

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200510027600.8

[51] Int. Cl.

C07D 333/22 (2006.01)
C07D 213/53 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

[43] 公开日 2007年1月10日

[11] 公开号 CN 1891701A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.7.7

[21] 申请号 200510027600.8

[71] 申请人 桑迪亚医药技术(上海)有限责任公司

地址 201203 上海市浦东张江高科技园区蔡
伦路720弄2栋504室

[72] 发明人 王晓川 齐 铭

[74] 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司
代理人 王 巍

权利要求书4页 说明书17页

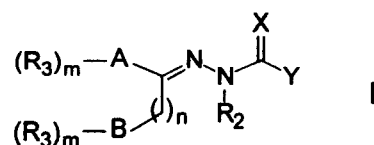
[54] 发明名称

杂芳环缩氨基硫脲类化合物及其衍生物和它们在制备抗肿瘤药物中的应用

[57] 摘要

本发明公开了缩氨基硫脲类化合物及其衍生物和它们在制备抗肿瘤药物中的应用。本发明的化合物经动物试验,显示了其对肿瘤有较好的抑制效果,例如对小鼠S180实体瘤的抑制作用可达81.1%。本发明的化合物可以制成片剂、胶囊剂或注射剂等多种剂型。

1. 一种通式 (I) 的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物:



其中, A 为 2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、2-噻唑基、2-咪唑基、2-吡嗪基、3-哒嗪基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基、3-异噁唑基或 5-异噁唑基;

B 为 苯基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、2-吡嗪基、3-哒嗪基、3-异噁唑、3-异噻唑基、4-异噻唑基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基或 5-异噻唑基;

R₂ 为 氢、甲基或羟甲基;

R₃ 为 C₁₋₃ 烷基、氯、氟、溴、三氟甲基、甲氧基或乙氧基;

n 为 0 或 1;

m 为 0、1、2、3、4 或 5;

X 为 氧、硫或脒基氮; 且

Y 为 二甲胺基、二乙胺基、N-环戊基-N-甲基氨基、吗啉基、哌啶基、4-甲基哌啶基、4-(2-吡啶基)哌啶基或 4-(4-吡啶基)哌啶基;

其中当 A 为 2-吡啶基时, B 不为 2-吡啶基。

2、根据权利要求 1 所述的缩氨基硫脲类化合物, 其特征在于其中所述 A 为 2-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、2-噻唑基、2-咪唑基、2-吡嗪基、3-哒嗪基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-5-基或 1,3,4-噻二唑-2-基;

B 为苯基、2-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、2-噻唑基、2-咪唑基、2-吡嗪基、3-哒嗪基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基或 1,3,4-噻二唑-2-基;

R₂ 为氢;

R₃ 为甲基、氯、溴、三氟甲基或甲氧基;

n 为 0 或 1;

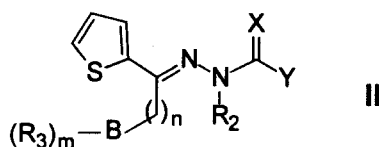
m 为 0、1 或 2;

X 为硫;

Y 为二甲胺基、二乙胺基、N-环戊基-N-甲基氨基、吗啉基、4-(2-吡啶基)哌嗪基或 4-(4-吡啶基)哌嗪基;

其中 A 为 2-吡啶基时, B 不为 2-吡啶基。

3. 一种通式(II)的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物:



其中 B 为苯基、2-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、2-噻唑基、2-咪唑基、2-吡嗪基、3-哒嗪基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基或 1,3,4-噻二唑-2-基; 更优选苯基、2-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、2-噻唑基、2-咪唑基、2-吡嗪基或 1,2,4-噁二唑-5-基;

R₂ 为氢、甲基或羟甲基;

R₃ 为甲基、氯、溴、三氟甲基或甲氧基;

n 为 0 或 1;

m 为 0、1 或 2;

X 为硫;

Y 为二甲胺基、二乙胺基、N-环戊基-N-甲基氨基、吗啉基、4-(2-吡啶基)-哌嗪基或 4-(4-吡啶基)哌嗪基。

4、根据权利要求 3 所述的缩氨基硫脲类化合物，其特征在于其中所述 B 为苯基、2-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、2-噻唑基、2-嘧啶基、2-吡嗪基或 1,2,4-噁二唑-5-基；

n 为 0；

m 为 0 或 1；且

Y 为二甲胺基、二乙胺基或 N-环戊基-N-甲基氨基。

5、根据权利要求 1 或 3 所述的缩氨基硫脲类化合物，其特征在于该化合物为：

N,N-二甲基-N'-[2-苯基-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(3-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(4-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(3-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(4-三氟甲基苯基)-2-(2-噻吩基)-1-氮杂烯基]-硫脲；或

