

抗肿瘤氟喹诺酮 C3 等排生物 (I) ——双噁二唑甲硫醚衍生物的合成和抗肿瘤活性

王国强^a 段楠楠^a 曹铁耀^a 温晓漪^a 银俊^a

王伟^a 谢松强^a 黄文龙^b 胡国强^{a*}

(^a河南大学化学生物学研究所 开封 475001; ^b中国药科大学新药研究中心 南京 210009)

摘 要 基于抗菌氟喹诺酮的作用靶拓扑异构酶与哺乳动物的相似性,为寻找由抗菌活性到抗肿瘤活性转化的有效修饰方法,用噁二唑杂环作为诺氟沙星(**1**)的羧基电子等排体得中间体,1-乙基-6-氟-7-(哌嗪-1-基)-3-(5-巯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-喹啉-4(1*H*)-酮(**3**),化合物**3**与氯甲基噁二唑(**4a~4e**)进行 *S*-醚化得双噁二唑甲硫醚(**5a~5e**),再进一步甲基化和季铵化得相应的 *N*-甲基双噁二唑甲硫醚(**6a~6e**)和 *N,N*-二甲基双噁二唑甲硫醚碘化物(**7a~7e**)。双噁二唑甲硫醚目标物的结构经元素分析、¹H NMR、MS 技术确证。采用 MTT 法评价了目标化合物对体外培养人肝癌细胞株 Hep-3B 生长的抑制活性。结果表明,15 个目标化合物的抑制活性均显著高于对照化合物**1**的抑制活性,其季铵盐的 IC₅₀ 值低于 25.0 μmol/L,显示出潜在的抗癌活性。

