硫酸、硫酸、香草酸、酒石酸、抗坏血酸、硼酸、乳酸和乙二胺四乙酸中的至少一种形成的盐。

一种希夫碱类化合物及其制备方法和制药用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种希夫碱类化合物及其制备方法和应用,该化合物可以应用于制备治疗肿瘤疾病的药物,特别涉及一种希夫碱类化合物作为活性成分的用于治疗肿瘤疾病的药物,属于生物医药技术领域。希夫碱,也称席夫碱、希夫氏碱、西佛碱,主要是指含有亚胺或甲亚胺特性基团的一类有机化合物。

背景技术

[0002] 现代社会生活节奏快,人们日常工作压力大,长期处于亚健康状态。自身免疫力的不足,导致各种外源性的病菌入侵和内源性的细胞异常生长比率持续增高,严重威胁人类生命。

[0003] 20世纪以来人类对于药物的研究逐渐转向有机化学合成,其中小分子化合物以其独特的空间立体结构、电子分布、活性基团的空间排布等特点,在各种疾病治疗中发挥出了突出的作用。

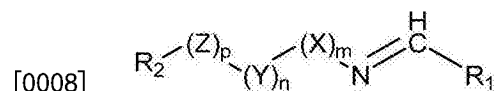
[0004] 希夫碱类化合物它可以通过结构中的极性键和原子与生物体内与肿瘤疾病相关的酶和受体发生氢键作用。另一方面,结构中的芳香环与肿瘤疾病相关的酶和受体形成芳环堆叠作用。从而达到治疗肿瘤疾病的目的。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供了一种具有式I结构的希夫碱类化合物,同时本发明还提供了制备该化合物的方法。

[0006] 为了实现上述发明目的,本发明提供了以下技术方案:

[0007] 一种具有式I结构的希夫碱类化合物,



式I

[0009] 其中, R_1, R_2 各自独立的选自:氢、羟基、卤素、苯基、苄基、芳基烷基、C3-C7环烷基、杂环基烷基、恶唑基、噁唑基、取代噁唑基、哌啶基、六氢哌啶基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噻嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻啶基、吡嗪基、哌嗪基、吗啉基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、三氮唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、2H嘌呤基、以及任选的被 M^1 基团取代的上述基团,所述 M^1 基团取代上述基团的时候是单取代或多取代,即可以为单取代也可以为多取代。特别的,当 M^1 基团取代上述基团为双取代时,同一个被 M^1 基团取代的基团上连接的两个 M^1 基团是相互独立或者相互连接形成环形结构的。当被 M^1 基团取代的上述基团具有环结构的时候,双取代进一步形成的环形结构和被 M^1 基团取代的原有环结构构成稠环。

[0010] 所述芳基烷基是:芳基取代的C1-C4的亚烷基,例如苯基亚乙基、苯基亚丙基,苯基(甲基)亚乙基,苯基(乙基)亚乙基。

[0011] 所述杂环基烷基中杂环基是呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻

啶基、吡嗪基、哌嗪基、吗啉基、吡喃基中的一个,所述杂环基烷基中的烷基是C1-C4的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基。

[0012] 所述M¹基团选自:氢、氟、氯、溴、碘、硝基、氨基、羟基、C1-C12烷基,C1-C12烷氧基、卤代C1-C12烷基、C2-C12烯基,羟基取代的C1-C12烷基、(二-C1-C12烷基氨基)-C1-C12烷基、C1-C12烷基氨基、C3-C7环烷基氨基、二(C1-C12烷基)氨基、氨基C1-C12烷基、氨基C1-C12烷氧基、C1-C12烷氧基羰基、C1-C12烷基氨基、二(C1-C12烷氧基-C1-C12烷基)氨基、氨基羰基、C1-C12烷基氨基羰基、二(C1-C12烷基)氨基羰基、C3-C12环烷基氨基羰基、C3-C12环烷氧基、羟基C1-C12烷氧基、卤代C1-C12烷氧基、C1-C12烷基砜、C2-12烯基砜、C3-C7环烷基砜、C3-C7环烷基、卤代C3-C7环烷基、杂环氧基、哌啶基氨基、N-甲基哌啶-4-羰基、哌嗪-C1-C12烷基、吡咯甲酰胺基、N-甲基哌啶甲酰胺基、或杂环C1-C12烷基氧基等。当存在多个M¹基团对上述的R1和R2进行取代的时候,各个M¹基团之间相互独立。

[0013] m=0或1,

[0014] X为亚氨基、取代亚氨基、羰基、硫代羰基、磺酰基、亚磺酰基、羟基、烷氧基、羰基氨基,氨基羰基等。

[0015] n=0或1,

[0016] Y为羰基、硫代羰基、磺酰基、亚磺酰基、C1-12烃基,C1-12取代烃基、羰基氨基,氨基羰基等。

[0017] p=0或1,

[0018] Z为氧、硫、C1-12烷基、C1-12取代烷基、C1-C12烷氧基、C3-C7环烷基、C3-C7取代环烷基、C2-12烯基、C2-12取代烯基、C2-12炔基、亚氨基、取代亚氨基、C1-C12烷氧基羰基、C1-C12烷基羰基、氨基羰基。

[0019] 进一步,R₁,R₂各自独立的选自:氢、羟基、氟、氯、溴、碘、苯基、甲基苯基、乙基苯基、丙基苯基、异丙基苯基、卤取代苯基、二甲基苯基、甲基乙基苯基、二乙基苯基、三甲基苯基、三乙基苯基、苄基、苯基亚甲基、苯基亚乙基、苯基亚丙基、苯基亚丁基、环己基、羟基环己基、二羟基环己基、甲基环己基、苯基甲基、苯基乙基、羟基苯基甲基、羟基苯基乙基、恶唑基、噻唑基、哌啶基、六氢哌啶基、吡啶基、羟基吡啶基、甲基吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噻嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、吗啉基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、三氮唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、2H嘌呤基、C1-C10的低级烷基、环丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丁基氧基、乙烯基、丙烯基。

[0020] 进一步,R₁,R₂各自独立的选自:取代基M²取代的芳环基或杂环基,取代基M²有一个或多个;取代基M²选自氢、羟基、羰基、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、新丁基、卤取代C1-C4烷基,氰基、C1-C4烷氧基羰基;芳环选自苯环、萘环、蒽环、吡咯环、哌啶环、噻吩环、吡啶环、恶唑环、噻唑环、嘧啶环、吡嗪环。

