

氟喹诺酮 C-3 芳苄叉基噻唑酮衍生物的合成与抗肿瘤活性

王娜¹, 张会丽², 陈超然^{3*}, 黄文龙⁴, 胡国强^{1*}

(1. 河南大学药物研究所, 河南 开封 475001; 2. 郑州工业应用技术学院药学院, 河南 郑州 451150;
3. 河南大学护理与健康研究所, 河南 开封 475004; 4. 中国药科大学新药研究中心, 江苏 南京 210009)

摘要: 为扩展氟喹诺酮由抗菌活性向抗肿瘤活性转化的结构修饰策略, 以噻唑酮为 C-3 羧基的生物电子排体, 芳苄叉基为其功能修饰基, 设计合成了 1-环丙基-6-氟-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-[5-芳苄叉基-噻唑-4(5*H*)-酮-2-基]-噻啉-4(1*H*)-酮 (**7a~7p**) 目标化合物, 其结构经元素分析和光谱数据确证。体外抗肿瘤实验结果表明, 16 个目标化合物对 Hep-3B、Capan-1 和 HL60 三种实验癌细胞株的活性显著高于母体环丙沙星, 其中, 卤代苯苄叉基或芳香杂环苄叉基化合物的活性强于其他取代的活性, 尤其是吡啶取代化合物 (**6o, 6p**) 对 Capan-1 的 IC₅₀ 与对照药多柔比星相当。为此, 芳苄叉基修饰的噻唑酮替代 C-3 羧基有利于提高氟喹诺酮的抗肿瘤活性。

关键词: 氟喹诺酮; 噻唑; 不饱和酮; 生物电子等排体; 抗肿瘤活性

中图分类号: R916 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2019)04-0687-05

Synthesis and antitumor activity of fluoroquinolone C-3 arylidene thiazolone derivatives from ciprofloxacin

WANG Na¹, ZHANG Hui-li², CHEN Chao-ran^{3*}, HUANG Wen-long⁴, HU Guo-qiang^{1*}

(1. Institute of Drugs, Henan University, Kaifeng 475001, China; 2. School of Pharmacy, Zhengzhou University of Industrial Technology, Zhengzhou 451150, China; 3. Institute of Nursing and Health, Henan University, Kaifeng 475004, China; 4. Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: To expand an efficient strategy for the conversion of antibacterial activity of fluoroquinolones into an antitumor activity, sixteen new compounds, 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-(5-arylidene-thiazol-4(5*H*)-one-2-yl)-quinolon-4(1*H*)-ones (**7a-7p**), were designed and synthesized with a thiazolone ring and an arylidene moiety as an isostere and modified group, respectively, from ciprofloxacin. Their structures were characterized by elemental analysis and spectral data. The *in vitro* antitumor activity of the synthesized compounds were measured using Hep-3B, Capan-1 and HL60 cell lines and were found to be more potent than ciprofloxacin. Meanwhile, the SAR revealed that the halogenated phenyl compounds such as fluorophenyl (**7h, 7i**), chlorophenyl (**7j, 7k**) or bromophenyl compounds (**7l, 7m**), and aromatic heterocyclic substitution such as furyl (**6n**) or pyridyl compounds (**6o, 6p**) displayed better activity than the control compounds, especially the IC₅₀ values of pyridyl compounds **6o** and **6p** against Capan-1 cell growth was comparable to doxorubicin. Thus, an arylidene-modified thiazolone scaffold as the replacement of the C-3 carboxylic acid group appears to be an alternative route for an improved antitumor activity of fluoroquinolones.

