(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102838567 A
(43)申请公布日 2012.12.26

(21)申请号 201110170107.7

(22)申请日 2011.06.23

(71)申请人 深圳市湘雅生物医药研究院
地址 518057 广东省深圳市南山区高新中区科技中二路 39 号万基药业园科研楼七楼

(72)发明人 钟宪斌 程笠人 谭孟群 唐升斌 马志柯

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 程泳

(51)Int.Cl.
C07D 295/26(2006.01)
C07D 295/192(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/495(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

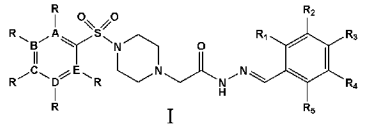
权利要求书 4 页 说明书 22 页 附图 5 页

(54)发明名称

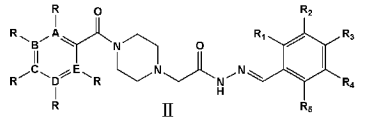
一种苯磺酰或苯甲酰哌嗪类化合物及其制备方法和用途

(57)摘要

本发明涉及如式 I 或式 II 所示的苯磺酰或苯甲酰哌嗪类化合物，或其药学可接受的盐、溶剂合物、立体异构体或前体药物，其中各符号如说明书所述。本发明还涉及所述化合物的制备方法，该类化合物在制备用于治疗和 / 或预防肿瘤和 / 或癌症的药物中的用途，使用此类化合物治疗和 / 或预防肿瘤和 / 或癌症的方法，以及包括治疗和 / 或预防有效量的此类化合物的药物组合物。本发明所述化合物具有有效的抗癌活性，并且具有毒性低的特点。



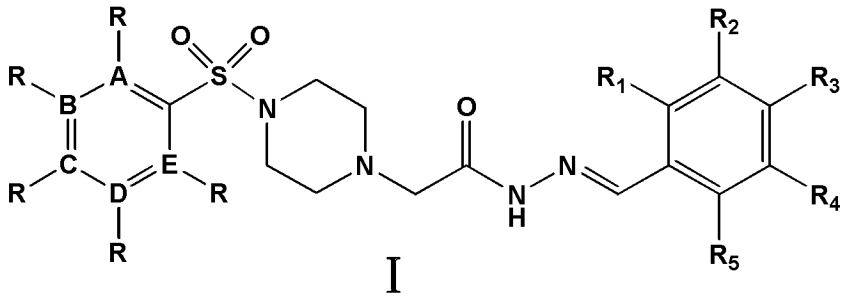
I



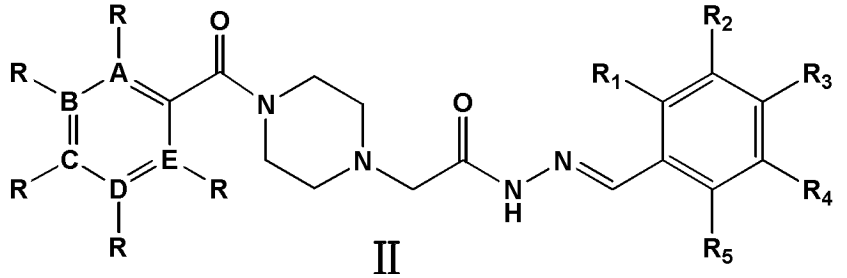
II

CN 102838567 A

1. 式 I 或式 II 的化合物：



I



II

其中，

A、B、C、D、和 E 各自独立地为碳原子或氮原子；以及

R、R1、R2、R3、R4 和 R5 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、C2-C6 链烯基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基，磺酰胺基、脒基、羧基、氨基、烷胺基、二烷胺基、杂环胺基、二烷胺基直链烷基、杂环胺基直链烷基，

或其药学可接受的盐、溶剂合物、立体异构体或前体药物。

2. 权利要求 1 的化合物，其中：

A、B、C、D、和 E 各自独立地为碳原子；以及

R、R1、R2、R3、R4 和 R5 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、C2-C6 链烯基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基，磺酰胺基、脒基、羧基、氨基、烷胺基、二烷胺基、杂环胺基、二烷胺基直链烷基、杂环胺基直链烷基，

或其药学可接受的盐、溶剂合物、立体异构体或前体药物。

3. 权利要求 1-2 任一项的化合物，其为以下化合物：

2-(4-(4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；

2-(4-(4- 吗啡啉基苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；

2-(4-（对甲苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；

2-(4-（苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；

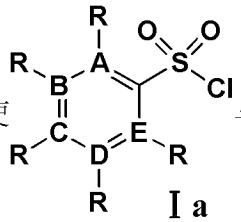
2-(4-（对氯苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；

2-(4-(4-((4- 甲基哌嗪 -1- 基）甲基）苯甲酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；和

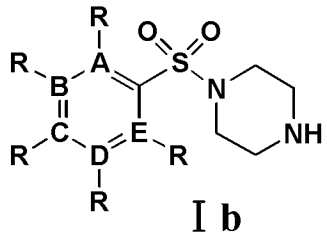
2-(4-(4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）苯甲酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼

或其药学可接受的盐、溶剂合物、立体异构体或前体药物。

4. 制备权利要求式 I 所述化合物或其药学可接受的盐的方法，其包括以下步骤：

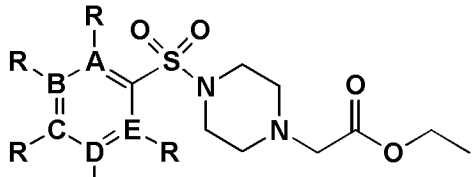
(1) 碱性条件下，在有机溶剂中使  与哌嗪反应，生成以下式 Ib 化合物：

Ⅰa



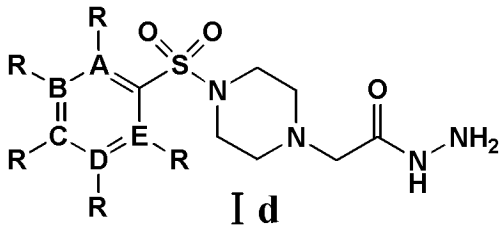
Ⅰb ；

(2) 在碱性条件下，使 Ib 化合物与氯乙酸乙酯反应，生成以下式 Ic 化合物：

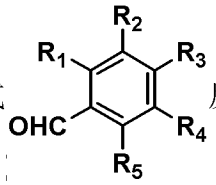


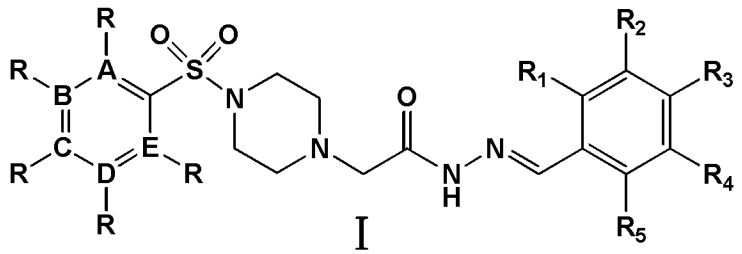
Ⅰc

(3) 在有机溶剂中，使水合肼与式 Ic 化合物反应，生成以下式 Id 化合物：



Ⅰd ；

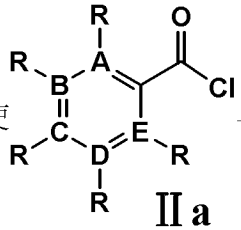
(4) 在有机溶剂中，使式 Id 化合物与式  反应，生成以下式 I 化合物：



Ⅰ ，

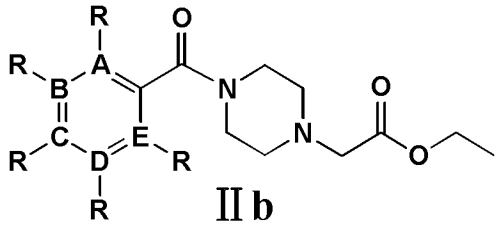
(5) 使式 I 化合物与酸反应，得到式 I 化合物的相应盐，其中各符号如权利要求 1 所述。

5. 制备权利要求式 II 所述化合物或其药学可接受的盐的方法，其包括以下步骤：

(1) 碱性条件下，在有机溶剂中使  与 2-（哌嗪 -1- 基）乙酸乙酯反应，

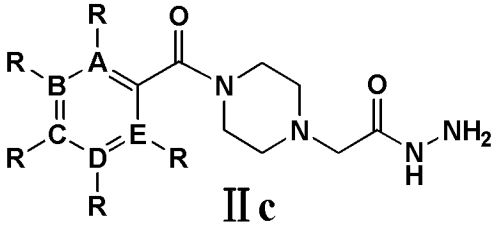
Ⅱa

生成以下式 IIb 化合物：

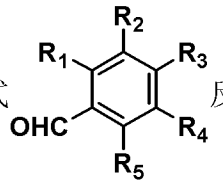


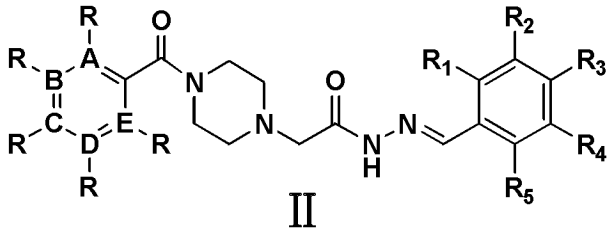
IIb ；

(2) 在有机溶剂中，使水合肼与式 IIb 化合物反应，生成以下式 IIc 化合物：



IIc ；

(3) 在有机溶剂中，使式 IIc 化合物与式  反应，生成以下式 II 化合物：



II ，

(4) 使式 II 化合物与酸反应，得到式 II 化合物的相应盐，其中各符号如权利要求 1 所述。

6. 权利要求 1-3 任一项的化合物在制备用于治疗和 / 或预防肿瘤和 / 或癌症的药物中的用途。

7. 权利要求 6 的用途，其中所述的肿瘤和 / 或癌症包括但不限于：

恶性肿瘤，包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌肝癌、肺癌（包括小细胞肺、非小细胞癌）、头和颈癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌（包括鳞状细胞癌）；

淋巴系统的造血肿瘤，包括但不限于白血病、急性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、B- 细胞淋巴癌、T- 细胞淋巴癌、霍奇金淋巴癌、非 - 霍奇金淋巴癌、毛细胞淋巴癌、外套细胞淋巴瘤、骨髓瘤和 Brukett`s 氏淋巴癌；

骨髓系统的造血肿瘤，包括但不限于急性和慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞性白血病；

间质成因的肿瘤，包括但不限于纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

中枢和周围神经系统的肿瘤，包括星形细胞瘤、成纤维神经瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；以及

其他肿瘤，包括但不限于黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、外生性色紫颈瘤 (xenoderoma pigmentosum)、甲状腺滤囊癌和卡波氏肉瘤。

8. 一种药物组合物，其包括治疗和 / 或预防有效量的权利要求 1-3 任一项的化合物以及任选的药学可接受的稀释剂、载体、赋形剂、辅料或媒介物。

一种苯磺酰或苯甲酰哌嗪类化合物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一类苯磺酰或苯甲酰哌嗪类化合物，本发明还涉及制备所述化合物的方法，所述化合物在制备用于治疗和/或预防肿瘤和/或癌症的药物中的用途，以及包含所述化合物的药物组合物。

背景技术

[0002] 肿瘤作为一种世界性的疾病，已经成为威胁人健康与生存、导致人类死亡的重要病种。治疗晚期癌症，目前临床上主要采用化疗法。但是目前所使用的化疗药物基本上对癌细胞都没有选择性，在杀死癌细胞的同时也杀死大量的正常细胞，给癌症患者身心带来极大伤害。

[0003] 分子靶向治疗是选择性治疗肿瘤的一个新途径，分子靶向药物为癌症患者的个性化治疗提供了可行性。近年来人们在细胞内发现了一类重要的蛋白质 procaspase-3，procaspase-3 活化为 caspase-3 能导致细胞代谢死亡。文献报道（如 Clin Cancer Research 2004,6807 ;PNAS 2001,6132) 多种癌细胞中 procaspase-3 浓度要比相应正常细胞中高几百倍，说明在肿瘤细胞中 procaspase-3 不能被活化为 caspase-3，癌细胞不能代谢死亡，而转化为肿瘤。现代分子药理学阐明了 procaspase-3 在肿瘤发展过程中的作用机理，并提出能活化 procaspase-3 的化合物可以作为靶向分子诱使癌细胞死亡。

[0004] 目前，国内外均有关于 caspase-3 使癌症细胞启动程序性死亡的研究，但还处于初级阶段，还没有真正意义上的药物上市。2006 年，美国伊利诺斯大学 Paul J.Hergenrother 教授等研究人员筛选并合成出小分子化合物 PAC-1，该分子能够直接激活 Procaspase-3 转变为 caspase-3，从而在细胞内启动凋亡。研究表明细胞获得 PAC-1 后的 23 小时内会被杀死，该分子对同一个人的癌细胞比非癌变细胞的作用大上百倍。

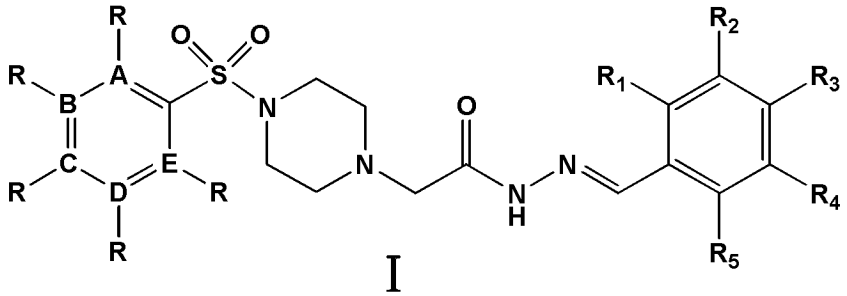
[0005] 但 Paul J.Hergenrother 教授等研究人员随后报道高剂量给药后，PAC-1 对小鼠具有显著的神经毒性症状（主要表现为跳跃、震颤和站立不稳等）。主要是由于 PAC-1 能够穿透血脑屏障并与 NMDA 受体上的锌离子产生螯合作用而产生此类症状。因此设计合成 PAC-1 的衍生物从而减少神经毒性具有很强的应用前景。