[0021] 进一步,R₁,R₂各自独立的选自:苯基、羟基苯基、二羟基苯基、羟基嘧啶基、二羟基嘧啶基、吡啶基、羟基吡啶基、二羟基吡啶基、噻唑基、羟基噻唑基、二羟基噻唑基、环己基、羟基环己基、二羟基环己基、哌嗪基、羟基哌嗪基、二羟基哌嗪基、吡咯基、羟基吡咯基、二羟基吡咯基、噁唑基、二羟基恶唑基、甲基苯基、羟基(甲基)苯基、萘基、四氢哌嗪基、羟基(甲基)环己基。

[0022] 进一步,m=1时,X为亚氨基、取代亚氨基、羰基、硫代羰基、磺酰基、亚磺酰基、羟

基、烷氧基、羰基氨基,氨基羰基等,优选的X为亚氨基。

[0023] 进一步,n=1时,Y为羰基、硫代羰基、磺酰基、亚磺酰基、C1-12烷基,C1-12取代烷基、羰基氨基,氨基羰基等,优选的Y为羰基。

[0024] 进一步,p=1时,Z为氧、硫、C1-12烷基、C1-12取代烷基、C1-C12烷氧基、C3-C7环烷基、C3-C7取代环烷基、C2-12烯基、C2-12取代烯基、C2-12炔基、亚氨基、取代亚氨基、C1-C12烷氧基羰基、C1-C12烷基羰基、氨基羰基。优选的,p=0。

[0025] 其中当m、n、p为0的时候表示相应的X、Y、Z的基团不存在,相邻的基团直接连接在一起。

[0026] 进一步,R₁选自

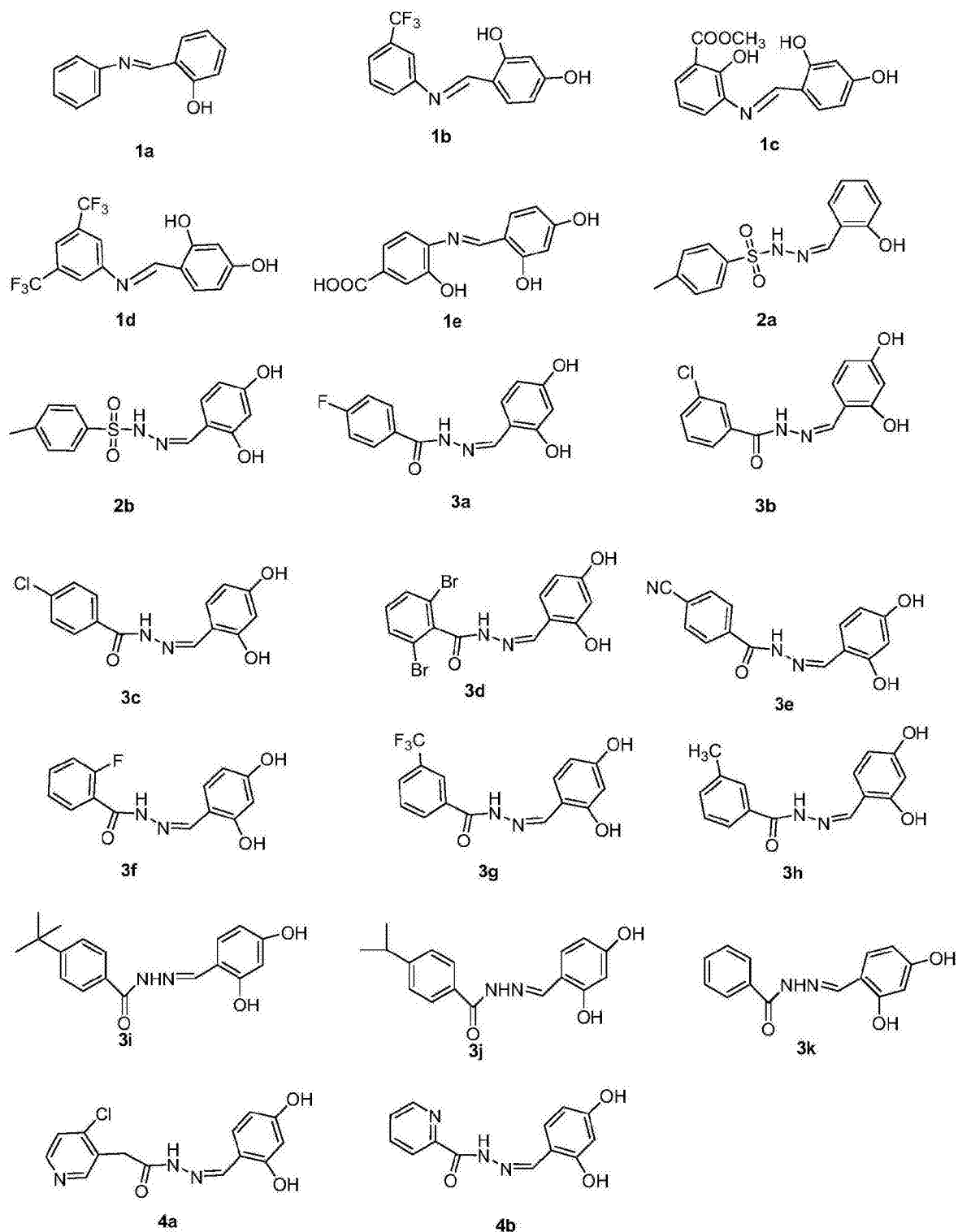
[0027] 2-羟基苯基、2,4-二羟基苯基、对羟基苯基、3,4-二羟基苯基、3,5-二羟基苯基、5-羟基-3-吡啶基、5,6-二羟基-3-吡啶基、2,5-二羟基-3-吡啶基、4,5-二羟基-3-吡啶基、2-羟基-4-噻唑基、2,5-二羟基-4-噻唑基、苯基、环己基、3,5-二羟基-环己基、3-羟基-环己基、1-哌嗪基、3-吡咯基、2-萘基、4-吗啉基、4-异恶唑基中的一个。

[0028] 进一步,R₂选自

[0029] 2-氟-苯基、4-叔丁基苯基、4-异丙基-苯基、苯基、2-吡啶基、间-(三氟甲基)苯基、4-氰基-苯基、2-羟基-3-(甲氧基羰基)-苯基、3,5-二三氟甲基-苯基、2-羟基-4-羧基苯基、对甲苯基、4-氟-苯基、4-氯-苯基、2,6-二溴苯基、3-甲基苯基、1-哌嗪基、环己基、3-吡咯基、2-萘基、4-吗啉基、4-异恶唑基、苯基、环己基中的一个。

[0030] 进一步,更具体的来说,本发明所述的希夫碱类化合物是以下化合物之一:

[0031]

