

## · 论 文 ·

# 含 1,2-苯并噻嗪结构的杂原子取代薁类衍生物的合成及其抗肿瘤活性

赵小美<sup>1</sup>, 王 新<sup>1\*</sup>, 汲 霞<sup>1</sup>, 张 璞<sup>1</sup>, 张 华<sup>1</sup>, 胡国强<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 齐鲁医药学院药学院, 淄博 255213; <sup>2</sup> 河南大学药物研究所, 开封 475001)

**摘要** 以吡罗昔康甲基物为原料, 利用生物电子等排和活性拼接等药物设计原理, 设计并合成 10 个结构新颖的目标化合物, 其结构经<sup>1</sup>H NMR、MS 等表征。通过测定对胰腺癌细胞 Capan-1、白血病细胞 L1210 和人肝癌细胞 SMMC-7721 的抑制活性, 评价目标化合物的体外抗肿瘤活性。结果表明, 化合物 **6f**( $IC_{50}=4.8\pm0.5\ \mu\text{mol/L}$ ) 对胰腺癌细胞 Capan-1 表现出较好的抑制活性; 化合物 **6b**( $IC_{50}=2.6\pm0.3\ \mu\text{mol/L}$ ) 对白血病细胞 L1210 表现出较好的抑制活性; 化合物 **6c**( $IC_{50}=2.1\pm0.2\ \mu\text{mol/L}$ ) 对人肝癌细胞 SMMC-7721 表现出较好的抑制活性。初步的抗肿瘤活性实验结果表明, 蘘类衍生物的引入, 对提高该类化合物的抗肿瘤活性有一定的作用。

**关键词** 蘘类衍生物; 1,2-苯并噻嗪; 合成; 抗肿瘤活性

中图分类号 R914;R965 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)05-0634-05

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023120503

引用本文 赵小美, 王新, 汲霞, 等. 含 1,2-苯并噻嗪结构的杂原子取代薁类衍生物的合成及其抗肿瘤活性 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 634–638.

Cite this article as: ZHAO Xiaomei, WANG Xin, JI Xia, et al. Synthesis and antitumor activity of heteroatom-substituted azulenes derivatives of 1,2-benzothiazine[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(5): 634 – 638.

## Synthesis and antitumor activity of heteroatom-substituted azulenes derivatives of 1,2-benzothiazine

ZHAO Xiaomei<sup>1</sup>, WANG Xin<sup>1\*</sup>, JI Xia<sup>1</sup>, Zhang Jing<sup>1</sup>, ZHANG Hua<sup>1</sup>, HU Guoqiang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Qilu Medical University, Zibo 255213; <sup>2</sup>Institute of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475001, China

**Abstract** Using methylated pyrroloxicam as a starting material and following the principles of drug design such as bioisosterism and active site binding, we designed and synthesized ten structurally novel target compounds, whose structures were characterized by <sup>1</sup>H NMR and MS analysis. The *in vitro* antitumor activity of these title compounds was evaluated by measuring their inhibitory activity against pancreatic cancer cells Capan-1, leukemia cells L1210, and human liver cancer cells SMMC-7721. The results showed that compound **6f** ( $IC_{50}=4.8\pm0.5\ \mu\text{mol/L}$ ) exhibited good inhibitory activity against Capan-1 pancreatic cancer cells, that compound **6b** ( $IC_{50}=2.6\pm0.3\ \mu\text{mol/L}$ ) showed good inhibitory activity against L1210 leukemia cells, and that compound **6c** ( $IC_{50}=2.1\pm0.2\ \mu\text{mol/L}$ ) displayed good inhibitory activity against SMMC-7721 human liver cancer cells. These preliminary results from the antitumor activity experiments suggest that the introduction of benzothiazine derivatives plays a certain role in enhancing the antitumor activity of this class of compounds.

