



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102850344 A

(43) 申请公布日 2013.01.02

(21) 申请号 201110176835.9

(22) 申请日 2011.06.28

(71) 申请人 中国人民解放军军事医学科学院毒
物药物研究所

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号六
所

(72) 发明人 郑建全 魏晓莉 仲伯华 何新华
华南

(51) Int. Cl.

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页

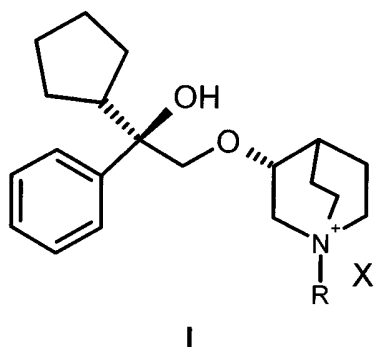
(54) 发明名称

戊乙奎醚光学异构体衍生物用于抗肿瘤的医
药用途

(57) 摘要

本发明提供具有抗肿瘤作用的戊乙奎醚光学
异构体衍生物及其非毒性的药学上可用的盐、含
有这些化合物作为活性成分的药物组合物,以及
其抗肿瘤作用的用途。

1. 由结构式 I 所示的戊乙奎醚光学异构体及其非毒性的可药用盐以及它们的制备方法、含有这些化合物的药物组合物,用于抗肿瘤作用的医药用途。



式 I 中,R 代表氢原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基 ;X 代表卤原子。

2. 根据权利要求 1 的戊乙奎醚光学异构体的非毒性可药用盐,包括与无机酸形成药用盐,例如硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐 ;也可与有机酸形成药用盐,例如乙酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、马来酸盐等。

3. 根据权利要求 1-2 的戊乙奎醚光学异构体及其非毒性的可药用盐的制备方法。

4. 根据权利要求 1-2 的戊乙奎醚光学异构体及其非毒性的可药用盐作为活性成分以及适宜的赋型剂形成的药物组合物。这些药物组合物可以是溶液剂、片剂、胶囊或注射剂 ;这些药物组合物可以通过注射途径给药或口服给药。

5. 根据权利要求 1-2 的戊乙奎醚光学异构体及其非毒性的可药用盐可以形成溶剂化物,例如水合物、醇合物等。

6. 根据权利要求 1-2 的戊乙奎醚光学异构体及其非毒性的可药用盐还可以是前药或可在体内代谢后释放出所述活性成分的形式。

7. 根据权利要求 1-2 的戊乙奎醚光学异构体及其非毒性的可药用盐及其药物组合物用于抗肿瘤作用的用途。

8. 根据权利要求 1-2 的戊乙奎醚光学异构体及其非毒性的可药用盐及其药物组合物优选在胆碱能受体表达上调的肿瘤类型中用作抗肿瘤剂的用途。

9. 根据权利要求 1-2 的戊乙奎醚光学异构体及其非毒性的可药用盐及其药物组合物优选在胆碱能受体表达上调的吸烟相关性肿瘤类型中用作抗肿瘤剂的用途。

戊乙奎醚光学异构体衍生物用于抗肿瘤的医药用途

技术领域

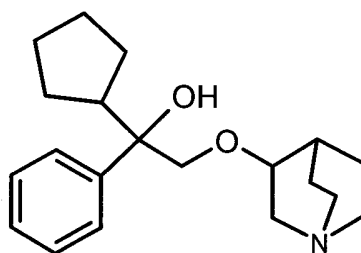
[0001] 本发明提供具有抗肿瘤作用的戊乙奎醚光学异构体及其非毒性的药学上可用的盐、含有这些化合物作为活性成分的药物组合物, 以及其抗肿瘤作用的医药用途。

背景技术

[0002] 肿瘤是严重威胁人类健康的重大疾病, 其发病涉及多种遗传或环境因素, 是一种多基因变异、多通路受累的疾病。近年研究表明, 胆碱能系统功能亢进与肿瘤的发生密切相关, 尤其是经流行病学调查与吸烟相关的肿瘤类型, 如肺癌、乳腺癌、结肠癌、宫颈癌等等。在这些肿瘤类型中大多存在胆碱能受体表达上调, 尤其是 M3 受体以及 $\alpha 7$ - 或 $\alpha 9$ -N 受体, 因此通过拮抗胆碱能受体功能有可能达到抑制肿瘤生长的目的。