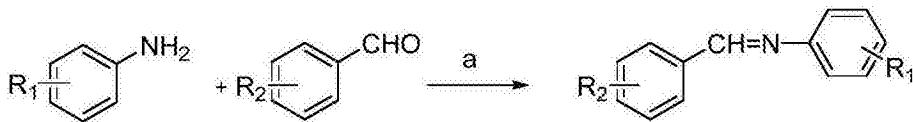


[0032] 本发明同时还提供了制备上述式I希夫碱类化合物的方法。

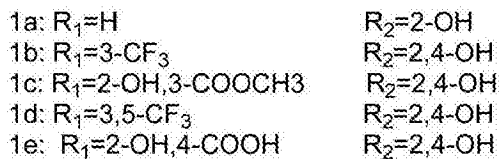
[0033] 一种合成上述希夫碱类化合物的方法,包括以下步骤:

[0034] 化合物通式I (其中 $m=0, n=0, p=0$) 可以由流程1所示路线合成,以市售的取代苯胺和取代苯甲醛为原料,以甲醇为反应溶剂,加入少量稀HCl搅拌回流反应生成。

[0035] 流程1



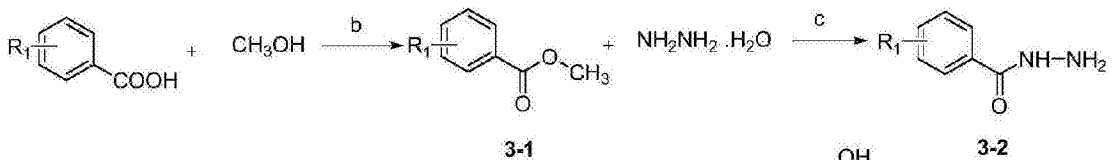
[0036]



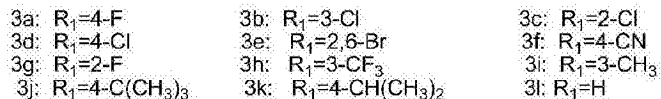
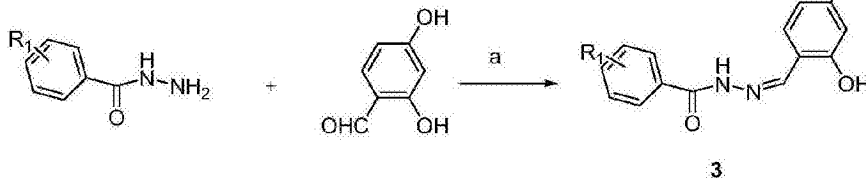
[0037] R₂除可选为以上两种取代基外,还可选自3,5-OH、2,4,6-OH。对于R₁和R₂的具体基团包括上述1a,1b,1c,1d,1e,但不限于这些基团/化合物,还可以是其他的本领域技术人员容易理解想到采用该流程1进行合成的化合物。以下流程2-4中的特别化合物及R₁、R₂的限定与上述情况相同,包括但不限于这些具体的化合物成分。对于权利要求书中的限定的合成工艺/流程的情况应作同样的理解,不应被视为限定,更不能限定为流程中具体的化合物。

[0038] 化合物通式I (其中m=1,n=1,p=0,X为-NH-,Y为羰基)可以由流程2所示路线合成,以市售杂环酸为原料经酯化,肼解,再与取代苯甲醛反应生成。

[0039] 流程2

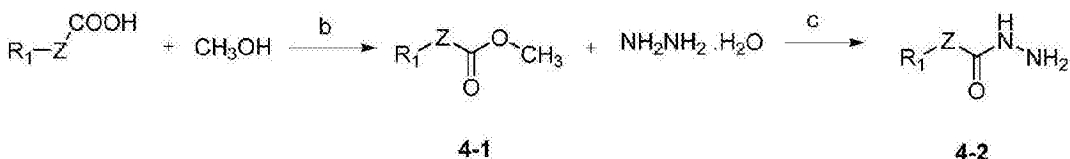


[0040]

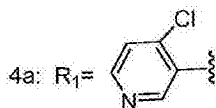
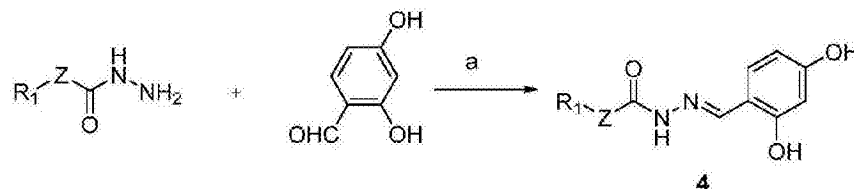


[0041] 化合物通式I (其中m=1,n=1,p=1,X为-NH-,Y为羰基,Z为亚甲基)可以由流程3所示路线合成,以市售杂环酸为原料经酯化,肼解,再与取代苯甲醛反应生成。

[0042] 流程3

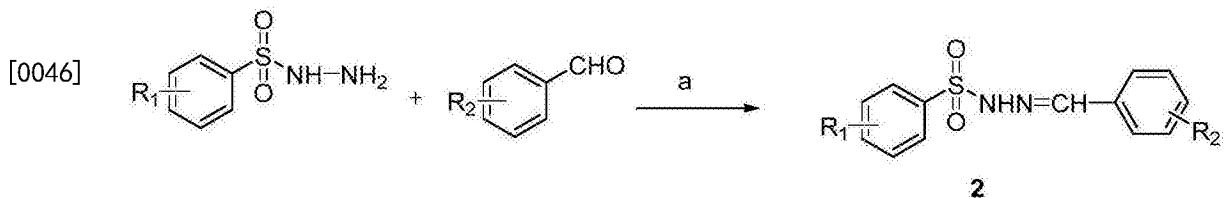
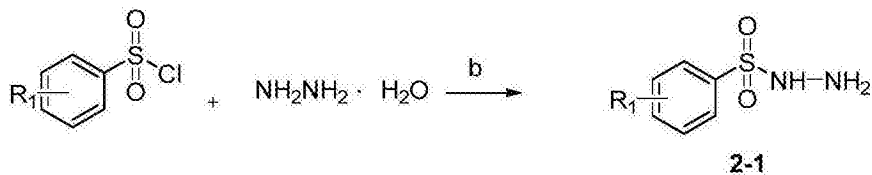


[0043]



[0044] 化合物通式I (其中 $m=1, n=1, p=0, X$ 为 $-NH-$, Y 为磺酰基) 可以由流程4所示路线合成, 以市售杂环磺酰氯为原料经与水合肼发生反应生成磺酰肼, 再与取代苯甲醛反应生成。