N-甲基-N-环戊基-N'-[2,2-二(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲。

6、根据权利要求 5 所述的缩氨基硫脲类化合物，其特征在于该化合物为

N,N-二甲基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲。

7、一种如权利要求 1 和 3 所述的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

8、根据权利要求 7 所述的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物在制备抗肿瘤药物中的应用，其特征在于其中所述肿瘤为乳腺癌、脑胶质瘤、黑色素瘤、结肠癌、肺癌、胰腺癌、表皮癌、肝癌，卵巢癌，S180 肉瘤或淋巴细胞性白血病。

9、根据权利要求 7 所述的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物在制备抗肿瘤

药物中的应用，其特征在于，其中所述的药物为注射剂型或口服剂型。

10、一种药物组合物，其特征在于该药物组合物由权利要求 1-6 所述的任意一项的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物与药用载体或赋形剂组成。

杂芳环缩氨基硫脲类化合物及其衍生物和它们在制备抗肿瘤药物中的应用

技术领域

本发明涉及缩氨基硫脲类化合物及其衍生物和用途，具体涉及一种杂芳环缩氨基硫脲类化合物及其衍生物和它们在制备抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

缩氨基硫脲类化合物具有多种生物活性。已有的文献报道中曾被用于抗菌剂(Foye, W. O.; Banijamali, A. R.; Patarapanich, C. J. Pharm. Sci. 1986, 75, 1180; Easmon, J.)、抗疟剂(Klayman, D. L.; Scovill, J. P.; Bartosevich, J. F.; Mason, C. J., J. Med. Chem. 1979, 22, 1367)、抗病毒剂(Heinisch, G.; Holzer, W.; Rosenwirth, B.; Arzneimittel.-Forsch. 1989, 39, 1196)、二氢叶酸还原酶的抑制剂(Foye, W. O.; Dabade, S. V.; Kelley, C. J.; Lebrun, E.; Rapenbusch, R. Med. Chem. Res. 1998, 8, 542)、神经营养剂(Lukevics et al, Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 983)、它和金属离子的螯合剂可应用于治疗和细胞增殖相关的疾病(Richardson, D. R.; Love-Joy, D. B. WO 2004/069801)。这些具有不同生物活性的化合物其结构也有所不同。

另外，在文献中还有关于缩基硫脲类化合物晶体结构的报道(Usman, A.; Razak, I. A.; Chantrapomma, S.; Fun, H.-K.; Philip, V.; Sreekanth, A.; Kurup, M. R. P. Acta Crystal. C, 2002, C58, 0652)。

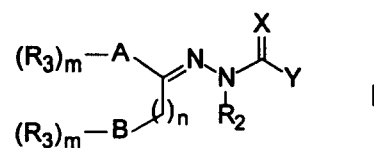
有关杂环芳基缩氨基硫脲类化合物及其衍生物除上述报道的用途之外，至今未见具有抗肿瘤活性的报道。

发明内容

本发明所要解决的问题在于进一步研究设计杂环芳基缩氨基硫脲类化合物结构改

进及其用途。

本发明提供了通式 (I) 的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物:



其中, A 为 2-噻吩基、3-噻吩基、2-咪唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、2-噻唑基、2-咪唑基、2-吡嗪基、3-哒嗪基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基、3-异噁唑基或 5-异噁唑基;

B 为苯基、苄基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-咪唑基、3-咪唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、2-吡嗪基、3-哒嗪基、3-异噁唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基或 5-异噻唑基;

R₂ 为氢、甲基或羟甲基;

R₃ 为 C1-3 烷基、氯、氟、溴、三氟甲基、甲氧基或乙氧基;

n 为 0 或 1;

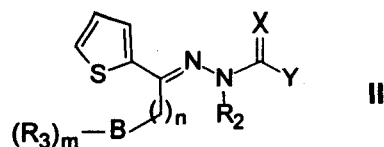
m 为 0、1、2、3、4 或 5;

X 为硫或脒基氨基;

Y 为二甲胺基、二乙胺基、N-环戊基-N-甲基氨基、吗啉基、哌啶基、4-甲基哌啶基、4-(2-吡啶基)哌啶基或 4-(4-吡啶基)哌啶基;

其中当 A 为 2-吡啶基时, B 不为 2-吡啶基。

在本发明的一个优选例可以是通式 (II) 中的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物:



其中 B 为苯基、2-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、2-噻唑基、2-嘧啶基、2-吡嗪基、3-哒嗪基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基或 1,3,4-噻二唑-2-基；更优选苯基、2-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁唑基、2-噻唑基、2-嘧啶基、2-吡嗪基或 1,2,4-噁二唑-5-基

