

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

胡国强^{1*}, 毋晓魁¹, 王 新¹, 张智强¹, 谢松强¹, 黄文龙², 张惠斌²

(1. 河南大学 药物研究所, 河南 开封 475001; 2. 中国药科大学 新药中心, 江苏 南京 210009)

摘要: 为发现氟喹诺酮类抗肿瘤先导化合物, 用氨基噻二唑杂环替代环丙沙星(1) C3 羧基形成环丙氟喹诺酮氨基噻二唑(2) 骨架, 然后与芳香醛缩合得到相应的希夫碱目标化合物(3a~3j)。新化合物的结构经元素分析和光谱数据表征, 并用 MTT 法评价了它们体外对 SMMC-7721、HL60 和 L1210 3 种癌细胞株的生长抑制活性。结果表明, 所合成的 11 个新化合物均具有潜在的体外细胞毒活性, 其中目标化合物 3d 和 3f 的 IC₅₀ 值达到微摩尔浓度数量级。这表明, 氟喹诺酮类抗菌剂的 3 位羧基不是抗肿瘤活性所必需的, 而被功能化修饰的杂环取代衍生物作为新结构抗肿瘤先导物具有进一步研究和开发的价值。

关键词: 氟喹诺酮; 噻二唑; 希夫碱; 抗肿瘤活性

中图分类号: R916.696 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2008)11-1112-04

Synthesis and antitumor activity of C3 heterocyclic-substituted fluoroquinolone derivatives (I): ciprofloxacin aminothiadiazole Schiff-bases

HU Guo-qiang^{1*}, WU Xiao-kui¹, WANG Xin¹, ZHANG Zhi-qiang¹,
XIE Song-qiang¹, HUANG Wen-long², ZHANG Hui-bin²

(1. Institute of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475004, China;
2. The Center of Drug Research, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: To discover a novel antitumor lead compound derived from fluoroquinolone, C3 carboxyl group of ciprofloxacin (1) was replaced with heterocyclic ring to form cyclopropyl fluoroquinolone aminothiadiazole scaffold (2), then reacted with aromatic aldehydes to give the Schiff bases compounds (3a-3j). The structures of new compounds were characterized by element analysis and spectral data, and their *in vitro* antitumor activity against SMMC-7721, HL60 and L1210 cell lines was evaluated by MTT assay via the respective IC₅₀ values. The bioactive assay showed that eleven thiadiazole-substituted ciprofloxacin derivatives displayed potential cytotoxicity against the tested cancer cell lines, where the IC₅₀ values of compounds 3d and 3f reached micromolar concentration. Therefore, the C3 carboxyl group of fluoroquinolone is not necessary to antitumor activity. Functionally modified heterocycle-substituted fluoroquinolone as potent antitumor lead compound is valuable for further study.

Key words: fluoroquinolone; thiadiazole; Schiff-base; antitumor activity

收稿日期: 2008-06-25.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20872028); 河南省教育厅资助项目(2008A3500013).

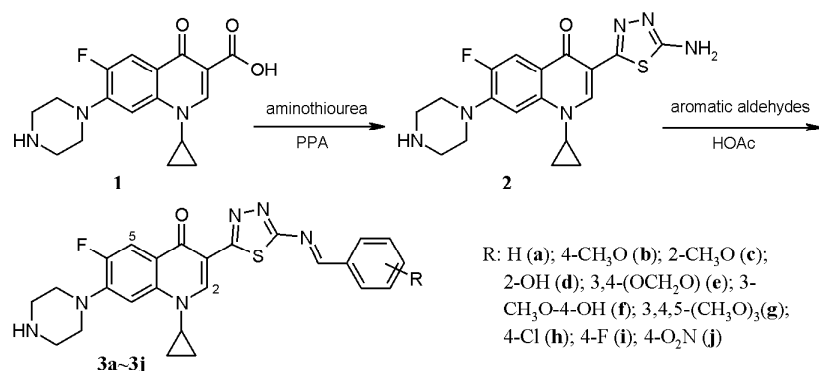
* 通讯作者 Tel / Fax: 86-378-3880680,
E-mail: hgqxy@sina.com.cn