Key words: fluoroquinolone; thiazole; unsaturated ketone; bioisostere; antitumor activity

收稿日期: 2019-01-11; 修回日期: 2019-02-10.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20872028, 21072045); 河南省科技发展计划项目 (162102310392); 河南省教育厅科学技术研究重点项目 (15A350004).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-371-23885066, E-mail: kfccr@126.com;

Tel / Fax: 86-371-23885066, 23880680, E-mail: lantsing@163.com; hgqxy@sina.com.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0036

鉴于拓扑异构酶 (Topo) 不仅是氟喹诺酮药物的抗菌作用靶点, 也是抗肿瘤药物的重要作用靶标, 同时其喹啉环又是构建药物分子的优势骨架, 因此, 基于机制或结构的理性药物设计策略, 可将氟喹诺酮的抗菌活性转为抗肿瘤活性, 扩展氟喹诺酮研究的新领域^[1]。与此同时, 对氟喹诺酮的结构修饰研究发现, 其 C-3 羧基并非是抗肿瘤活性所必需的药效团, 用唑啉杂环^[2]或唑杂环修饰的酰胺^[3]骨架作为 C-3 羧基的等排体有利于提高其抗肿瘤活性, 表明唑杂环无论作为生物等排体或其功能修饰基对提高抗肿瘤活性发挥至关重要作用, 值得关注和进一步发展。在众多的唑杂环中, 考虑到噻唑酮骨架因存在理化性质各异的 N、O、S 供电子原子可与大分子靶点以多种方式相结合而表现出广泛的药理活性^[4], 尤其是活泼亚甲基 (COCH_2) 可与芳香醛发生羟醛缩合形成芳苄叉基, 与噻唑酮羰基形成 α, β -不饱和酮骨架不仅是许多天然有效成分如查尔酮和黄酮类^[5]的活性药效团, 也是靶向小分子酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼^[6]的特征药效团, 更重要的是它能与大分子靶点中的供电子基发生迈克尔加成反应而产生细胞毒作用^[7]。因此, 芳苄叉基噻唑酮用于抗肿瘤药物分子骨架的构建备受关注, 而其作为氟喹诺酮 C-3 羧基等排体的研究尚未见报道。为此, 本文以噻唑酮为 C-3 羧基的等排体, 芳苄叉基作为其功能修饰基, 设计合成了氟喹诺酮 C-3 芳苄叉基噻唑酮类目标化合物 (7a~7p), 并通过芳基取代基电性的变化对其活性的影响, 得出初步的构效关系 (SAR), 为进一步结构修饰提供新思路。

目标化合物 (7a~7p) 的制备见合成路线 1 所示。环丙沙星 (1) 与甲酸和甲醛发生哌嗪 NH 甲基化反生

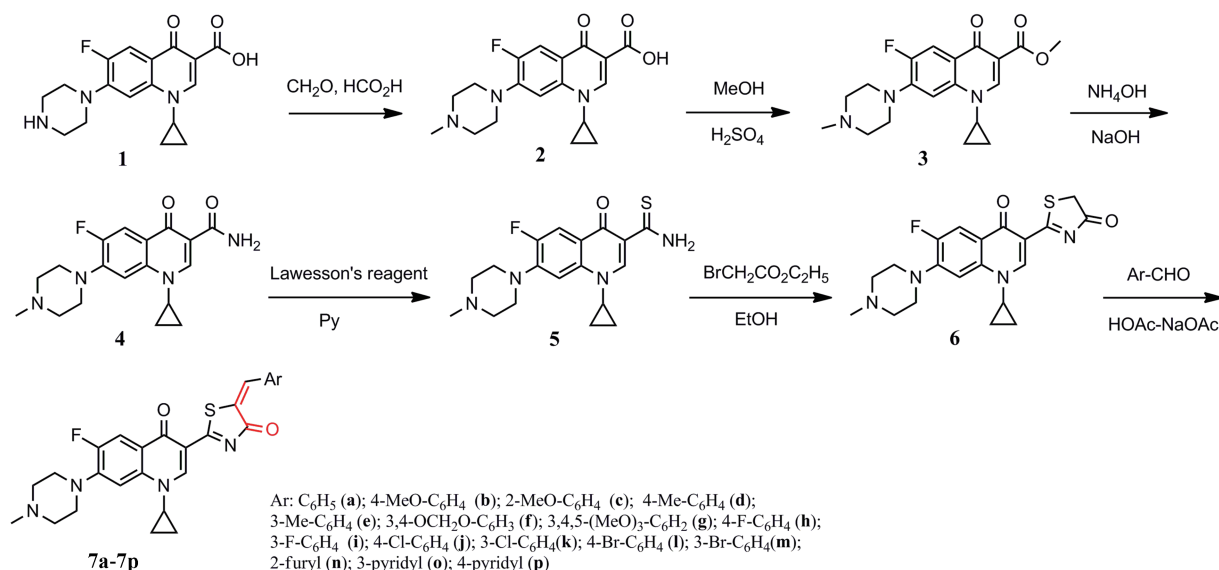
成 *N*-甲基环丙沙星 (2), 在甲醇中用浓硫酸催化进行酯化反应得到 *N*-甲基环丙沙星甲酯 (3), 不经分离直接在碱的催化下与氨水发生胺解反应生成 *N*-甲基环丙沙星酰胺 (4)。中间体 4 与劳森试剂发生 O-S 交换反应可得到 *N*-甲基环丙沙星硫代酰胺 (5), 与溴乙酸乙酯发生缩环合反应得到 *N*-甲基环丙沙星 C-3 噻唑酮 (6), 再与芳香醛发生 Claisen-Schmidt 缩合反应形成芳苄叉基噻唑酮取代的 *N*-甲基环丙沙星衍生物 (7a~7p)。