[0003] 盐酸戊乙奎醚 [英文名 : Penethyclidine Hydrochloride ; 化学名 : 3-(2' - 羟基 - 2' - 环戊基 - 2' - 苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐], 其结构如下式所示 :

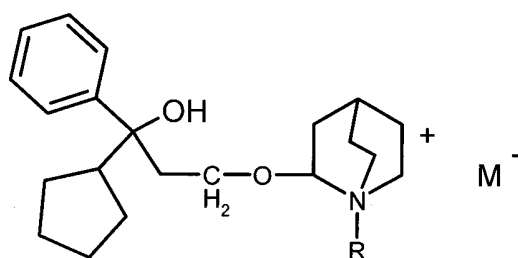
[0004]



[0005] 盐酸戊乙奎醚是一种 M 受体拮抗剂类的抗胆碱药物, 临床已成功用于救治有机磷农药中毒等方面, 其抗毒效价高, 作用持久、不良作用较少。盐酸戊乙奎醚分子中含有两个手性中心, 为具有 4 个光学异构体的混合物。

[0006] 中国发明专利 CN1951938A 公开了下式 A 所示的戊乙奎醚的季铵盐 :

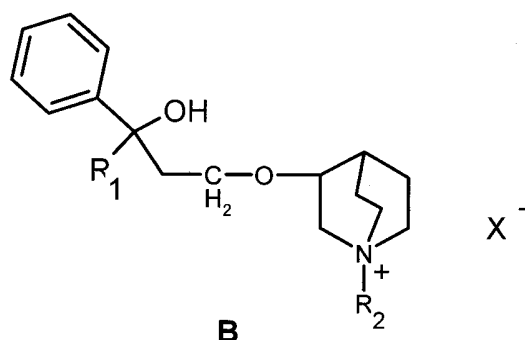
[0007]



A

[0008] 中国发明专利 CN1769286A 公开了下式 B 所示的治疗鼻分泌过度和慢阻肺的化合物 :

[0009]



[0010] 中国发明专利 CN1257903C 公开了式 B 所示的含有季铵基团的奎宁类化合物，CN1257903C 还通过硅胶板分离得到了 N- 甲基戊乙奎醚溴化物（式 B 中 R₁ 为环戊基、R₂ 为甲基、X 为溴）的两对消旋体。

[0011] 中国发明专利申请 CN200910223255.3 公开了式 I 所示的戊乙奎醚光学异构体的季铵盐、药物组合物及其医药用途，优选作为选择性 M₃ 受体拮抗剂的药物，作为治疗慢性阻塞性肺病的药物、治疗感冒的药物、和 / 或麻醉前给药的药物。

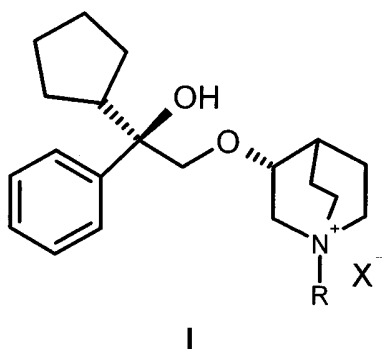
[0012] 本发明意外发现，式 I 所示的戊乙奎醚光学异构体在体外可抑制多种肿瘤细胞的生长，而相同浓度下并不影响人正常细胞的生长。

发明内容

[0013] 本发明的目的是提供具有抗肿瘤作用的戊乙奎醚光学异构体及其非毒性的药学上可用的盐、含有这些化合物作为活性成分的药物组合物，以及其用作抗肿瘤剂的用途。

[0014] 本发明意外发现，戊乙奎醚光学异构体（结构式 I）对多种肿瘤细胞具有体外抑制活性，可以用作抗肿瘤制剂。

[0015]



[0016] 式 I 中，R 代表氢原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基；X 代表卤原子。

[0017] 本发明中的术语“可药用盐”可以是药用无机或有机盐。本发明式 I 中具有碱性基团的化合物可以与无机酸形成药用盐，例如硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐；也可与有机酸形成药用盐，例如乙酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、马来酸盐等。

[0018] 本发明化合物或其可药用盐可以形成溶剂化物，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后释放出所述活性成分的形式。选择和制备适当的前药衍生物是本领域技术人员公知技术。

