(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101868447 B
(45)授权公告日 2012.11.07

(21)申请号 200880110440.5
(22)申请日 2008.08.21
(30)优先权数据
11/892,188 2007.08.21 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2010.04.07
(86)PCT申请的申请数据
PCT/CN2008/072092 2008.08.21
(87)PCT申请的公布数据
WO2009/024095 EN 2009.02.26
(73)专利权人 香港理工大学
地址 香港
(72)发明人 陈新滋 邓焯安 林剑虹 徐忠宪
郭汉龙 陈秀馨 张斐怡
罗伯托·甘巴里·费拉拉 郑楚卿
(74)专利代理机构 广州三环专利代理有限公司 44202
代理人 温旭 郝传鑫
(51)Int.Cl.
C07D 215/26(2006.01)
A61K 31/438(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
审查员 邱晓伟

权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图 5 页

(54)发明名称

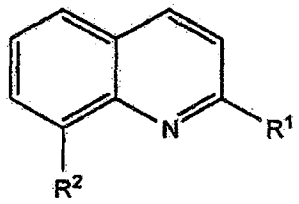
制备和施用作为抗癌剂的喹啉衍生物的方法

(57)摘要

本发明公开了制备喹啉衍生的化合物的方法，以及在实体瘤和非实体瘤特别是在肝癌的治疗中施用所述化合物的方法。

CN 101868447 B

1. 喹啉衍生物化合物在制备治疗乳腺癌、慢性粒细胞性白血病和肝细胞癌的药物中的应用，所述喹啉衍生物化合物选自具有下述通式的化合物 a-g：



其中，化合物 a. $R^1 = CH_3$ 并且 $R^2 = OH$；

化合物 b. $R^1 = CH_3$ 并且 $R^2 = OCH_3$；

化合物 c. $R^1 = CHO$ 并且 $R^2 = OH$；

化合物 d. $R^1 = CN$ 并且 $R^2 = OH$；

化合物 e. $R^1 = H$ 并且 $R^2 = OH$；

化合物 f. $R^1 = CH_3$ 并且 $R^2 = OCH_2CH_3$；

化合物 g. $R^1 = CH_3$ 并且 $R^2 = OCH_2CH_2$-(1-哌啶)。

2. 根据权利要求 1 所述的应用，其中，所述喹啉衍生物化合物存在于药学上可接受的载体中。

3. 根据权利要求 2 所述的应用，其中，所述药学上可接受的载体是聚乙二醇或 CMC。

制备和施用作为抗癌剂的喹啉衍生物的方法

背景技术

[0001] 从植物中分离出来的许多具有生物活性的碱性含氮化合物，特别是带有喹啉部分的那些化合物，提供大范围的生物活性。例如，奎宁和奎尼丁广泛地用于治疗疟疾和心律失常。骆驼宁碱 A 和 B 是从骆驼蒿的气生部分中分离出来的吡咯并喹唑啉并喹啉生物碱(pyrroloquinazolinoquinolinealkaloid)。这种植物历史上曾经用在治疗风湿、脓肿和发炎的中药中，这种植物会特别地让人联想到喜树碱，喜树碱是拓扑异构酶 I 抑制剂，其是临床上有用的抗癌剂。8- 氨基喹啉，西他马喹，(沃尔特里德陆军研究所 (WalterReed Army Institute of Research)/ 葛兰素史克公司 (GlaxoSmitGlaxoSmithKline plc)) 是含有喹啉环的生物碱的实例，其被开发作为治疗内脏利什曼病的替代性口服药物。特别地，据报道，8- 羟基喹啉及其衍生物具有良好的抗真菌性能并且能够帮助治疗神经变性疾病。而且，据报道，新型氢醌鎓盐及其衍生物能够提供抗肿瘤活性和增大的水溶性。