结果与讨论

1 化学部分

1 与甲酸-甲醛通过 Eschweiler-Clarke 反应以高收率得到化合物 2, 它在甲醇中用过量浓硫酸催化可顺利发生酯化反应, 经分离可得到 60% 甲酯化物 3, 但与浓氨水难于发生胺解反应得到酰胺 4, 而在浓 NaOH 碱液的催化下可顺利得到预期产物 4。为此, 酯化反应结束后, 不经分离, 直接用 NaOH 中和、催化胺解两步一锅反应可简便制得酰胺 4。同时, 酰胺 4 在四氢呋喃、乙腈、苯、甲苯、二氧六环等非质子惰性溶剂中溶解度较差, 与 Lawesson 试剂难于反应, 而在吡啶 (Py) 中有较好的溶解度且顺利反应得到硫代酰胺 5。接着 5 的互变异构体亚氨基硫醇与溴乙酸乙酯发生亲核取代、分子内环合反应到噻唑酮 6, 再与芳香醛缩合到目标化合物 7。中间体 4、5、6 及目标化合物 7 的结构经 ¹H NMR、MS 及元素分析确证, 其收率、物理常数及波谱数据见表 1、2。

中间体 4 和 5 的 ¹H NMR 图谱在低场 δ 8.90、7.80 和 7.60 处出现与环丙沙星喹啉酮骨架 2-H、5-H 和 8-H 相似的化学位移外, 同时在 δ 7.40、7.90 和 9.40、



Scheme 1 The synthetic route for preparation of the target compounds 7a~7p

Table 1 Physical constants and spectral data of intermediates **4**, **5**, **6** and target compounds (**7a-7p**)