[0019] 本发明化合物或其可药用盐可以单独或以药物组合物的形式给药。本发明药物组

合物可根据给药途径配成各种适宜的剂型。使用一种或多种生理学上可接受的载体,包含赋形剂和助剂,它们有利于将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂。适当的制剂形式取决于所选择的给药途径,可以按照本领域熟知的常识进行制造。

[0020] 本发明化合物或其可药用盐及其药物组合物可以用于抑制肿瘤生长的医药用途。

[0021] 如本文所述,胆碱能系统功能亢进与肿瘤的发生密切相关,在多种肿瘤类型中存在胆碱能受体表达上调,尤其是 M3 型乙酰胆碱受体以及 $\alpha 7$ - 或 $\alpha 9$ -N 型乙酰胆碱受体,因此本发明化合物或其可药用盐及其药物组合物优选在胆碱能受体表达上调的肿瘤类型中用作抗肿瘤剂的用途,包括但不限于 M3、 $\alpha 7$ - 或 $\alpha 9$ -N 受体亚型表达上调。

[0022] 如本文所述,经流行病学调查与吸烟相关的肿瘤类型中,如肺癌、乳腺癌、结肠癌、宫颈癌等等,胆碱能系统激活对于肿瘤的发生发展起重要的促进作用。因此,本发明化合物或其可药用盐及其药物组合物优选用于这些吸烟相关性肿瘤的治疗,包括但不限于肺癌、乳腺癌、结肠癌和宫颈癌。

[0023] 给药途径可以是口服、非肠道或局部给药,优选口服和注射形式给药。可以口服的药物制剂包括胶囊剂和片剂等。病人吞咽有困难时,也可以采用舌下片或者其他非吞咽的方式给药。本发明化合物也可以配制用于肠胃外给药或者透皮给药或者经粘膜给药。或者采用栓剂或者埋植剂的方式给药。本领域技术人员可以理解,本发明化合物可以采用合适的药物释放系统 (DDS) 以得到更有利的效果。

[0024] 另外需要指出,本发明化合物使用剂量和使用方法取决于诸多因素,包括患者的年龄、体重、性别、自然健康状况、营养状况、化合物的活性强度、服用时间、代谢速率、病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。优选的使用剂量介于 0.01 ~ 100mg/kg 体重 / 天。

[0025] 虽然本发明提供了上述优选的合成方案,但是,本领域技术人员清楚,本发明并不排除任何其它可行的方式。

具体实施方式

[0026] 下面用实施例具体说明本发明,这些实施例不应理解为任何意义上的对本发明的限制。

[0027] 实施例 1、(R)- α - 苄基 - α - 环戊基 -1,2- 环氧乙烷 (IX) 的制备

[0028] 1. 1、(2R,5R)-2- 特丁基 -5- 苄基 -1,3- 二噁烷 -4- 酮 (II) 的制备

[0029] 将 R- 扁桃酸 20g (0.13mol) 加入 200mL 正戊烷中,然后加入特戊醛 21.2mL (含量 80%, 0.16mol, 购自 Fluka 公司),再加入三氟甲磺酸 0.5mL,使该混合物回流 6 小时。用分水器除去生成的水。冷却至室温,加入 8% 碳酸氢钠溶液 100mL,减压蒸馏,除去正戊烷,过滤,得到 (2R,5R)-2- 特丁基 -5- 苄基 -1,3- 二噁烷 -4- 酮 (II),产量 27.1g,熔点 100-102°C,产率 95%,元素分析,理论值% :C 70.89, H 7.32; 实验值% :C 70.81, H 7.39。1H-NMR, δ (ppm, CDCl₃) :1.10 (s, 9H), 5.25 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.47 (m, 5H)。

[0030] 1. 2、(2R,5S)-2- 特丁基 -5- 苄基 -5- (环戊基 -1- 羟基) -1,3- 二噁烷 -4- 酮 (III) 的制备

[0031] 将 10g (45mmol) 的 (2S,5S)-2- 特丁基 -5- 苄基 -1,3- 二噁烷 -4- 酮 (II) 溶于 70mL 干燥四氢呋喃中,冷却至 -78°C,加入 60mL 的二 (三甲硅基) 氨基锂 (在四氢呋喃中的溶液, 1.0M)。搅拌下滴加环戊酮 65mmol,将反应搅拌 2 小时,滴加 15mL 饱和磷酸氢钠溶