关键词 氟喹诺酮,电子等排体,噁二唑,季铵盐,抗肿瘤评价

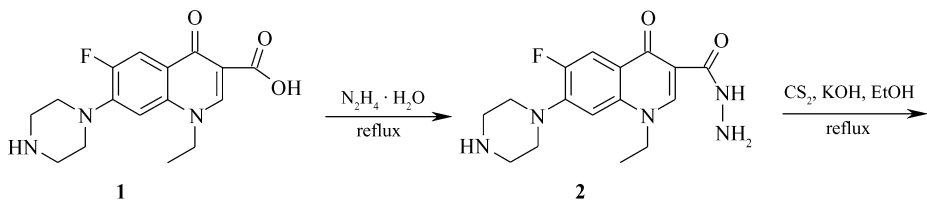
中图分类号:O621

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2012)07-0769-06

DOI:10.3724/SP.J.1095.2012.00360

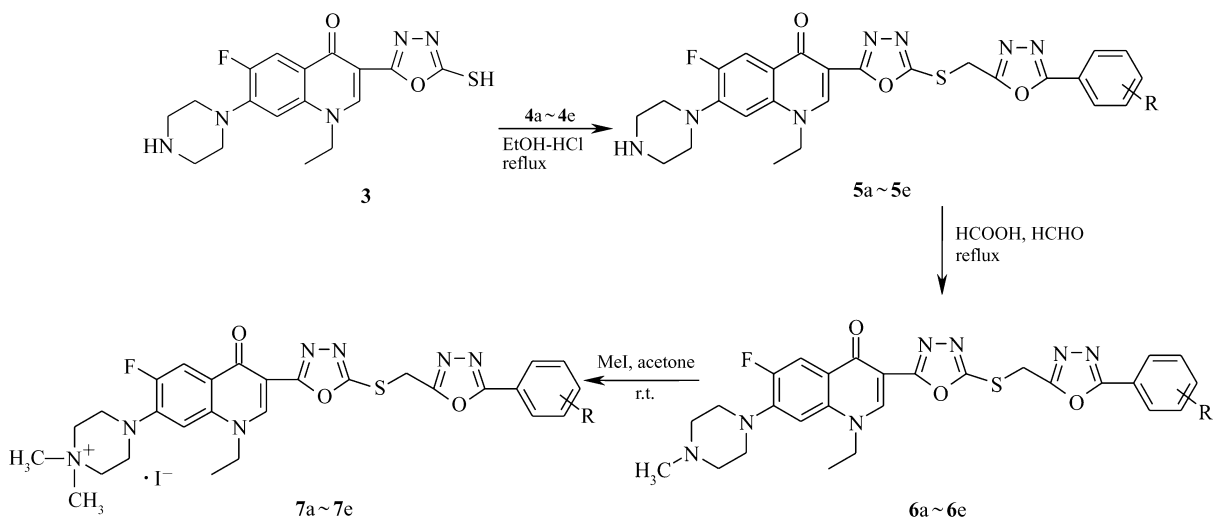
基于作用机制或/和结构的药物设计是发现新先导化合物的有效途径^[1]。因抗菌氟喹诺酮药物的作用靶-拓扑异构酶(TOPO)与哺乳动物的 TOPO 具有功能和序列的相似性^[2],并且拓扑异构酶抑制剂也是目前抗肿瘤药物研究的重点领域之一^[3],因此将抗菌氟喹诺酮转化为抗肿瘤氟喹诺酮的研究备受关注。由于受抗菌氟喹诺酮构-效关系的影响,对氟喹诺酮分子的结构修饰多集中于喹啉骨架 C7 位氮杂环上,而对 C-3 位羧基变化研究甚少^[4]。虽然已合成了结构包括双环、三环、四环、多环及手性和类黄酮等喹诺酮候选化合物,但因尚难解决其体内毒性或稳定性或生物利用度等问题而未进入临床评价^[5]。因此,寻找其新的结构修饰途径和方法值得关注。近期研究已发现,抗菌氟喹诺酮的 C3 位羧基虽是抗菌活性必需的,但对抗肿瘤活性并非必要,可被一些杂环或稠杂环等电子等排体取代^[6],这为抗肿瘤氟喹诺酮先导物的设计提供了新思路。但对众多的杂环化合物,哪些是 C3 位羧基的最佳电子等排体,需进一步探索。联系我们对五元杂环 1,3,4-噁二唑已有研究^[7]及其衍生物的抗肿瘤活性^[8],本文以此杂环作为第三代抗菌氟喹诺酮药物诺氟沙星(氟哌酸)(**1**)的 C3 位羧基电子等排体,设计合成了双噁二唑甲硫醚(**5a~5e**)和 *N*-甲基双噁二唑甲硫醚(**6a~6e**)及 *N,N*-二甲基双噁二唑甲硫醚碘化物(**7a~7e**)3 类目标化合物,合成路线如 Scheme 1 所示。希望从中发现具有抗肿瘤活性的化合物,为抗肿瘤氟喹诺酮的进一步研究提供新思路。



2011-08-17 收稿,2011-11-09 修回

国家自然科学基金(20872028,21072045)和河南大学科研基金(06YB2R075)资助项目

通讯联系人:胡国强,教授; Tel/Fax:0378-3880680; E-mail:hqxy@sina.com.cn; 研究方向:新药分子的设计与合成



Scheme 1 The synthetic routes of 3 kinds of fluoroquinolone derivatives

R: a. H; b. 4-CH₃O; c. 4-CH₃; d. 4-Cl; e. 4-O₂N

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

WK-1B 型数字熔点仪(上海精密科学仪器厂),毛细管法,温度计未校正; Nicolet Impact 410 型红外光谱仪(美国 Nicolet 公司),KBr 压片; Bruker AM-400 型(德国 Bruker 公司)核磁共振仪, DMSO-d₆ 为溶剂; Esquire LC 型质谱仪(德国 Bruker 公司); PE2400-II 型元素分析仪(美国 PE 公司)。所用诺氟沙星为商品, 2-取代苯基-5-氯甲基-1,3,4-噁二唑(4a~4e)按文献[9]方法制备, 其它试剂均为分析纯。