[0045] 流程4



2a: $R_1=4-CH_3$ $R_2=2-OH$
 2b: $R_1=4-CH_3$ $R_2=2,4-OH$

[0047] 本发明的另一目的是提供一种用于治疗肿瘤疾病的药物, 该药物含有式I希夫碱类化合物、或其生物学可接受的盐, 作为为活性成分。可以是上述方法合成的希夫碱类化合物的情况中的任意一种, 可以仅含有其中一种, 也可以是含有其中多种复合应用的情况。

[0048] 上述药物可以和其他的药物组合制成复方制剂加以应用。

[0049] 进一步, 药用盐是指式I化合物与乙酸、二氢乙酸、苯甲酸、柠檬酸、山梨酸、丙酸、草酸、富马酸、马来酸、盐酸、苹果酸、磷酸、亚硫酸、硫酸、香草酸、酒石酸、抗坏血酸、硼酸、乳酸和乙二胺四乙酸中的至少一种形成的盐。

[0050] 与现有技术相比, 本发明的有益效果:

[0051] 本发明提供了一种具有式I结构的全新化合物, 可以有效的抑制肿瘤细胞的生长, 应用于多种人体自身细胞异常生长导致的肿瘤疾病的治疗和预防。

[0052] 本发明中全新的希夫碱类化合物, 有望成为抗肿瘤治疗药物领域的一个“重磅式炸弹”, 即成为治疗某种肿瘤的一线药物, 为治疗人类肿瘤疾病提供一种全新的高效的治疗药品/活性成分。

附图说明:

[0053] 图1是化合物3b核磁图谱。

[0054] 图2是化合物3g核磁图谱。

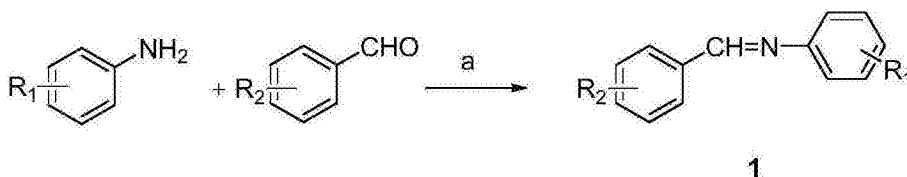
具体实施方式

[0055] 下面结合试验例及具体实施方式对本发明作进一步的详细描述。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施例, 凡基于本发明内容所实现的技术均属于本发明的范围。

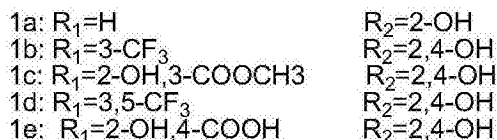
[0056] 实施例1

[0057] 化合物1a-1e的合成

[0058] 以市售的取代苯胺和取代苯甲醛为原料,以甲醇为反应溶剂,加入少量稀HCl搅拌回流,薄层色谱(TLC)跟踪反应进程。反应结束后,除去溶剂,加入少量NaHCO₃中和反应液,再加入一定量的水,静置,析出黄色沉淀,抽滤,再用CH₃OH洗涤并纯化得到Skeleton A类化合物,总产率在62%~85%。NMR和MS波谱数据正确。



[0059]



[0060] 具体合成方法,以化合物1a为例:分别取苯胺2mmol(约182μl),2-羟基苯甲醛2mmol(约208μl)于梨形反应瓶中,向瓶中加入3-4ml甲醇作为反应溶剂,再加入少量(约100μl)稀HCl,将反应瓶放入油浴锅中使其搅拌回流。薄层色谱(TLC)跟踪反应进程。反应结束后,除去溶剂,加入少量NaHCO₃中和反应液,再加入一定量的水,静置,析出黄色沉淀,抽滤,再用CH₃OH洗涤并纯化得到化合物1a(314.9mg),产率约80%。NMR和MS波谱数据正确。

[0061] 化合物1a-1e的核磁数据:

[0062] (E)-2-((phenylimino)methyl)phenol (1a)

[0063] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.10 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.67 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 7.60-7.29 (m, 6H), 6.99 (ddd, J=9.5, 7.8, 1.6Hz, 2H). HRMS calcd for C₁₃H₁₁NO⁻ [M-H]⁻: 196.24, found 196.6.

[0064] (E)-4-(((3-(trifluoromethyl)phenyl)imino)methyl)benzene-1,3-diol (1b)

[0065] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.10 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.11-7.14 (m, 5H), 7.04-6.04 (m, 2H). HRMS calcd for C₁₄H₁₀F₃NO₂⁻ [M-H]⁻: 280.23, found 280.1.

[0066] methyl (E)-3-((2,4-dihydroxybenzylidene)amino)-2-hydroxybenzoate (1c)

[0067] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.91 (s, 1H), 10.62-10.02 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.01-5.83 (m, 7H), 3.91 (d, J=19.9Hz, 3H). HRMS calcd for C₁₅H₁₃NO₅⁻ [M-H]⁻: 286.27, found 286.4.

[0068] (E)-4-(((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)imino)methyl)benzene-1,3-diol (1d)

[0069] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.73 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.18-7.46 (m, 4H), 6.67-6.24 (m, 2H). HRMS calcd for C₁₅H₉F₆NO₂⁻ [M-H]⁻: 348.23, found 348.1.

[0070] (E)-4-((2,4-dihydroxybenzylidene)amino)-3-hydroxybenzoic acid (1e)

[0071] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.98 (s, 1H), 12.74 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04-6.91 (m, 4H), 6.60-5.79 (m, 2H). HRMS calcd for C₁₄H₁₁NO₅⁻ [M-H]⁻: 272.24, found 272.2.

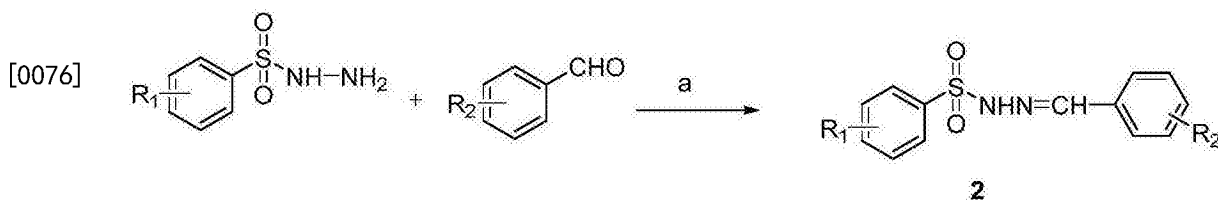
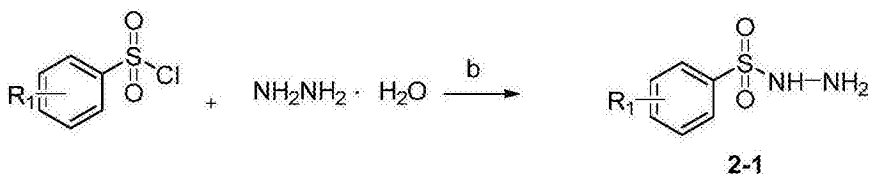
[0072] 实施例2