基于氟喹诺酮抗菌剂的作用靶酶—细菌 DNA 螺旋酶(Gyrase)与哺乳动物的拓扑异构酶 II (Topo II) 具有同源性和功能相似性, 设计合成具有抗肿瘤活性的氟喹诺酮化合物是目前氟喹诺酮药物研究的

新方向^[1]。许多拓扑异构酶抑制剂成功运用于临床肿瘤的化疗^[2]，促进了抗肿瘤氟喹诺酮药物的研究。但这些研究多集中于已有氟喹诺酮药物分子骨架喹啉环 7-位取代基的修饰上，而对抗菌活性所必须的 3-位羧基改造甚少^[3]。日前的研究表明，氟喹诺酮药物的 3-位羧基用一些稠杂环替代而产生的 3-位稠杂环取代衍生物具有较强的抗肿瘤活性^[4,5]，这为寻找新型结构的抗肿瘤氟喹诺酮先导化合物提供了新的途径。鉴于噻二唑及希夫碱类衍生物所具有的抗肿瘤活性^[6,7]，本文试图用噻二唑杂环取代环丙沙星分子中的羧基，并对其杂环氨基进行修饰，从而形成多药效团相拼合的环丙氟喹诺酮噻二唑希夫碱衍生物，以期从中发现具有抗肿瘤活性的先导化合物，为进一步的合成及构-效关系研究奠定基础。目标化合物 **3a~3j** 的合成路线如图 1 所示。

氨基噻二唑通常由相应的羧酸与氨基硫脲在三氯氧磷(POCl_3)的作用下缩环合而得^[8]。由于环丙沙星(**1**)为-酮酸结构，在 POCl_3 介质中易引起脱羧反应，不能得到中间体 1-环丙基-7-(哌嗪-1-基)-6-

氟-3-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-喹啉-4-(1*H*)-酮(**2**)，改用多聚磷酸(PPA)作缩环合介质，可避免化合物 **1** 的脱羧反应而顺利得到中间体 **2**。中间体 **2** 以冰醋酸作溶剂，在较高的温度下与芳香醛缩合可得到目标化合物，且收率较高。中间体 **2** 及目标化合物 **3a~3j** 的理化性质及光谱数据见表 1 和表 2。供试化合物 **1**、**2** 和 **3a~3j** 用 DMSO 预配成 $1.0 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液作为储备液，用细胞培养液 RPMI-1640 稀释到所需浓度 (0.1, 1.0, 10.0, 30.0, 50.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5 个浓度梯度)，按标准 MTT 实验方法^[9] 得出各化合物对人肝癌细胞 SMMC-7721、人白血病细胞株 (HL60) 和鼠白血病细胞株 (L1210) 的 IC_{50} 。结果表明，除化合物 **1** 外，化合物 **2** 和 **3a~3j** 对 3 种试验肿瘤细胞株均呈正抑制活性 ($\text{IC}_{50} \leq 50.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)，且 **3a~3j** 对肿瘤细胞生长活性的抑制作用比 **2** 高 10 倍以上 ($\text{IC}_{50} \leq 5.0 \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$)，尤其对 L1210 抑制活性最高，部分目标物的 IC_{50} 值已达到或低于微摩尔浓度数量级。构-效关系表明，苯环连有供电子基取代的目标化



Scheme 1 Synthetic route of the target compounds **3a~3j**

Table 1 Physical properties of compounds **2** and **3a~3j**

No.	Formula	Yield/%	mp/°C	Elemental analysis/%		
				Calcd. (Found)		
				C	H	N
2	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{OS}$	20	>300	55.94(56.07)	4.96(4.84)	21.75(21.92)
3a	$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{OS}$	84	284~286	63.27(63.38)	4.89(4.67)	17.71(17.88)
3b	$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$	78	278~280	61.89(62.15)	4.99(4.82)	16.66(16.84)
3c	$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$	67	268~270	61.89(62.14)	4.99(4.86)	16.66(16.52)
3d	$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$	58	277~279	61.21(61.40)	4.73(4.68)	17.13(17.32)
3e	$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$	86	>300	60.22(60.36)	4.47(4.54)	16.21(16.38)
3f	$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$	83	>300	59.99(60.16)	4.84(4.66)	16.14(16.35)
3g	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$	69	284~286	59.56(59.74)	5.18(5.00)	14.88(15.04)
3h	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6\text{OS}$	72	280~282	58.99(59.17)	4.36(4.16)	16.51(16.68)
3i	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{OS}$	75	>300	60.96(61.23)	4.50(4.44)	17.06(17.28)
3j	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}$	65	>300	57.79(57.62)	4.27(4.35)	18.87(19.02)