发明内容

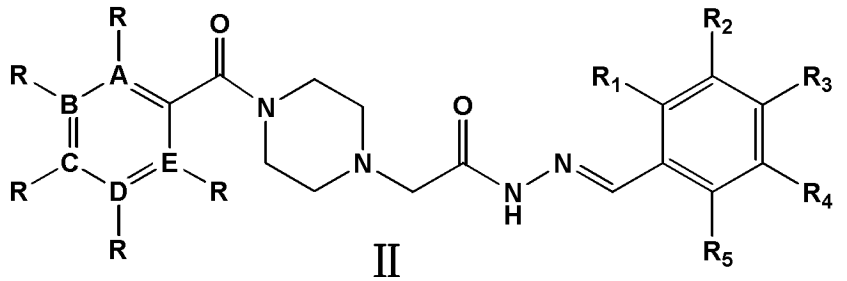
[0006] 本发明第一方面的目的是提供一类苯磺酰或苯甲酰哌嗪类化合物。本发明的第二方面的目的是提供所述苯磺酰或苯甲酰哌嗪类化合物的制备方法。本发明第三方面的目的是提供所述苯磺酰或苯甲酰哌嗪类化合物在制药中的用途。此外，本发明第四方面提供包含本发明所述的苯磺酰或苯甲酰哌嗪类化合物的药物组合物。

[0007] 概括地说，本发明第一方面提供式 I 或式 II 的化合物：

[0008]



I



II

[0009] 其中，

[0010] A、B、C、D、和 E 各自独立地为碳原子或氮原子；以及

[0011] R、R1、R2、R3、R4 和 R5 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、C2-C6 链烯基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基，磺酰胺基、脒基、羧基、氨基、烷胺基、二烷胺基、杂环胺基、二烷胺基直链烷基、杂环胺基直链烷基，

[0012] 或其药学可接受的盐、溶剂合物、立体异构体或前体药物。

[0013] 根据本发明第一方面任一项的化合物，其中：

[0014] A、B、C、D、和 E 各自独立地为碳原子；以及

[0015] R、R1、R2、R3、R4 和 R5 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、C2-C6 链烯基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基，磺酰胺基、脒基、羧基、氨基、烷胺基、二烷胺基、杂环胺基、二烷胺基直链烷基、杂环胺基直链烷基，

[0016] 或其药学可接受的盐、溶剂合物、立体异构体或前体药物。

[0017] 根据本发明第一方面任一所述的化合物，其为以下化合物：

[0018] 2-(4-(4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；

[0019] 2-(4-(4- 吗啡啉基苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；

[0020] 2-(4-（对甲苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；

[0021] 2-(4-（苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；

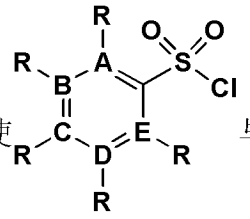
[0022] 2-(4-（对氯苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；

[0023] 2-(4-(4-((4- 甲基哌嗪 -1- 基）甲基）苯甲酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼；和

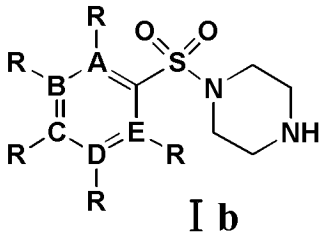
[0024] 2-(4-(4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）苯甲酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼，

[0025] 或其药学可接受的盐、溶剂合物、立体异构体或前体药物。

[0026] 本发明第二方面提供制备本发明第一方面式 I 所述化合物及其药学可接受的盐的方法，其包括以下步骤：

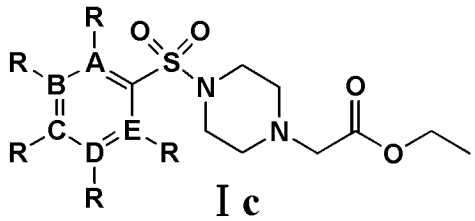
[0027] (1) 碱性条件下，在有机溶剂中使  与哌嗪反应，生成以下式 Ib 化合物：

Ⅰa

[0028] 

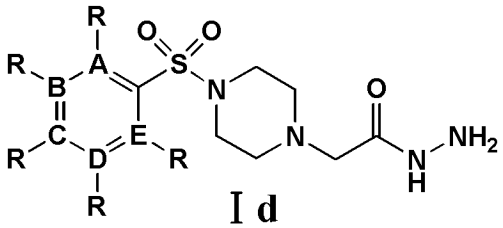
Ⅰb ；

[0029] (2) 在碱性条件下，使 Ib 化合物与氯乙酸乙酯反应，生成以下式 Ic 化合物：

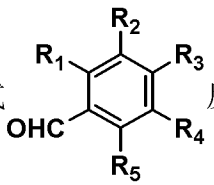
[0030] 

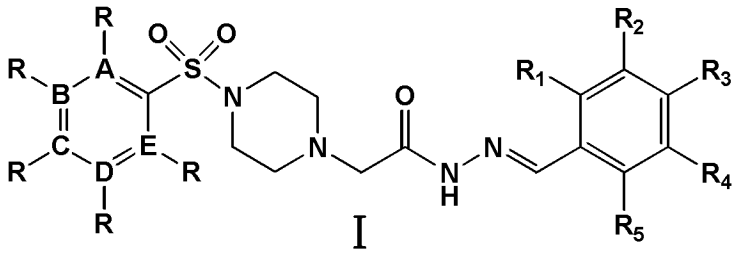
Ⅰc

[0031] (3) 在有机溶剂中，使水合肼与式 Ic 化合物反应，生成以下式 Id 化合物：

[0032] 

Ⅰd

[0033] (4) 在有机溶剂中，使式 Id 化合物与式  反应，生成以下式Ⅰ化合物：

[0034] 

Ⅰ，

[0035] (5) 使式Ⅰ化合物与酸反应，得到式Ⅰ化合物的相应盐，

[0036] 其中各符号如本发明第一方面任一项所述。

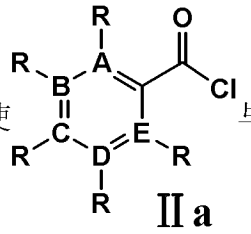
[0037] 根据本发明第二方面任一项所述的方法，其中所述步骤 (1) 是在溶剂中进行的，

所述的溶剂可以是有机溶剂，该有机溶剂包括，但不限于二氯甲烷、甲苯、苯、四氢呋喃、或其任意两种或两种以上的混合物。

[0038] 根据本发明第二方面任一项所述的方法，其中所述步骤 (1) 和 (2) 所用的碱包括，但不限于，三乙胺、碳酸钾。

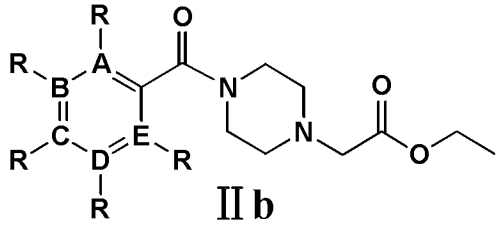
[0039] 根据本发明第二方面任一项所述的方法，其中所述步骤 (3) 和 (4) 是在溶剂中进行的，两个步骤所用的溶剂可以各自独立地是有机溶剂，该有机溶剂可以各个独立地包括但不限于甲醇、乙醇，优选的有机溶剂是乙醇。

[0040] 本发明第二方面提供制备本发明第一方面式 II 所述化合物及其药学可接受的盐的方法，其包括以下步骤：

[0041] (1) 碱性条件下，在有机溶剂中使  与 2-(哌嗪 -1- 基) 乙酸乙酯反应，生成以下式 IIb 化合物：

Ⅱa

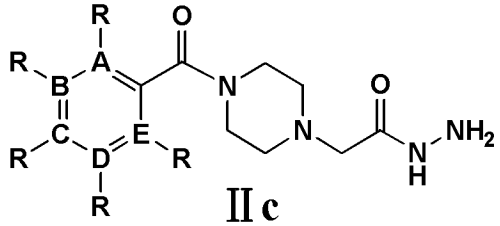
[0042]



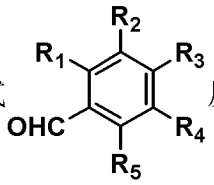
Ⅱb ;

[0043] (2) 在有机溶剂中，使水合肼与式 IIb 化合物反应，生成以下式 IIc 化合物：

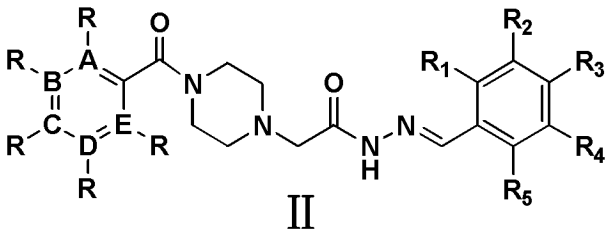
[0044]



Ⅱc

[0045] (3) 在有机溶剂中，使式 IIc 化合物与式  反应，生成以下式 II 化合物：

[0046]



Ⅱ ,

[0047] (4) 使式 II 化合物与酸反应，得到式 II 化合物的相应盐，

[0048] 其中各符号如本发明第一方面任一项所述。

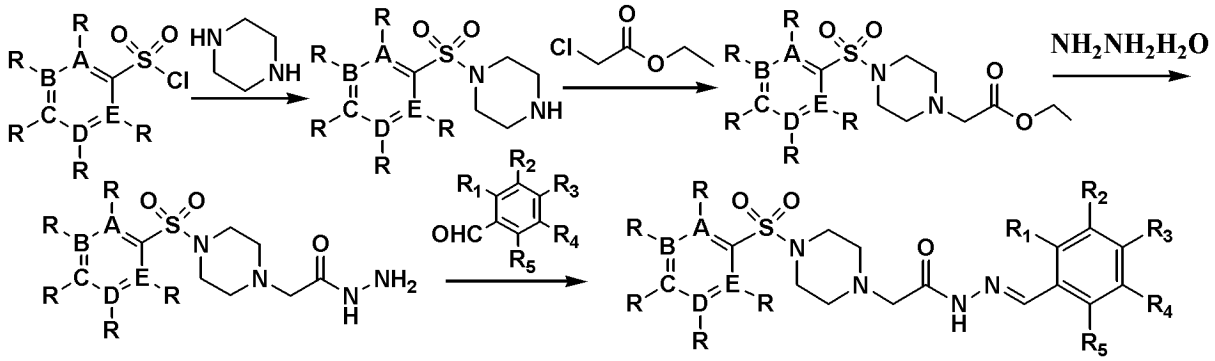
[0049] 根据本发明第二方面任一项所述的方法，其中所述步骤 (1) 是在溶剂中进行的，所述的溶剂可以是有机溶剂，该有机溶剂包括，但不限于二氯甲烷、甲苯、苯、四氢呋喃、或其任意两种或两种以上的混合物。

[0050] 根据本发明第二方面任一项所述的方法，其中所述步骤 (1) 所用的碱包括，但不限于，三乙胺、碳酸钾。

[0051] 根据本发明第二方面任一项所述的方法，其中所述步骤 (2) 和 (3) 是在溶剂中进行的，两个步骤所用的溶剂可以各自独立地是有机溶剂，该有机溶剂可以各个独立地包括但不限于甲醇、乙醇，优选的有机溶剂是乙醇。

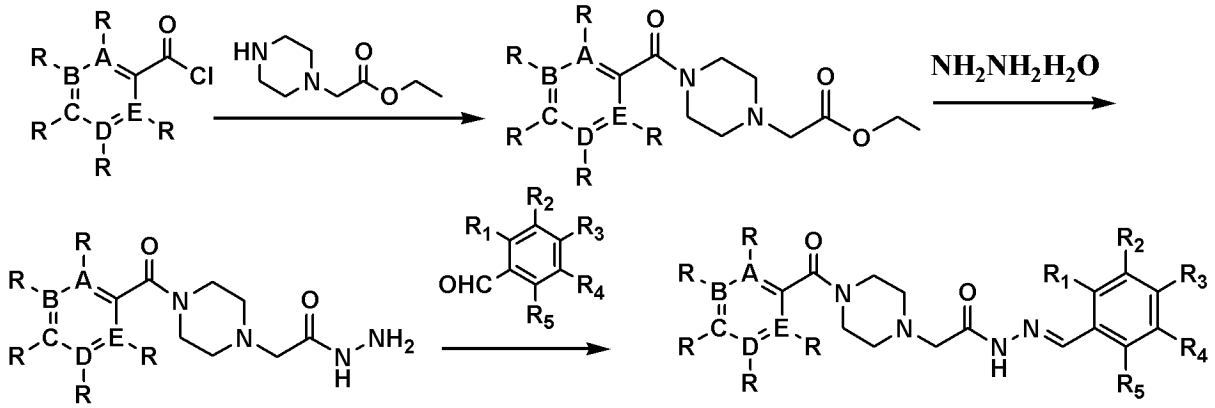
[0052] 本发明第二方面所述方法的一个实施方案中，所述式 I 化合物的合成路线如下：

[0053]



[0054] 本发明第二方面所述方法的一个实施方案中，所述式 II 化合物的合成路线如下：

[0055]



[0056] 根据本发明第二方面任一项所述的方法，其中所述的各原料或者中间体是市售可得的，或者本领域技术人员可根据已有知识合成获得。

[0057] 本发明第三方面提供本发明第一方面任一项所述化合物在制备用于治疗和 / 或预防肿瘤和 / 或癌症的药物中的用途。

[0058] 根据本发明的第三方面的用途，其中所述的肿瘤和 / 或癌症可以是医学上已知的任何肿瘤和 / 或癌症。优选地，所述的肿瘤和 / 或癌症包括但不限于：

[0059] 恶性肿瘤，包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌肝癌、肺癌（包括小细胞肺、非小细胞癌）、头和颈癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌（包括鳞状细胞癌）；

[0060] 淋巴系统的造血肿瘤，包括但不限于白血病、急性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、B- 细胞淋巴癌、T- 细胞淋巴癌、霍奇金淋巴癌、非 - 霍奇金淋巴癌、毛细胞淋巴癌、外套细胞淋巴瘤、骨髓瘤和 Brukett`s 氏淋巴癌；

[0061] 骨髓系统的造血肿瘤，包括但不限于急性和慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞性白血病；

[0062] 间质成因的肿瘤，包括但不限于纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

[0063] 中枢和周围神经系统的肿瘤，包括星形细胞瘤、成纤维神经瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；以及

[0064] 其他肿瘤，包括但不限于黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、外生性色紫颈瘤 (xenoderoma pigmentosum)、甲状腺滤囊癌和卡波氏肉瘤。

[0065] 本发明第四方面提供在有需要的受试者中治疗和 / 或预防肿瘤和 / 或癌症的方法，所述方法包括所述受试者施用治疗和 / 或预防有效量的本发明第一方面任一项所述化合物。