Compd.	Yield/%	mp/°C	Elemental analysis (% Calcd.)			MS (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ (Calcd.)
			C	H	N	
4	45.6	234-236	63.02 (62.78)	5.92 (6.15)	16.53 (16.27)	345 (344.39)
5	73.8	186-188	60.24 (59.98)	5.63 (5.87)	15.78 (15.54)	361 (360.46)
6	64.7	218-220	60.20 (59.98)	5.06 (5.29)	14.23 (13.99)	401 (400.48)
7a	57.8	226-228	66.53 (66.38)	5.38 (5.16)	11.72 (11.47)	489 (488.59)
7b	62.3	231-233	64.03 (64.85)	5.04 (5.25)	11.04 (10.80)	519 (518.61)
7c	45.2	204-206	64.07 (64.85)	5.09 (5.25)	10.62 (10.80)	519 (518.61)
7d	55.6	194-196	67.13 (66.91)	5.65 (5.41)	11.38 (11.15)	503 (502.62)
7e	43.2	182-184	67.16 (66.91)	5.16 (5.41)	11.41 (11.15)	503 (502.62)
7f	72.6	246-248	63.38 (63.15)	4.48 (4.73)	10.76 (10.52)	533 (532.60)
7g	57.3	214-216	62.52 (62.27)	5.24 (5.40)	9.94 (9.68)	579 (578.67)
7h	57.2	243-245	64.26 (64.02)	4.64 (4.78)	11.28 (11.06)	507 (506.58)
7i	52.4	213-215	64.23 (64.02)	4.53 (4.78)	11.32 (11.06)	507 (506.58)
7j	73.2	216-218	62.25 (62.00)	4.42 (4.63)	10.52 (10.71)	523 (523.03)
7k	44.2	193-295	62.23 (62.00)	4.87 (4.63)	10.94 (10.71)	523 (523.03)
7l	65.7	212-214	57.42 (57.15)	4.05 (4.26)	10.15 (9.87)	567 (567.48)
7m	52.4	190-192	57.36 (57.15)	4.44 (4.26)	10.07 (9.87)	567 (567.48)
7n	67.6	226-228	62.58 (62.75)	4.73 (4.84)	11.56 (11.71)	479 (478.55)
7o	63.8	235-237	63.64 (63.79)	4.76 (4.94)	14.54 (14.30)	490 (489.58)
7p	70.3	241-243	64.03 (63.79)	4.78 (4.94)	14.56 (14.30)	490 (489.58)

9.60 处出现双质子双单峰 (2s, 2H) 可分别归属为酰胺 (CONH₂) 和硫代酰胺 (C(S)NH₂) 的 H 位移, 但在化合物 **6** 中这两组 H 峰均消失, 而在 δ 4.30 处出现的双质子单峰 (s, 2H) 可归属为噻唑酮环的 5-CH₂ 质子化学位移。类似的, 目标物 **7** 的噻唑酮环 5-CH₂ 质子化学位移消失而被低场 δ 8.20 处的单质子单峰 (s, 1H) 替代, 可归属为芳甲叉基 (Ar-CH=) 的 H 位移。另外, 元素分析值及 MS 测定值也与目标化合物结构组成相一致, 表明所得到的产物与预期的结构相符合。

2 抗肿瘤构效关系

体外抗肿瘤实验结果 (表 3) 表明, 16 个目标物对 Hep-3B、Capan-1 及 HL60 三种实验癌细胞的 IC₅₀ 均低于 25.0 μmol·L⁻¹, 而母体环丙沙星 **1** 及其 C-3 羧基电子等排体环丙沙星酰胺 **4** 及硫代酰胺 **5** 中间体的 IC₅₀>100 μmol·L⁻¹, 生物电子等排体 C-3 噻唑酮 **6** 的 IC₅₀>50 μmol·L⁻¹, 表明 C-3 羧基及其电子等排体 C-3 (硫代) 酰胺并非是抗肿瘤活性所必要的, 用芳苄叉基噻唑酮替代有利于提高其抗肿瘤活性。构效关系进一步揭示芳环苯环取代基体积的增大不利于提高其活性, 如三甲氧基苯基化合物 **7g** 对 3 种实验癌细胞均呈现出较低的活性; 苯环取代基的种类对活性的影响次序为卤素>甲氧基>甲基, 而对肿瘤细胞选择性为 Capan-1>Hep-3B>HL60。同时, 含吸电子基的芳香杂环化合物 (**7n**、**7o**、**7p**) 均表现出最好的活性, 尤其对 Capan-1 的活性与抗肿瘤药多柔比星相当, 具有潜在的研究价值。因此, 由目标化合物 **7a**~**7p** 的活性均高于 C-3 噻唑酮 **6** 及母体 **1** 表明, 噻唑酮杂环替代 C-3 羧基