1.2 中间体及目标化合物的合成

1.2.1 中间体 2 和 3 的合成 将 50.0 g(157.0 mmol) 诺氟沙星(1)和 100.0 g(1.6 mol) 80% 的水合肼混合搅拌回流 24 h。加入 300 mL 无水乙醇和适量活性炭回流脱色 1 h, 热过滤。滤液冷却, 收集析出的固体, 冷乙醇洗涤, 干燥, 得金黄色固体 2, 收率 67.0%, mp 223~226 °C。

向 20.0 g(60.0 mmol) 中间体 2 和 6.3 g(90.0 mmol) KOH 的 300 mL 无水乙醇溶液中滴加 6.8 g(90.0 mmol) 二硫化碳, 搅拌回流反应至固体溶解。减压回收溶剂, 加 500 mL 水混合, 滤除不溶物、用浓盐酸调为中性, 放置过夜。滤集析出的固体, 水洗涤, 得浅黄色固体 3, 收率 82%, mp 237~238 °C。

1.2.2 1-乙基-6-氟-7-(噁嗪-1-基)-3-{[5-(5-取代苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)硫甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-4(1H)-喹啉酮(5a~5e)的合成 1.0 g(3.0 mmol) 中间体 3 悬浮于 30 mL 85% 的乙醇中, 回流滴加浓盐酸溶解。然后加入 0.5 g(3.0 mmol) 2-苯基-5-氯甲基-1,3,4-噁二唑(4a), 回流 12 h。减压回收溶剂后, 加 50 mL 水和适量的活性炭混合脱色 1 h。过滤, 滤液用浓氨水碱化, 滤集产生的固体, 用无水乙醇重结晶, 得淡黄色结晶 5a, 收率 74%, mp 184~186 °C。

分别用化合物 4b~4e 代替化合物 4a, 按照上述同样方法分别制得化合物 5b, 收率 82%, mp 187~189 °C; 化合物 5c, 收率 72%, mp 175~177 °C; 化合物 5d, 收率 68%, mp 164~166 °C; 化合物 5e, 收率 85%, mp 202~204 °C。

1.2.3 1-乙基-6-氟-7-(4-甲基噁嗪-1-基)-3-{[5-(5-取代苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)硫甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基}-4(1H)-喹啉酮(6a~6e)的合成 将 1.0 g(2.0 mmol) 产物 5a 溶于 5 mL 85% 的甲酸和 1 mL 37% 的甲醛中, 回流 6 h。减压蒸干溶剂, 加 20 mL 水和适量的活性炭混合, 脱色 1 h, 过滤。滤液用浓氨水碱化, 滤集产生的固体, 用无水乙醇重结晶, 得淡黄色结晶 6a, 收率 85%, mp 195~197 °C。

分别用化合物 5b~5e 代替化合物 5a, 同法操作, 分别合成化合物 6b, 收率 88%, mp 214~216 °C; 化合物 6c, 收率 83%, mp 206~208 °C; 化合物 6d, 收率 78%, mp 192~194 °C; 化合物 6e, 收率 92%, mp

234 ~ 236 ℃。

1.2.4 1-乙基-6-氟-7-(4,4-二甲基哌嗪-1-基)-3-[5-(5-取代苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)硫甲基]-1,3,4-噁二唑-2-基-4(1H)-喹啉酮(**7a**~**7e**)的合成 将0.4 g(0.7 mmol)产物**6a**溶于20 mL干燥丙酮中,然后加0.5 mL碘甲烷。密封振荡后,放置过夜。滤集产生的固体,用无水乙醚洗涤,得淡黄色固体**7a**,收率91%,mp 226~228 ℃。分别用化合物**6b**~**6e**代替化合物**6a**,按同法分别制备化合物**7b**,收率95%,mp 242~244 ℃;化合物**7c**,收率85%,mp 236~238 ℃;化合物**7d**,收率84%,mp 231~234 ℃;化合物**7e**,收率94%,mp 257~258 ℃。