**Key words** azulenes derivatives; 1,2-benzothiazine; synthesis; antitumor activity

This study was supported by the Program for Scientific Research Team of Qilu Medical University; the Medical Health Science and Technology Project of Health Commission of Shandong Province (No.202202020715); and the Scientific Research Projects of Universities in Shandong Province (J17KB091)

收稿日期 2023-12-05 \* 通信作者 Tel: 0533-2829415 E-mail: [gggusr-841012@163.com](mailto:gggusr-841012@163.com)

基金项目 齐鲁医药学院科研团队支持计划; 山东省卫生健康委员会医疗卫生科技项目 (No.202202020715); 山东省高校科研计划项目 (J17KB091)

癌症作为一种严重危害人类健康的疾病, 是世界各国都面临的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。根据国际癌症研究中心的数据显示, 全球新发癌症病例和癌症死亡病例逐年增加<sup>[2]</sup>。药物研发起源于先导物的发现和优化<sup>[3]</sup>, 基于药物设计原理, 利用现有药物的结构或药效团, 从而构建结构新颖的化合物, 并利用活性筛选发现先导化合物是目前新药研发最经济有效的策略<sup>[4-5]</sup>。

1,2-苯并噻嗪是多个药物的优势骨架, 如非甾体抗炎药吡罗昔康等, 具有多种生物活性。薁是由一个环庚三烯和一个环戊二烯稠合而成, 是萘的同分异构体。由于其特殊的电子结构和物理化学性质, 使其广泛应用于医药、农药和光学材料等领域<sup>[6-11]</sup>, 因而受到研究者的广泛关注。为了进一步研究杂环修饰的1,2-苯并噻嗪类化合物的合成及其生物活性, 寻找具有生物活性的新化合物, 本研究以吡罗昔康合成中间体1(2-甲基-4-羟基-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲

酸甲酯-1,1-二氧化物, CAS:35511-15-0)为原料, 首次将类薁基引入1,2-苯并噻嗪结构中, 制备一系列结构新颖的1,2-苯并噻嗪类化合物6a~6j, 合成路线见路线1。

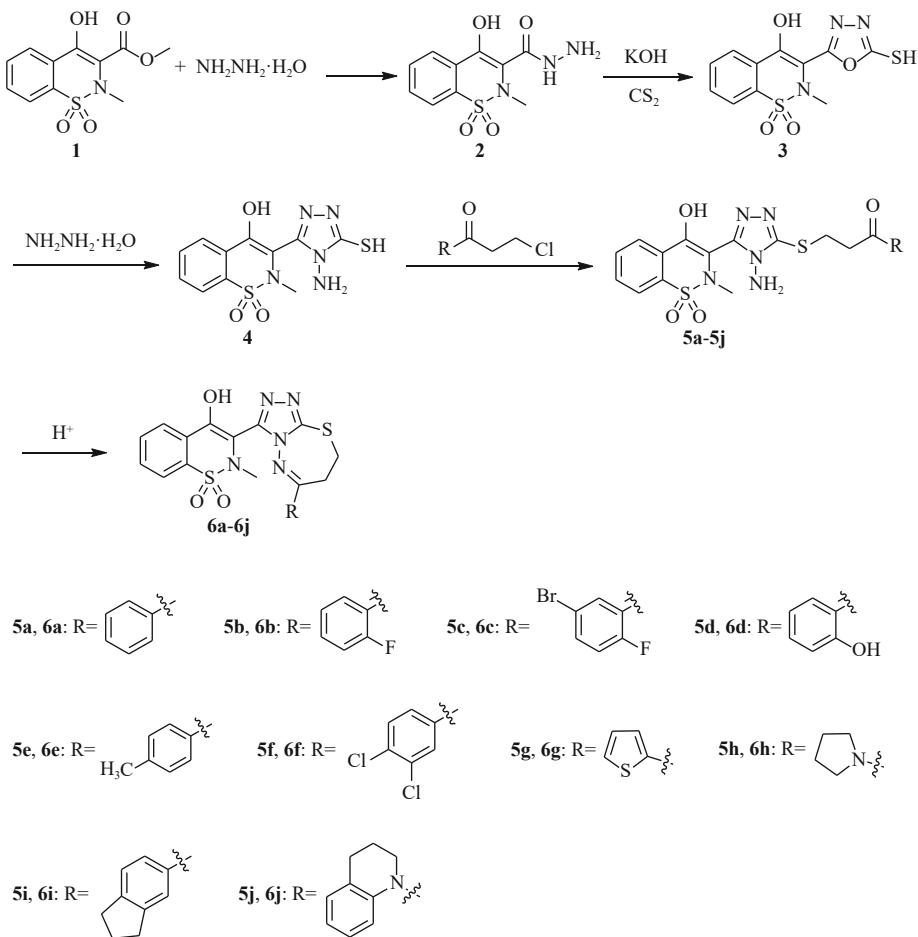
## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