R₂ 为氢、甲基或羟甲基；更优选为氢

R₃ 为甲基、氯、溴、三氟甲基或甲氧基；更优选为氯、溴或三氟甲基

n 为 0 或 1；更优选为 0

m 为 0、1 或 2；更优选为 0 或 1

X 为硫；

Y 为二甲胺基、二乙胺基、N-环戊基-N-甲基氨基、吗啉基、4-(2-吡啶基)-哌嗪基或 4-(4-吡啶基)哌嗪基；更优选为二甲胺基、二乙胺基或 N-环戊基-N-甲基氨基；

本发明特别优选的缩氨基硫脲类化合物为：

N,N-二甲基-N'-[2-苯基-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(3-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(4-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(3-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(4-三氟甲基苯基)-2-(2-噻吩基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N-甲基-N-环戊基-N'-[2,2-二(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲。

本发明的另一目的是提供了一种药物组合物，它由通式 (I) 和 (II) 中的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物与可药用载体或赋形剂组成。

本发明的又一个目的是提供了通式 (I) 和 (II) 中的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

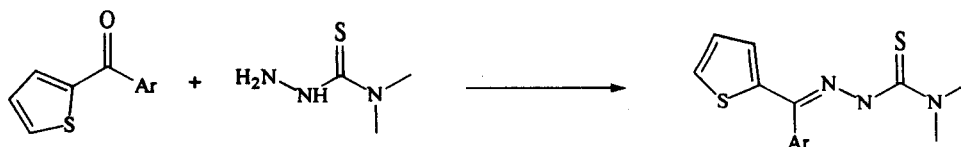
所述肿瘤包括但不限于：乳腺癌、脑胶质瘤、黑色素瘤、结肠癌、肺癌、胰腺癌、表皮癌、肝癌，卵巢癌，S180 肉瘤或淋巴细胞性白血病。

本发明的缩氨基硫脲类化合物可以从二硫化碳、胺类、氯代乙酸钠、N,N-二甲基硫代氨基甲酰氯，水合肼、酮等通过本领域的普通合成技术制得（如方法一和二）。用于合成本发明的缩氨基硫脲类化合物的化学品包括溶剂、试剂、催化剂、保护基团试剂、去保护基团试剂。所述合成还可以包括加入或去除适宜的保护基团以最终得到所需的缩氨基硫脲类化合物的步骤。用于制备本发明的缩氨基硫脲类化合物的合成化学转化和基团保护（去保护）的方法对本领域的普通技术人员来说是公知的，具体可参见 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Green and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999), L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 及其后续著作。

然而合成的方法并不是特定的，其他合成方法和路线也可用于合成本发明的缩氨基硫脲类化合物（例如 Klayman, D. L., Bartosevich, J. F., Griffin, T. S., Mason, C. J., Scovill, J. P. *J. Med. Chem.* 1979, 22, 855）。这些方法中包括但不限于基于液相和固相的合成、组合化学和平行合成反应等。

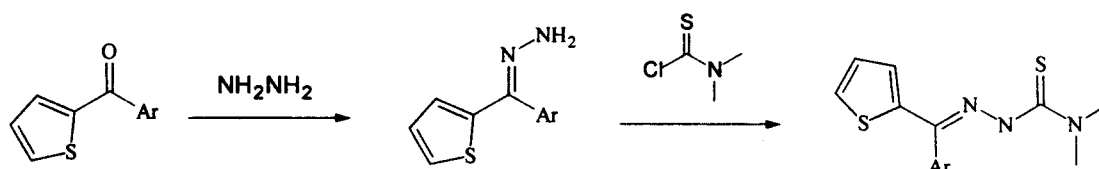
用于合成本发明的缩氨基硫脲类化合物的化学原料绝大部分可以通过商业途径获得。合成中不能够通过购买得到的酮类化合物可以通过经典文献的方法制备获得（R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989);）。本领域的普通技术人员遂可依据所述说明和方法顺利合成。

方法一 杂环芳基缩氨基硫脲类化合物的合成



Ar = 苯基, 2-噻吩基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 等

方法二 杂环芳基缩氨基硫脲类化合物的合成



Ar = 苯基, 2-噻吩基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 等

本发明所述的缩氨基硫脲类化合物的盐是指其在药学上可接受的盐, 包括各种无机或有机酸盐如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、扁桃酸盐和草酸盐; 各种无机或有机碱盐如钠盐, 钙盐和 N-甲基-葡萄糖胺盐。

本发明的缩氨基硫脲类化合物也可以溶剂合物 (包括水合物) 的形式存在。例如: 在重结晶时这些化合物可与一个或者若干个单位的水或者其他溶剂分子形成结晶。所述化合物的溶剂合物 (包括水合物) 均在本发明的保护范围之内。

术语“C1-3 烷基”是指具有 1~3 个碳原子的直链或支链的烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基等, 优选甲基。