1.3 目标化合物对体外培养肝癌细胞抑制活性测定

对合成的15个双噁二唑甲硫醚目标化合物及对照药物**1**和比生群(Bisantrene, BT)用DMSO配成 1.0×10^{-2} μmol/L浓度的储备液,用RPMI-1640稀释到所需浓度。取对数生长期的肝癌Hep-3B细胞以每孔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培养48 h后弃去培养基,以每孔加入1 g/L MTT溶液100 μL,继续培养4 h后弃上清液。每孔加入150 μL二甲基亚砷,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(%)=(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,得到浓度-效应方程,计算出各供试化合物对实验癌细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)。

2 结果与讨论

2.1 关于合成反应选择

酰肼通常由其羧酸酯肼解而得。由于化合物**1**的羧基与吸电子的喹啉酮环相连,羟基易离去,直接与肼反应方便得到相应的酰肼**2**。酰肼**2**与二硫化碳在碱性条件下缩合,然后通过分子内环合失去一分子硫化氢(H₂S)而得C3噁二唑硫醇**3**。由于化合物**3**中存在哌嗪仲胺基和巯基,与氯代烷**4**均可发生取代反应。但在酸性的乙醇-水介质中,通过哌嗪仲胺成盐保护,可使取代反应仅发生在巯基上形成S-醚**5**。哌嗪仲胺的甲基化可由Eschweiler-Clarke反应而得化合物**6**,如用卤代烷可形成季铵盐。化合物**6**与碘甲烷在常温下可生成相应的N,N-二甲基哌嗪碘化盐**7**。

2.2 化合物的组成和表征结果

化合物**2**:元素分析(C₁₆H₂₀FN₅O₂计算值)/%:C 57.86(57.65),H 5.88(6.05),N 21.27(21.01);MS(*m/z*):334(M⁺+H),356(M⁺+Na);计算值:333.37。

化合物**3**:元素分析(C₁₇H₁₈FN₅O₂S计算值)/%:C 54.57(54.39),H 4.66(4.83),N 18.84(18.65);MS(*m/z*):368(M⁺+H),计算值:375.43。

化合物**5a**:元素分析(C₂₆H₂₄FN₇O₃S计算值)/%:C 58.77(58.53),H 4.38(4.53),N 18.62(18.37);¹H NMR(DMSO-d₆),δ:8.64(s,1H,C₂-H),7.84~7.36(m,7H,C₅-H,C₈-H,Ph-H),4.68(s,2H,SCH₂),4.46(q,J=7.1 Hz,2H,NCH₂),3.60~3.18(m,8H,piperazine-H),1.38(t,J=7.1 Hz,3H,CH₃);MS(*m/z*):534(M⁺+H),计算值:533.59。

化合物**5b**:元素分析(C₂₇H₂₆FN₇O₄S计算值)/%:C 57.80(57.54),H 4.38(4.65),N 17.43(17.40);¹H NMR(DMSO-d₆),δ:8.72(s,1H,C₂-H),7.86~7.38(m,6H,C₅-H,C₈-H,Ph-H),4.70(s,2H,SCH₂),4.48(q,J=7.1 Hz,2H,NCH₂),3.86(s,3H,OCH₃),3.62~3.23(m,8H,piperazine-H),1.42(t,J=7.1 Hz,3H,CH₃);MS(*m/z*):564(M⁺+H),计算值:563.62。

化合物**5c**:元素分析(C₂₇H₂₆FN₇O₃S计算值)/%:C 59.38(59.22),H 4.56(4.79),N 17.76(17.90);¹H NMR(DMSO-d₆),δ:8.66(s,1H,C₂-H),7.84~7.26(m,6H,C₅-H,C₈-H,Ph-H),4.67(s,2H,SCH₂),4.46(q,J=7.1 Hz,2H,NCH₂),3.60~3.21(m,8H,piperazine-H),2.36(s,3H,Ph-CH₃),1.40(t,J=7.1 Hz,3H,CH₃);MS(*m/z*):548(M⁺+H),计算值:547.62。