[0066] 根据本发明的第四方面的方法，其中所述的肿瘤和 / 或癌症可以是医学上已知的任何肿瘤和 / 或癌症。优选地，所述的肿瘤和 / 或癌症包括但不限于：

[0067] 恶性肿瘤，包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌肝癌、肺癌（包括小细胞肺、非小细胞癌）、头和颈癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌（包括鳞状细胞癌）；

[0068] 淋巴系统的造血肿瘤，包括但不限于白血病、急性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、B- 细胞淋巴癌、T- 细胞淋巴癌、霍奇金淋巴癌、非 - 霍奇金淋巴癌、毛细胞淋巴癌、外套细胞淋巴瘤、骨髓瘤和 Brukett`s 氏淋巴癌；

[0069] 骨髓系统的造血肿瘤，包括但不限于急性和慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞性白血病；

[0070] 间质成因的肿瘤，包括但不限于纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

[0071] 中枢和周围神经系统的肿瘤，包括星形细胞瘤、成纤维神经瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；以及

[0072] 其他肿瘤，包括但不限于黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、外生性色紫颈瘤 (xenoderoma pigmentosum)、甲状腺滤囊癌和卡波氏肉瘤。

[0073] 本发明第五方面提供一种药物组合物，其包括治疗和 / 或预防有效量的本发明第一方面任一项所述化合物以及任选的药学可接受的稀释剂、载体、赋形剂、辅料或媒介物。

[0074] 根据本发明的第五方面的药物组合物，其可用于治疗和 / 或预防肿瘤和 / 或癌症。根据本发明的第五方面的药物组合物，其中所述的肿瘤和 / 或癌症可以是医学上已知的任何肿瘤和 / 或癌症。优选地，所述的肿瘤和 / 或癌症包括但不限于：

[0075] 恶性肿瘤，包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌肝癌、肺癌（包括小细胞肺、非小细胞癌）、头和颈癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌（包括鳞状细胞癌）；

[0076] 淋巴系统的造血肿瘤，包括但不限于白血病、急性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、B- 细胞淋巴癌、T- 细胞淋巴癌、霍奇金淋巴癌、非 - 霍奇金淋巴癌、毛细胞淋巴癌、外套细胞淋巴瘤、骨髓瘤和 Brukett`s 氏淋巴癌；

[0077] 骨髓系统的造血肿瘤，包括但不限于急性和慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞性白血病；

[0078] 间质成因的肿瘤，包括但不限于纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

[0079] 中枢和周围神经系统的肿瘤，包括星形细胞瘤、成纤维神经瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；以及

[0080] 其他肿瘤，包括但不限于黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、外生性色紫颈瘤(xenoderoma pigmentosum)、甲状腺滤囊癌和卡波氏肉瘤。

[0081] 下面对本发明的各个方面和特点作进一步的描述。

[0082] 本发明所引述的所有文献，它们的全部内容通过引用并入本文，并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时，以本发明的表述为准。此外，本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义，即便如此，本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释，提及的术语和短语如有与公知含义不一致的，以本发明所表述的含义为准。

[0083] 本文所用的术语“烷基”是指包含指定数目碳原子的直链和支链的饱和烃基，通常例如是甲基、乙基，以及直链丙基、丁基、戊基、己基等。术语“烷基”也包括环烷基，即环状C3-C6烃基，如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。优选地，本文所用的术语“烷基”是指包括指定数目碳原子的直链和支链的链状烷基。当未指定数目时，指包含1-6个碳原子。

[0084] 本文所用的术语“烯基”是指包含指定数目碳原子的直链和支链的烯烃基，通常例如是乙烯基、烯丙基、丙烯基，以及直链和支链的包含一个或多个双键的并且双键位于任意可行位置的丁烯基、戊烯基、己烯基等。当未指定数目时，指包含1-6个碳原子。

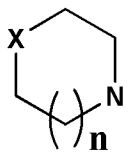
[0085] 本文所用的术语“烷氧基”单独或在组合中指烷基醚基团，其中术语“烷基”同上定义。合适的烷氧基基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0086] 本文所用的术语“烷胺基”是指包含有单取代烷基的胺基，其中术语“烷基”同上定义。通常例如甲胺基、乙胺基、异丙基胺基等。

[0087] 本文所用的术语“二烷胺基”是指包含有双取代烷基的胺基，其中术语“烷基”同上定义。通常例如二甲胺基、二乙胺基、二异丙基胺基等。

[0088] 本文所用的术语“杂环胺基”是指具有下式所示结构：

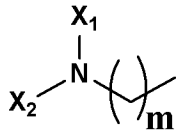
[0089]



[0090] 其中：X为C、O、NH或烷基取代N，n为0-3；通常例如哌啶-1-基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基、吗啡啉-1-基或其相应的烷基取代N化合物例如4-甲基哌嗪-1-基、4-甲基高哌嗪-1-基等。其中术语“烷基”同上定义。

[0091] 本文所用的术语“二烷胺基直链烷基”是指具有下式所示结构：

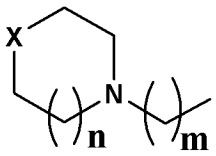
[0092]



[0093] 其中：X_1 和 X_2 为烷基，m 为 1-6；通常例如二甲胺基甲基、二乙胺基乙基等。其中术语“烷基”同上定义。

[0094] 本文所用的术语“杂环胺基直链烷基”是指具有下式所示结构：

[0095]



[0096] 其中：X 为 C、O、NH 或烷基取代 N，n 为 0-3，m 为 1-6；通常例如（哌啶 -1- 基）甲基、（哌嗪 -1- 基）甲基、（高哌嗪 -1- 基）乙基、（吗啡啉 -1- 基）乙基或其相应的烷基取代 N 化合物例如 (4- 甲基哌嗪 -1- 基）甲基、(4- 甲基高哌嗪 -1- 基）乙基等。其中术语“烷基”同上定义。

[0097] 本文所用的术语“卤素”在本文中定义为包括氟、氯、溴或碘，还可以包括它们的同位素。

[0098] 反应所用的各种原材料是本领域技术人员根据已有知识可以制备得到的，或者是可以通过文献公知的方法制得的，或者是可以通过商业购得的。以上反应方案中所用的中间体、原材料、试剂、反应条件等均可以根据本领域技术人员已有知识可以作适当改变的。或者，本领域技术人员也可以根据本发明的教导制备本发明方法未能涵盖的其它式 I 和式 II 化合物。

[0099] 本发明式 I 和式 II 化合物可以立体异构体形式存在。本发明包括所有可能的立体异构体，即顺或反单一立体异构体、或二者任何所需比例的混合物。本发明考虑了所有这种异构体（例如对映异构体和非对映异构体）的纯化形式和混合形式，包括外消旋混合物。烯醇形式也包括在本发明范围内。

[0100] 本发明式 I 和式 II 化合物既可以其本身也可以其药学可接受的盐或溶剂合物的形式使用。式 I 和式 II 化合物的药学可接受的盐包括与药学上可接受的无机酸或有机酸、或者无机碱或者有机碱形成的常规盐。合适的酸加成盐的例子包括与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、高氯酸、富马酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、甲酸、乳酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、扑酸、丙二酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、萘 -2- 磺酸、苯磺酸、羟基萘甲酸、氢碘酸、苹果酸、鞣酸等形成的盐。药用盐包括其无机或有机酸盐，其中包括但不限于：氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、丁酸盐、草酸盐、三甲基乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、苦味酸盐、天冬氨酸盐、葡糖酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐、丙酮酸盐、乙醇酸盐、三氟乙酸盐、对氨基水杨酸盐、双羟萘酸盐、丙酮酸盐、乙醇酸盐、三氟乙酸盐、对氨基水杨酸盐、扑酸盐和抗坏血酸盐等。合适的碱加成盐的例子包括与钠、锂、钾、镁、铝、钙、锌、N，N`- 二苄基乙二胺、氯代普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N- 甲基葡糖胺和普鲁卡因等形成的盐。本文中涉及到本发明化合物时，包括式 I 和式 II 化合物及其药学可接受的盐或溶剂合物。本发明化合物游离碱形式与它们各自的盐形式在某些物理性质（如在极性溶剂中的溶解度）上稍有不同，但对于本发明目的，各酸式盐与它们

各自游离碱形式相当。参见例如 S.M.Berge,et al.,“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.,66 :1-19(1977),其通过引用并入本文。

[0101] 本文所用的术语“组合物”意指包括包含指定量的各指定成分的产品,以及直接或间接从指定量的各指定成分的组合产生的任何产品,本领域技术人员根据该解释可类似明了“药物组合物”所具有的含义,并且在某些情况下“组合物”与“药物组合物”可以互换使用。依据给药方式的不同,本发明组合物中可以含有重量比 0.1%,或更合适的重量比 10-60%的活性组分。但组分中包含单位剂量时,每个单位最好包含 1-500 毫克活性成分。

[0102] 本发明的化合物可以以衍生自无机酸或有机酸的药学可接受的盐的形式使用。词语“药学可接受的盐”指在可靠的医学判断范围内,适合用于与人类和低等动物的组织接触而不出现过度的毒性、刺激、过敏反应等,且与合理的效果 / 风险比相称的盐。药学可接受的盐是本领域公知的。例如,S.M.Berge,et al.,“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.,66 :1-19(1977),其中对药学可接受的盐进行了详细描述。所述盐可通过本发明化合物的游离碱官能度与合适的有机酸反应,在本发明化合物的最终分离和纯化过程中,原位制备或者单独制备。代表性的酸加成盐包括但不限于乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐 (异硫代硫酸盐,isothionate)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2- 萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。同样,碱性含氮基团可用以下物质季铵化 ;低级烷基卤化物如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物 ;硫酸二烷基酯如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯 ;长链卤化物如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物 ;芳基烷基卤化物如苄基溴和苯乙基溴及其他。因此得到可溶于或分散于水或油的产品。可用来形成药学可接受的酸加成盐的酸实例包括无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及有机酸如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。

[0103] 碱加成盐可通过使本发明化合物的含羧酸部分与合适的碱反应,在本发明化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,所述的碱例如药学可接受的金属阳离子的氢氧化物,碳酸盐和碳酸氢盐,或者氨或有机伯胺、仲胺或叔胺。

[0104] 药学可接受的盐包括但不限于基于碱金属或碱土金属的阳离子如锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等,以及无毒的季胺和胺阳离子,包括铵、四甲基铵、四乙基铵、甲基铵、二甲基铵、三甲基铵、三乙基铵、二乙基铵和乙基铵等。可用于形成碱加成盐的其他代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等。

[0105] 本发明式 I 和式 II 化合物或其药学可接受的盐还可以形成溶剂合物,例如水合物、醇合物等。上述化合物还可以是前药或可在体内代谢变化后释放出所述活性成分的形式。选择和制备适当的前衍生物是本领域技术人员公知技术。一般来说,对于本发明的目的,与药学可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂合物形式与非溶剂合物形式相当。

[0106] 供局部给予本发明化合物的剂量形式包括散剂、喷雾剂、软膏剂和吸入剂。在无菌条件下将活性化合物与药学可接受的载体和任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用制剂、眼膏剂、散剂和溶液剂也被考虑在本发明范围内。

[0107] 当用于上述治疗或其他治疗时，治疗有效量的一种本发明化合物可以以纯形式应用，或者以药学可接受的盐、酯或前药形式（在存在这些形式的情况下）应用。或者，所述化合物可以以含有该目的化合物与一种或多种药学可接受的赋形剂的药物组合物给药。词语“治疗有效量”的本发明化合物指以适用于任何医学治疗的合理效果 / 风险比治疗障碍的足够量的化合物。但应认识到，本发明化合物和组合物的总日用量须由主诊医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者，具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定，所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄率；治疗持续时间；与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物；及医疗领域公知的类似因素。例如，本领域的做法是，化合物的剂量从低于为得到所需治疗效果而要求的水平开始，逐渐增加剂量，直到所需的效果。一般说来，本发明化合物用于哺乳动物特别是人的剂量可以介于 0.0001 ～ 1000mg/kg 体重 / 天，例如介于 0.001 ～ 100mg/kg 体重 / 天，例如介于 0.01 ～ 100mg/kg 体重 / 天，例如介于 0.01 ～ 10mg/kg 体重 / 天。

[0108] 发明人发现，本发明提供的新颖的式 I 和式 II 化合物具有有效的抗肿瘤和 / 或抗癌活性。在此基础上，本发明提供了一种在有需要的受试者中治疗和 / 或预防肿瘤和 / 或癌症的方法，所述方法包括给所述受试者中治疗和 / 或预防肿瘤和 / 或癌症的方法，所述方法包括给所述受试者施用治疗有效量的本发明第一方面任一项所述的 I 和式 II 化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物、立体异构体或前体药物。术语“受试者是指患有或将会罹患或可能罹患本发明所述肿瘤和 / 或癌症的动物，优选例如脊椎动物，更优选例如哺乳动物，再更优选特别是例如人。术语“治疗有效量”是一种剂量，其施用于该受试者后可产生期望的生理应答，特别是产生针对本发明所述肿瘤和 / 或癌症有关的生理应答。

[0109] 本发明还提供包含任选地与一种或多种无毒药学可接受的稀释剂、载体、赋形剂、辅料或媒介物配制在一起的本发明化合物的药物组合物。所述药物组合物可特别专门配制成以固体或液体形式供口服给药、供胃肠外注射或供直肠给药。

[0110] 本发明的药物组合物可通过口服、直肠、胃肠外、池内、阴道内、腹膜内、局部（如通过散剂、软膏剂或滴剂）、口颊给予人类和其他哺乳动物，或者作为口腔喷雾剂或鼻腔喷雾剂给予。本文所用术语“胃肠外”指包括静脉内、肌肉内、腹膜内、胸骨内、皮下和关节内注射和输液的给药方式。

[0111] 在另一个方面，本发明提供包括本发明成分和生理可耐受稀释剂的药物组合物。在发明包括一种或多种上述化合物，其与一种或多种无毒生理可耐受或可接受的稀释剂、载体、辅料或媒介物（本文将它们统称为稀释剂）一起配制成组合物，以供胃肠外注射、鼻内传递、以固体或液体形式口服给药、直肠或局部给药等等。

[0112] 适合于胃肠外注射的组合物可包括生理上可接受的无菌含水或非水溶液剂、分散剂、混悬剂或乳剂，及供重构成无菌可注射溶液剂或分散剂的无菌散剂。合适的含水或非水载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、甘油等）、植物油（如橄榄油）、可注射有机酯如油酸乙酯及它们的合适混合物。

[0113] 这些组合物也可含有辅料，如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。通过各种抗细菌剂和抗真菌剂，如尼泊金酯类、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸等，可确定防止微生物的作用。还