本发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物可通过肠道或者非肠道途径给药。肠道给药制剂包括但不限于胶囊、片剂、乳剂、水悬浮剂、胶体液、溶液、微胶囊、丸剂、锭剂、颗粒剂、粉剂。常用于片剂的可药用载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还会加入硬脂酸镁等润滑剂。常用于胶囊剂的可药用载体包括乳糖和干玉米淀粉。当制成口服水悬浮剂和/或乳剂时, 缩氨基硫脲类化合物可悬浮或溶解于油相里并与乳化剂或悬浮剂相结合。如果需要, 也可以加入一些甜味剂和/或香味剂和/或增色剂。非肠道给药途径包括但不限于皮下、皮内、动脉、静脉、肌肉、关节、滑液、胸骨、鞘内、病灶内、

颅内注射或滴注。其它给药途径可包括局部、直肠、经鼻、经颊、阴道、舌下、粘膜、气管或尿道。此外，本发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物还可以通过气雾吸入或植入蓄积或针刺等方式给药。

本发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物可被制成无菌注射剂，如无菌水相或油相悬浮液。该悬浮液可按本领域的常规方法，使用适宜的分散剂或湿润剂（如 Tween 80）及悬浮剂等制得。它可以是在可肠道外给药的无毒稀释剂或溶剂中的水溶液或悬浮液，如在 1, 3-丁二醇中的溶液。相关的可用载体或溶剂包括甘露醇、水、林格氏液、等渗氯化钠等。另外，无菌的固定油（bland fixed oil）常被作为溶剂或悬浮剂的媒介，因而包括合成甘油单酯或甘油二酯在内的多种柔和的固定油均适用。脂肪酸，如十八烯酸及其甘油酯衍生物（如橄榄油或蓖麻油，特别是其聚氧乙烯基衍生物）等可用于制备所述注射剂。所述油溶液或悬浮液还可包含一种长链的乙醇稀释剂或分散剂或羧甲基纤维素或类似的其他分散剂，此类物质常用于制备可药用乳剂和/或悬浮剂。其它一些制剂常用的表面活性剂如 Tweens 或 Spans 和/或其他类似的乳化剂或生物利用度促进剂等也同样可用于制备本制剂。

本发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物可制成栓剂通过直肠给药，方法是将其与适宜的非刺激性赋形剂混合，后者在室温下为固体而在直肠温度下为液体，因而该栓剂可溶解于直肠中并释放出活性成份。此类赋形剂包括但不限于：可可油、蜂蜡和聚乙烯。本发明的缩氨基硫脲类化合物、其可药用盐或溶剂合物的局部给药制剂（如油膏）可直接用于患处。此类局部制剂含有活性成份及可药用载体，后者包括但不限于矿物油、液体石油、白石油、丙二醇、聚氧乙烯或聚氧丙稀化合物、乳化腊或水。另外，本发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物还可制成洗剂或油剂。适用的载体包括但不限于：矿物油、三梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸腊酯、十六烷醇、2-十八烷醇、苯甲基乙醇或水。本发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物还可制成灌肠剂等用于直肠局部给药。局部透皮贴剂亦在本发明的保护范围之内。本发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物亦可经鼻喷雾或者吸入给药，即按本领域的常规方法，使用

苯甲基乙醇或其他防腐剂、吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他增溶剂或分散剂制得盐溶液。

本发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物还可通过植入给药。采用植入给药方式可达到在给药对象体内持续，定时释放上述物质的效果。另外，植入给药还能在局部组织和器官定位给药（Negrin et al., *Biomaterials* 22(6):563, 2001）定时释放技术亦可用于本发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物的给药中，如基于聚合体技术的定时释药胶囊、缓释技术和制剂包裹技术（如聚合体和脂质体）等。

贴剂同样包括在本发明的保护范围之内。其包括基层（如聚合体、布、纱和绷带）和本发明的药物组合物。基层的一边可设有一保护层以防止活性成份的流出。所述贴剂还可含有一用于固定的粘合剂，后者可以是一种自然的或者合成的物质，当其与给药对象的皮肤接触时可暂时粘附于皮肤上。粘合剂可以是防水的。

“可药用载体”不会破坏本发明的缩氨基硫脲类化合物、其可药用盐或溶剂合物的药学活性，同时其有效用量，即能够起到药物载体作用时的用量对人体无毒。“可药用载体”包括但不限于：离子交换材料、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物传递系统（SEDDS）如 d- α -维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、吐温（Tweens）或其他类似聚合介质等药物制剂用的表面活性剂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、氨基乙酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸部分甘油酯混合物、水、盐、电解质如硫酸盐精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、硅酸镁等。聚乙烯吡咯酮、纤维素物质、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、乙烯-聚氧乙烯-嵌段聚合物和羊毛酯、环糊精如 α -、 β -及 γ -环糊精或其经化学修饰的衍生物如 2-和 3-羟丙基- β -环糊精等羟烷基环糊精或其他可溶性衍生物等均可用于促进本发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物的药物传递。