[0002] 2- 取代的喹啉生物碱是天然植物产物，其能够借助色谱法通过分馏和纯化从马醉草 (G.longiflora) 的根皮、茎皮和叶子中分离出来。曾经提出这些生物碱是有潜力的抗利什曼病的药物。2- 取代的四氢喹啉构成多数生物活性生物碱中存在的重要的结构特征。Angustureine 最早在 1999 年由 Jacquemond-Collet 和他的合作者一起从安古树 (Galipea officinalis) 中分离出来的，安古树已经用在中草药中来治疗消化不良、痢疾和久泻不止引起的发热。另外，据报道，angustureine 具有抗结核活性、抗疟活性和细胞毒活性。但是，非对称的加氢为结构改性指出了新的方向，从而探查 angustureine 的生物活性。近来的研究显示出了轻而易举地制备具有高对映选择性的四氢喹啉衍生物的突破。

[0003] 为了治疗神经变性疾病例如阿耳茨海默氏病，已经制备并且研究了 8- 羟基喹啉衍生物。而且，据报道，这些衍生物在大鼠间充质干细胞 (rMSC) 的增殖方面具有活性并且具有抗真菌性能。

[0004] 本发明的目的是教导使用作为抗癌剂的喹啉衍生物化合物的方法以及制备所述化合物的方法。

发明内容

[0005] 本发明提供了喹啉衍生物化合物的制备方法。

[0006] 本发明进一步提供了施用存在于药学上可接受的载体中的喹啉衍生物化合物用于治疗实体瘤和非实体瘤的方法。

[0007] 本发明还提供了向实体瘤和非实体瘤施用包含存在于药学上可接受的载体中的喹啉衍生物化合物的方法。

附图说明

[0008] 从下面的描述、权利要求书以及附图中可以更好地理解本发明的仪器和方法的这些和其他特征、方面和优点，在附图中：

[0009] 图 1 示出本发明针对三种人癌细胞系的剂量响应活性。

[0010] 图 2 示出使用本发明的喹啉衍生物化合物导致的乳腺癌细胞系的细胞收缩。

[0011] 图 3 示出使用本发明播种的人乳腺癌细胞系。

[0012] 图 4 示出小鼠模型中的肝细胞癌几乎完全消失。

[0013] 图 5 示出图 4 所示的癌基于天数的消失情况。

具体实施方式

[0014] 下面对于特定的示例性实施方式的描述本质上仅仅是示例性的，绝非意图限制本发明、其应用或使用。在下面的整个描述中，术语“烷基”和“取代的烷基”表示以下基团，例如，具有 1-10 个碳原子的直链、支链或环状烃基团。这些烷基基团是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、环丙基、环丁基、环戊基，或者环己基。

[0015] 术语“烯基”和“取代的烯基”表示以下基团，例如，具有至少一个 C ＝ C 双键的直链、支链或环状烃基团。这些烯基基团是乙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基、2- 丁烯基、3- 丁烯基、1- 戊烯基、2- 戊烯基、3- 戊烯基、4- 戊 烯基、环戊烯基、1- 甲基 - 环戊烯基、1- 己烯基、2- 己烯基、3- 己烯基、4- 己烯基、5- 己烯基、环己烯基、1- 庚烯基、2- 庚烯基、3- 庚烯基、4- 庚烯基、5- 庚烯基、6- 庚烯基、1- 辛烯基、环辛烯基、1- 壬烯基、2- 壬烯基、3- 壬烯基、1- 癸烯基、3- 癸烯基、1，3- 丁二烯基、1，4- 戊二烯基、1，3- 环戊二烯基、1，3- 己二烯基、1，4- 己二烯基、1，3- 环己二烯基、1，4- 环己二烯基、1，3- 环庚二烯基，以及三烯的直链和支链。