熔点用毛细管法测定, 温度未校正; AM2400型核磁共振仪(德国Bruker公司); HP1100型质谱仪(美国Agilent公司); PE2400-II元素分析仪(美国PE公司); 化合物1为吡罗昔康合成中间体(CAS:35511-15-0)来自商业品, 化合物2(2-甲基-4-羟基-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲酰肼-1,1-二氧化物)按文献<sup>[12]</sup>的方法制备, 试剂均为市售分析纯, 未经处理, 直接使用。

### 1.2 合成方法及结果

#### 1.2.1 化合物3 (2-甲基-4-羟基-3-(5-巯基-1,3,4-



Scheme 1 Synthetic route of the target compounds

噁二唑-2-基)-2H-1,2-苯并噻嗪-1,1-二氧化物)的合成 取氢氧化钾(4.7 g, 0.084 mol), 无水乙醇 120 mL, 依次加入 250 mL 三口瓶中, 完全溶解后, 加入化合物 **2**(15 g, 0.056 mol), 冰浴降温至 0℃ 左右, 控制温度(0~5℃), 恒压滴液漏斗滴加二硫化碳(5 mL, 0.083 mol), 滴加结束后, 自然升至室温, 搅拌反应 4 h 后, 加热至回流并反应 9 h, 利用 TLC 检测(乙酸乙酯-石油醚, 2:1), 反应结束后, 自然冷却至室温, 调节 pH 2~3, 过滤, 用乙醇重结晶, 60℃ 鼓风干燥, 得黄色化合物 12.5 g, 收率 72%, mp: 251~252℃。

1.2.2 化合物 **4** (2-甲基-4-羟基-3-(4-氨基-5-巯基-4H-12,4-三唑-3-基)-2H-1,2-苯并噻嗪-1,1-二氧化物)的合成 取化合物 **3**(10 g, 0.032 mol), 80% 水合肼(100 mL, 1.651 mol)依次加入 250 mL 三口瓶中, 加热回流(约 100℃)8 h, TLC 检测(乙酸乙酯-石油醚, 3:1), 反应完成后, 将反应液浓缩至黏稠状, 加水 80 mL, 调节 pH 至中性, 静置, 析出沉淀后, 过滤, 用乙醇重结晶, 60℃ 干燥得到黄色化合物 4.8 g, 收率 46%, mp: 208~209℃。

1.2.3 化合物 **5a** (3-(4-氨基-5-(2-甲基-4-羟基-2H-1,2-苯并噻嗪-1,1-二氧化物-3-基)-4H-1,

2,4-三唑-3-基)硫代)-1-苯丙酮)的合成 取化合物 **4**(3.5 g, 0.011 mol), 无水乙醇 20 mL, 依次加入 250 mL 三口瓶中, 搅拌均匀, 加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液, 调节 pH 至 9~10, 待完全溶解后, 加入 3-氯苯乙酮(2.2 g, 0.013 mol), 常温下搅拌反应 6 h(过程中注意监测溶液的 pH, 控制 pH 9~10), 待反应结束后, 静置, 过滤, 用乙醇重结晶, 干燥黄色化合物 2.2 g, mp: 192~193℃, 收率 45%。