是必需的, 而对等排体噻唑酮的功能化修饰是必要的, 尤其是引入芳苄叉基构建的 α, β-不饱和酮结构对提高抗肿瘤活性至关重要。同时, F、Cl、Br 虽然原子半径和电负性有较大的差异, 而作为苯环取代对 Capan-1 细胞活性的影响差异较小, 可见芳环取代基的空间效应和电效应对活性影响也是综合效应, 可能对药动学性质的影响也值得探讨。

3 结论

基于氟喹诺酮的抗菌作用机制及其结构特征, 用噻唑酮作为 C-3 羧基的生物等排体, 芳苄叉基为功能修饰基, 构建的 C-3 噻唑 α, β-不饱和酮衍生物可提高其抗肿瘤活性。其中, 含有吸电子基取代苯环或吸电子的芳香杂环化合物的活性高于其他取代基, 提示增加不饱和酮双键的亲电性导致易与大分子配体发生迈克尔加成反应增加细胞毒作用, 有利于提高其抗肿瘤活性, 进一步表明 α, β-不饱和酮结构对抗肿瘤发挥至关重要的作用。为此, 用芳苄叉基噻唑酮骨架作为 C-3 的生物电子等排体可能是氟喹诺酮向抗肿瘤活性转化的有效结构修饰途径, 这为抗肿瘤氟喹诺酮分子的构建提供新方法。

实验部分

仪器和试剂 熔点用 WK-1B 数字熔点仪 (上海精密科学仪器厂), 毛细管法, 温度未校正; AM-400 型核磁共振仪 (德国 Bruker 公司), DMSO-*d*₆ 为溶剂; Esquire LC 型质谱仪 (德国 Bruker 公司); 2400-II 元素分析仪 (美国 PE 公司)。所用环丙沙星 **1** 为商品, *N*-甲

Table 2 ^1H NMR data of intermediates **4**, **5**, **6** and target compounds (**7a-7p**)