包括等渗剂，例如糖类、氯化钠等。通过使用能延迟吸收的物质，例如单硬脂酸铝和明胶，可达到可注射药物形式的延长吸收。

[0114] 混悬剂中除活性化合物外还可含有悬浮剂，例如乙氧基化异十八醇、聚氧乙烯山梨醇和聚氧乙烯失水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄著胶或者这些物质的混合物等。

[0115] 在一些情况下，为延长药物的作用时间，期望减慢皮下或肌肉注射药物的吸收。这可通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬剂来实现。这样，药物的吸收速度取决于其溶解速度，而溶解速度又可取决于晶体大小和晶型。或者，胃肠外给药的药物形式的延迟吸收通过将该药物溶解于或悬浮于油媒介物中来实现。

[0116] 可注射贮库制剂可通过在生物可降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯(polylatide-polyglycolide)中形成药物的微胶囊基质来制备。可根据药物与聚合物之比和所采用的具体聚合物的性质，对药物释放速度加以控制。其他生物可降解聚合物的实例也包括聚原酸酯类(poly(orthoesters))和聚酐类(poly(anhydrides))。可注射贮库制剂也可通过将药物包埋于能与身体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0117] 可注射剂可例如通过用滤菌滤菌器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌，所述固体组合物可在临用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质。

[0118] 供可服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在此类固体剂型中，活性化合物可与至少一种惰性的药学可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质混合：a) 填充剂或增量剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅胶；b) 粘合剂如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶；c) 保温剂如甘油；d) 崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；e) 溶液阻滞剂如石蜡；f) 吸收加速剂如季胺化合物；g) 湿润剂如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯；h) 吸附剂如高岭土和膨润土以及 i) 润滑剂如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠和它们的混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下，所述剂型也可包含缓冲剂。

[0119] 相似类型的固体组合物使用赋形剂例如乳糖及高分子量聚乙二醇等，也可用作软胶囊和硬胶囊中的填充物。

[0120] 片剂、糖衣丸剂(dragees)、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可与包及和壳料如肠溶衣材和医药制剂公知的其他衣材一起制备。这些固体剂型可任选含有遮光剂，且其组成可使其只是或优先地在肠道的某个部位任选以延迟方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括高分子物质和蜡类。如果适合，活性化合物也可与一种或多种上述赋形剂配成微囊形式。

[0121] 供口服给药的液体剂型包括药学可接受的乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。液体剂型除含有活性化合物外还可含有本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶液，增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酯乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇(tetrahydrofurfuryl alcochol)、聚乙二醇和胶水山梨醇的脂及酸酯及它们的混合物。口服组合物除包括惰性稀释剂外还可包含辅料，例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香味剂。

[0122] 供直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂。栓剂可通过将本发明化合物与合适的非

刺激性赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备，它们在室温下为固体，但在体温下则为液体，因此可直肠腔或阴道内熔化而释放出活性化合物。

[0123] 本发明化合物也可以脂质体形式给药。本领域所公知，脂质体通常用磷脂或其他脂类物质制得。脂质体由分散于含水介质中的单层或多层水液晶所形成。任何能够形成脂质体的无毒、生理上可接受和可代谢的脂质均可使用。脂质体形式的本发明组合物除含有本发明化合物外，还可含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂类是天然和合成的磷脂和磷脂酰胆碱（卵磷脂），它们可单独或者一起使用。形成脂质体的方法是本领域公知的。参见例如Prescott,Ed.,Methods in Cell Biology,Volume XIV,Academic Press,New York,N.Y.(1976),p.33。

[0124] 本文所用的术语“药学可接受的前盐”代表本发明化合物的前药，其在可靠的医学判断范围内适合用于人类和低等动物的组织接触而不出现过度的毒性、刺激、过敏反应等，与合理的效果／风险比相称且对其预定用途有效，在可能的情况下还代表本发明化合物的两性离子形式。本发明的前药可例如通过在血液中水解而在体内快速转化成上述的母体化合物。充分讨论提供于T.Higuchi and V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,V.14of the A.C.S.Symposium Series以及Edward B.Roche,ed.,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press(1987),其通过引用并入本文。

[0125] 本发明I和式II化合物，当然还包括由它们形成的药物组合物，在抗肿瘤和／或癌症方面是有用的。

[0126] 本发明人对本发明提供的式I和式II化合物进行了抗肿瘤／抗癌活性试验的研究，结果表明，本发明的式I和式II化合物能够选择性地杀死癌细胞，具有很强的抗癌活性，并且能够抑制肿瘤的生长，同时具有神经毒性低的特点。与其它的抗癌药物相比，显示出同时具有高效和低毒性等优点。

附图说明

[0127] 图1是本发明实施例1化合物对NCI-H460细胞存活率的影响。图中横坐标为处理时间，分别是24h、48h、72h三个时间点，每个时间点有十个柱形，从左到右分别表示：空白对照、DMSO对照、60μM、40μM、20μM的顺铂为阳性对照、实施例1(80μM)、实施例1(60μM)、实施例1(40μM)、实施例1(20μM)、实施例1(10μM)。竖坐标为细胞成活率(％)。实验结果表明，实施例1化合物对NCI-H460细胞生长有明显抑制作用。

[0128] 图2是本发明实施例2化合物对NCI-H460细胞存活率的影响。图中横坐标为处理时间，分别是24h、48h、72h三个时间点，每个时间点有十个柱形，从左到右分别表示：空白对照、DMSO对照、60μM、40μM、20μM的顺铂为阳性对照、实施例2(80μM)、实施例2(60μM)、实施例2(40μM)、实施例2(20μM)、实施例2(10μM)。竖坐标为细胞成活率(％)。实验结果表明，实施例2化合物对NCI-H460细胞生长有明显抑制作用。

[0129] 图3是本发明实施例3化合物对NCI-H460细胞存活率的影响。图中横坐标为处理时间，分别是24h、48h、72h三个时间点，每个时间点有十个柱形，从左到右分别表示：空白对照、DMSO对照、60μM、40μM、20μM的顺铂为阳性对照、实施例3(80μM)、实施例3(60μM)、实施例3(40μM)、实施例3(20μM)、实施例3(10μM)。竖坐标为细胞成活率

(%)。实验结果表明,实施例 3 化合物对 NCI-H460 细胞生长有明显抑制作用。

[0130] 图 4 是本发明实施例 4 化合物对 NCI-H460 细胞存活率的影响。图中横坐标为处理时间,分别是 24h、48h、72h 三个时间点,每个时间点有十个柱形,从左到右分别表示:空白对照、DMSO 对照、60μM、40μM、20μM 的顺铂为阳性对照、实施例 4(80μM)、实施例 4(60μM)、实施例 4(40μM)、实施例 4(20μM)、实施例 4(10μM)。竖坐标为细胞成活率(%)。实验结果表明,实施例 4 化合物对 NCI-H460 细胞生长有明显抑制作用。

[0131] 图 5 是本发明实施例 5 化合物对 NCI-H460 细胞存活率的影响。图中横坐标为处理时间,分别是 24h、48h、72h 三个时间点,每个时间点有十个柱形,从左到右分别表示:空白对照、DMSO 对照、60μM、40μM、20μM 的顺铂为阳性对照、实施例 5(80μM)、实施例 5(60μM)、实施例 5(40μM)、实施例 5(20μM)、实施例 5(10μM)。竖坐标为细胞成活率(%)。实验结果表明,实施例 5 化合物对 NCI-H460 细胞生长有明显抑制作用。

[0132] 图 6 是 PAC-1(按照专利 WO2008134474A2 方法制备)对 NCI-H460 细胞存活率的影响。图中横坐标为处理时间,分别是 24h、48h、72h 三个时间点,每个时间点有十个柱形,从左到右分别表示:空白对照、DMSO 对照、60μM、40μM、20μM 的顺铂为阳性对照、PAC-1(80μM)、PAC-1(60μM)、PAC-1(40μM)、PAC-1(20μM)、PAC-1(10μM)。竖坐标为细胞成活率(%)。

[0133] 实验结果表明,PAC-1 对 NCI-H460 细胞生长有明显抑制作用。

[0134] 图 7 是本发明实施例 1 化合物对 HCT-116 细胞存活率的影响。图中横坐标为处理时间,分别是 24h、48h、72h 三个时间点,每个时间点有十个柱形,从左到右分别表示:空白对照、DMSO 对照、30μM、20μM、10μM 的顺铂为阳性对照、实施例 1(80μM)、实施例 1(60μM)、实施例 1(40μM)、实施例 1(20μM)、实施例 1(10μM)。竖坐标为细胞成活率(%)。实验结果表明,实施例 1 化合物对 HCT-116 细胞生长有明显抑制作用。

[0135] 图 8 是本发明实施例 6 化合物对 HCT-116 细胞存活率的影响。图中横坐标为处理时间,分别是 24h、48h、72h 三个时间点,每个时间点有十个柱形,从左到右分别表示:空白对照、DMSO 对照、30μM、20μM、10μM 的顺铂为阳性对照、实施例 6(80μM)、实施例 6(60μM)、实施例 6(40μM)、实施例 6(20μM)、实施例 6(10μM)。竖坐标为细胞成活率(%)。实验结果表明,实施例 6 化合物对 HCT-116 细胞生长有明显抑制作用。

[0136] 图 9 是 PAC-1(按照专利 WO2008134474A2 方法制备)对 HCT-116 细胞存活率的影响。图中横坐标为处理时间,分别是 24h、48h、72h 三个时间点,每个时间点有十个柱形,从左到右分别表示:空白对照、DMSO 对照、30μM、20μM、10μM 的顺铂为阳性对照、PAC-1(80μM)、PAC-1(60μM)、PAC-1(40μM)、PAC-1(20μM)、PAC-1(10μM)。竖坐标为细胞成活率(%)。实验结果表明,PAC-1 对 HCT-116 细胞生长有明显抑制作用。

具体实施方式

[0137] 下面通过具体的实施例和/或试验例进一步说明本发明,但是,应当理解为,这些实施例和/或试验例仅仅是用于更详细具体地说明之用,而不应理解为以任何形式限制本发明。

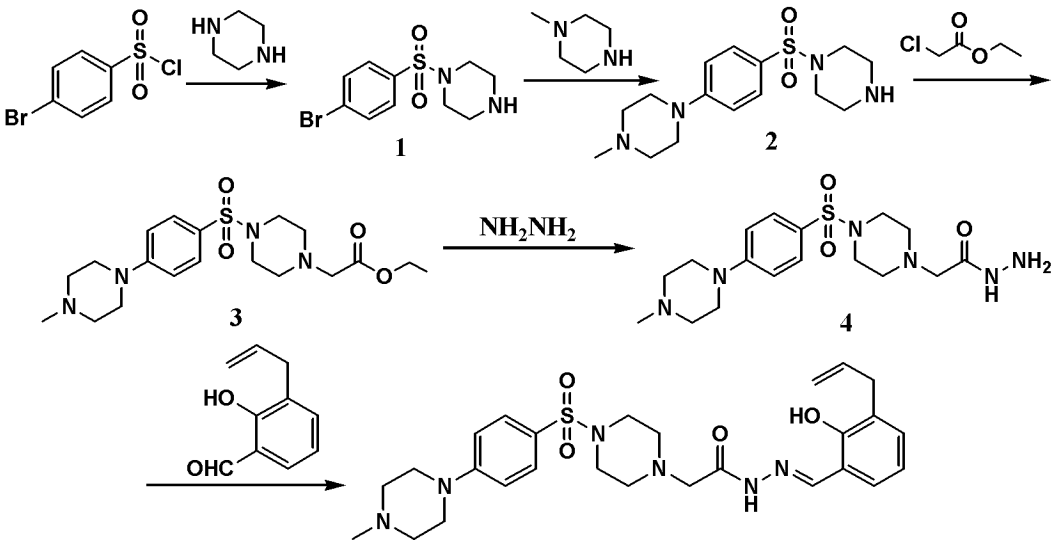
[0138] 本发明对试验中使用到的材料及试验方法进行一般性和/或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽

可能详细描述。本领域技术人员清楚，在下文中，如果未特别说明，本发明所用材料和操作方法是本领域公知的。

[0139] 实施例 1、2-(4-(4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼的制备

[0140] 反应流程如下：

[0141]



[0142] 步骤 1. 室温水浴下，向反应瓶中加入哌嗪 (25.8g，0.3mol) 和 DCM(50ml)，搅拌使固体逐渐溶解，形成悬浮液。然后缓慢滴加对溴苯磺酰氯 (25.5g，0.1mol) 的 DCM(50ml)，滴加完毕以后再搅拌 30min，TLC 监测反应结束，然后加入自来水 (50ml) 洗涤一次，分出 DCM 层，水层用 DCM(50ml) 萃取，分出，合并 DCM 层，旋蒸去除 DCM，析出固体，固体用甲醇 (30ml) 基本溶清，之后缓慢滴加自来水 (100ml)，有大量固体析出，过滤，滤饼用水冲洗。红外烘干，得到白色固体物 24g ；产率 ：80％。质谱 ：306(M+1)。

[0143] 步骤 2. 向反应瓶中加入化合物 1(22.5g，73.7mmol)、N- 甲基吡咯烷酮 (110ml) 和 N- 甲基哌嗪 (22.5g，225mol)，室温搅拌使固体全部溶解，然后将反应瓶放入油浴中，气球密封，升温到 170℃恒温反应直到原料消失。反应 15 小时以后反应结束，冷却至室温，然后倒入 1L 的烧杯中，加入 DCM(100ml)，搅拌均匀，然后再加入自来水 (500ml)，萃取，分出 DCM 层，水层用 DCM(2 * 100ml) 萃取二次，分出 DCM 层，合并，用自来水 (4 * 500ml) 洗涤四次，分出 DCM 层，无水硫酸镁干燥 (5g)，过滤，滤饼少量 DCM 洗涤，合并 DCM，旋蒸浓缩得到淡黄色固体 17g，产率 ：71.2％。质谱 ：325(M+1)。

[0144] 步骤 3. 向反应瓶中加入化合物 2(17.6g，54mmol，)、DCM(50ml)、三乙胺 (6.54g，64.8mmol) 和氯乙酸乙酯 (7.27g，59.4mmol)。搅拌均匀，然后升温到 40℃回流反应 8 小时，TLC 监测反应完全，反应结束以后，反应液中出现少量絮状物，硅藻土过滤，滤饼 DCM 洗涤，合并 DCM，水洗三次，然后分出 DCM，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液浓缩，得到淡棕色油状物 19g ；产率 ：85.5％。质谱 ：411(M+1)。