化合物**5d**:元素分析(C₂₆H₂₃ClFN₇O₃S计算值)/%:C 54.24(54.98),H 4.08(3.92),N 17.50(17.26);¹H NMR(DMSO-d₆),δ:8.74(s,1H,C₂-H),7.92~7.35(m,6H,C₅-H,C₈-H,Ph-H),4.72

(s, 2H, SCH₂), 4. 51 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3. 64 ~ 3. 25 (m, 8H, piperazine-H), 1. 44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); MS(m/z): 568, ³⁵Cl($M^+ + H$) 计算值: 568. 03。

化合物 5e: 元素分析 (C₂₆H₂₃FN₈O₅S 计算值)/% : C 54. 16 (53. 97), H 4. 17 (4. 01), N 19. 52 (19. 37); ¹H NMR(DMSO-d₆), δ : 8. 78 (s, 1H, C₂—H), 8. 16 ~ 7. 37 (m, 6H, C₅—H, C₈—H, Ph—H), 4. 76 (s, 2H, SCH₂), 4. 58 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3. 66 ~ 3. 32 (m, 8H, piperazine-H), 1. 46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); MS(m/z): 579 ($M^+ + H$), 计算值: 578. 59。

化合物 6a: 元素分析 (C₂₇H₂₆FN₇O₃S 计算值)/% : C 59. 38 (59. 22), H 4. 65 (4. 79), N 18. 11 (17. 90); ¹H NMR(DMSO-d₆), δ : 8. 62 (s, 1H, C₂—H), 7. 83 ~ 7. 32 (m, 7H, C₅—H, C₈—H, Ph—H), 4. 64 (s, 2H, SCH₂), 4. 42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3. 58 ~ 3. 22 (m, 8H, piperazine-H), 2. 62 (s, 3H, N—CH₃), 1. 35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); MS(m/z): 548 ($M^+ + H$), 计算值: 547. 62。

化合物 6b: 元素分析 (C₂₈H₂₈FN₇O₄S 计算值)/% : C 58. 45 (58. 22), H 4. 63 (4. 89), N 17. 14 (16. 97); ¹H NMR(DMSO-d₆), δ : 8. 74 (s, 1H, C₂—H), 7. 88 ~ 7. 35 (m, 6H, C₅—H, C₈—H, Ph—H), 4. 74 (s, 2H, SCH₂), 4. 52 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3. 88 (s, 3H, OCH₃), 3. 64 ~ 3. 25 (m, 8H, piperazine-H), 2. 64 (s, 3H, N—CH₃), 1. 44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); MS(m/z): 578 ($M^+ + H$), 计算值: 577. 64。

化合物 6c: 元素分析 (C₂₈H₂₈FN₇O₃S 计算值)/% : C 60. 12 (59. 88), H 5. 03 (4. 88), N 17. 60 (17. 46); ¹H NMR(DMSO-d₆), δ : 8. 68 (s, 1H, C₂—H), 7. 87 ~ 7. 32 (C₅—H, C₈—H, Ph—H), 4. 68 (s, 2H, SCH₂), 4. 48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3. 62 ~ 3. 25 (m, 8H, piperazine-H), 2. 65 (s, 3H, N—CH₃), 2. 38 (s, 3H, Ph—CH₃), 1. 44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); MS(m/z): 562 ($M^+ + H$), 计算值: 561. 64。

化合物 6d: 元素分析 (C₂₇H₂₅ClFN₇O₃S 计算值)/% : C 55. 94 (55. 72), H 4. 56 (4. 33), N 16. 62 (16. 84); ¹H NMR(DMSO-d₆), δ : 8. 82 (s, 1H, C₂—H), 7. 96 ~ 7. 37 (C₅—H, C₈—H, Ph—H), 4. 76 (s, 2H, SCH₂), 4. 53 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3. 66 ~ 3. 32 (m, 8H, piperazine-H), 2. 66 (s, 3H, N—CH₃), 1. 46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); MS(m/z): 582, ³⁵Cl($M^+ + H$) 计算值: 582. 02。