[0073] 化合物2a-2b的合成

[0074] (1) 以市售的取代苯磺酰氯和水合肼为原料,以蒸馏水为反应溶剂,于室温条件下

搅拌,薄层色谱(TLC)跟踪反应进程,反应结束后将反应液倒入一定量冷水中,过滤固体,洗涤,得中间体(2-1)。

[0075] (2)以步骤一的产物和取代苯甲醛为原料,甲醇为反应溶剂,加入少量稀HCl搅拌回流,薄层色谱(TLC)跟踪反应进程。反应结束后,除去溶剂,加入少量NaHCO₃中和反应液,再加入一定量的水,静置,析出淡黄色沉淀,抽滤,再用CH₃OH洗涤并纯化得到Skeleton B类化合物(2),总产率在60%-80%。NMR和MS波谱数据正确。



2a: R₁=4-CH₃ R₂=2-OH
2b: R₁=4-CH₃ R₂=2,4-OH

[0077] 具体合成方法,以化合物2a为例:

[0078] (1)分别取4-甲基苯磺酰氯1mmol(约190mg),水合肼1mmol(约50μl)于梨形反应瓶中,以蒸馏水为反应溶剂,于室温条件下搅拌,薄层色谱(TLC)跟踪反应进程,反应结束后将反应液倒入一定量冷水中,过滤固体,洗涤,得中间体(2-1)约158mg。

[0079] (2)取步骤一的产物0.8mmol(约148mg)和2-羟基苯甲醛0.8mmol(约83μl)于梨形反应瓶中,向瓶中加入2-3ml甲醇作为反应溶剂,再加入少量(约50μl)稀HCl,将反应瓶放入油浴锅中使其搅拌回流。薄层色谱(TLC)跟踪反应进程。反应结束后,除去溶剂,加入少量NaHCO₃中和反应液,再加入一定量的水,静置,析出黄色沉淀,抽滤,再用CH₃OH洗涤并纯化得到化合物2a(174.8mg),产率约75%。NMR和MS波谱数据正确。

[0080] 化合物2a-2b的核磁数据:

[0081] (Z)-N'-(2-hydroxybenzylidene)-4-methylbenzenesulfonylhydrazide (2a)

[0082] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ10.21(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.27-7.64(m, 3H), 7.55-6.54(m, 7H), 4.26-3.29(m, 2H). HRMS calcd for C₁₄H₁₁NO₅⁻ [M-H]⁻: 289.34, found 289.4.

[0083] (Z)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)-4-methylbenzenesulfonylhydrazide (2b)

[0084] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.17(s, 1H), 10.27(s, 1H), 9.89(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.72(d, J=8.2Hz, 2H), 7.41(d, J=8.1Hz, 2H), 7.24(d, J=8.4Hz, 1H), 6.57-5.98(m, 2H), 2.36(s, 3H). HRMS calcd for C₁₄H₁₁NO₅⁻ [M-H]⁻: 305.34, found 305.2.

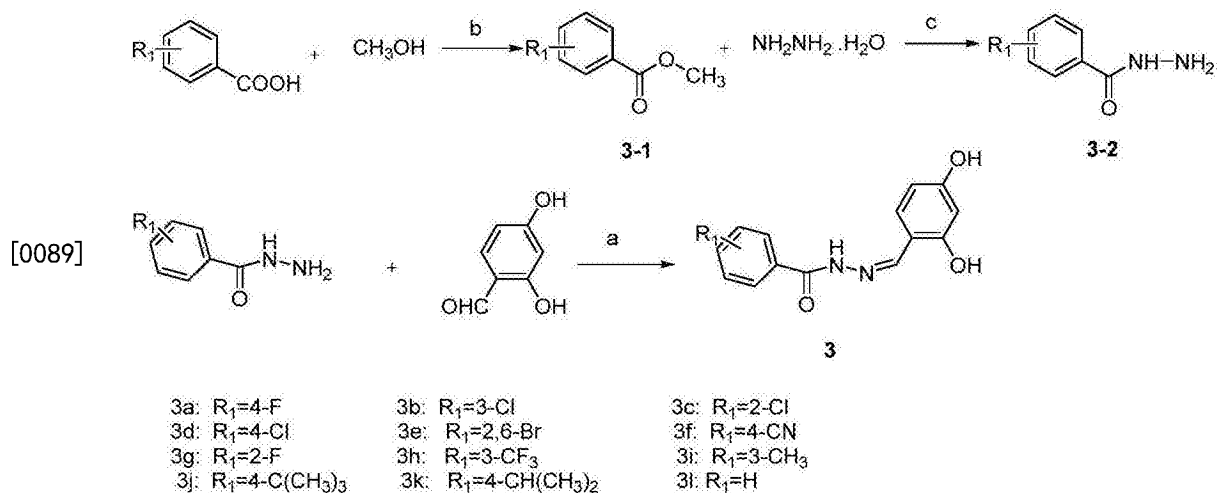
[0085] 实施例3

[0086] 化合物3a-31的合成

[0087] (1)以取代苯甲酸为原料,甲醇为反应溶剂,少量浓硫酸催化,于加热条件下搅拌回流,薄层色谱(TLC)跟踪反应进程,反应结束后加入一定量NaHCO₃溶液中和反应液,得酯

类中间体 (3-1), 继续在以上的反应液中加入相应比例的水合肼进行肼解反应, 加热搅拌回流, 薄层色谱 (TLC) 跟踪反应进程, 反应结束后向反应液中加入一定量的水, 随即产生大量白色沉淀, 抽滤, 得酰肼类中间体 (3-2)。

[0088] (2) 以酰肼类中间体 (3-2) 和取代苯甲醛为原料, 甲醇为反应溶剂, 于加热条件下搅拌, 薄层色谱 (TLC) 跟踪反应进程, 反应过程中有沉淀产生, 反应结束后过滤固体除去溶剂, 并重结晶纯化得 Skeleton C 类化合物 (3), 总产率在 60%–86%。NMR 和 MS 波谱数据正确。



[0090] 具体合成方法, 以化合物 3a 为例:

[0091] (1) 取 4-氟苯甲酸 2mmol (约 280mg) 于梨形反应瓶中, 再加入 3–4ml 甲醇作为反应溶剂, 少量浓硫酸 (约 30 μ l) 作为催化剂, 于加热条件下搅拌回流, 薄层色谱 (TLC) 跟踪反应进程, 反应结束后加入一定量 NaHCO₃ 溶液中和反应液, 得酯类中间体 (3-1), 继续在以上的反应液中加入相应比例的水合肼进行肼解反应, 加热搅拌回流, 薄层色谱 (TLC) 跟踪反应进程, 反应结束后向反应液中加入一定量的水, 随即产生大量白色沉淀, 抽滤, 得酰肼类中间体 (3-2) (约 280mg)。

[0092] (2) 取酰肼类中间体 (3-2) 1mmol (约 154mg) 和 2,4-二羟基苯甲醛 1mmol (约 138mg) 于反应瓶中, 以甲醇为反应溶剂, 于加热条件下搅拌, 薄层色谱 (TLC) 跟踪反应进程, 反应过程中有沉淀产生, 反应结束后过滤固体除去溶剂, 并重结晶纯化得到化合物 3a (224mg), 总产率为 82%。NMR 和 MS 波谱数据正确。

[0093] 化合物 3a–3l 的核磁数据:

[0094] (Z)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)-4-fluorobenzohydrazide (3a)

[0095] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.94 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26–7.63 (m, 2H), 7.67–6.88 (m, 3H), 6.69–5.82 (m, 2H). HRMS calcd for C₁₄H₁₁FN₂O₃⁻ [M-H]⁻: 273.25, found 273.1.

[0096] (Z)-3-chloro-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene) benzohydrazide (3b)

[0097] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.98 (s, 1H), 11.26 (s, 2H), 10.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26–7.26 (m, 5H), 6.33 (s, 1H). HRMS calcd for C₁₄H₁₁ClN₂O₃⁻ [M-H]⁻: 289.70, found 289.1.

[0098] (Z)-4-dichloro-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene) benzohydrazide (3c)

[0099] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.98 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H),

8.20-7.76 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.70-5.94 (m, 2H). HRMS calcd for $C_{14}H_{11}ClN_2O_3^- [M-H]^-$: 289.70, found 289.2.

[0100] (Z)-2,6-dibromo-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene) benzohydrazide (3d)

[0101] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (s, 3H), 7.35 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.63-6.06 (m, 2H). HRMS calcd for $C_{14}H_{10}Br_2N_2O_3^- [M-H]^-$: 413.05, found 413.1.

[0102] (Z)-4-cyano-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene) benzohydrazide (3e)

[0103] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (q, J=8.3Hz, 4H), 7.35 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.91-6.19 (m, 2H). HRMS calcd for $C_{15}H_{11}N_3O_3^- [M-H]^-$: 280.27, found 280.3.

[0104] (Z)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)-2-fluorobenzohydrazide (3f)

[0105] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.82-7.48 (m, 1H), 7.51-7.20 (m, 4H), 6.44-6.28 (m, 2H). HRMS calcd for $C_{14}H_{11}FN_2O_3^- [M-H]^-$: 273.25, found 273.1.

[0106] (Z)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)-3-(trifluoromethyl) benzohydrazide (3g)

[0107] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.09 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42-8.11 (m, 2H), 7.98 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.54-6.01 (m, 2H). HRMS calcd for $C_{15}H_{11}F_3N_2O_3^- [M-H]^-$: 323.26, found 323.1.

[0108] (Z)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)-3-methylbenzohydrazide (3h)

[0109] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 10.58-9.67 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98-7.63 (m, 2H), 7.60-7.04 (m, 3H), 6.57-6.10 (m, 2H), 2.39 (s, 3H). HRMS calcd for $C_{15}H_{14}N_2O_3^- [M-H]^-$: 269.29, found 269.2.

[0110] (E)-4-(tert-butyl)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene) benzohydrazide (3i)

[0111] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10-7.73 (m, 2H), 7.73-7.48 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.50-5.97 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). HRMS calcd for $C_{16}H_{16}N_2O_3^- [M-H]^-$: 283.32, found 283.4.

[0112] (E)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)-4-isopropylbenzohydrazide (3j)

[0113] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04-7.63 (m, 2H), 7.35 (dd, J=43.7, 8.4Hz, 3H), 6.57-6.16 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.9Hz, 6H). HRMS calcd for $C_{17}H_{18}N_2O^- [M-H]^-$: 297.13, found 297.2.

[0114] (E)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene) benzohydrazide (3k)

[0115] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20-7.79 (m, 2H), 7.73-7.41 (m, 3H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.60-6.01 (m, 2H). HRMS calcd for $C_{14}H_{12}N_2O_3^- [M-H]^-$: 255.26, found 255.2.

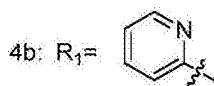
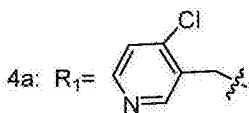
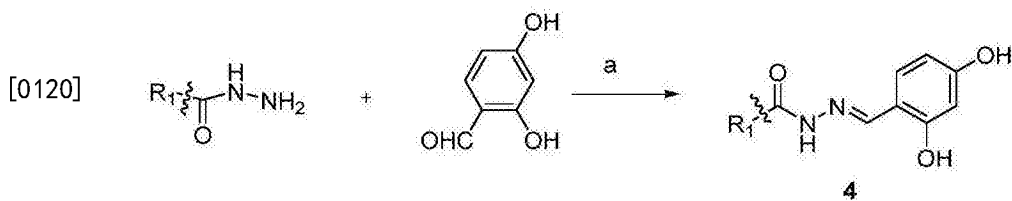
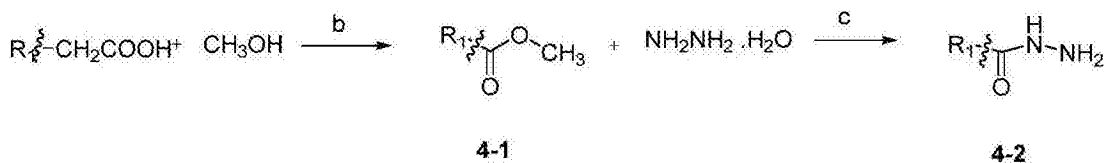
[0116] 实施例4

[0117] 化合物4a-4b的合成

[0118] (1) 以市售杂环酸为原料, 甲醇为反应溶剂, 少量浓硫酸催化, 于加热条件下搅拌回流, 薄层色谱 (TLC) 跟踪反应进程, 反应结束后加入一定量 $NaHCO_3$ 溶液中和反应液, 得酯

类中间体(4-1),继续在以上的反应液中加入相应比例的水合肼进行肼解反应,加热搅拌回流,薄层色谱(TLC)跟踪反应进程,反应结束后向反应液中加入一定量的水,随即产生大量白色沉淀,抽滤,得酰肼类中间体(4-2)。