[0145] 步骤 4. 向反应瓶中加入化合物 3(19g，46mmol)、甲醇 (20mmol) 和 80％水合肼 (8.63g，138mmol)。搅拌均匀，然后升温到 60℃回流反应 8 小时，TLC 监测反应完全，反应结束以后，浓缩去除甲醇，残液中加入 DCM(50ml)，自来水 (80ml) 洗涤一次，分出 DCM 层，水层再用 DCM(2 * 50ml) 洗涤二次，分出 DCM 层，合并，无水 MgSO4 干燥，过滤，滤饼少量

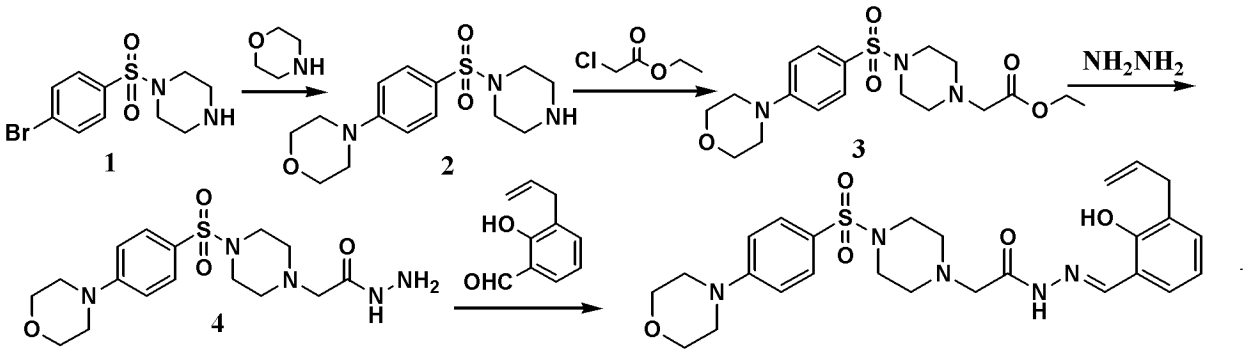
DCM 洗涤，浓缩得到白色固体棕色油状物并存的残液 15g，油状物用硅胶柱纯化（洗脱剂 DCM ： MeOH ＝ 10 ： 1 至 DCM ： MeOH ＝ 5 ： 1）得到白色固体 6.8g ；收率 ：37％。质谱 ：397(M+1)。

[0146] 步骤 5. 向反应瓶中加入化合物 4(6.8g，17.1mmol)、乙酸乙酯 (15ml) 和 2- 羟基 -3- 烯丙基苯甲醛 (2.78g，17.1mmol)，加热升温到 70℃，恒温反应。TLC 检测反应完全，反应结束以后，滴加正己烷直至混浊，冷却析晶。过滤，抽干，滤饼再用 EtOH/n-Hexane 重结晶。得到白色固体 2-(4-(4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼 6g，收率 ：65％。氢谱 (400MHz，DMSO) ：11.92(s，1H) ；11.45(s，1H) ；8.46(s，1H) ；7.51(m，2H) ；7.0-7.25(m，6H) ；6.86(m，1H) ；5.99(m，1H) ；5.02(m，2H) ；3.33(m，8H) ；3.15(s，2H) ；2.91(s，4H) ；2.1-2.4(m，7H)。质谱 ：541(M+1)，563(M+23)。

[0147] 实施例 2、2-(4-(4- 吗啡啉基苯磺酰基）哌嗪 -1- 基）- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼的制备

[0148] 反应流程如下 ：

[0149]



[0150] 步骤 1. 向反应瓶中加入 (3.05g，10mmol) 化合物 1（制备方法见实施例 1）、N- 甲基吡咯烷酮 (10ml) 和吗啡啉 (2.61g，30mol)，室温搅拌使固体全部溶解，然后将反应瓶放入油浴中，气球密封，升温到 170℃恒温反应直到原料消失。反应 15 小时以后反应结束，冷却至室温，然后倒入 50ml 的烧杯中，加入 DCM(10ml)，搅拌均匀，然后再加入自来水 (100ml)，萃取，分出 DCM 层，用自来水 (4 * 20ml) 洗涤四次，分出 DCM 层，无水硫酸镁干燥 (2g)，过滤，滤饼少量 DCM 洗涤，合并 DCM，旋蒸浓缩得到淡黄色固体 2.32g，产率 ：74.3％。质谱 ：312(M+1)。

[0151] 步骤 2. 向反应瓶中加入化合物 2(2.18g，7mmol，)、DCM(10ml)、三乙胺 (0.85g，8.4mmol) 和氯乙酸乙酯 (0.857g，7mmol)。搅拌均匀，然后升温到 40℃回流反应 8 小时，TLC 监测反应完全，反应结束以后，硅澡土过滤，滤饼 DCM 洗涤，合并 DCM，水洗三次，然后分出 DCM，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液浓缩，得到淡棕色油状物 2.23g ；产率 ：80％。质谱 ：398(M+1)。

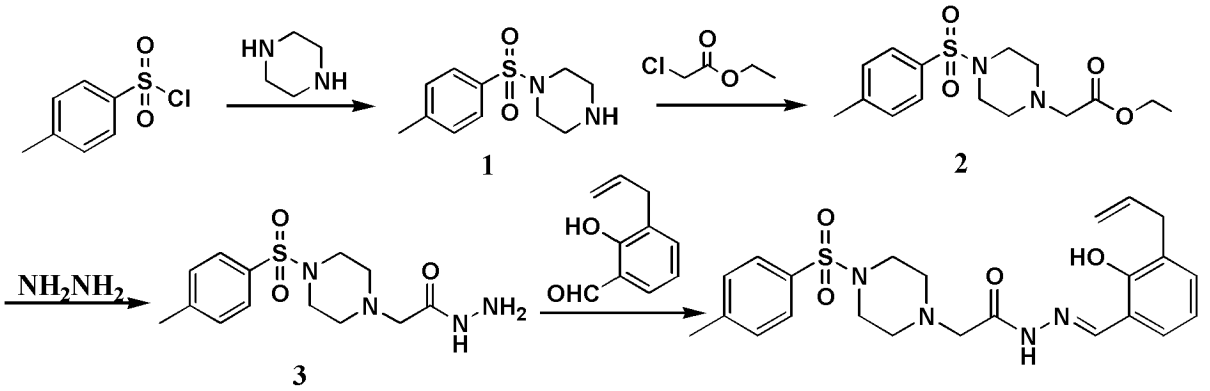
[0152] 步骤 3. 向反应瓶中加入化合物 3(1.985g，5mmol)、甲醇 (10mmol) 和 80％水合肼 (0.937g，15mmol)。搅拌均匀，然后升温到 60℃回流反应 8 小时，TLC 监测反应完全，反应结束以后，浓缩去除甲醇，残液中加入 DCM(50ml)，自来水 (80ml) 洗涤一次，分出 DCM 层，水层再用 DCM(2 * 50ml) 洗涤二次，分出 DCM 层，合并，无水 MgSO4 干燥，过滤，滤饼少量 DCM 洗涤，浓缩得到棕色油状物，油状物用硅胶柱纯化（洗脱剂 DCM ： MeOH ＝ 10 ： 1 至 DCM ： MeOH ＝ 5 ： 1）得到白色固体 0.672g ；收率 ：35％。质谱 ：384(M+1)。

[0153] 步骤 4. 向反应瓶中加入化合物 4(0.574g,1.5mmol)、无水乙醇 (3ml) 和 2- 羟基 -3- 烯丙基苯甲醛 (0.243g,1.5mmol),加热升温到 70℃,恒温反应。TLC 检测反应完全,反应结束以后,滴加正己烷直至混浊,冷却析晶。过滤,抽干,滤饼再用 EtOH/n-Hexane 重结晶。得到白色固体 2-(4-(4- 吗啡啉基苯磺酰基) 哌嗪 -1- 基)- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯) 肼 6g,收率 :60%。质谱 :528(M+1)。

[0154] 实施例 3、2-(4-(对甲苯磺酰基) 哌嗪 -1- 基)- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯) 肼的制备

[0155] 反应流程如下 :

[0156]



[0157] 步骤 1. 室温水浴下,向反应瓶中加入哌嗪 (25.8g,0.3mol) 和 DCM(50ml),搅拌使固体逐渐溶解,形成悬浮液。然后缓慢滴加对甲苯磺酰氯 (25.5g,0.1mol) 的 DCM(50ml),滴加完毕以后再搅拌 30min,TLC 监测反应结束,然后加入自来水 (50ml) 洗涤一次,分出 DCM 层,水层用 DCM(50ml) 萃取,分出,合并 DCM 层,旋蒸去除 DCM,析出固体,固体用甲醇 (30ml) 基本溶清,之后缓慢滴加自来水 (100ml),有大量固体析出,过滤,滤饼用水冲洗。红外烘干,得到白色固体物 24g ;产率 :80%。质谱 :241(M+1)。

[0158] 步骤 2. 向反应瓶中加入化合物 1(7.2g,30mmol,)、DCM(30ml)、三乙胺 (3.64g,36mmol) 和氯乙酸乙酯 (3.67g,30mmol)。搅拌均匀,然后升温到 40℃回流反应 8 小时,TLC 监测反应完全,反应结束以后,硅澡土过滤,滤饼 DCM 洗涤,合并 DCM,水洗三次,然后分出 DCM,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液浓缩,得到淡棕色油状物 8.8g ;产率 :90%。质谱 :327(M+1)。

[0159] 步骤 3. 向反应瓶中加入化合物 2(6.52g,20mmol)、甲醇 (20mmol) 和 80% 水合肼 (3.75g,60mmol)。搅拌均匀,然后升温到 60℃回流反应 8 小时,TLC 监测反应完全,反应结束以后,浓缩去除甲醇,残液中加入 DCM(20ml),自来水 (30ml) 洗涤一次,分出 DCM 层,水层再用 DCM(2 * 10ml) 洗涤二次,分出 DCM 层,合并,无水 MgSO4 干燥,过滤,滤饼少量 DCM 洗涤,浓缩得到棕色油状物 5g ;收率 :80%。质谱 :313(M+1)。

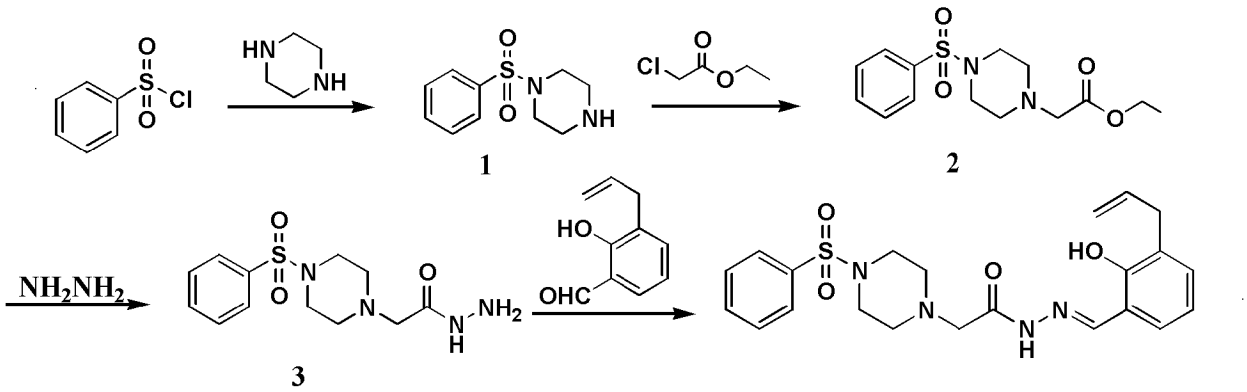
[0160] 步骤 4. 向反应瓶中加入化合物 3(5g,16mmol)、无水乙醇 (15ml) 和 2- 羟基 -3- 烯丙基苯甲醛 (2.6g,16mmol),加热升温到 70℃,恒温反应。TLC 检测反应完全,反应结束以后,滴加正己烷直至混浊,冷却析晶。过滤,抽干,滤饼再用 EtOH/n-Hexane 重结晶。得到白色固体 2-(4-(对甲苯磺酰基) 哌嗪 -1- 基)- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯) 肼 6.2g,收率 :85%。

[0161] 质谱 :457(M+1)。

[0162] 实施例 4、2-(4-(苯磺酰基)哌嗪 -1- 基)- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯)肼的制备

[0163] 反应流程如下：

[0164]



[0165] 步骤 1. 室温水浴下，向反应瓶中加入哌嗪 (25.8g，0.3mol) 和 DCM(50ml)，搅拌使固体逐渐溶解，形成悬浮液。然后缓慢滴加苯磺酰氯 (17.6g，0.1mol) 的 DCM(50ml)，滴加完毕以后再搅拌 30min，TLC 监测反应结束，然后加入自来水 (50ml) 洗涤一次，分出 DCM 层，水层用 DCM(50ml) 萃取，分出，合并 DCM 层，旋蒸去除 DCM，析出固体，固体用甲醇 (30ml) 基本溶清，之后缓慢滴加自来水 (100ml)，有大量固体析出，过滤，滤饼用水冲洗。红外烘干，得到白色固体物 20g ；产率 ：88％。质谱 ：227(M+1)。

[0166] 步骤 2. 向反应瓶中加入化合物 1(11.3g，50mmol，)、DCM(50ml)、三乙胺 (6.06g，60mmol) 和氯乙酸乙酯 (6.13g，50mmol)。搅拌均匀，然后升温到 40℃回流反应 8 小时，TLC 监测反应完全，反应结束以后，硅澡土过滤，滤饼 DCM 洗涤，合并 DCM，水洗三次，然后分出 DCM，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液浓缩，得到淡棕色油状物 12g ；产率 ：76.9％。质谱 ：313(M+1)。