化合物 6e: 元素分析 (C₂₇H₂₅FN₈O₅S 计算值)/% : C 54. 58 (54. 72), H 4. 04 (4. 25), N 19. 12 (18. 91); ¹H NMR(DMSO-d₆), δ : 8. 87 (s, 1H, C₂—H), 8. 18 ~ 7. 36 (C₅—H, C₈—H, Ph—H), 4. 78 (s, 2H, SCH₂), 4. 60 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3. 68 ~ 3. 34 (m, 8H, piperazine-H), 2. 68 (s, 2H, N—CH₃), 1. 47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); MS(m/z): 593 ($M^+ + H$), 计算值: 592. 61。

化合物 7a: 元素分析 (C₂₈H₂₉FN₇O₃S·I 计算值)/% : C 58. 96 (58. 77), H 4. 40 (4. 24), N 14. 38 (14. 22); ¹H NMR(DMSO-d₆), δ : 9. 04 (s, 1H, C₂—H), 8. 16 ~ 7. 45 (m, 7H, C₅—H, C₈—H, Ph—H), 4. 75 (s, 2H, SCH₂), 4. 62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3. 62 ~ 3. 35 (m, 8H, piperazine-H), 3. 68, 3. 76 (2s, 6H, ⁺N—(CH₃)₂), 1. 44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); MS(m/z): 562 (M^+), 计算值: 562. 66。

化合物 7b: 元素分析 (C₂₉H₃₁FN₇O₄S·I 计算值)/% : C 48. 62 (48. 41), H 4. 08 (4. 34), N 13. 88 (13. 63); ¹H NMR(DMSO-d₆), δ : 9. 15 (s, 1H, C₂—H), 8. 24 ~ 7. 48 (m, 6H, C₅—H, C₈—H, Ph—H), 4. 80 (s, 2H, SCH₂), 4. 66 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3. 96 (s, 3H, OCH₃), 3. 68 ~ 3. 37 (m, 14H, ⁺N—(CH₃)₂, piperazine-H), 1. 52 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); MS(m/z): 592 (M^+), 计算值: 592. 68。

化合物 7c: 元素分析 (C₂₉H₃₁FN₇O₃S·I 计算值)/% : C 49. 37 (49. 51), H 4. 20 (4. 44), N 14. 14 (13. 94); ¹H NMR(DMSO-d₆), δ : 9. 08 (s, 1H, C₂—H), 8. 17 ~ 7. 42 (m, 6H, C₅—H, C₈—H, Ph—H), 4. 78 (s, 2H, SCH₂), 4. 62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3. 64 ~ 3. 35 (m, 14H, ⁺N—(CH₃)₂, piperazine-H), 1. 50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); MS(m/z): 702 (M^+), 计算值: 702. 58。

化合物 7d: 元素分析 (C₂₈H₂₈ClFN₇O₃S·I 计算值)/% : C 46. 64 (46. 45), H 3. 72 (3. 90), N 13. 77 (13. 54); ¹H NMR(DMSO-d₆), δ : 9. 21 (s, 1H, C₂—H), 8. 24 ~ 7. 46 (m, 6H, C₅—H, C₈—H, Ph—H), 4. 84 (s, 2H, SCH₂), 4. 66 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂), 3. 68 ~ 3. 37 (m, 14H, ⁺N—(CH₃)₂, piperazine-H), 1. 52 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); MS(m/z): 596, ³⁵Cl($M^+ + H$) 计算值: 597. 10。

化合物 **7e**:元素分析($C_{28}H_{28}FN_8O_5S \cdot I$ 计算值)/% : C 45. 92 (45. 78) , H 3. 62 (3. 84) , N 15. 50 (15. 25) ; 1H NMR($DMSO-d_6$) , δ : 9. 27(s, 1H, C_2-H) , 8. 26 ~ 7. 48(m, 6H, C_5-H , C_8-H , Ph—H) , 4. 86 (s, 2H, SCH_2) , 4. 67(q, $J=7. 1$ Hz, 2H, NCH_2) , 3. 70 ~ 3. 42(m, 14H, $^+N-(CH_3)_2$, piperazine-H) , 1. 55 (t, $J=7. 1$ Hz, 3H, CH_3) ; MS(m/z) : 607($M^+ + H$) , 计算值: 607. 66。