本发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物的抗肿瘤活性已通过适宜的体外试验（in vitro assay）以及体内试验（in vivo assay）得以验证，后者是对患有肿瘤的动物用药后评价其治疗效果。在此基础上，还可以确定出适宜的剂量范围和给药途径。本

发明的缩氨基硫脲类化合物及其盐或溶剂合物在人体的用量可以根据其给药途径、患者的年龄和体重、肿瘤的类型及严重程度不同而有所不同，对成人来讲，其日剂量可以是0.1~100 mg/kg，可一次或多次给药。

本发明优选的缩氨基硫脲类化合物包括但不限于：

N,N-二甲基-N'-[2-苯基-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(3-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(4-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(3-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2,2-二(2-噻吩基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(4-三氟甲基苯基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(4-溴苯基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(2,4-二氯苯基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(4-三氟甲基苯基)-2-(2-噻吩基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(5-三氟甲基-2-吡啶基)-2-(2-噻吩基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(4-三氟甲基苯基)-2-(2-噻啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二甲基-N'-[2-(4-三氟甲基苯基)-2-(2-吡嗪基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二乙基-N'-[2-苯基-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二乙基-N'-[2-(3-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二乙基-N'-[2-(4-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二乙基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲

N,N-二乙基-N'-[2,2-二(2-噻吩基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二乙基-N'-[2-(2-吡啶基)-2-(2-噻啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二乙基-N'-[2-(2-吡啶基)-2-(2-吡嗪基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

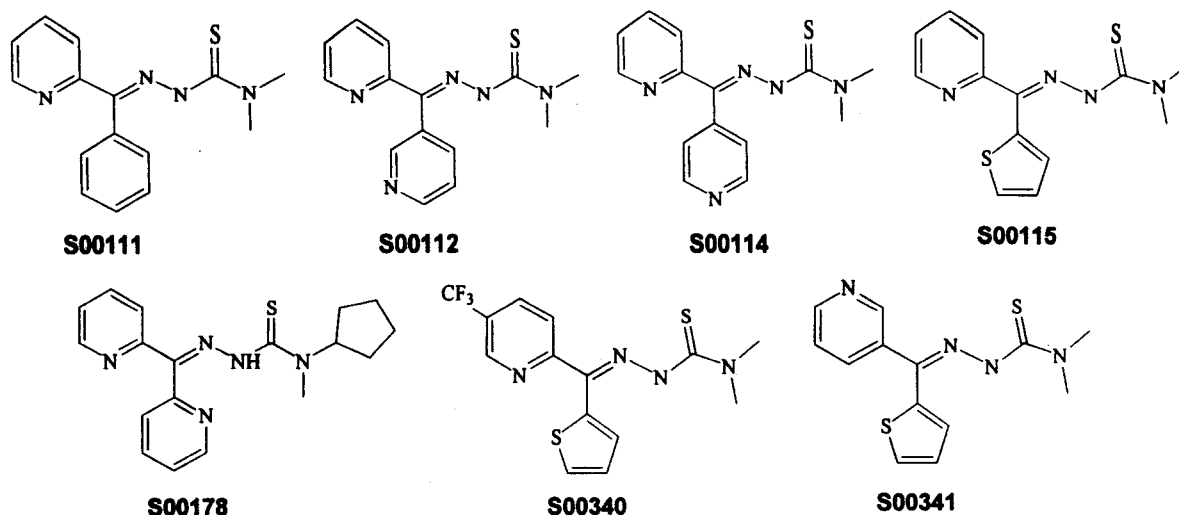
N,N-二乙基-N'-[2-(4-三氟甲基苯基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲；

N,N-二乙基-N'-[2-(5-三氟甲基-2-吡啶基)-2-(2-噻吩基)-1-氮杂烯基]-硫脲;
 N-甲基-N-环戊基-N'-[2-苯基-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲;
 N-甲基-N-环戊基-N'-[2-(3-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲;
 N-甲基-N-环戊基-N'-[2-(4-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲;
 N-甲基-N-环戊基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲
 N-甲基-N-环戊基-N'-[2,2-二(2-噻吩基)-1-氮杂烯基]-硫脲;
 N-甲基-N-环戊基-N'-[2-(4-三氟甲基苯基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲;
 N-甲基-N-环戊基-N'-[2-(5-三氟甲基-2-吡啶基)-2-(2-噻吩基)-1-氮杂烯基]-硫脲;
 N-甲基-N-环戊基-N'-[2-(2-噁唑基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲;
 N-甲基-N-环戊基-N'-[2-(2-噻唑基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲; 和
 N-甲基-N-环戊基-N'-[2-(1,2,4-噁二唑-5-基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲。