Table 2 Spectral data of compounds 2 and 3a-3j

No.	IR/cm ⁻¹	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ	MS (<i>m/z</i>)
2	3 368, 3 065, 1 668, 1 624, 1 554, 1 455	8. 87 (s, 1H, 2-H), 7. 64 (d, <i>J</i> = 13. 2 Hz, 1H, 5-H), 3. 54 - 3. 32 (m, 9H, piperazine-H and 1-cyclopropyl-H), 1. 37 - 1. 21 (m, 4H, 2, 3-cyclopropyl-H)	386 [M] ⁺
3a	3 368, 3 045, 2 876, 1 666, 1 557, 1 447	8. 97 (s, 1H, CH = N), 8. 82 (s, 1H, 2-H), 7. 76 - 7. 38 (m, 6H, Ph-H and 5-H), 3. 57 - 3. 28 (m, 9H, piperazine-H and 1-cyclopropyl-H), 1. 17 - 1. 35 (m, 4H, 2, 3-cyclopropyl-H)	474 [M] ⁺
3b	3 336, 3 015, 1 682, 1 624, 1 562, 1 457	8. 95 (s, 1H, CH = N), 8. 86 (s, 1H, 2-H), 8. 06 - 7. 56 (m, 5H, Ph-H and 5-H), 3. 86 (s, 3H, CH ₃ O), 3. 48 - 3. 34 (m, 9H, piperazine-H and 1-cyclopropyl-H), 1. 22 - 1. 38 (m, 4H, 2, 3-cyclopropyl-H)	504 [M] ⁺
3c	3 357, 3 057, 1 676, 1 624, 457, 1 228	8. 96 (s, 1H, CH = N), 8. 88 (s, 1H, 2-H), 7. 85 - 7. 50 (m, 5H, Ph-H and 5-H), 3. 87 (s, 3H, CH ₃ O), 3. 54 - 3. 35 (m, 9H, piperazine-H and 1-cyclopropyl-H), 1. 21 - 1. 42 (m, 4H, 2, 3-cyclopropyl-H)	504 [M] ⁺
3d	3 456, 3 028, 1 666, 1 617, 1 557, 1 456	10. 68 (s, 1H, HO-Ph), 9. 06 (s, 1H, CH = N), 8. 84 (s, 1H, 2-H), 7. 86 - 7. 43 (m, 5H, Ph-H and 5-H), 3. 62 - 3. 34 (m, 9H, piperazine-H and 1-cyclopropyl-H), 1. 17 - 1. 36 (m, 4H, 2, 3-cyclopropyl-H)	490 [M] ⁺
3e	3 365, 3 025, 1 658, 1 628, 1 564, 1 475	9. 03 (s, 1H, CH = N), 8. 86 (s, 1H, 2-H), 7. 84 - 7. 52 (m, 4H, Ph-H and 5-H), 6. 17 (s, 2H, OCH ₂ O), 3. 58 - 3. 28 (m, 9H, piperazine-H and 1-cyclopropyl-H), 1. 26 - 1. 42 (m, 4H, 2, 3-cyclopropyl-H)	518 [M] ⁺
3f	3 368, 3 036, 1 682, 1 624, 1 558, 1 455	10. 42 (s, 1H, HO-Ph), 9. 12 (s, 1H, CH = N), 8. 87 (s, 1H, 2-H), 7. 86 - 7. 54 (m, 4H, Ph-H and 5-H), 3. 86 (s, 3H, CH ₃ O), 3. 52 - 3. 36 (m, 9H, piperazine-H and 1-cyclopropyl-H), 1. 22 - 1. 40 (m, 4H, 2, 3-cyclopropyl-H)	520 [M] ⁺
3g	3 336, 3 025, 1 678, 1 626, 1 557, 1 452	9. 05 (s, 1H, CH = N), 8. 87 (s, 1H, 2-H), 7. 78 - 7. 46 (m, 3H, Ph-H and 5-H), 3. 94, 3. 86 (s, 9H, 3 × CH ₃ O), 3. 48 - 3. 35 (m, 9H, piperazine-H and 1-cyclopropyl-H), 1. 22 - 1. 45 (m, 4H, 2, 3-cyclopropyl-H)	564 [M] ⁺
3h	3 346, 2 965, 1 684, 1 625, 1 562, 1 455	8. 92 (s, 1H, CH = N), 8. 84 (s, 1H, 2-H), 7. 85 - 7. 45 (m, 5H, Ph-H and 5-H), 3. 42 - 3. 32 (m, 9H, piperazine-H and 1-cyclopropyl-H), 1. 17 - 1. 38 (m, 4H, 2, 3-cyclopropyl-H)	508 (³⁵ Cl), 510 (³⁷ Cl) [M] ⁺
3i	3 328, 3 045, 1 688, 1 626, 1 560, 1 452	8. 96 (s, 1H, CH = N), 8. 86 (s, 1H, 2-H), 7. 88 - 7. 56 (m, 5H, Ph-H and 5-H), 3. 38 - 3. 30 (m, 9H, piperazine-H and 1-propyl-H), 1. 20 - 1. 42 (m, 4H, 2, 3-cyclopropyl-H)	492 [M] ⁺
3j	3 356, 3 018, 1 667, 1 620, 1 556, 1 455	8. 94 (s, 1H, CH = N), 8. 86 (s, 1H, 2-H), 7. 84 - 7. 66 (m, 5H, Ph-H and 5-H), 3. 47 - 3. 35 (m, 9H, piperazine-H and 1-cyclopropyl-H), 1. 20 - 1. 45 (m, 4H, 2, 3-cyclopropyl-H)	519 [M] ⁺