按化合物 **5a** 相似的方法分别制备目标物 **5b~5j**。

1.2.4 化合物 **6a** (2-甲基-4-羟基-3-(6-苯基-7,8-二氢-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3,4]噻二氮杂革-3-基)-2H-1,2-苯并噻嗪-1,1-二氧化物)的合成 向 100 mL 单口瓶中, 加入化合物 **5a**(1.1 g, 0.002 mol), 无水乙醇 10 mL, 滴加 5~6 滴浓硫酸, 加热至回流, 反应 5 h, TLC 检测(乙酸乙酯-石油醚, 1:1), 反应结束后, 自然冷却至室温, 过滤, 得黄色化合物 0.7 g。收率 64%, mp: 229~231℃。

按化合物 **6a** 相似的方法分别制备目标物 **6b~6j**。理化性质和光谱数据见表 1 和表 2。

Table 1 Physical properties of compounds **5a~5j** and **6a~6j**

Compd.	Formula	Yield/%	mp/℃	Elemental analysis(%,Calcd.)		
				C	H	N
<b>5a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	45	192~193	55.52(55.50)	4.21(4.19)	15.27(15.31)
<b>5b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	47	196~198	50.48(50.52)	3.78(3.82)	14.81(14.73)
<b>5c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> BrFN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	45	203~205	43.35(43.33)	3.05(3.09)	12.65(12.63)
<b>5d</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	42	202~204	50.75(50.73)	4.02(4.04)	14.75(14.79)
<b>5e</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	48	198~200	53.53(53.49)	4.55(4.49)	14.81(14.85)
<b>5f</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	49	210~212	45.65(45.63)	3.32(3.26)	13.34(13.30)
<b>5g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>3</sub>	52	221~223	46.58(46.64)	3.68(3.70)	15.13(15.11)
<b>5h</b>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	50	233~235	47.91(47.99)	4.88(4.92)	18.69(18.65)
<b>5i</b>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	42	228~230	55.48(55.52)	4.68(4.66)	14.03(14.07)
<b>5j</b>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	41	225~227	53.93(53.89)	4.74(4.72)	16.36(16.40)
<b>6a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	64	229~231	54.60(54.66)	3.94(3.90)	15.97(15.93)
<b>6b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	65	222~224	52.57(52.51)	3.51(3.53)	15.35(15.31)
<b>6c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> BrFN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	60	224~226	44.86(44.78)	2.86(2.82)	13.12(13.06)
<b>6d</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	61	223~226	52.68(52.74)	3.72(3.76)	15.36(15.38)
<b>6e</b>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	67	225~227	55.63(55.61)	4.26(4.22)	15.38(15.44)
<b>6f</b>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	66	240~242	47.19(47.25)	2.99(2.97)	13.80(13.78)
<b>6g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	73	249~251	48.57(48.53)	3.35(3.39)	15.70(15.72)
<b>6h</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	71	261~263	49.95(49.99)	4.72(4.66)	19.45(19.43)
<b>6i</b>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	59	258~260	57.64(57.60)	4.39(4.41)	14.62(14.60)
<b>6j</b>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	59	252~254	55.82(55.86)	4.54(4.48)	16.95(16.99)