表 1 列举了本发明中具有代表性的杂环芳基缩氨基硫脲类化合物及其衍生物
 表 1

编号	化合物名称	分子式 (MF)	熔点(°C)
S00111	N,N-二甲基-N'-[2-苯基-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ S	124-126
S00112	N,N-二甲基-N'-[2-(3-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ S	154-156
S00114	N,N-二甲基-N'-[2-(4-吡啶基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ S	187-189
S00115	N,N-二甲基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ S ₂	130-131
S00178	N-甲基-N-环戊基-N'-[2,2-二(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ S	未检测
S00340	N,N-二甲基-N'-[2-(4-三氟甲基-苯基)-2-(2-噻吩基)-1-氮杂烯基]-硫脲	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ S ₂	102-103
S00341	N,N-二甲基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(3-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ S ₂	119-121

上述化合物的结构式如下:



本发明人检测了从 S00111 到 S00341 这一系列化合物,发现了它们对 L1210 癌细胞具有明显的抑制作用。之后,本发明人又用其中的 S00115 化合物对十多种不同的癌细胞及 S180 实验小鼠的抑制作用进行了检测,发现 S00115 对所有多种癌细胞具有明显抑制作用。

迄今为止,本发明人所获得的从 S00111 到 S00341 这一系列化合物对体外癌株以及对动物体内实验均显示了其良好的抗肿瘤活性。

这些实验结果表明:本发明化合物的分子结构与其抑癌活性之间具有非常紧密的联系。根据这种紧密的构效关系,本发明的缩氨基硫脲类化合物及其衍生物均具有良好的抗肿瘤活性。

以下结合具体实施例对本发明作进一步说明。但并不仅限于此。

实施例 1 2-吡啶基-苯甲酮的合成

室温下将 2-脞基吡啶 (104 克, 1 摩尔) 的四氢呋喃 (200 毫升) 溶液滴入到新制备的苯基格氏试剂 (1.5 升乙醚-四氢呋喃溶液, 1 摩尔) 中, 混合物搅拌过夜。将 20% 的氯化铵水溶液 (600 毫升) 加入后再搅拌 2 小时, 然后用乙酸乙酯萃取 (3×500 毫升)。

萃取液用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩至干即得产品可直接用于下一步（实施例4）。

实施例2 2-吡啶基-2-噻吩基甲酮的合成

如实施例1，将新制成的2-噻吩基格氏试剂（从2-溴噻吩用常规方法制备）与2-腈基吡啶反应即可得产物（直接用于实施例5）。

实施例3 N,N-二甲基-N'-氨基硫脲的合成

在室温下，将二硫化碳（3.8克，50毫摩尔）滴入氢氧化钠（2.4克，60毫摩尔）和二甲基胺（5.45克，33%水溶液，40毫摩尔）的水溶液（50毫升）中。反应物搅拌2小时后，滴加氯乙酸钠（5.8克，50毫摩尔）水溶液（30毫升）并继续搅拌20小时。反应物用稀HCl溶液酸化至pH=3，将沉淀物过滤得4.2克中间体。将该中间体与氢氧化钠（0.9克，20毫摩尔），水合肼（2毫升，85%）和水（12毫升）混合，加热回流4小时，冷却后有固体析出。过滤后将固体物溶于热二氯甲烷，再过滤除去滤渣，浓缩滤液得到粗品，再将粗品在乙醇中重结晶得纯品0.8克。

实施例4 N,N-二甲基-N'-[2-苯基-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲的合成

2-吡啶基-苯甲酮（0.9克，5毫摩尔）和N,N-二甲基-N'-氨基硫脲（0.6克，5毫摩尔）在二氯甲烷（10毫升）里混合并在室温下搅拌过夜。薄层板层析（TLC）显示反应完全后将反应混合物浓缩至干。所得固体经乙醇重结晶二次后即得纯品产物（1.0克，70%产率），熔点124-126℃。经高效液相色谱仪检测表明纯度高于99%，质荷比为284.9 [M+1]。300兆核磁结果如下：14.46 ppm (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.26-7.41 (m, 5H), 3.44 & 3.46 (s, 6H)。

实施例5 N,N-二甲基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(2-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲的合成

如实施例4从2-吡啶基-2-噻吩基甲酮（0.95克，5毫摩尔）制得1.24克纯品，86%产

率, 熔点 130-131 °C. 经高效液相色谱质联用仪检测表明纯度高于 99%, 质荷比为 289.0 [M-1]. 300 兆核磁结果如下: 14.2 ppm (S, 0.56H), 13.15 (S, 0.44H), 8.76-8.83 (m, 1H), 7.68-7.90 (m, 3H), 7.25-7.45 (m, 2H), 7.0-7.20 (m, 1H), 3.44 (S, 6H)。