[0016] 术语“酰基”和“取代的酰基”表示以下基团，例如，芳族、脂族或杂环酰基基团，酰基基团的实例是氨基甲酰、直链或支链烷酰基，例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丙酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基、癸酰基、十一酰基、十二酰基、十三酰基、十四酰基、十五酰基、十六酰基、十七酰基、十八酰基、十九酰基；烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、叔戊氧羰基，或庚氧羰基；环烷基羰基，例如环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基或环己基羰基；烷基磺酰基，例如，甲磺酰基或乙磺酰基；烷氧磺酰基，例如，甲氧磺酰基或乙氧磺酰基；芳酰基，例如，苯甲酰基、甲苯酰基，或萘甲酰基；芳烷酰基，例如，苯乙酰基、苯基丙酰基、苯基丁酰基、苯基异丁基、苯基戊酰基、苯基己酰基、萘基乙酰基、萘基丙酰基、萘基丁酰基；芳烯酰基，例如，苯基丙烯酰基、苯基戊烯酰基、苯基己烯酰基、苯基庚烯酰基、萘基丁烯酰基、萘基戊烯酰基；芳烷氧羰基，例如，苄氧羰基；芳氧羰基，例如，苯氧乙酰基、萘氧羰基；芳氧烷酰基，例如，苯氧乙酰基、苯氧丙酰基；芳基氨基甲酰，例如，苯基氨基甲酰；芳基硫代氨基甲酰，例如，苯基硫代氨基甲酰；芳基乙醛酰，例如，苯基乙醛酰、萘基乙醛酰；芳基磺酰基，例如，苯基磺酰基、萘基磺酰基；杂环羰基、杂环烷酰基，例如，噻吩基乙酰基、噻吩基丙酰基、噻吩基丁酰基、噻吩基戊酰基、噻吩基己酰基、噻唑基乙酰基、噻二唑基乙酰基，或四唑基乙酰基；杂环烯酰基，例如，杂环丙烯酰基、杂环丁烯酰基、杂环戊烯酰基，或杂环己烯酰基；或者，杂环乙醛酰，例如，噻唑基乙醛酰，或者噻吩基乙醛酰。

[0017] 术语“芳基”和“取代的芳基”表示以下基团，例如，碳环芳族体系或杂环芳族体系，例如，苯基、萘基、四氢萘基、茚满，或联苯。这些体系可以是未取代的，或者可以被一个或多个基团取代，所述基团例如是卤素、 卤代烷基、羟基、烷氧基、羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二

烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代，或者硫代烷基。

[0018] 术语“杂环”和“取代的杂环”表示含有至少一个杂原子的单环或多环杂环基团，例如，含氮的饱和和不饱和杂环基团，例如，吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶子基、哌嗪基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、四唑基、吲哚基、异氮杂茚基、中氮茚基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、苯并三唑基，或四唑并哒嗪基；含氧的饱和和不饱和杂环基团，例如，吡喃基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吗啉基、苯并噁唑基，或苯并噁二唑基；含硫的饱和和不饱和杂环基团，例如，噻吩基、噻唑基、噻二唑基，或噻唑烷基。

[0019] 术语“卤”和“卤素”表示氟、氯、溴或碘原子，可以是一个或多个卤原子。

[0020] 术语“羟基”表示结合至氧原子的氢键，术语“取代的羟基”表示被一个或多个基团取代的羟基，所述基团例如是卤素、被保护的羟基、氰基、硝基、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、酰基或取代的酰基、芳基或取代的芳基、杂环或取代的杂环、烷氧基或取代的烷氧基、酰氧基或取代的酰氧基、羧基或被保护的羧基、羧甲基或被保护的羧甲基、羟甲基或被保护的羟甲基、氨基或被保护的氨基、羧酰胺或被保护的羧酰胺。

[0021] 术语“烷氧基”和“取代的烷氧基”表示包含氧原子和烷基的直链或支链基团，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基，以及四丁氧基。

[0022] 术语“硫代”和“取代的硫代”表示含有 -SH 或 -S- 的基团，例如，甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、己硫基。

[0023] 术语“磺酰基”和“取代的磺酰基”表示含有 $-S(O)_2-$ 的基团，例如，甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、三氟甲磺酰基、三氯甲磺酰基，或者其他被卤素取代的烷基磺酰基或芳基磺酰基。

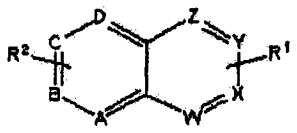
[0024] 术语“亚磺酰基”和“取代的亚磺酰基”表示含有 -S(= O)- 的基团，例如，甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、己基亚磺酰基。

[0025] 另外，如本文中所使用的，术语“实体瘤”表示通常不包含包囊或液体区域的不正常组织，包括良性和恶性肿瘤。术语“非实体瘤”表示涉及造血细胞的血液肿瘤，所述细胞自然地迁移到血液和淋巴系统中。

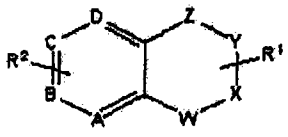
[0026] 本发明包括制备喹啉衍生物化合物的方法以及这些喹啉衍生物化合物在癌症治疗方面的用途。