液和 200mL 饱和氯化铵溶液。分离有机层,水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥,蒸馏,除去溶剂,得到 (2R,5S)-2-特丁基-5-苯基-5-(环戊基-1-羟基)-1,3-二噁烷-4-酮 (III),产量 10.5g,产率 74%。¹H-NMR, δ (ppm, CDCl₃): 0.88 (s, 9H), 1.52-2.06 (m, 8H), 5.52 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.78 (dd, $J = 1.5, 8.3$ Hz, 2H)。

[0032] 1.3、(2R,5R)-2-特丁基-5-苯基-5-(1-环戊烯基)-1,3-二噁烷-4-酮 (IV) 的制备

[0033] 将 3.6g (10mmol) 的 (2S,5R)-2-特丁基-5-苯基-5-(环戊基-1-羟基)-1,3-二噁烷-4-酮 (III) 溶于 70mL 干燥四氢呋喃溶液中,冷却到 0℃,加入 2mL 氯化亚砷和 3mL 吡啶,将反应搅拌 1 小时。加入 60mL 饱和氯化铵溶液,分出有机层,水层用乙酸乙酯萃取,合并有机层,干燥,蒸馏,除去溶剂,得到 (2R,5R)-2-特丁基-5-苯基-5-(1-环戊烯基)-1,3-二噁烷-4-酮 (IV),产量 3.7g,产率 95%。¹H-NMR, δ (ppm, CDCl₃): 1.07 (s, 9H), 1.92-2.50 (m, 6H), 5.22 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.59 (m, 1H)。

[0034] 1.4、(R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙酸 (VI) 的制备

[0035] 将 2.34g (8.18mmol) 的 (2R,5R)-2-特丁基-5-苯基-5-(1-环戊烯基)-1,3-二噁烷-4-酮 (IV) 溶于 20mL 甲醇和 10mL 水的混合溶液中。加入 4.58g 的 KOH,在搅拌下使反应回流 3 小时。冷却至室温,用正庚烷萃取,水相用 1N HCl 酸化,再用乙酸乙酯萃取,干燥,蒸馏,除去溶剂,得到 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙酸 (V),产量 1.64g,产率 92%。¹H NMR, δ (ppm, CDCl₃): 1.81 (m, 2H), 2.29 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)。将 1.16g (5.3mmol) 的 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙酸 (V) 溶于 50mL 甲醇中,加入 0.2g 的 10% Pd/C,在 1atm 下用 H₂ 还原 8 小时。过滤,减压蒸馏,除去溶剂,得到 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙酸 (VI) 1.08g,收率 93%。 $[\alpha]_D^{20} = +2.5^\circ$ (MeOH, $c = 3$),熔点: 118-119℃。

[0036] 1.5、(R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基对甲苯磺酸乙酯 (VIII) 的合成

[0037] 在 N₂ 保护下,将含有 2.2g (0.01mol) 的 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙酸 (VI) 的 10mL 无水 THF 溶液缓慢滴加到含 LiAlH₄ (0.02mol) 的 20mL 无水 THF 溶液中,搅拌下缓慢升温至回流,反应 3h。冷却,小心滴加 2mL 饱和 NaHCO₃ 溶液,再滴加 10mL 的 2N 的 NaOH 溶液。分离有机相,水相用乙醚提取。将合并的有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏,除去溶剂,得到 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙醇 (VII) 为无色针状晶体,2.06g,收率 100%,熔点: 49-50℃。¹H NMR, δ (ppm, CDCl₃): 1.23-1.71 (m, 8H), 2.02 (brs, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 4H)。

[0038] 在干燥的 100mL 三口瓶中,加入 1.89g 的 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙醇 (VII) 与 50mL 干燥的 CH₂Cl₂,冷却至 0℃,加入对甲苯磺酸 3.42g (18mmol)。搅拌下滴加三乙胺 2.43g (24mmol)。滴加完毕,在 0℃下搅拌 2h,反应混和液略呈黄色。然后小心加入饱和 NaHCO₃ 溶液,将反应旋转蒸发以除去 CH₂Cl₂,用乙醚萃取,干燥,石油醚重结晶,得到 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基对甲苯磺酸乙酯 (VIII) 为白色絮状固体,2.61g,收率 79%。¹H NMR, δ (ppm, CDCl₃): 1.21-1.27 (m, 2H), 1.35-1.70 (m, 6H), 2.17 (s, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 7.21-7.27 (m, 8H), 7.58 (d, $J = 8$ Hz, 2H)。