Table 2 Spectral data of compounds 3–6i

Compd.	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ	<sup>13</sup> C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ	MS <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup>
3	12.96(1H, s, -OH), 7.73–7.95(4H, m, Ph-H), 3.00(3H, s, -NCH <sub>3</sub> )	160, 156, 134, 132, 129, 127, 124, 110, 37	312
4	12.84(1H, s, -OH), 7.69–7.91(4H, m, Ph-H), 5.27(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.11(3H, s, -NCH <sub>3</sub> )	167, 156, 144, 134, 132, 129, 127, 124, 111, 38	326
5a	12.88(1H, s, -OH), 7.65–7.89(9H, m, Ph-H), 5.43(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.31(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.13(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 3.05(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=O)	200, 159, 156, 144, 137, 134, 133, 132, 129, 127, 124, 111, 42, 38, 27	458
5b	12.82(1H, s, -OH), 7.45–7.86(8H, m, Ph-H), 5.46(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.35(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.12(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 3.02(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=O)	200, 162, 158, 156, 143, 135, 134, 133, 132, 128, 127, 124, 111, 41, 38, 28	476
5c	12.78(1H, s, -OH), 7.36–8.06(7H, m, Ph-H), 5.54(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.29(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.07(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.97(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=O)	200, 161, 159, 156, 144, 138, 134, 133, 132, 128, 127, 124, 118, 110, 41, 38, 28	554
5d	12.77(1H, s, -OH), 10.68(1H, s, Ph-OH), 7.18–7.86(8H, m, Ph-H), 5.48(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.17(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.09(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.93(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=O)	200, 163, 159, 156, 144, 135, 133, 132, 129, 127, 124, 122, 118, 110, 41, 38, 28	474
5e	12.83(1H, s, -OH), 7.21–7.87(8H, m, Ph-H), 5.64(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.22(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.11(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.95(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=O), 1.51(3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	200, 160, 156, 144, 143, 135, 134, 133, 132, 129, 127, 124, 118, 110, 42, 38, 28, 21	472
5f	12.84(1H, s, -OH), 7.66–8.26(7H, m, Ph-H), 5.52(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.27(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.07(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.98(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=O)	200, 159, 156, 144, 138, 136, 134, 133, 132, 130, 128, 127, 110, 41, 38, 28	526
5g	12.80(1H, s, -OH), 7.32–7.86(4H, m, Ph-H), 7.16–7.66(3H, d, thiophene-H), 5.44(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.27(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.11(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.98(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=O)	192, 159, 156, 144, 134, 133, 132, 129, 127, 124, 110, 40, 37, 27	464
5h	12.78(1H, s, -OH), 7.34–7.88(4H, m, Ph-H), 5.50(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.23(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.10(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.95(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=O), 2.69(4H, t, -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 1.33(4H, t, pyrrolidine-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )	175, 159, 156, 144, 142, 135, 134, 132, 129, 127, 124, 110, 49, 38, 32, 29, 25	451
5i	12.82(1H, s, -OH), 7.34–7.85(7H, m, Ph-H), 5.58(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.19(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.11(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.89(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=O), 1.35–1.95(6H, m, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )	200, 159, 156, 148, 144, 142, 135, 134, 132, 129, 127, 126, 124, 110, 40, 38, 33, 28, 25	498
5j	12.86(1H, s, -OH), 7.26–7.82(8H, m, Ph-H), 5.62(2H, s, -NH <sub>2</sub> ), 3.32–4.42(6H, m, piperidine-H), 3.29(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.03(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.77(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=O)	172, 159, 156, 144, 135, 134, 132, 129, 127, 126, 124, 111, 49, 48, 38, 32, 29	513
6a	12.78(1H, s, -OH), 7.65–7.94(9H, m, Ph-H), 3.23(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.07(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.75(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=N)	165, 159, 156, 144, 135, 132, 129, 128, 127, 124, 111, 37, 33, 31	440
6b	12.68(1H, s, -OH), 7.46–7.84(8H, m, Ph-H), 3.31(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.12(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.79(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=N)	165, 160, 159, 156, 144, 135, 133, 132, 131, 129, 127, 124, 116, 111, 37, 33, 31	458
6c	12.74(1H, s, -OH), 7.30–7.96(7H, m, Ph-H), 3.29(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.03(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.69(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=N)	165, 159, 156, 144, 138, 136, 135, 132, 128, 124, 120, 118, 110, 37, 33, 31	536
6d	12.78(1H, s, -OH), 10.66(1H, s, Ph-OH), 7.12–7.76(8H, m, Ph-H), 3.19(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.11(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.73(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=N)	165, 163, 159, 156, 144, 135, 132, 129, 127, 124, 121, 118, 110, 37, 33, 31	456
6e	12.73(1H, s, -OH), 7.18–7.87(8H, m, Ph-H), 3.27(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.07(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.75(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=N), 1.47(3H, s, Ph-CH <sub>3</sub> )	165, 159, 156, 144, 141, 135, 132, 131, 129, 127, 124, 110, 42, 37, 33, 31, 21	454
6f	12.74(1H, s, -OH), 7.56–8.18(7H, m, Ph-H), 3.19(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.01(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.68(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=N)	165, 159, 156, 144, 138, 136, 135, 134, 132, 130, 129, 126, 110, 37, 33, 31	508
6g	12.82(1H, s, -OH), 7.44–7.84(4H, m, Ph-H), 7.10–7.62(3H, d, thiophene-H), 3.20(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 2.993H, (s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.68(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=N)	165, 159, 156, 144, 134, 132, 129, 127, 126, 124, 110, 37, 34, 31	446
6h	12.74(1H, s, -OH), 7.44–7.78(4H, m, Ph-H), 3.23(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.04(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.75(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=N), 2.58(4H, t, -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 1.66(4H, t, pyrrolidine-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )	159, 156, 149, 144, 134, 132, 129, 127, 124, 110, 49, 37, 31, 30, 26	433
6i	12.76(1H, s, -OH), 7.44–7.84(7H, m, Ph-H), 3.23(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.13(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.63(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=N), 1.35–1.87(6H, m, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )	165, 159, 156, 149, 146, 144, 135, 132, 129, 127, 124, 110, 37, 33, 31, 25	480
6j	12.82(1H, s, -OH), 7.22–7.78(8H, m, Ph-H), 3.36–4.44(6H, m, piperidine-H), 3.25(2H, t, -SCH <sub>2</sub> ), 3.07(3H, s, -NCH <sub>3</sub> ), 2.73(2H, t, -CH <sub>2</sub> -C=N),	159, 156, 144, 140, 135, 134, 132, 130, 129, 126, 123, 111, 45, 37, 32, 27, 22	495