Compd.	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6)
4	1.15-1.32 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.24 (s, 3H, N-CH ₃), 2.61-3.68 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 7.23 (s, 1H, NH), 7.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 8-H), 7.78 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.96, (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, 2-H)
5	1.16-1.32 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.24 (s, 3H, N-CH ₃), 2.64-3.72 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 7.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 8-H), 7.82 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.88 (s, 1H, 2-H), 9.37, (s, 1H, NH), 9.58 (s, 1H, NH)
6	1.13-1.28 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.23 (s, 3H, N-CH ₃), 2.62-3.68 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 4.27 (s, 2H, SCH ₂), 7.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 8-H), 7.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.86 (s, 1H, 2-H)
7a	1.18-1.32 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.24 (s, 3H, CH ₃), 2.63-3.66 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 7.36-7.74 (m, 6H, Ph-H and 8-H), 7.82 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.16 (s, 1H, CH=), 8.87 (s, 1H, 2-H)
7b	1.21-1.35 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.25 (s, 3H, CH ₃), 2.65-3.74 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 3.87 (s, 3H, OCH ₃), 7.56-7.76 (m, 5H, Ph-H and 8-H), 7.86 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.18 (s, 1H, CH=), 8.89 (s, 1H, 2-H)
7c	1.23-1.37 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.25 (s, 3H, CH ₃), 2.65-3.72 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 3.88 (s, 3H, OCH ₃), 7.46-7.78 (m, 5H, Ph-H and 8-H), 7.87 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.17 (s, 1H, CH=), 8.87 (s, 1H, 2-H)
7d	1.20-1.35 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.23, 2.26 (2s, 6H, 2×CH ₃), 2.62-3.70 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 7.36-7.76 (m, 5H, Ph-H and 8-H), 7.86 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.16 (s, 1H, CH=), 8.86 (s, 1H, 2-H)
7e	1.23-1.32 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.24, 2.27 (2s, 6H, 2×CH ₃), 2.64-3.68 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 7.46-7.78 (m, 5H, Ph-H and 8-H), 7.84 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.17 (s, 1H, CH=), 8.86 (s, 1H, 2-H)
7f	1.25-1.37 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.26 (s, 3H, CH ₃), 2.66-3.74 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 6.26 (s, 2H, OCH ₂ O), 7.58-7.82 (m, 4H, Ph-H and 8-H), 7.94 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.18 (s, 1H, CH=), 8.92 (s, 1H, 2-H)
7g	1.26-1.38 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.26 (s, 3H, CH ₃), 2.68-3.77 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 3.87, 3.92 (s, 9H, 3×OCH ₃), 7.68-7.85 (m, 3H, Ph-H and 8-H), 7.93 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.17 (s, 1H, CH=), 8.89 (s, 1H, 2-H)
7h	1.27-1.38 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.28 (s, 3H, CH ₃), 2.72-3.78 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 7.72-8.03 (m, 5H, Ph-H and 8-H), 8.06 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.21 (s, 1H, CH=), 8.94 (s, 1H, 2-H)
7i	1.26-1.37 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.27 (s, 3H, CH ₃), 2.73-3.76 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 7.68-8.02 (m, 5H, Ph-H and 8-H), 8.05 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.20 (s, 1H, CH=), 8.93 (s, 1H, 2-H)
7j	1.25-1.36 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.25 (s, 3H, CH ₃), 2.68-3.76 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 7.74-7.85 (m, 5H, Ph-H and 8-H), 8.03 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.18 (s, 1H, CH=), 8.91 (s, 1H, 2-H)
7k	1.25-1.37 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.26 (s, 3H, CH ₃), 2.66-3.77 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 7.72-7.83 (m, 5H, Ph-H and 8-H), 8.05 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.17 (s, 1H, CH=), 8.89 (s, 1H, 2-H)
7l	1.24-1.37 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.25 (s, 3H, CH ₃), 2.73-3.78 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 7.76-7.87 (m, 5H, Ph-H and 8-H), 7.96 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.18 (s, 1H, CH=), 8.93 (s, 1H, 2-H)
7m	1.25-1.37 (m, 4H, <i>c</i> -Pr-H), 2.26 (s, 3H, CH ₃), 2.68-3.75 (m, 9H, piperazine-H and <i>c</i> -Pr-H), 7.73-7.84 (m, 5H, Ph-H and 8-H), 7.93 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.16 (s, 1H, CH=), 8.95 (s, 1H, 2-H)
7n	1.28-1.40 (m, 4H, 2'- and 3'-H), 2.28 (s, 3H, CH ₃), 2.75-3.82 (m, 9H, piperazine-H and 1'-H), 7.12-8.07 (m, 4H, furyl-H, 8- and 5-H), 8.23 (s, CH=), 8.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, furyl-H), 9.14 (s, 1H, 2-H)
7o	1.31-1.42 (m, 4H, 2'- and 3'-H), 2.33 (s, 3H, CH ₃), 2.76-3.85 (m, 9H, piperazine-H and 1'-H), 7.62-8.16 (m, 3H, pyridyl-H, 8- and 5-H), 8.26-8.67 (m, 2H, pyridyl-H and CH=), 8.86-9.17 (m, 3H, pyridyl-H and 2-H)
7p	1.33-1.45 (m, 4H, 2'- and 3'-H), 2.36 (s, 3H, CH ₃), 2.78-3.86 (m, 9H, piperazine-H and 1'-H), 7.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 8-H), 8.27-8.84 (m, 3H, CH= and pyridyl-H), 8.95-9.24 (m, 3H, pyridyl-H and 2-H)