目标化合物 **5~7** 的 1H NMR 在低场 δ 8. 60 ~ 9. 30 的单质子单峰可归属为喹啉骨架 C_2-H 质子; 在 δ 7. 40 ~ 8. 30 处的多质子多峰为喹啉骨架 C_5-H 、 C_8-H 及 Ph—H 的信号; 在 δ 4. 70 ~ 4. 90 处的双质子单峰为 SCH_2 信号; 在 δ 4. 50 ~ 4. 70 处的双质子四重峰为 N_1 -亚甲基(NCH_2) 质子峰; 在 δ 3. 20 ~ 3. 70 处的多质子多峰对应哌嗪骨架质子及季铵盐甲基质子($^+N-(CH_3)_2$) 峰; 在 δ 1. 40 ~ 1. 60 处的三质子三重峰为 N_1 -乙基的甲基(CH_3) 质子峰; 另外, 元素分析结果和 MS 也进一步表明其结构与设计结构一致。

2.3 目标化合物的体外抗肿瘤活性

目标化合物对癌细胞 Hep-3B 的生长抑制活性见表 1。15 个目标化合物的 IC_{50} 值均在 $50\ \mu mol/L$ 以下, 显著低于诺氟沙星($>150\ \mu mol/L$) 的, 尤其是季铵盐化合物 **7a** 和 **7b** 的活性与结构类似的萘醌对照药物 BT 的活性相当, 这提示杂环化合物作为羧基的电子等排体具有进一步研究的价值。

表 1 目标化合物对癌细胞 Hep-3B 的生长抑制活性
Table 1 Growth inhibitory activities of title compounds against Hep-3B tumor cell lines

No.	$IC_{50}/(\mu mol \cdot L^{-1})$	No.	$IC_{50}/(\mu mol \cdot L^{-1})$	No.	$IC_{50}/(\mu mol \cdot L^{-1})$
5a	38. 6	6a	35. 4	7a	12. 6
5b	27. 5	6b	38. 2	7b	10. 7
5c	42. 7	6c	40. 6	7c	21. 4
5d	38. 5	6d	43. 2	7d	32. 5
5e	46. 3	6e	48. 3	7e	26. 8
BT	11. 4				
NF	>150				

3 结 论

氟喹诺酮 C3 羧基并非是抗肿瘤活性所必需的, 可被杂环等排体取代; 同时 C7 哌嗪杂环的季铵化修饰有利于提高抗肿瘤活性。

参 考 文 献

[1] Sidhu P S, Liang A, Mehta A Y, *et al.* Rational Design of Potent, Small, Synthetic Allosteric Inhibitors of Thrombin[J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(15): 5522-5531.

[2] Chou L C, Tsai M T, Hsu M H, *et al.* Design, Synthesis, and Preclinical Evaluation of New 5, 6-(or 6, 7-) Disubstituted-2-(fluorophenyl) quinolin-4-one Derivatives as Potent Antitumor Agents[J]. *J Med Chem*, 2010, **53**(22): 8047-8058.

[3] Salerno S, Da Settimo F, Taliani S, *et al.* Recent Advances in the Development of Dual Topoisomerase I and II Inhibitors as Anticancer Drugs[J]. *Curr Med Chem*, 2010, **17**(35): 4270-4290.

[4] HU Guoqiang, WU Xiaokui, WANG Xin, *et al.* Synthesis and Antitumor Activity of C3 Heterocyclic-substituted Fluoroquinolone Derivatives(I): Ciprofloxacin Aminothiodiazole Schiff-bases[J]. *Acta Pharm Sin*, 2008, **43**(11): 1112-1115(in Chinese).