实施例 6 N,N-二甲基-N'-[2-(2-噻吩基)-2-(3-吡啶基)-1-氮杂烯基]-硫脲的合成

如实施例 5 从 2-吡啶基-3-噻吩基甲酮 (0.95 克, 5 毫摩尔) 制得 1.0 克纯品, 69% 产率, 熔点 119-121 °C. 经高效液相色谱质联用仪检测表明纯度高于 95%, 质荷比为 291.0 [M+1]. 300 兆核磁结果如下: 14.2 ppm (S, 0.56H), 13.15 (S, 0.44H), 8.76-8.83 (m, 1H), 7.68-7.90 (m, 3H), 7.25-7.45 (m, 2H), 7.0-7.20 (m, 1H), 3.44 (S, 6H)。

实施例 7 S00111~S00340 的体外抗肿瘤作用研究

实验材料

1. 人肿瘤细胞株及其培养: L1210 (小鼠淋巴细胞性白血病细胞, 该细胞株由上海医工院实验室冻存和传代。

人肝癌 (QGY)、人卵巢癌 (Ho-8910)、人大细胞肺癌 (NCI-H460)、人慢性髓原白血病 (K562)、人乳腺癌 (Bcap-37) 等细胞均购自中科院生化细胞研究所。细胞于含 10% 小牛血清 (上海纬群生物技术有限公司) 的 RPMI-1640 (Invitrogen) 培养基中, 在 37°C、5% CO₂ 条件下培养。

2. 受试药物 S00111、S00112、S00114、S00115、S00178、S00340 由桑迪亚公司提供。

3. 其他试剂: MTT 及 DMSO 等均为 Sigma 公司产品。

实验方法

受试药物对上述肿瘤细胞株的细胞毒性通过 MTT 法测得。具体步骤如下:

1. 样品制备: 将受试药物溶解于二甲亚砷中, 得到浓度为 10mg/ml 的溶液。再用 PBS 作梯度稀释, 得到浓度分别为 1000 μg/ml、100 μg/ml、10 μg/ml、1 μg/ml、0.1

$\mu\text{g/ml}$ 、 $0.01\ \mu\text{g/ml}$ 的稀释样品。

2. 将稀释好的样品加入平底 96 孔板中，每孔 $10\ \mu\text{L}$ ，每点作两个平行测试。将 DMSO 相应作梯度稀释后加入板中，作为对照。

3. 细胞经胰酶消化并洗涤后悬浮于含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养基中，经胎盘蓝染色排除法计活细胞数，并调节细胞悬浮液密度至 2×10^5 细胞/ml。

4. 在平底 96 孔板中，每孔加入 90 微升细胞，于 37°C 、5% CO_2 细胞培养箱中培养过夜。

5. 将加入细胞的平底 96 孔板在 37°C 、5% CO_2 细胞培养箱中保温 48 小时。

6. 每孔中加入 $10\ \mu\text{l}$ 5mg/ml MTT 溶液，继续在培养箱中保温 3~4 小时。

7. 每孔加入 $100\ \mu\text{l}$ DMSO，继续在培养箱中保温过夜，使生成的甲簪晶体充分溶解。测定 492nm 光吸收值。

8. 根据光吸收值计算受试药物处理后细胞相对存活率。计算公式如下：

$$\text{细胞相对存活率} = \frac{\text{药物处理组的光吸收值} - \text{背景光吸收值}}{\text{DMSO 处理组的光吸收值} - \text{背景光吸收值}} \times 100$$

9. 通过 Xlift 软件计算受试药物对各种肿瘤细胞的 IC_{50} 。

实验结果

结果见下表。

表 2. 样品 S00111~S00340 对 L1210 的体外增殖抑制作用

样品	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
S00111	0.50614
S00112	0.23118
S00114	0.5388
S00115	0.0387
对照品 CDDP	1.1321

注：本次试验中由于 CDDP 溶解的不好，因此 CDDP 的 IC_{50} 值略有偏高。

表 3. 样品 S00178 对 QGY、Ho8910 和 Bcap-37 抑制作用

癌株	Ho8910	QGY	Bcap-37
IC50 (ug/mL)	0.54	1.08	1.57

表 4 化合物 S00115 对上述肿瘤细胞的体外实验结果如下:

细胞株	IC50 (ug/ml)
K562	1.49
NCI-H460	3.81
Bcap-37	3.7

表 5 化合物 S00340 对上述肿瘤细胞的体外实验结果如下:

细胞株	IC50 (ug/ml)
K562	39.1
NCI-H460	38.9

实施例 8. S00115 小鼠抑瘤试验

一、试验目的

以小鼠 S180 肉瘤为模型, 对 S00115 的抗肿瘤作用进行初步研究。

二、试验内容

S00115 对小鼠 S180 肉瘤的生长抑制作用

1、试验样品

样品: S00115, 使用时用酒精和枸橼酸助溶, 再生理盐水配制为所需浓度。

对照品: 注射用环磷酰胺 (CTX), 上海华联制药有限公司, 批号: 020806。配制时用生理盐水溶解。

2、动物和瘤株

动物: 昆明种小鼠 50 只, 雄性, 体重 $20 \pm 1g$, 由上海医药工业研究动物房提供。

合格证号: 沪动合格证字 107 号。

瘤株: S180 腹水瘤小鼠 1 只, 由上海医药工业研究药理室传代维持。

3、试验方法

S180 腹水瘤小鼠，无菌条件下抽取腹水，记数细胞，用生理盐水稀释为 $1-2 \times 10^7$ 个/ml，按 0.2ml/只给小鼠腋下皮下接种。次日将小鼠随机均分为 7 组，每组 6 只。

根据初测毒结果，设置 S00115 静脉给药剂量为 2、1、0.5mg/kg 进行实验。

对照品环磷酰胺采用腹腔注射途径给药，剂量为 30mg/kg×7d。

另设空白对照组。

动物接种次日开始按体重给药，静脉注射 0.5ml/20g，连续 10 天，接种后第 11 天处死，取瘤块称重，计算抑瘤率。结果判定根据以下公式：

$$\text{肿瘤抑制率}\% = \frac{\text{对照组平均瘤重} - \text{给药组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}} \times 100\%$$

1.4 结果

2mg/kg 抑瘤率为 81.11%；1mg/kg 抑瘤率为 61.48%；0.5mg/kg 抑瘤率为 50.68%；

S00115 抑制 S180 荷瘤小鼠的实验结果见表 1。

表 6、样品对小鼠 S180 实体瘤的抑制作用

	剂量 mg/kg	给药 途径	动物数		去瘤体重		抑瘤率 %
			0 天/10 天 (只)	10 天 (g)	瘤重 (g)		
S00115	2	i. v.	-10/10	22.65±3.00	0.86 ± 1.67	81.11	
S00115	1	i. v.	10/10	26.69±3.23	1.74 ± 0.17	61.48	
S00115	0.5	i. v.	10/10	23.37±3.58	2.23 ± 0.23	50.68	
CTX	30	i. p.	10/10	23.82±3.87	0.9 ± 0.28	80.13	
CONTROL			10/10	27.83±3.75	4.53 ± 0.58		

实施例 9 含有本发明的化合物 S00115 的片剂

按照本领域的已知方法制备片剂，每片含有下述成分：

S00115	1 mg
乳糖	70 mg
硬脂酸镁	3 mg
聚乙烯吡咯烷酮	7 mg
合计	81 mg

如果需要，片剂可用羟丙基甲基纤维素、滑石和着色剂进行膜包覆。

实施例 10-14 含有本发明化合物 S00111、S00112、S00178 或 S00340 的片剂

方法同实例 9，但将实例 9 的化合物 S00115 分别以化合物 S00111、S00112、S00114、S00178 或 S00340 替代。

实施例 15 含有本发明的化合物 S00115 的胶囊

按照本领域已知的方法制备胶囊剂，每粒胶囊中含有下述成分：

S00115	1 mg
乳糖	70 mg
玉米淀粉	25 mg
硬脂酸镁	1mg
聚乙烯吡咯烷酮	4mg
合计	101 mg

实例 16-21 含有本发明化合物 S00111、S00112、S00114、S00178、S00340 或 S00341 的胶囊

方法同实例 15，但将实例 15 的化合物 S0115 分别以化合物 S00111、S00112、S00114、S00178、S00340 或 S00341 替代。

实施例 22 含有本发明的化合物 S00115 的粉针剂可按如下方法制备

将 S00115 1.0 mg 加异丙醇和蒸馏水溶解,用 0.22 μ m 的微孔滤膜过滤,无菌条件下,分别装于 10 ml 西林瓶中,转盘,预冷冻(低于熔点 10~20 $^{\circ}$ C),放入低于-45 $^{\circ}$ C 的冷冻箱中,出结晶后升华干燥,出箱,轧盖,即可。

实例 23-28 含有本发明化合物 S00111、S00112、S00114、S00178、S00340 或 S00341 的粉针剂

方法同实例 21, 但将实例 21 的化合物 S00115 分别以化合物 S00111、S00112、S00114、S00178、S00340 或 S00341 替代。