化合物的活性明显高于吸电子基取代的化合物, 尤其是含羟基的化合物对三种细胞株的体外生长抑制活性最高, 如 3d 和 3f 对 SMMC-7721 和 HL60 的 IC₅₀ ≤ 1.0 μmol · L⁻¹, 对 L1210 的 IC₅₀ ≤ 0.17 μmol · L⁻¹, 而化合物 3j 对 L1210 的 IC₅₀ ≤ 5.2 μmol · L⁻¹. 因此, 含供电子基取代的苯甲醛缩环丙氟喹诺酮噻二唑得到的希夫碱类衍生物作为潜在的细胞毒抗肿瘤化合物值得进一步研究。

实验部分

熔点用毛细管法测定, 温度未校正; IR 由 Nicolet Impact 410 红外光谱仪测定 (KBr 压片); ¹H NMR 用 Bruker AM-400 型核磁共振仪测定 (溶剂 DMSO-*d*₆); 质谱仪为 MS HP1100 型 (EIS 源, 70 eV); 元素分析仪为 Carlo Erba 1106。试剂为分析纯, 未经处理, 直接使用。

1 1-环丙基-7-(哌嗪-1-基)-6-氟-3-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-喹啉-4(1H)-酮(2)

将环丙沙星(1)(10 g, 30 mmol)和氨基硫脲(2.7 g, 30 mmol)及多聚磷酸(50 mL)混合, 在

120 °C 搅拌反应 24 h, 然后慢慢倒入碎冰中。用氨水碱化至 pH 约为 10, 放置过夜。过滤收集沉淀, 水洗至中性。粗品用无水乙醇-DMF(1:1, *v/v*)重结晶, 得黄色结晶 2。

2 1-环丙基-7-(哌嗪-1-基)-6-氟-3-[5-(苯亚甲氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-喹啉-4(1H)-酮(3a)

将化合物 2(100 mg, 0.26 mmol)溶于冰醋酸(5 mL)中, 然后加入芳香醛(0.3 mmol), 混合物回流反应 0.5 ~ 1 h。减压蒸除溶剂, 加冰水(30 mL), 用氨水碱化至 pH 约为 8, 放置过夜。过滤收集沉淀, 水洗呈中性。粗品用无水乙醇重结晶, 得黄色结晶 3a。按 3a 类似的方法分别制备目标物 3b ~ 3j。

致谢: 光谱和元素分析由河南大学化学化工学院完成。

References

- [1] Katsarou ME, Efthimiadou EK, Psomas G, et al. Novel copper (II) complex of *N*-propyl-norfloxacin and 1,10-phenanthroline with enhanced antileukemic and DNA nuclease activities [J]. *J Med Chem*, 2008, 51: 470 - 478.