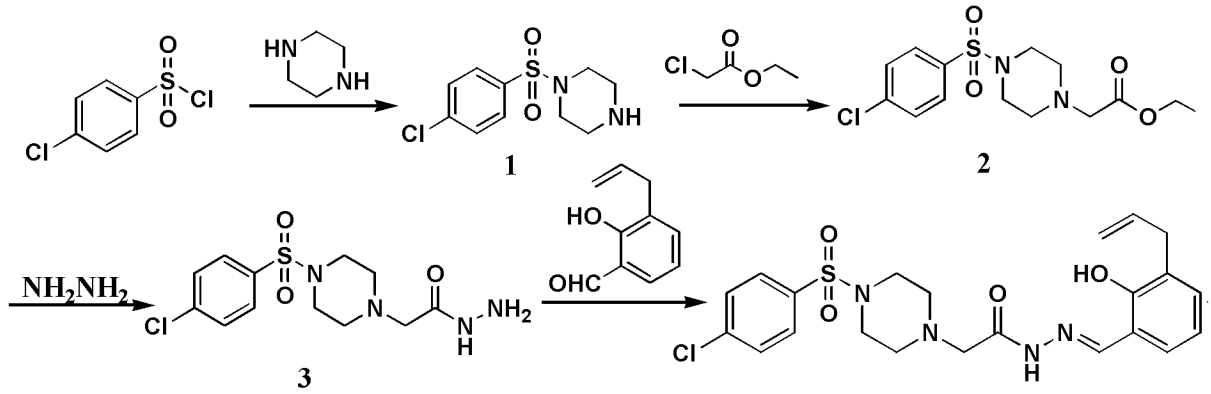
[0167] 步骤 3. 向反应瓶中加入化合物 2(9.39g，30mmol)、甲醇 (30mmol) 和 80％水合肼 (5.63g，90mmoD。搅拌均匀，然后升温到 60℃回流反应 8 小时，TLC 监测反应完全，反应结束以后，浓缩去除甲醇，残液中加入 DCM(20ml)，自来水 (30ml) 洗涤一次，分出 DCM 层，水层再用 DCM(2 * 10ml) 洗涤二次，分出 DCM 层，合并，无水 MgSO4 干燥，过滤，滤饼少量 DCM 洗涤，浓缩得到棕色油状物 7.6g ；收率 ：85％。质谱 ：299(M+1)。

[0168] 步骤 4. 向反应瓶中加入化合物 3(5.96g，20mmol)、无水乙醇 (20ml) 和 2- 羟基 -3- 烯丙基苯甲醛 (3.24g，20mmol)，加热升温到 70℃，恒温反应。TLC 检测反应完全，反应结束以后，滴加正己烷直至混浊，冷却析晶。过滤，抽干，滤饼再用 EtOH/n-Hexane 重结晶。得到白色固体 2-(4-(苯磺酰基)哌嗪 -1- 基)- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯)肼 7.51g，收率 ：85％。氢谱 (400MHz，DMSO) ：11.90(s，1H) ；11.45(s，1H) ；8.44(s，1H) ；7.6-7.8(m，5H) ；7.1-7.3(m，2H) ；6.84(m，1H) ；5.95(m，1H) ；5.02(m，2H) ；3.34(d，2H) ；3.10(s，2H) ；2.91(s，4H) ；2.52(m，4H)。质谱 ：443(M+1)。

[0169] 实施例 5、2-(4-(对氯苯磺酰基)哌嗪 -1- 基)- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯)肼的制备

[0170] 反应流程如下：

[0171]



[0172] 步骤 1. 室温水浴下，向反应瓶中加入哌嗪 (25.8g，0.3mol) 和 DCM(50ml)，搅拌使固体逐渐溶解，形成悬浮液。然后缓慢滴加对氯苯磺酰氯 (21.1g，0.1mol) 的 DCM(50ml)，滴加完毕以后再搅拌 30min，TLC 监测反应结束，然后加入自来水 (50ml) 洗涤一次，分出 DCM 层，水层用 DCM(50ml) 萃取，分出，合并 DCM 层，旋蒸去除 DCM，析出固体，固体用甲醇 (30ml) 基本溶清，之后缓慢滴加自来水 (100ml)，有大量固体析出，过滤，滤饼用水冲洗。红外烘干，得到白色固体物 24g ；产率 ：85％。质谱 ：261(M+1)。

[0173] 步骤 2. 向反应瓶中加入化合物 1(7.8g，30mmol，)、DCM(30ml)、三乙胺 (3.64g，36mmol) 和氯乙酸乙酯 (3.67g，30mmol)。搅拌均匀，然后升温到 40℃回流反应 8 小时，TLC 监测反应完全，反应结束以后，硅澡土过滤，滤饼 DCM 洗涤，合并 DCM，水洗三次，然后分出 DCM，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液浓缩，得到淡棕色油状物 9.34g ；产率 ：90％。质谱 ：347(M+1)。

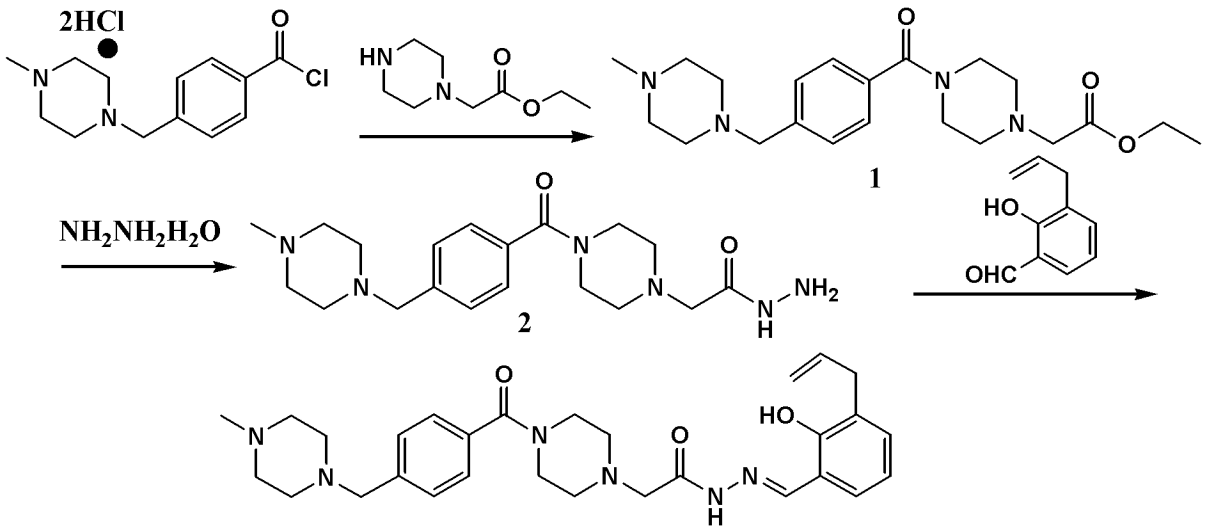
[0174] 步骤 3. 向反应瓶中加入化合物 2(6.92g，20mmol)、甲醇 (20mmol) 和 80％水合肼 (3.75g，60mmol)。搅拌均匀，然后升温到 60℃回流反应 8 小时，TLC 监测反应完全，反应结束以后，浓缩去除甲醇，残液中加入 DCM(20ml)，自来水 (30ml) 洗涤一次，分出 DCM 层，水层再用 DCM(2 * 10ml) 洗涤二次，分出 DCM 层，合并，无水 MgSO4 干燥，过滤，滤饼少量 DCM 洗涤，浓缩得到棕色油状物 5.46g ；收率 ：82％。质谱 ：333(M+1)。

[0175] 步骤 4. 向反应瓶中加入化合物 3(5.3g，16mmol)、无水乙醇 (15ml) 和 2- 羟基 -3- 烯丙基苯甲醛 (2.6g，16mmol)，加热升温到 70℃，恒温反应。TLC 检测反应完全，反应结束以后，滴加正己烷直至混浊，冷却析晶。过滤，抽干，滤饼再用 EtOH/n-Hexane 重结晶。得到白色固体 2-(4-(对氯苯磺酰基) 哌嗪 -1- 基)- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯) 肼 6.2g，收率 ：80％。氢谱 (400MHz，DMSO) ：11.93(s，1H) ；11.4(s，1H) ；8.45(s，1H) ；7.5-7.8(m，4H) ；7.12-7.35(m，2H) ；6.86(m，1H) ；5.91(m，1H) ；5.02(m，2H) ；3.34(d，2H) ；3.10(s，2H) ；2.91(s，4H) ；2.52(m，4H)。质谱 ：477(M+1)。

[0176] 实施例 6、2-(4-(4-((4- 甲基哌嗪 -1- 基) 甲基) 苯甲酰基) 哌嗪 -1- 基)- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯) 肼的制备

[0177] 反应流程如下 ：

[0178]



[0179] 步骤 1. 室温冰水浴下，向反应瓶中加入 4-((4- 甲基哌嗪 -1- 基）甲基）苯甲酰氯二盐酸盐 (3.25g，10mmol) 和 DCM(10ml)，磁力搅拌均匀。然后缓慢滴加三乙胺 (3.53g，3.5mol)，固体逐渐溶解，最后形成悬浮液，滴加完以后继续搅拌反应 30min，然后 30min 内滴加 2-(哌嗪 -1- 基) 乙酸乙酯 (1.72g，10mol) 的 DCM(10ml) 溶液，滴加完毕以后再搅拌 30min，TLC 监测反应结束，然后加入自来水 (2×50ml) 洗涤二次，分出 DCM 层，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液旋蒸去除 DCM 得到油状物 3.5g ；产率 ：90％。质谱 ：289(M+1)。

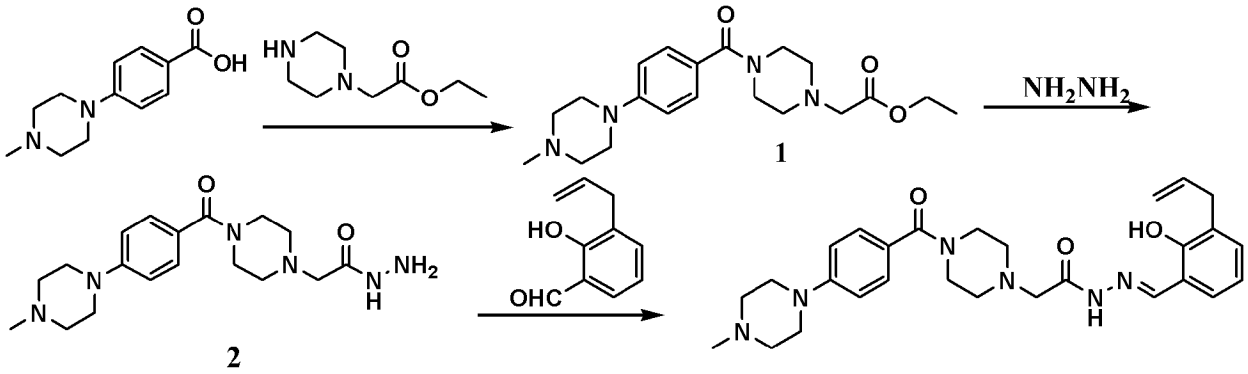
[0180] 步骤 2. 向反应瓶中加入化合物 1(3.1g，8mmol)、甲醇 (10mmol) 和 80％水合肼 (1.5g，24mmol)。搅拌均匀，然后升温到 60℃回流反应 8 小时，TLC 监测反应完全，反应结束以后，浓缩去除甲醇，残液中加入 DCM(20ml)，自来水 (10ml) 洗涤一次，分出 DCM 层，水层再用 DCM(2 * 10ml) 洗涤二次，分出 DCM 层，合并，无水 MgSO4 干燥，过滤，滤饼少量 DCM 洗涤，浓缩得到棕色油状物 2.09g ；收率 ：70％。质谱 ：375(M+1)。

[0181] 步骤 3. 向反应瓶中加入化合物 2(1.87g，5mmol)、无水乙醇 (15ml) 和 2- 羟基 -3- 烯丙基苯甲醛 (0.81g，5mmol)，加热升温到 70℃，恒温反应。TLC 检测反应完全，反应结束以后，浓缩去除乙醇，残留液硅胶柱纯化 (洗脱液 ：DCM ： MeOH ＝ 10 ： 1) 得到淡棕色油状物 2-(4-(4-((4- 甲基哌嗪 -1- 基) 甲基) 苯甲酰基) 哌嗪 -1- 基)- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯) 肼 1.29g，收率 ：75％。氢谱 (400MHz，DMSO) ：11.82(s，1H) ；11.35(s，1H) ；8.36(s，1H) ；7.51(m，2H) ；7.0-7.25(m，6H) ；6.82(m，1H) ；5.97(m，1H) ；5.0(m，2H) ；3.62(s，2H) ；3.33(m，8H) ；3.15(s，2H) ；2.91(s，4H) ；2.1-2.4(m，7H)。 质 谱 ：519(M+1)。

[0182] 实施例 7、2-(4-(4-((4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯甲酰基) 哌嗪 -1- 基)- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯) 肼的制备

[0183] 反应流程如下 ：

[0184]



[0185] 步骤 1. 室温下，向反应瓶中加入 4-(4- 甲基哌嗪 -1 基）苯甲酸 (2.2g，10mmol)、DCM(10ml) 和三乙胺 (1.01g，10mmol)，磁力搅拌均匀。然后缓慢加入 DCC(2.47g，12mmol)，磁力搅拌活化 2 小时，活化反应以后，滴加入 2-(哌嗪 -1- 基）乙酸乙酯 (1.72g，10mol) 的 DCM(10ml) 溶液，滴加完毕以后，室温搅拌过夜，TLC 监测反应结束以后，过滤，滤液自来水 (2×50ml) 洗涤二次，分出 DCM 层，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液旋蒸去除 DCM 得到油状物 3.5g，硅胶柱纯化得到固体 2.4g，产率 :64.1%。质谱 :375(M+1)。

[0186] 步骤 2. 向反应瓶中加入化合物 1(1.87g，5mmol)、甲醇 (10mmol) 和 80% 水合肼 (0.94g，15mmol)。搅拌均匀，然后升温到 60℃回流反应 8 小时，TLC 监测反应完全，反应结束以后，浓缩去除甲醇，残液中加入 DCM(20ml)，自来水 (10ml) 洗涤一次，分出 DCM 层，水层再用 DCM(2 * 10ml) 洗涤二次，分出 DCM 层，合并，无水 MgSO4 干燥，过滤，滤饼少量 DCM 洗涤，浓缩得到棕色油状物 1.44g ；收率 :80%。质谱 :361(M+1)。

[0187] 步骤 3. 向反应瓶中加入化合物 2(1.44g，4mmol)、无水乙醇 (15ml) 和 2- 羟基 -3- 烯丙基苯甲醛 (0.81g，5mmol)，加热升温到 70℃，恒温反应。TLC 检测反应完全，反应结束以后，浓缩去除乙醇，残留液硅胶柱纯化 (洗脱液 :DCM ： MeOH ＝ 10 ： 1) 得到白色固体 2-(4-(4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）苯甲酰基）哌嗪 -1- 基)- 乙酰 (3- 烯丙基 -2- 羟基 - 亚甲基苯）肼 1.63g，收率 :81%。氢谱 (400MHz，DMSO) :11.78(s，1H) ；11.41(s，1H) ；8.38(s，1H) ；7.61(m，2H) ；7.0-7.25(m，6H) ；6.80(m，1H) ；5.93(m，1H) ；4.97(m，2H) ；3.33(m，8H) ；3.20(s，2H) ；2.95(s，4H) ；2.1-2.4(m，7H)。质谱 :505(M+1)。