[0119] (2)以酰肼类中间体(4-2)和2,4-二羟基苯甲醛为原料,甲醇为反应溶剂,于加热条件下搅拌,薄层色谱(TLC)跟踪反应进程,反应过程中有沉淀产生,反应结束后过滤固体除去溶剂,并重结晶纯化得Skeleton D类化合物(4),总产率在62%-86%。NMR和MS波谱数据正确。



[0121] 具体合成方法,以化合物4a为例:

[0122] (1)取2-(4-chloropyridin-3-yl)acetic acid 2mmol(约342mg)于反应瓶中,以甲醇为反应溶剂,再加入少量浓硫酸(约50 μ l)作为催化剂,于加热条件下搅拌回流,薄层色谱(TLC)跟踪反应进程,反应结束后加入一定量NaHCO₃溶液中和反应液,得酯类中间体(4-1),继续在以上的反应液中加入相应比例的水合肼进行肼解反应,加热搅拌回流,薄层色谱(TLC)跟踪反应进程,反应结束后向反应液中加入一定量的水,随即产生大量白色沉淀,抽滤,得酰肼类中间体(4-2)(约330mg)。

[0123] (2)分别取酰肼类中间体(4-2)273mg(约1.5mmol)、2,4-二羟基苯甲醛1.5mmol(约207mg)为原料加入反应瓶中,以甲醇为反应溶剂,于加热条件下搅拌,薄层色谱(TLC)跟踪反应进程,反应过程中有沉淀产生,反应结束后过滤固体除去溶剂,并重结晶纯化得到化合物4a(约356mg),产率为78%。NMR和MS波谱数据正确。

[0124] 化合物4a-4b的核磁数据:

[0125] (Z)-2-(4-chloropyridin-3-yl)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)acetohydrazide(4a)

[0126] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.69(s,1H),11.23(d,J=29.9Hz,1H),10.36-9.45(m,1H),8.64-8.04(m,2H),7.78(ddd,J=16.7,8.2,2.5Hz,1H),7.54-7.04(m,2H),6.48-5.91(m,2H),3.99(s,1H).HRMS calcd for C₁₄H₁₂ClN₃O₃⁻[M-H]⁻:304.72,found 304.2.

[0127] (Z)-N'-(2,4-dihydroxybenzylidene)picolinohydrazide(4b)

[0128] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.30(s,1H),11.60(s,1H),9.98(s,1H),8.95-8.57(m,2H),8.29-7.85(m,2H),7.67(ddd,J=7.5,4.7,1.4Hz,1H),7.24(d,J=8.5Hz,1H),6.63-

5.85 (m, 2H). HRMS calcd for $C_{13}H_{11}N_3O_3^- [M-H]^-$: 256.25, found 256.2

[0129] 实施例5

[0130] 希夫碱类化合物的抗肿瘤细胞活性

[0131] 按照实施例1-4的工艺步骤,多次合成得到表中化合物(Couponds)并将其用于相关的抗肿瘤细胞活性试验。将上述合成的化合物采用体外培养的试验方法测试其对于人脑胶质瘤细胞(U87)、人肝癌细胞(HEPG2)、人前列腺癌细胞(PC-3)、人结肠癌细胞(HCT116)、人乳腺癌细胞(MCF-7)、小鼠大肠癌细胞(CT26)、小鼠黑色素瘤细胞(B16)的 IC_{50} 浓度(MIC),结果如下:

[0132] 采用MTT法:分别用完全培养液调整细胞株为人脑胶质瘤细胞(U87)、人肝癌细胞(HEPG2)、人前列腺癌细胞(PC-3)人结肠癌细胞(HCT116)、人乳腺癌细胞(MCF-7)、小鼠大肠癌细胞(CT26)、小鼠黑色素瘤细胞(B16)三种细胞浓度为 2×10^4 /ml,接种于96孔板,每孔100 μ L,培养过夜,次日分别用不同剂量的待筛选化合物(终浓度分别为40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25 μ mol/L)处理细胞,同时等体积的溶剂对照组,DMSO浓度为0.1% (0.1%的DMSO对细胞增殖没有影响)。每个浓度设5个复孔,37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2 培养48小时后,每孔加入5mg/ml MTT试剂20 μ L,继续培养2~4h,弃上清液,再加DMSO 150 μ L,振荡混匀15min,用酶标仪($\lambda=570$ nm)测定吸光度(A)值(A值与活细胞数成正比),取其平均值。相对细胞增殖抑制率(%) = (对照组A₅₇₀-实验组A₅₇₀)/对照组A₅₇₀ × 100%,抑制率为50%的化合物浓度即为该化合物的 IC_{50} 值。实验至少重复3次。阳性对照采用阿霉素。

[0133] 表格1

[0134]

化合物	IC50(μ M)						
	U87	HEPG2	PC-3	MCF-7	HCT116	CT26	B16
1a	NA	NA	NA	NA	37.1	NA	NA
1b	NA	NA	NA	NA	15.4	NA	NA
1c	NA	NA	NA	NA	27.8	NA	NA
31d	NA	NA	NA	NA	13.5	NA	NA
1e	NA	NA	NA	NA	31.9	NA	NA
2a	NA	NA	NA	NA	38.8	NA	NA
2b	NA	NA	NA	NA	26.2	NA	NA
3a	3.46	NA	22	1.21	1.51	2.03	1.15
3b	3.2	23.88	12.58	0.99	1.28	1.33	1.45
3c	NA	NA	NA	NA	5.86	NA	NA
3d	NA	NA	NA	NA	3.17	NA	NA
3e	NA	NA	NA	NA	12.75	NA	NA
3f	NA	NA	NA	NA	11.76	NA	NA
3g	0.49	NA	26.48	0.48	0.32	0.97	0.39
3h	NA	NA	NA	NA	3.79	NA	NA
3i	NA	NA	NA	NA	3.05	NA	NA
3j	NA	NA	NA	NA	9.24	NA	NA
3k	NA	NA	NA	NA	8.66	NA	NA
4a	NA	NA	NA	NA	23.1	NA	NA
4b	NA	NA	NA	NA	21.05	NA	NA
阿霉素	2.5	3.8	6.7	1.8	3.2	1.2	0.8