胡国强, 毋小魁, 王新, 等. 氟喹诺酮 C3 杂环取代衍生物的合成及抗肿瘤活性研究(I): 环丙沙星噻二唑希夫碱[J]. *药学报*, 2008, **43**(11): 1112-1115.

[5] Al-Trawneh S A, Zahra J A, Kamal M R, *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Tetracyclic Fluoroquinolones as Antibacterial and Anticancer Agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, **18**(16): 5873-5884.

[6] Hu G Q, Hou L L, Yang Y, *et al.* Synthesis and Antitumor Evaluation of Fluoroquinolone C3 Fused Heterocycles(II): From Triazolothiadiazoles to Pyrazolotriazoles[J]. *Chinese Chem Lett*, 2011, **22**(7): 804-806.

[7] LI Sheng, HU Guoqiang, XIE Songqiang, *et al.* Syntheses and Antibacterial Activities of *s*-Triazole Salicylaldimine Schiff-bases Containing Oxadiazole Oxime-ether Subunits[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2007, **24**(3): 310-313(in Chinese).

李省, 胡国强, 谢松强, 等. 噻二唑脎醚取代的均三唑水杨醛席夫碱衍生物的合成及抗菌活性[J]. *应用化学*, 2007,

24(3):310-313.

- [8] Kumar D, Sundaree S, Johnson E O, *et al.* An Efficient Synthesis and Biological Study of Novel Indolyl-1,3,4-oxadiazoles as Potent Anticancer Agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19**(15):4492-4494.
- [9] HU Guoqiang, YAN Dalian, HOU Lili, *et al.* An Improved Synthetic Method for 2-Aryl-5-chloromethyl-1,3,4-oxadiazoles[J]. *Chem Reag*, 2004, **26**(2):99-101 (in Chinese).
- 胡国强, 闫大连, 侯莉莉, 等. 2-芳基-5-氯甲基-1,3,4-噁二唑的改进合成方法[J]. 化学试剂, 2004, **26**(2):99-101.

Antitumor Fluoroquinolone C3-Isostere Derivatives(I) ——Synthesis and Activity of Bis-oxadiazole Methyl-sulfide Derivatives

WANG Guoqiang^a, DUAN Nannan^a, CAO Tiejiao^a, WEN Xiaoyi^a, YIN Jun^a,
WANG Wei^a, XIE Songqiang^a, HUANG Wenlong^b, HU Guoqiang^{a*}

(^a*Institute of Chemistry & Biology, Henan University, Kaifeng 475001, China;*

^b*Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*)

Abstract To discover an efficient modification for shifting from an antibacterial fluoroquinolone to an antitumor one based on the topological similarities between targeting topoisomerases as the eukaryotic ones and mammals, using oxadiazole heterocycle as an intermediate for the isostere of C-3 carboxylic group of norfloxacin (**1**), 1-ethyl-6-fluoro-7-piperazin-1-yl-3-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-quinolin-4(1*H*)-one (**3**) was subjected to thioetherification with each of chloromethyl oxadiazole (**4a** ~ **4e**) to give bis-oxadiazole methylsulfides (**5a** ~ **5e**), respectively. The following *N*-methylations and quaternizations yielded the corresponding *N*-methyl bis-oxadiazole methylsulfides (**6a** ~ **6e**) and *N,N*-dimethyl bis-oxadiazole methylsulfide iodides (**7a** ~ **7e**). The structures of fifteen title compounds were characterized by elemental analysis, ¹H NMR and MS, and their anticancer activities *in vitro* against Hep-3B cancer cell lines were also evaluated with a MTT assay. The results reveal that fifteen title compounds show higher cytotoxicity than that of comparison **1**, in which quaternary ammonium salts exhibit potential anticancer activity with IC₅₀ values below 25.0 μmol/L.

Keywords fluoroquinolone, isostere, oxadiazole, quaternary ammonium salt, antitumor evaluation