[0188] 实验例 1、生物学试验

[0189] 体外活性筛选采用 MTT 法检测本发明实施例化合物对人大细胞肺癌细胞 NCI-H460 和人结肠癌细胞 HCT-116 的抑制率的影响，并与 PAC-1(按照专利 WO2008134474A2 方法制备) 药物作对比实验。具体方法为 :取对数生长期的肿瘤细胞，常规消化后计数，以 3000 个 / 孔的密度接种于 96 孔板，贴壁生长过夜。分别加入 10、20、40、60、80 μ M 的实施例化合物 (母液溶于 DMSO 中)，每个浓度设置 3 个复孔，以最高剂量的 DMSO 作为阴性对照，以 10 μ M、20 μ M、30 μ M、40 μ M 或 60 μ M 的顺铂为阳性对照。分别处理 24、48、72 小时后，每孔加入 10 μ 1MTT(5mg/ml)，继续培养 2 ～ 4 个小时。吸弃培养液，于每孔中加入 100 μ 1 的 DMSO，震荡溶解 5 分钟，用酶标仪检测 570nm 处的吸光值，根据各个浓度的吸光值与对照吸光值之比，计算各浓度的生长抑制率 ；生长抑制率计算公式如下 :

[0190] 抑制率 (%) ＝ (1- 受试孔 OD 值 / 阴性对照孔 OD 值)×100% ；采用 SPSS 软件，进一步计算药物的 IC50 值，结果见表 1 和表 2。

[0191] 另外，取 BALB/C 小鼠 30 只，按体重、性别随机分为 6 组，每组 5 只。禁食 12 小时

后，按等比稀释法配制不同浓度的PAC-1和实施例1化合物溶液，分别按体重尾静脉给予小鼠12.5mg/kg、25mg/kg和50mg/kg不同剂量的药液。4-5秒内匀速注入。注射后观察动物反映：观察24小时。记录动物反应情况和动物死亡情况，结果见表3。

[0192] 表1实施例化合物体外对NCI-H460的IC50值

[0193]

实施例序号	24小时IC50(μM)	48小时IC50(μM)	72小时IC50(μM)
实施例1	36.23	8.62	8.75
实施例2	/	22.88	17.83
实施例3	135.50	15.64	9.53
实施例4	/	7.89	11.05
实施例5	/	5.22	7.74
PAC-1	171.01	15.74	11.74

[0194] 从表1试验结果可以清楚地看出，本发明所要保护的化合物具有良好的体外抗肿瘤活性，并且某些化合物优于肿瘤药物PAC-1。

[0195] 表2实施例化合物体外对HCT-116的IC50值

[0196]

实施例序号	24小时IC50(μM)	48小时IC50(μM)	72小时IC50(μM)
实施例1	30.99	7.12	1.23
实施例6	87.58	15.54	2.18
PAC-1	/	9.60	3.72

[0197] 从表2试验结果可以清楚地看出，本发明所要保护的化合物具有良好的体外抗肿瘤活性，并且某些化合物优于肿瘤药物PAC-1。

[0198] 表3PAC-1和实施例1化合物静脉注射给药对小鼠的影响

[0199]

PAC-1(mg/kg)	神经毒性	XB-5(mg/kg)	神经毒性
12.5	无	12.5	无
25	有	25	无
50	有	50	无

[0200] 小鼠静脉注射给药实验结果表明（表3）：同时都给12.5mg/kg的PAC-1和实施例1化合物，小鼠反应正常，没有毒性反应和小鼠死亡现象。给药剂量增加到25mg/kg时，PAC-1

组出现了所有小鼠都出现跳跃、震颤和站立不稳现像，且有一只死亡，而实施例 1 化合物组所有小鼠都正常，没有毒性反应和死亡现象。当给药剂量增加到 50mg/kg 时，PAC-1 组有四只小鼠立刻死亡，而实施例 1 化合物组小鼠仍然没有毒性反应和死亡现象。因此，实施例 1 化合物急性毒性远远低于 PAC-1 药物。

[0201] 发明人还发现，本发明涉及的其它化合物特别是其它几个实施例的化合物也具有与上述实施例 1 化合物相同或相类似的结果。

[0202] 尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导，可以对那些细节进行各种修改和替换，这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

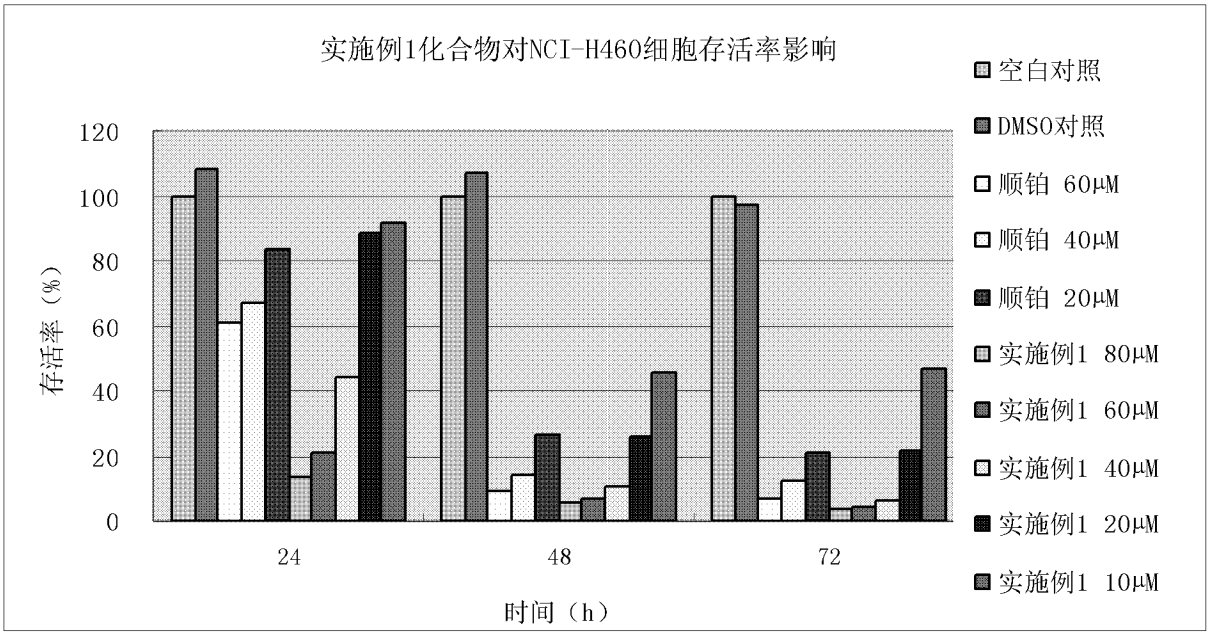

实施例1化合物对NCI-H460细胞存活率影响
存活率（%）
120
100
80
60
40
20
0
24
48
72
时间（h）
空白对照
DMSO对照
顺铂 60μM
顺铂 40μM
顺铂 20μM
实施例1 80μM
实施例1 60μM
实施例1 40μM
实施例1 20μM
实施例1 10μM

图 1

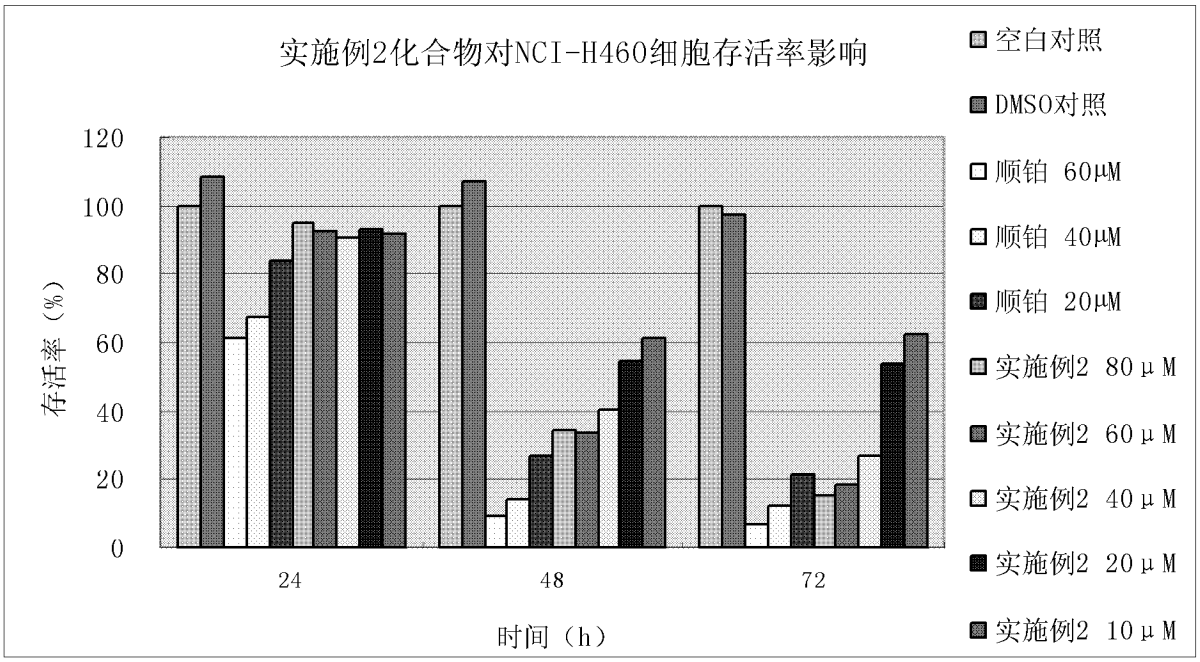

实施例2化合物对NCI-H460细胞存活率影响
存活率（%）
120
100
80
60
40
20
0
24
48
72
时间（h）
空白对照
DMSO对照
顺铂 60μM
顺铂 40μM
顺铂 20μM
实施例2 80μM
实施例2 60μM
实施例2 40μM
实施例2 20μM
实施例2 10μM

图 2

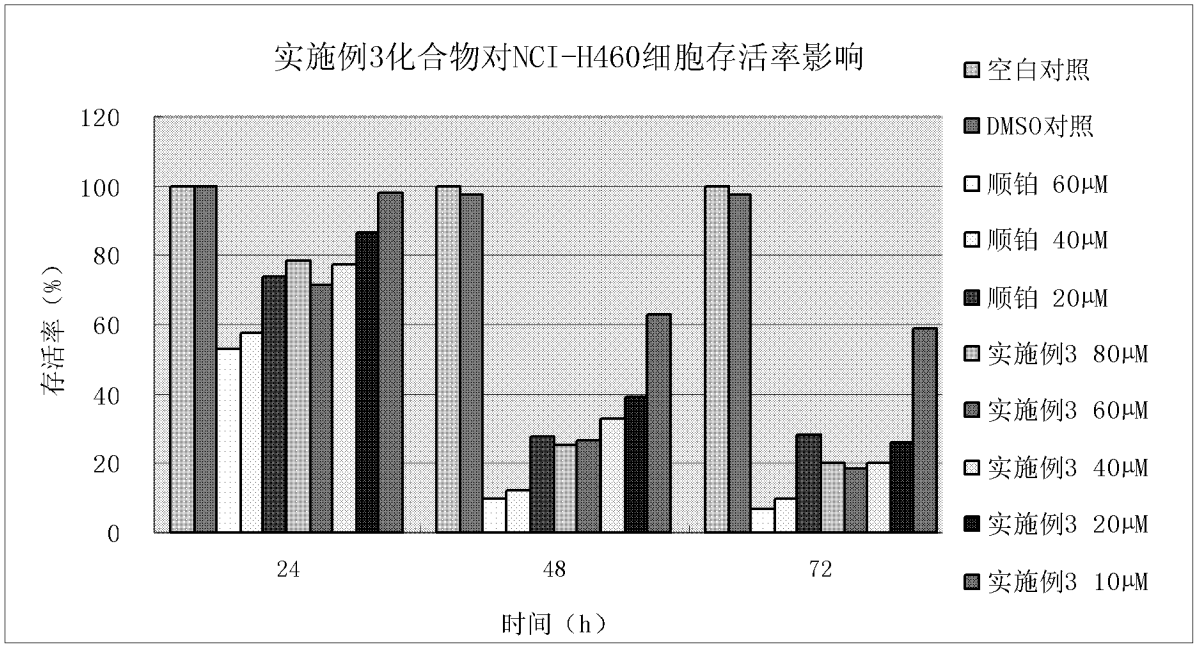

实施例3化合物对NCI-H460细胞存活率影响
存活率（%）
120
100
80
60
40
20
0
24
48
72
时间（h）
空白对照
DMSO对照
顺铂 60μM
顺铂 40μM
顺铂 20μM
实施例3 80μM
实施例3 60μM
实施例3 40μM
实施例3 20μM
实施例3 10μM

图 3

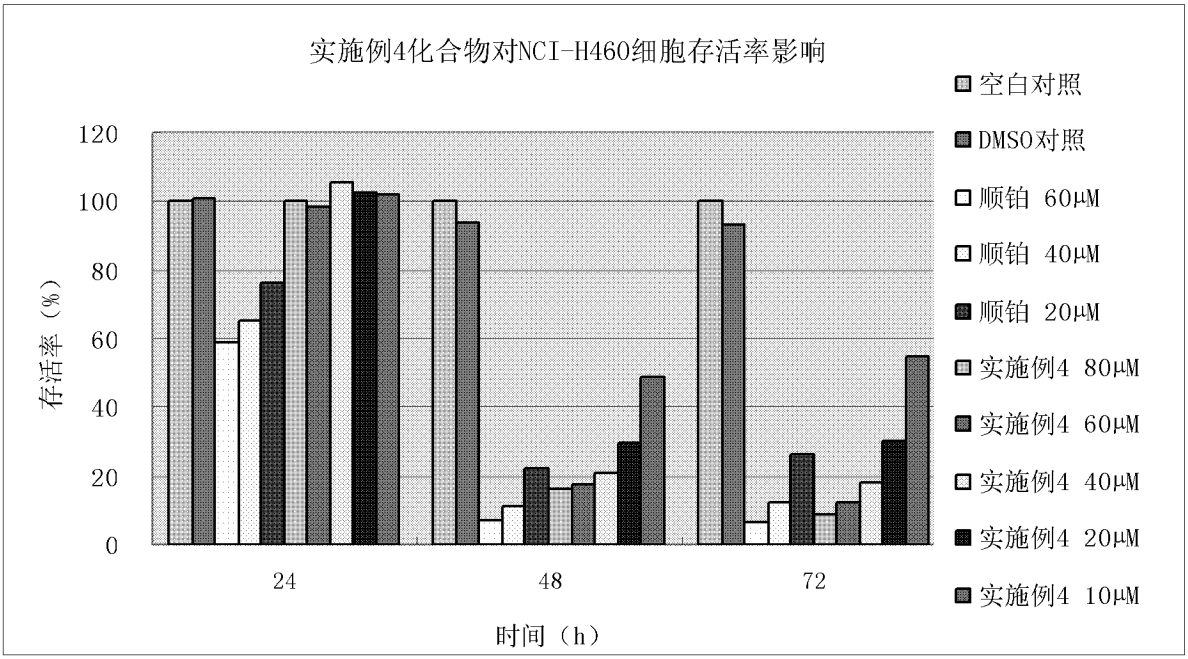

实施例4化合物对NCI-H460细胞存活率影响
存活率（%）
120
100
80
60
40
20
0
24
48
72
时间（h）
空白对照
DMSO对照
顺铂 60μM
顺铂 40μM
顺铂 20μM
实施例4 80μM
实施例4 60μM
实施例4 40μM
实施例4 20μM
实施例4 10μM