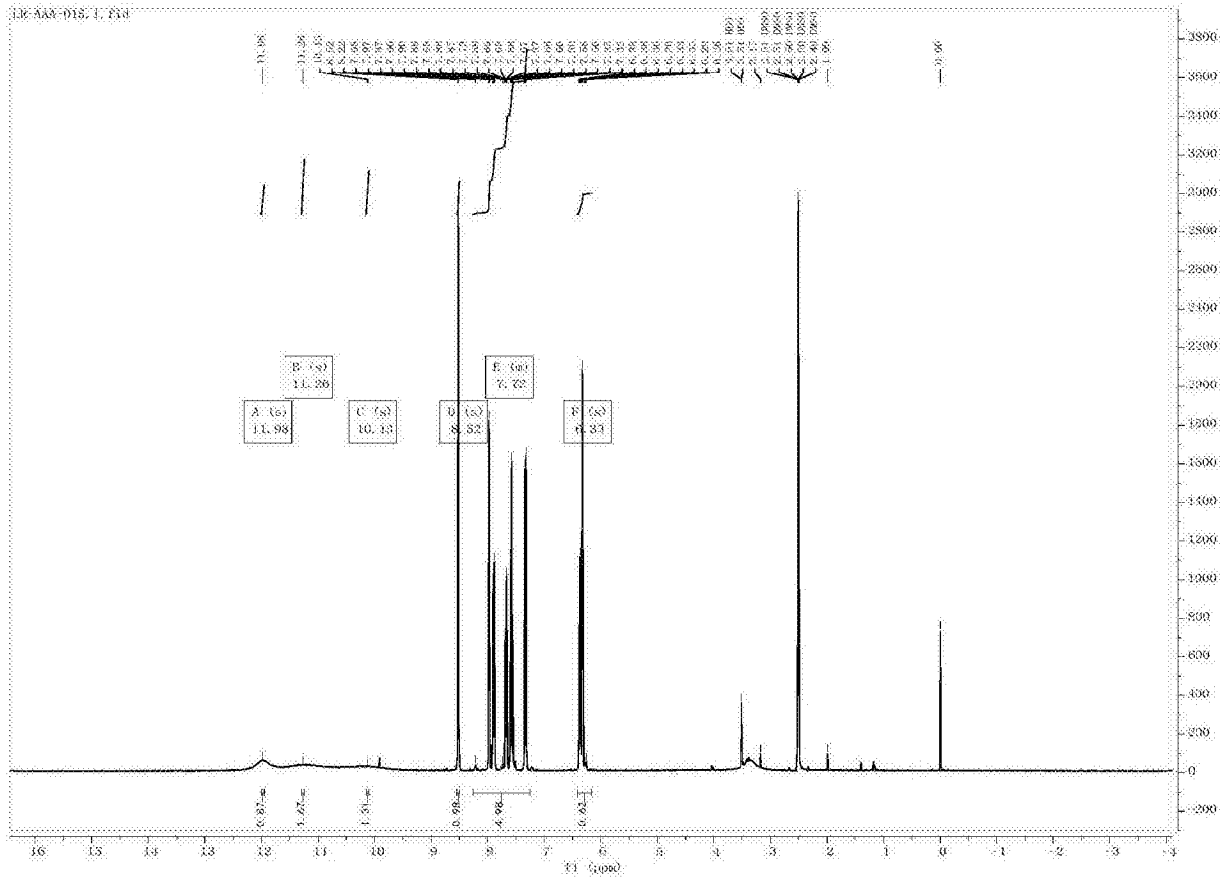


图1

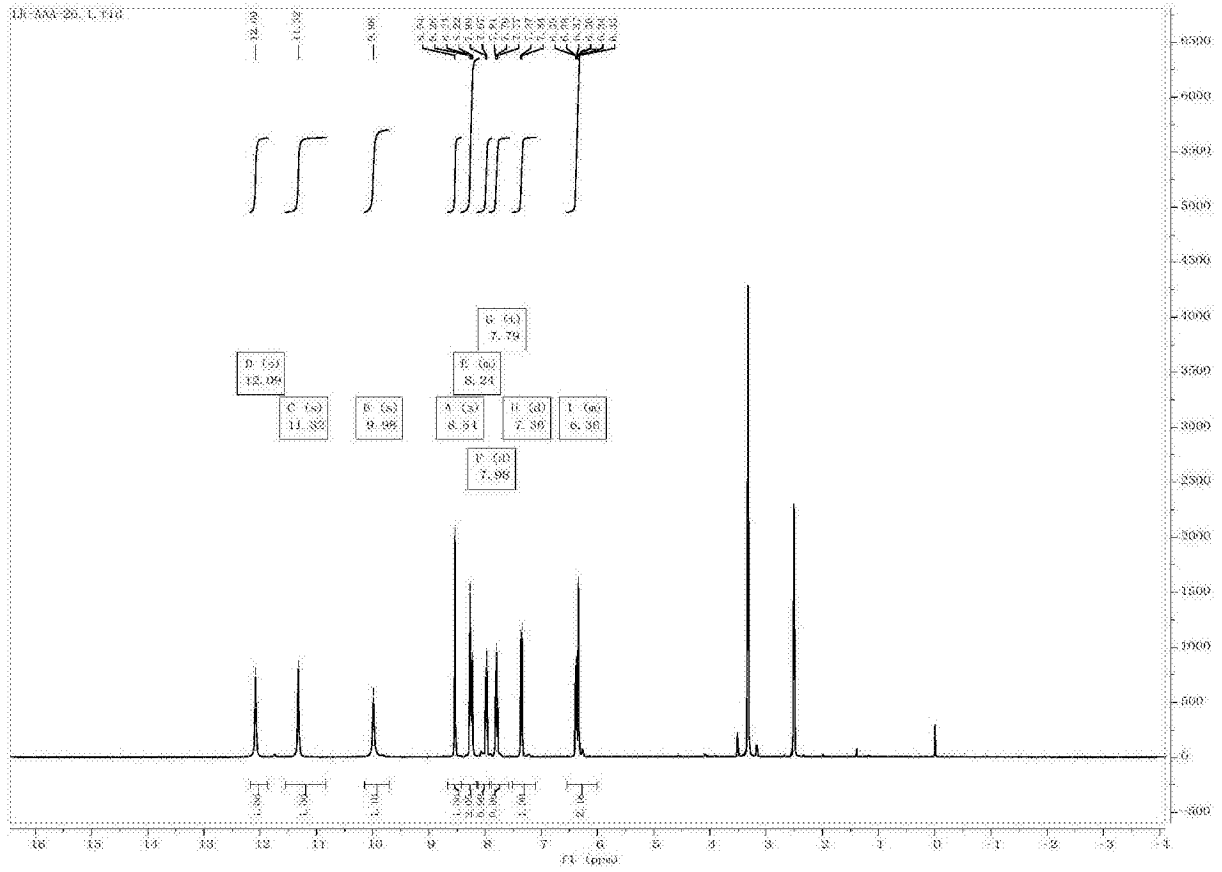


图2