## 2 抗肿瘤活性研究

对合成的目标化合物, 葵醌类抗肿瘤药物多柔比星以及母体吡罗昔康合成中间体(化合物 1)进行抗肿瘤活性评价。采用 MTT 法测定对人胰腺癌细胞 Capan-1(中国医学科学院协和细胞库)、鼠白血病细胞 L1210(中国医学科学院协和细胞库)和人肝癌细胞 SMMC-7721(中国医学科学院协和细胞库)的半数抑制浓度( $IC_{50}$ ), 结果见表 3。

**Table 3** Anti-cell proliferative activity of the tested compounds against Capan-1, SMMC-7721 and L1210 tumor cells ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Compd.	IC <sub>50</sub> /(μmol/L)		
	Capan-1	SMMC-7721	L1210
<b>6a</b>	15.7±1.4	18.2±1.7	14.6±1.5
<b>6b</b>	9.8±1.0	8.6±0.9	2.6±0.3
<b>6c</b>	9.6±1.0*	2.1±0.2*	8.7±0.8*
<b>6d</b>	10.8±1.1*	11.6±1.2	10.2±1.0*
<b>6e</b>	14.6±1.5	15.3±1.5	16.2±1.6
<b>6f</b>	4.8±0.5*	8.7±0.7*	9.4±0.9*
<b>6g</b>	11.4±1.2	14.1±1.4	15.8±1.6
<b>6h</b>	11.8±1.2	13.6±1.4*	13.8±1.4
<b>6i</b>	11.7±1.2	10.7±1.2*	9.2±0.9*
<b>6j</b>	12.8±1.3	11.6±1.2	13.6±1.4
Doxorubicin	3.5±0.6	2.7±0.2	1.4±0.2
<b>1</b>	>100	>100	>100
<b>2</b>	80.2±8.1	78.5±7.3	77.4±7.3
<b>3</b>	65.5±6.6	71.7±7.2	73.6±7.5
<b>4</b>	64.6±6.5	70.3±7.0	72.5±7.2
<b>5a</b>	15.2±1.4	17.2±1.7	15.6±1.6
<b>5b</b>	10.2±1.0	9.2±0.9	2.4±0.3
<b>5c</b>	9.8±1.0*	6.2±0.6*	6.7±0.8*
<b>5d</b>	10.6±1.1*	10.8±1.2	9.8±1.0*
<b>5e</b>	15.6±1.5	15.1±1.5	15.4±1.5
<b>5f</b>	7.6±0.7*	8.2±0.7*	8.8±0.9*
<b>5g</b>	12.2±1.2	14.3±1.4	14.2±1.4
<b>5h</b>	12.6±1.2	11.2±1.1*	13.6±1.4
<b>5i</b>	12.7±1.3	11.6±1.2*	8.6±0.9*
<b>5j</b>	11.8±1.2	13.6±1.4	15.2±1.5