- [2] Giannini G, Marzi M, Cabri W, et al. E-ring-modified 7-oxyiminomethyl camptothecins: synthesis and preliminary *in vitro* and *in vivo* biological evaluation [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18:2910 – 2915.
- [3] Wang XT, Zhang JB, Lei YJ. An advance of study in antitumor quinolone drugs [J]. *Chin Pharm J (中国药理学杂志)*, 2004, 39:890 – 894.
- [4] Hu GQ, Xie SQ, Du GJ, et al. Synthesis and bioactivity of water-soluble fused s-triazolo-thiadiazole systems (II): fluoroquinolone piperazine derivatives [J]. *Acta Chim Sin (化学学报)*, 2008(in press).
- [5] Hu GQ, Wu XK, Xie SQ, et al. Design, synthesis and antitumor activity of asymmetric bis(Schiff-base)s (II): bearing quinolone, s-triazole and thiosemicarbazone moieties [J]. *Chin Chem*, 2008(in press).
- [6] Rzeski W, Matysiak J, Kandefer-Szerszeń M. Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1, 3, 4-thiadiazole based compound [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15:3201 – 3207.
- [7] Barve V, Ahmed F, Adsule S, et al. Synthesis, molecular characterization, and biological activity of novel synthetic derivatives of chromen-4-one in human cancer cells [J]. *J Med Chem*, 2006, 49:3800 – 3808.
- [8] Qi CM, Chen WY, Yang LC, et al. Synthesis and hybridizing activity of novel chemical hybridizing agent pyridazinone derivatives [J]. *Chin J Org Chem (有机化学)*, 2004, 24:645 – 649.
- [9] Xie SQ, Hu GQ, Zhang ZQ, et al. Anti-tumour effects of HL-37, a novel anthracene derivative, *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60:213 – 219.

《中国药学》英文版 2009 年征订启事

《中国药学》(英文版)为中国科协主管,中国药学会主办,北京大学药学院承办的综合性英文药理学学术期刊。该刊 1992 年创刊,历任主编有楼之岑院士、周同惠院士、王夔院士,现任主编为张礼和院士。《中国药学》(英文版)是药学会所属 19 种刊物中唯一的英文版杂志,具有鲜明的特色,在学会中承担着对外宣传我国药理学最新研究成果和进展,开展国际交流的任务。本刊为中国英文版科技期刊数据库统计源期刊,被 CA《化学文摘》、CAJ-CD《中国学术期刊(光盘版)》、《万方数据库》、《CNKI》等收录。

本刊主要报道我国药理学领域的科研成果和国际药理学研究进展,具体包括天然药物化学、合成药物化学、药物分析学、生药学、药剂学、药理学、药事管理与临床药理学等方面的内容,主要栏目有研究论文、研究简报、综述、研究生论文摘要、学术动态和新药介绍等。本刊现为季刊,在国内外公开发行。2007 年 1 月进行了第三届编委会的换届工作。

主编:张礼和 院士;编辑部主任:黄河清。

编辑部地址:北京市海淀区学院路 38 号,北京大学药学院,中国药学(英文版)编辑部,邮编:100083。

联系方式:

Tel / Fax: 86 – 10 – 82801713, 82805496; <http://www.jcps.ac.cn>; E-mail: jcps@bjmu.edu.cn; zgyxe@bjmu.edu.cn

订阅办法:

本刊为季刊,大 16 开本,国内外公开发行,每期定价 15 元,年定价 60 元(包括邮费)。可在全国非邮发报刊联合征订,亦可与本编辑部联系订购。订阅者请填写订单,并及时通过银行或邮局汇款。刊号:ISSN 1003 – 1057, CN 11 – 2863/R。

银行汇款:收款单位:北京大学医学部;开户行:工商北京中关村支行东升分理处;帐号:0200006209089112565

邮局汇款:收款单位:北京大学药学院《中国药学》英文版编辑部,邮编 100191