[0039] 1.6、(R)-1-苯基-1-环戊基-1,2-环氧乙烷 (IX) 的制备

[0040] 在干燥的 50mL 三口瓶中,加入 1.0g 的 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基对甲苯磺酸乙酯 (VIII) 和 20mL 无水甲醇。在搅拌下,加入过量无水 K₂CO₃。在室温下将反应搅拌 30min,加水稀释,用乙醚萃取,干燥,蒸除溶剂,得到 (R)-1-苯基-1-环戊基-1,2-环氧乙烷 (IX),无色液体,0.5g,收率 100%。¹H NMR, δ (ppm, CDCl₃): 1.25-1.68 (m, 8H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.66 (d, J = 5Hz, 1H), 2.97 (d, J = 5Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H)。

[0041] 实施例 2、3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷(X) 的制备

[0042] 在氮气保护下,将 0.6g (15mmol) 的 NaH 置于干燥的三口烧瓶中,加入 10mL 的无水 DMSO,搅拌 5min 后,滴加含有 3-(R)-奎宁环醇 1.8g (14.2mmol) 的 10mL DMSO 溶液,在 60℃ 下将反应搅拌 1h。冷至室温,缓慢滴加 (R)- α -苯基- α -环戊基-1,2-环氧乙烷 (IX) 2.61g (14mmol) 在 10mL 的 DMSO 中的溶液。在 50℃ 下将反应搅拌 3h,冷却,小心滴加 20mL 水。用乙醚提取,用水洗涤,再用 10% 盐酸溶液洗涤醚层,合并水相;用 40% 的 NaOH 碱化所得的盐酸提取液,用乙醚萃取,用无水硫酸钠干燥,蒸馏,除去溶剂,得到 X 的无色液体,2.84g,收率 65%, $[\alpha]_D^{20} = +8.26^\circ$ (MeOH, c = 0.35)。¹H NMR, δ (ppm, CDCl₃): 1.23-1.75 (m, 13H), 1.96-1.99 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.52-2.77 (m, 5H), 2.71 (s, -OH, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.58 (d, J = 9Hz, 1H), 3.71 (d, J = 9Hz, 1H), 7.29-7.42 (m, 5H)。

[0043] 实施例 3、N-甲基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I1) 的制备

[0044] 将 X 3.15g (10mmol) 溶于 20ml 丙酮,加入溴甲烷 1.04g (11mmol) 搅拌,50-60℃ 反应 3-10 小时,点板,至原料点消失,停止反应,降温至 10-20℃,缓缓滴加无水乙醚至无固体析出,抽滤,真空干燥,得 I 13.89g,收率 95%, $[\alpha]_D^{23} = -24.447^\circ$ (EtOH, c = 0.01)。¹H-NMR, δ (ppm, D₂O): 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.71 (br t, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.16 (br, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.20-1.61 (m, 9H), 0.94-1.09 (m, 2H)。

[0045] 实施例 4、N-乙基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I 2) 的制备

[0046] 将 X 3.15g (10mmol) 溶于 20ml 丙酮,加入溴乙烷 1.19g (11mmol) 搅拌,50-60℃ 反应 3-10 小时,点板,至原料点消失,停止反应,降温至 10-20℃,缓缓滴加无水乙醚至无固体析出,抽滤,真空干燥,得 I 23.99g,收率 94%, $[\alpha]_D^{23} = -26.321^\circ$ (EtOH, c = 0.01)。¹H-NMR, δ (ppm, D₂O): 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.70 (br t, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.72-3.10 (m, 7H), 2.25 (m, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.79 (m, 1H), 0.98-1.60 (m, 11H), 0.96 (t, 3H)。

[0047] 实施例 5、N-丙基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I 3) 的制备

[0048] 将 X 3.15g (10mmol) 溶于 20ml 丙酮,加入溴丙烷 1.34g (11mmol) 搅拌,50-60℃ 反应 3-10 小时,点板,至原料点消失,停止反应,降温至 10-20℃,缓缓滴加无水乙醚

至无固体析出,抽滤,真空干燥,得 I 3,称重 4.02g,收率 92%, $[\alpha]_D^{23} = -30.475^\circ$ (EtOH, c = 0.01)。¹H-NMR, δ (ppm, D2O): 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.67 (br, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.92-3.04 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.11 (brs, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.90-1.61 (m, 13H), 0.64 (t, 3H)。