基环丙沙星按文献^[8]的方法制备, 其他试剂均为分析纯。

1 化学合成

1.1 *N*-甲基环丙沙星酰胺 (4**) 的合成** *N*-甲基环丙沙星 **2** (20.0 g, 58.0 mmol) 溶于 500 mL 无水甲醇中, 冰浴搅拌下慢慢滴加浓硫酸 15 mL, 然后水浴搅拌回流反应 10 h。冰浴 0~5 °C 搅拌下慢慢滴加质量分数为 30% 氢氧化钠溶液至反应液 pH 7.0, 常温搅拌 1 h。滤除产生的固体, 滤液水浴 55~60 °C, 同时滴加浓氨水 30 mL 和上述碱液 15 g, 然后搅拌回流反应 5 h。减压蒸除溶剂, 加去离子水 200 mL, 用浓盐酸中和至 pH 8.0~9.0, 放置析出固体。过滤, 水洗至中性, 干燥。粗

品用乙醇重结晶, 得类白色结晶 **4**。

1.2 *N*-甲基环丙沙星硫代酰胺 (5**) 的合成** *N*-甲基环丙沙星酰胺 **4** (10.0 g, 29.0 mmol) 溶于无水吡啶 200 mL 中, 常温搅拌下慢慢加入劳森试剂 (13.6 g, 34.0 mmol), 油浴搅拌回流反应 24 h。减压蒸除溶剂, 残余物加无水乙腈 150 mL 和适量活性炭, 回流 2 h。热过滤, 滤液放置析出固体, 乙腈洗涤, 干燥, 得类白色结晶 **5**。

1.3 1-环丙基-6-氟-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-[噻唑-4-(5H) 酮-2-基]-喹啉-4-(1H)-酮 (6**) 的合成** *N*-甲基环丙沙星硫代酰胺 **5** (10.0 g, 28.0 mmol) 悬浮于 200 mL 95% 乙醇中, 滴加溴乙酸乙酯 (5.6 g, 34.0 mmol), 水浴搅拌回流反应 16 h。减压蒸除溶剂, 残余物加去离子

Table 3 The *in vitro* antitumor activity of the title compounds **7a-7p** against the tested cancer cells ($n = 3$). DOX: Doxorubicin

Compd.	Ar	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹		
		Hep-3B	Capan-1	HL60
7a	C ₆ H ₅	10.7 ± 1.2	6.7 ± 0.6	18.6 ± 1.6
7b	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	15.2 ± 1.4	11.6 ± 1.2	21.8 ± 1.7
7c	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	8.4 ± 1.0	5.6 ± 0.6	12.6 ± 1.0
7d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	16.5 ± 1.6	12.6 ± 1.5	24.6 ± 2.3
7e	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	13.6 ± 1.4	10.7 ± 0.8	18.7 ± 1.6
7f	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	13.8 ± 1.5	6.4 ± 0.8	20.4 ± 1.7
7g	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	14.5 ± 1.4	12.8 ± 1.3	24.5 ± 2.6
7h	4-F-C ₆ H ₄	3.5 ± 0.4	2.5 ± 0.3	8.7 ± 1.0
7i	3-F-C ₆ H ₄	2.8 ± 0.5	1.7 ± 0.3	7.3 ± 0.8
7j	4-Cl-C ₆ H ₄	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.4	10.5 ± 1.2
7k	3-Cl-C ₆ H ₄	3.6 ± 0.5	2.8 ± 0.3	8.6 ± 1.1
7l	4-Br-C ₆ H ₄	2.7 ± 0.3	3.6 ± 0.5	8.6 ± 1.2
7m	3-Br-C ₆ H ₄	3.6 ± 0.6	3.1 ± 0.4	7.8 ± 1.0
7n	2-Furyl	4.0 ± 0.6	3.7 ± 0.5	5.3 ± 0.7
7o	3-Pyridyl	1.5 ± 0.2	0.6 ± 0.1	1.8 ± 0.3
7p	4-Pyridyl	1.7 ± 0.3	0.8 ± 0.06	2.5 ± 0.4
4		>100	>100	>100
5		>100	>100	>100
6		>70	>50	>70
DOX		2.8 ± 0.4	2.0 ± 0.3	3.6 ± 0.5
1		>100	>100	>100

水 200 mL 和适量活性炭, 回流 1 h。热过滤, 滤液用浓氨水调 pH 9.0~10.0, 放置析出固体, 过滤, 水洗至中性, 干燥, 用无水乙醇重结晶, 得淡黄色结晶 **6**。