[0027] 根据本发明，被制备和使用的化合物包括由通式 I-IV 表示的那些化合物及其盐。

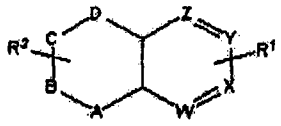
[0028]



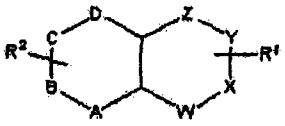
I



II



III



IV

[0029] 通式

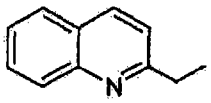
[0030] 其中，每个通式中的 A、B、C、D 和 W、X、Y 以及 z 能够独立地选自 CH-、CH_2-、O、N、P 和 S 原子，并且它们可以是这些化合物的特定的手性点（用符号 * 表示）；每个通式中的 R^1 和 R^2 可以选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、烷氧基、取代的烷氧基、羟基、取代的羟基、氨基、取代的氨基、硫代、取代的硫代、磺酰基、取代的磺酰基、亚磺酰基、取代的亚磺酰基、磺酰基氨基、取代的磺酰基氨基、卤素、SO_3H、胺、CN、CF_3、酰基或取代的芳基、杂环基或取代的杂环基、烷氧基或取代的烷氧基、醛或取代的醛、或取代的膦；COR^3、CSR^3 和 $CONHR^3$，其中 R^3 可以选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、羟基、取代的羟基、芳基、取代的芳基、杂环基，以及取代的杂环基；OR^4、SR^4 或 NR^4R^5，其中 R^4 和 R^5 可以独立地选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、酰基、取代的酰基、杂环基、取代的杂环基，以及 CN；C_1-$C_4NR^6R^7$、$HCNNR^6R^7$ 或 $HCNOR^6$，其中 R^6 和 R^7 可以是烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、酰基、取代的酰基、杂环基，以及取代的杂环基；SR^8、OR^8 或 NR^8R^9，其中 R^8 和 R^9 可以独立地选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、酰基、取代的酰基、杂环基，以及取代的杂环基；以及 $SO_2NR^{10}R^{11}$，其中 R^{10} 和 R^{11} 可以独立地选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、酰基、取代的酰基、杂环 基，以及取代的杂环基。R^1/R^2 在 ABCD 和 WXYZ 环部分中可以出现一次以上，并且 R^1/R^2 均可以是特定的手性取代基。

[0031] 在具有通式 I-IV 的化合物的合成或制备中，通常，向喹啉化合物的醚溶液中加入试剂溶液，例如存在于己烷中的正丁基锂。然后加热该溶液，优选地，加热至合适的温度并且搅拌合适的时间，例如，加热至 18℃ -23℃并且搅拌 0.5-3 小时。可以向该溶液中加入其他溶剂，例如，酮或卤代烷（其可以包含 Br- 或 I-）。在制备所需的化合物的过程中，额外的处理可以包括但不限于：搅拌、水解、氢化、分离、萃取、洗涤、干燥、稀释和纯化。

[0032] 根据本发明制备的基于通式 I-IV 的化合物的实例包括但不限于：

[0033] 2- 乙基 - 喹啉

[0034]

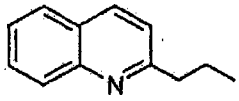


[0035] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$)：δ 1.40(t,3H, J = 8.5Hz),3.02(q,2H, J = 8.0Hz),7.31(d,1H, J = 9.0Hz),7.47-7.52(m,1H),7.67-7.70(m,1H),7.78(d,1H, J = 8.5Hz),8.05(d,1H,J = 8.5Hz),8.08(d,1H,J = 8.0Hz)；^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$)：δ 14.26,32.56,

121.08,125.88,126.96,127.71,129.04,129.57,136.58,148.09,164.26；质 谱 (ESI)：158.09[M+H]$^+$;产率＝ 90％。

[0036] 2- 丙基 - 喹啉

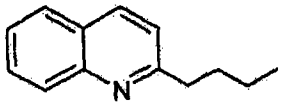
[0037]