[0049] 实施例 6、N-环丙基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I 4) 的制备。

[0050] 将 X 3.15g (10mmol) 溶于 20ml 丙酮,加入溴代环丙烷 1.33g (11mmol) 搅拌, 50-60℃ 反应 3-10 小时,点板,至原料点消失,停止反应,降温至 10-20℃,缓缓滴加无水乙醚至无固体析出,抽滤,真空干燥,得 I 4,称重 4.02g,收率 92%, $[\alpha]_D^{23} = -28.731^\circ$ (EtOH, c = 0.01)。¹H-NMR, δ (ppm, D2O): 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.71 (br t, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.16 (br, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.20-1.61 (m, 9H), 0.94-1.09 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。

[0051] 实施例 7、戊乙奎醚季铵盐 B 的制备

[0052] 取盐酸戊乙奎醚 0.5 克,加水 20ml 溶解,然后以氨水碱化,用乙醚提取 3 次,每次 20ml。合并提取液,蒸干,得到戊乙奎醚游离碱。

[0053] 参照实施例 4 的方法,用戊乙奎醚游离碱与溴乙烷反应,得到戊乙奎醚的季铵盐 B,收率 85%。¹H-NMR, δ (ppm, D2O): 7.32-7.28 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 3.78 (d, 0.5H), 3.753d, 0.5H), 3.69 (br t, 1H), 3.50 (d, 0.5H), 3.47 (d, 0.5H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.70-3.08 (m, 7H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.14 (brs, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H), 0.97-1.60 (m, 11H), 0.94-0.91 (m, 3H); $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (乙醇为溶剂)。

[0054] 实施例 8、戊乙奎醚光学异构体不同衍生物对人非小细胞肺癌 H1299 细胞的体外抑制活性

[0055] 人 H1299 细胞接种于 96 孔板,37℃ 孵箱中培养。第二天加入不同浓度化合物 (1.6-200 μ M) 处理,每个浓度 3 个复孔,37℃ 继续培养 72h 后,用 MTT 法检测细胞活力。数据用 Hi 11 方程拟合后计算半数生长抑制浓度 GI50,见表 1。

[0056] 表 1:戊乙奎醚光学异构体衍生物对人非小细胞肺癌 H1299 的体外抑制活性 (半数抑制浓度, GI50, μ M)

	化合物	GI50 (μM)
	R2-8018	8.2
	R2-MBr	198.3
	R2-EBr	>200
[0057]	R2-IBJ	>200
	R2-BJ	>200
	R2-HBJ	154.2
	R2-HBJJ	8.5
	R2-21MI	95.4

[0058] 实施例9、戊乙奎醚光学异构体 R2-8018 和 R2-HBJJ 对不同组织类型的人癌细胞的体外抑制活性

[0059] 采用人非小细胞肺癌、卵巢癌、肾癌、结肠癌、宫颈癌、成神经母细胞瘤细胞, 分别接种于 96 孔板, 37℃ 孵箱中培养。第二天加入不同浓度化合物 (1.6-200 μM) 处理, 每个浓度 3 个复孔, 37℃ 继续培养 72h 后, 用 MTT 法检测细胞活力。数据用 Hill 方程拟合后计算半数生长抑制浓度 GI50, 见表 2。

[0060] 表 2: 戊乙奎醚光学异构体 R2-8018 和 R2-HBJJ 对不同组织类型的人癌细胞的体外抑制活性 (半数抑制浓度, GI50, μM)

[0061]

瘤株		R2-8018	R2-HBJJ
人非小细胞肺癌细胞	H1299	8.2	8.5
	H157	25.2	28.5
	H460	8.3	8.8
人卵巢癌细胞	A2780	4.5	8.1
人肾癌细胞	A498	29.8	25.2
人结肠癌细胞	HCT116	43.4	51.2
人宫颈癌细胞	Hela	62	48
人成神经母细胞瘤细胞	SH-SY5Y	58.1	74.6

[0062] 实施例 10 小鼠急性毒性实验

[0063] 采用 Balb/c 小鼠, 18-22g, 雌雄各半, 随机分组, 腹腔注射给药, 观察给药后 2 周内动物反应及死亡数, Bliss 法计算 R2-HBJJ 的 LD₅₀ 为 90.76mg/Kg, 95%可信区间为 79.9 ~ 111.15mg/kg。R2-8018 的 LD₅₀ 为 67.96mg/kg, 95%可信区间为 64.9 ~ 72.2mg/kg。