1.4 1-环丙基-6-氟-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-[5-芳苄叉基-噻唑-4(5H)-酮-2-基]-喹啉-4(1H)-酮 (7a~7p) 合成通法 中间体 **6** (1.0 g, 2.5 mmol) 与新熔融的无水乙酸钠 (0.41 g, 5.0 mmol) 和芳香醛 (3.0 mmol) 依次加入到 15 mL 冰醋酸中, 混合反应物油浴磁力搅拌回流反应 20 h。减压蒸除溶剂, 残余物加去离子水 50 mL, 用浓氨水调 pH 9.0~10.0, 二氯甲烷提取 (3×25 mL), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。柱色谱 ($V_{\text{氯仿}}: V_{\text{甲醇}}=5:1$) 纯化, 得金黄色固体目标产物 **7a~7p**。

2 体外抗癌细胞增殖活性

对合成的 16 个 C-3 噻唑不饱和酮目标化合物 **7a~7p** 及对照环丙沙星 (ciprofloxacin, CFX) 和结构类似抗癌药物多柔比星 (doxorubicin, DOX) 用 DMSO 配成 $1.0 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度的储备液, 用 RPMI-1640 稀释到所需浓度 (50、10、5、1.0、 $0.1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。取对数生长期的肝癌 Hep-3B 细胞、胰腺癌 Capan-1 细

胞及人白血病 HL60 细胞分别以每孔 5 000 个细胞接种于 96 孔板, 培养隔夜后, 加入不同浓度的上述供试化合物溶液, 继续培养 48 h 后弃去培养基。每孔加入 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ MTT 溶液 100 μL, 继续培养 4 h 后弃上清液。每孔加入二甲基亚砷 150 μL, 轻轻振荡 30 min, 用酶标仪在 570 nm 波长处测其吸光度值。计算各组对癌细胞的抑制率: 抑制率%=[(1-实验组吸光度值)/对照组吸光度值]×100%。然后以各药物浓度的对数值对各浓度下的抑制率作线性回归, 得浓度-效应方程, 以此计算出各供试化合物对实验癌细胞的半数抑制浓度 (IC₅₀)。所有实验在相同条件下重复进行 3 次, 最终结果以 mean ± SD 表示。

References

- [1] Hu W, Huang XS, Wu JF, et al. Discovery of novel topoisomerase II inhibitors by medicinal chemistry approaches [J]. J Med Chem, 2018, 61: 8947-8980.
- [2] Li T, Gao LZ, Xie YS, et al. Synthesis and anti-proliferative activity of fluoroquinolone C-3 fused heterocyclic α,β -unsaturated ketones derived from ciprofloxacin [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2015, 50: 569-573.
- [3] Gao LZ, Xie YS, Yan Q, et al. Synthesis and anti-proliferative activity of fluoroquinolone (rhodanine unsaturated ketone) amide derivatives [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2015, 50: 1008-1012.
- [4] Kargbo R. Thiazole derivatives as inhibitors for the treatment of cancer cells resistant [J]. ACS Med Chem Lett, 2018, 9: 169-170.
- [5] Zhuang CL, Zhang W, Sheng CQ, et al. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry [J]. Chem Rev, 2017, 117: 7762-7810.
- [6] Song M. Progress in discovery of KIF5B-RET kinase inhibitors for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. J Med Chem, 2015, 58: 3672-3681.
- [7] Jackson PA, Widen JC, Harki DA, et al. Covalent modifiers: a chemical perspective on the reactivity of α,β -unsaturated carbonyls with thiols via hetero-Michael addition reactions [J]. J Med Chem, 2017, 60: 839-885.
- [8] Hu GQ, Hou LL, Wang GQ, et al. Design, synthesis and antitumor activity of fluoroquinolone C-3 heterocycles: bis-oxadiazole methylsulfide derivatives derived from ciprofloxacin [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2012, 47: 1017-1022.