图 4

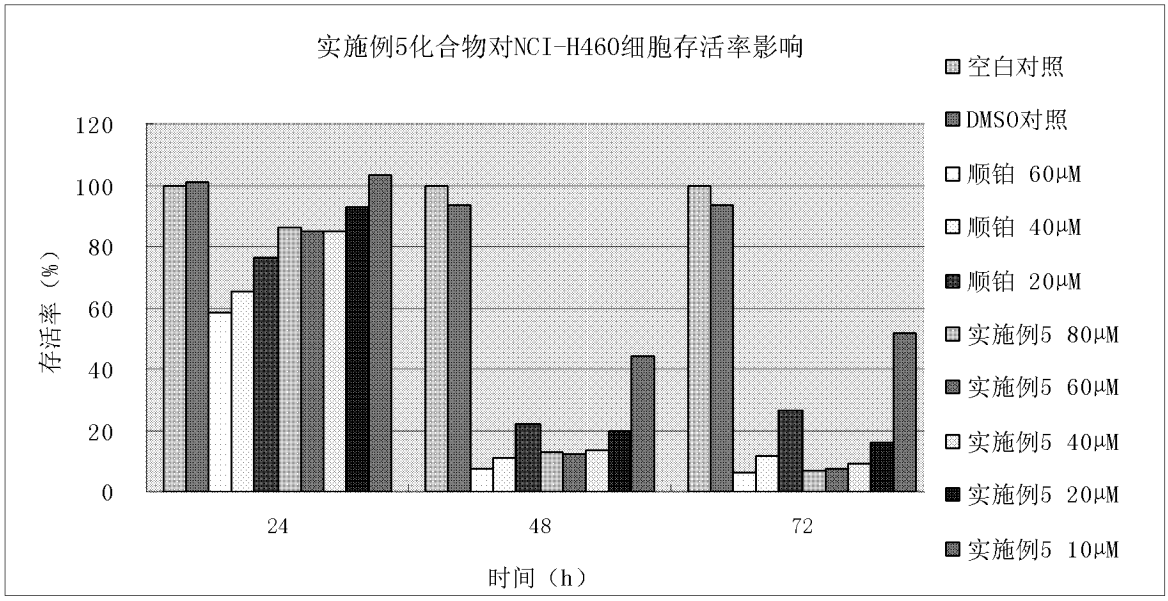

实施例5化合物对NCI-H460细胞存活率影响
存活率（%）
120
100
80
60
40
20
0
24
48
72
时间（h）
空白对照
DMSO对照
顺铂 60μM
顺铂 40μM
顺铂 20μM
实施例5 80μM
实施例5 60μM
实施例5 40μM
实施例5 20μM
实施例5 10μM

图 5

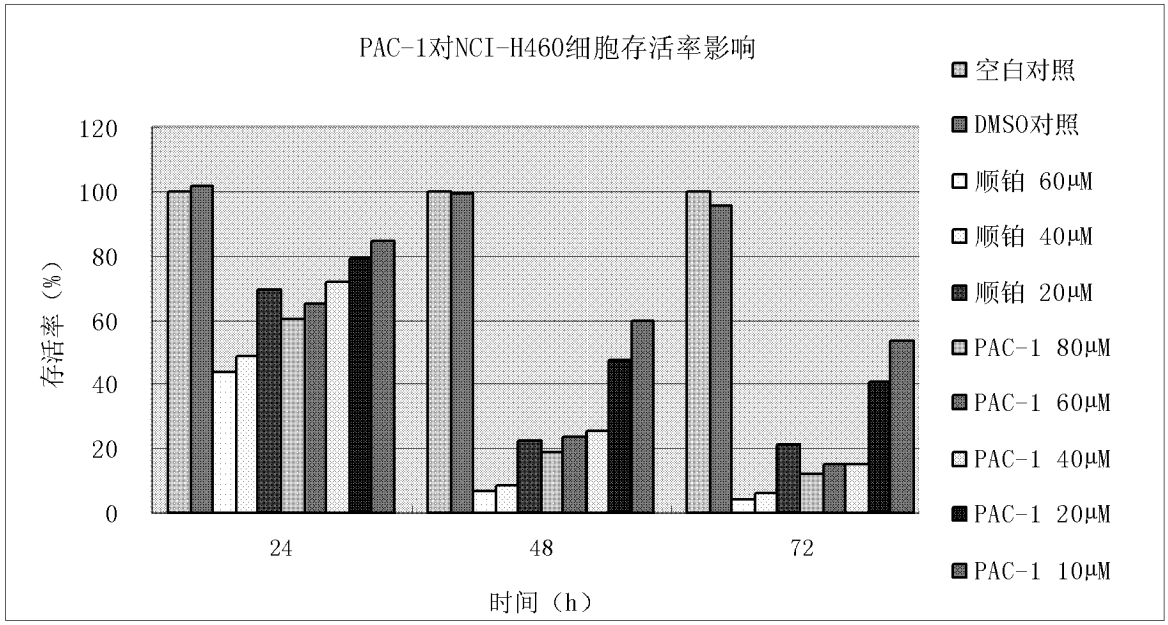

PAC-1对NCI-H460细胞存活率影响
存活率（%）
120
100
80
60
40
20
0
24
48
72
时间（h）
空白对照
DMSO对照
顺铂 60μM
顺铂 40μM
顺铂 20μM
PAC-1 80μM
PAC-1 60μM
PAC-1 40μM
PAC-1 20μM
PAC-1 10μM

图 6

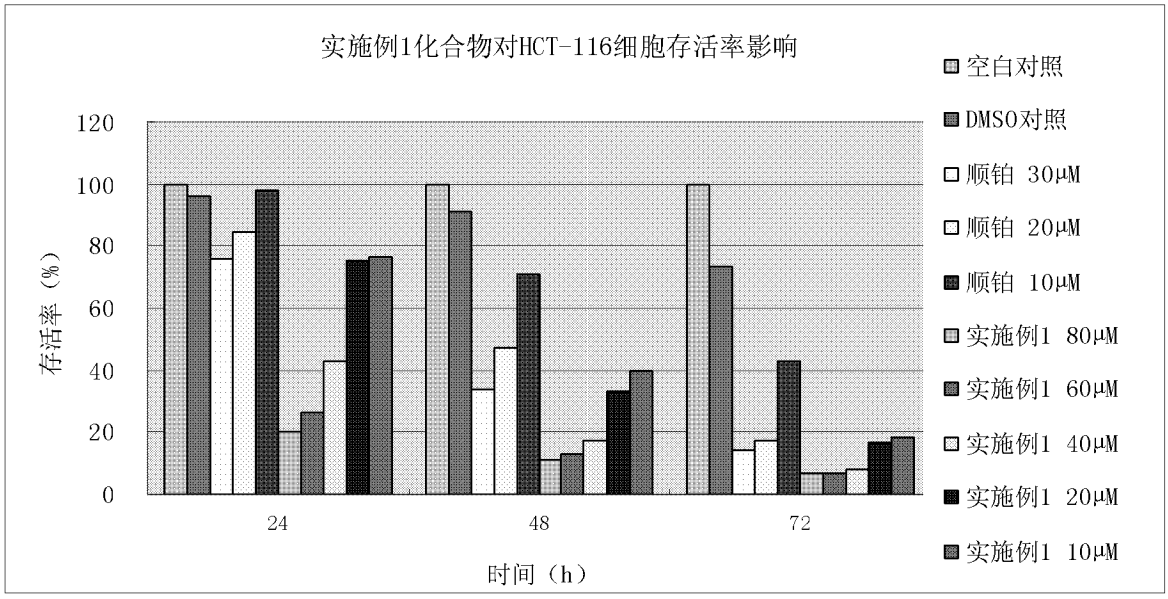

实施例1化合物对HCT-116细胞存活率影响
存活率（%）
120
100
80
60
40
20
0
24
48
72
时间（h）
空白对照
DMSO对照
顺铂 30μM
顺铂 20μM
顺铂 10μM
实施例1 80μM
实施例1 60μM
实施例1 40μM
实施例1 20μM
实施例1 10μM

图 7

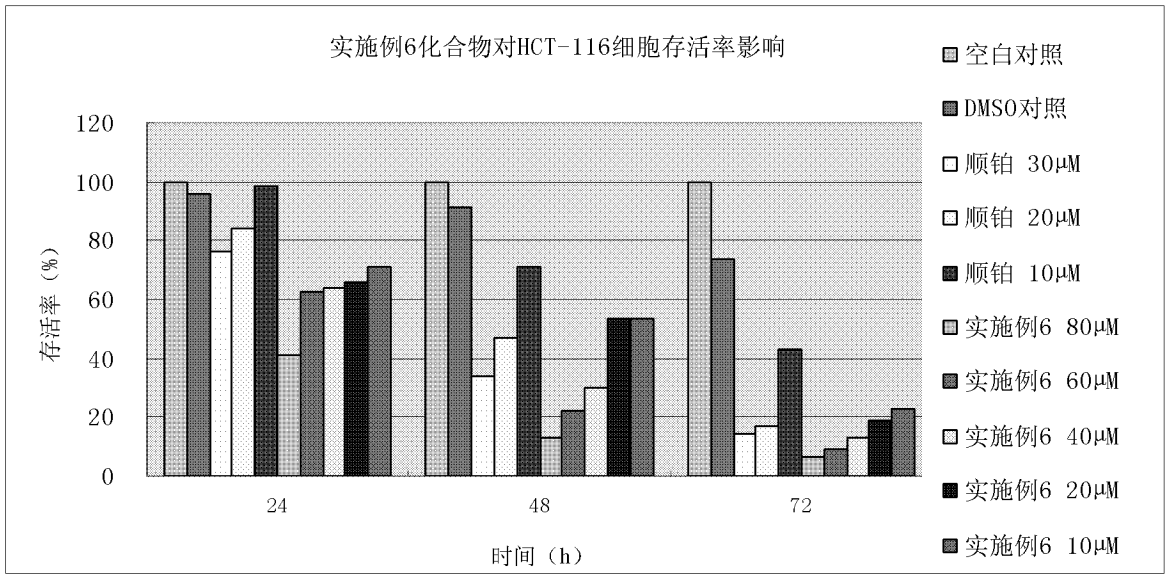

实施例6化合物对HCT-116细胞存活率影响
存活率（%）
120
100
80
60
40
20
0
24
48
72
时间（h）
空白对照
DMSO对照
顺铂 30μM
顺铂 20μM
顺铂 10μM
实施例6 80μM
实施例6 60μM
实施例6 40μM
实施例6 20μM
实施例6 10μM

图 8

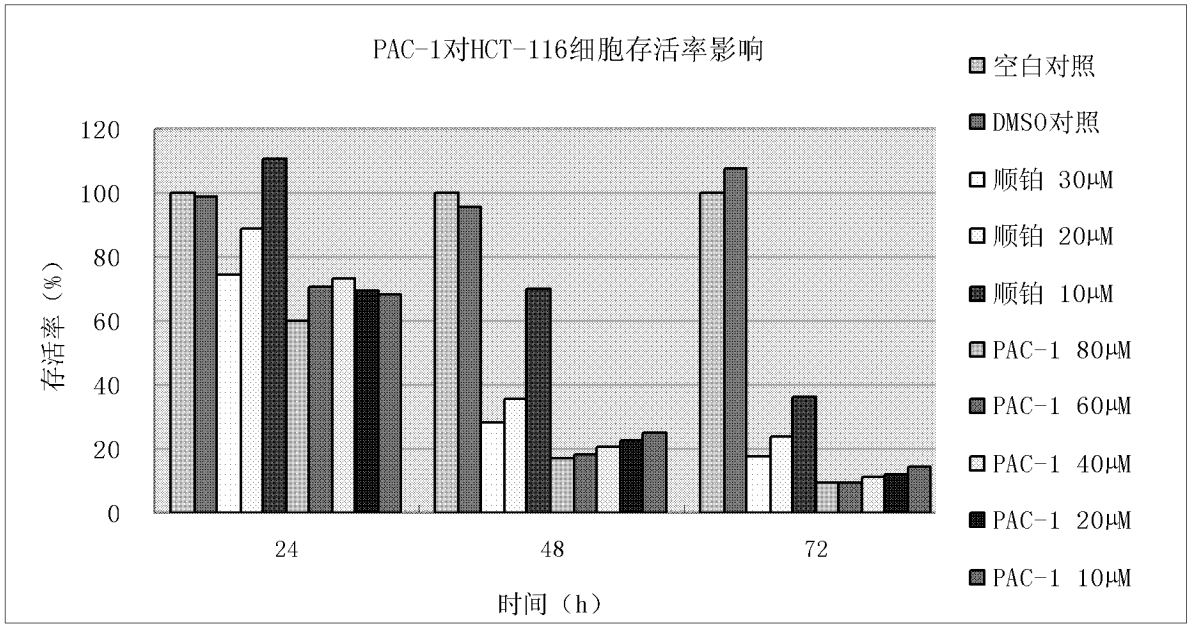

PAC-1对HCT-116细胞存活率影响
120
100
80
60
40
20
0
存活率（%）
24
48
72
时间（h）
空白对照
DMSO对照
顺铂 30μM
顺铂 20μM
顺铂 10μM
PAC-1 80μM
PAC-1 60μM
PAC-1 40μM
PAC-1 20μM
PAC-1 10μM

图 9