\* $P<0.05$  vs doxorubicin

体外抗肿瘤实验结果显示, 10 个目标化合物(**6a~6j**)对人胰腺癌细胞 Capan-1、鼠白血病细胞 L1210 和人肝癌细胞 SMMC-7721 呈现出不同程度的抑制作用( $IC_{50}$  均小于 20 μmol/L), 其中化合物 **6f**、**6g** 和 **6h** 对 Capan-1、L1210 和 SMMC-7721 的  $IC_{50}$  与对照多柔比星的活性相当。

初步的构效关系研究表明, 萘类衍生物的引入, 有利于化合物电荷的分散而更加稳定, 对提高该类化合物的抗肿瘤活性有一定的作用。更有意义的是, 在稠杂环结构上引入含有吸电子基团的取代基时, 化合物的抗肿瘤活性进一步增强, 具有进一步研究的价值, 这也预示着 1,2-苯并噻嗪结构的修饰在肿瘤治疗方面将会有更加广阔的研究前景。

## References

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, **70**(1): 7-30.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, **71**(3): 209-249.
- [3] Guo ZR. R&D of imrecoxib based on pharmacophore and scaffold hopping[J]. *Acta Pharm Sin*(药学学报), 2018, **53**(8): 1383-1386.
- [4] Brew DRM, Glasser FP. Synthesis and characterisation of magnesium silicate hydrate gels[J]. *Cem Concr Res*, 2005, **35**(1): 85-98.
- [5] Campbell IB, MacDonald SJF, Procopiou PA. Medicinal chemistry in drug discovery in big pharma: past, present and future[J]. *Drug Discov Today*, 2018, **23**(2): 219-234.
- [6] Xin H, Gao X. Application of azulene in constructing organic optoelectronic materials: new tricks for an old dog[J]. *ChemPlusChem*, 2017, **82**(7): 945-956.
- [7] Xin HS, Hou B, Gao XK. Azulene-based  $\pi$ -functional materials: design, synthesis, and applications[J]. *Acc Chem Res*, 2021, **54**(7): 1737-1753.
- [8] Fu XY, Han H, Zhang D, et al. A polycyclic aromatic hydrocarbon diradical with pH-responsive magnetic properties[J]. *Chem Sci*, 2020, **11**(21): 5565-5571.
- [9] Murai M, Amir E, Amir RJ, et al. Azulene-based conjugated polymers: unique seven-membered ring connectivity leading to stimuli-responsiveness[J]. *Chem Sci*, 2012, **3**(9): 2721-2725.
- [10] Koch M, Blacque O, Venkatesan K. Syntheses and tunable emission properties of 2-alkynyl azulenes[J]. *Org Lett*, 2012, **14**(6): 1580-1583.
- [11] Ince M, Bartelmess J, Kiessling D, et al. Immobilizing NIR absorbing azulenocyanines onto single wall carbon nanotubes—from charge transfer to photovoltaics[J]. *Chem Sci*, 2012, **3**(5): 1472.
- [12] Wang X, Zhao XM, Zhang PP, et al. Synthesis and antitumor activity of 1, 2-benzothiazines imidazolo[1,2-b][1,3,4]triazole derivatives[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2019, **50**(5): 540-543.