[0038] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$)：δ 1.03(t,3H, J ＝ 7.0Hz),1.84-1.88(m,2H),2.96-3.07(m,2H),7.30(d,1H, J ＝ 8.5Hz),7.47-7.49(m,1H),7.61-7.69(m,1H),7.77-7.79(m,1H),8.06(t,2H, J ＝ 9.0Hz)；^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$)：δ 14.24,23.52,41.51,121.63,125.89,126.96,127.71,129.04,129.57,136.44,148.11,163.14；质 谱 (ESI)：172.15[M+H]$^+$;产率＝ 89％。

[0039] 2- 丁基 - 喹啉

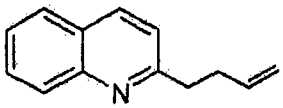
[0040]



[0041] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$)：δ 0.97(t,3H, J ＝ 7.5Hz),1.41-1.49(m,2H),1.77-1.83(m,2H),2.98(t,2H, J ＝ 8.0Hz),7.32(d,1H, J ＝ 8.5Hz),7.48(t,1H, J ＝ 8.0Hz),7.67-7.69(m,1H),7.78(d,1H, J ＝ 8.0Hz),8.06(t,2H, J ＝ 8.5Hz)；^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$)：δ 14.23,22.91,32.44,39.29,121.62,125.90,126.95,127.71,128.98,129.59,136.49,148.05,163.35;质谱 (ESI)：186.14[M+H]$^+$;产率＝ 88％。

[0042] 2-(3- 丁烯基)- 喹啉

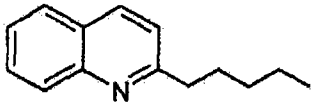
[0043]



[0044] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$)：δ 2.60-2.72(m,2H),3.07-3.09(m,2H),4.95-5.01(m,1H),5.07-5.16(m,1H),5.90-5.96(m,1H),7.30(d,1H,J＝9.0Hz),7.49(t,1H,J＝7.5Hz),7.62-7.69(m,1H),7.77(d,1H, J ＝ 8.5Hz),8.05-8.09(m,1H)；^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$)：δ 34.04,38.71,115.50,121.66,126.02,127.00,127.74,129.01,129.65,136.53,137.91,148.08,162.24;质谱 (ESI)：184.11[M+H]$^+$;产率＝ 92％。

[0045] 2- 戊基 - 喹啉

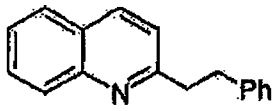
[0046]



[0047] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$)：δ 0.90(t,3H, J ＝ 6.0Hz),1.35-1.42(m,4H),1.79-1.85(m,2H),2.98(t,2H, J ＝ 8.0Hz),7.30(d,1H, J ＝ 8.5Hz),7.48(t,1H, J ＝ 8.0Hz),7.67-7.70(m,1H),7.77(d,1H, J ＝ 8.0Hz),8.07(t,2H, J ＝ 8.5Hz)；^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$)：δ 14.26,22.81,30.02,31.99,39.53,121.62,125.91,126.95,127.72,128.96,129.61,136.52,148.01,163.36;质谱 (ESI)：200.16[M+H]$^+$;产率＝ 91％。

[0048] 2- 苯乙基 - 喹啉

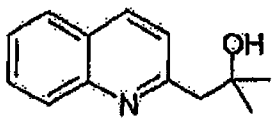
[0049]



[0050] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 3.17(t,2H, J = 7.0Hz),3.30(t,2H, J = 7.5Hz), 7.20-7.38(m,6H),7.52(t,1H, J = 7.5Hz),7.71(t,1H, J = 8.0Hz),7.78(d,1H, J = 8.0Hz),8.05(dd,2H, J = 8.0,16.0Hz) ;^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) : δ 36.19,41.19,121.82, 126.08,126.25,127.05,127.78,128.65,128.77,129.04,129.70,136.55,141.73,148.14, 162.04 ;质谱 (ESI) :234.13$[M+H]^+$;产率= 90%。

[0051] 2- 甲基 -1-(喹啉 -2- 基)-2- 丙醇

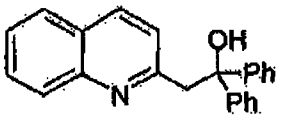
[0052]



[0053] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 1.20(s,6H),3.04(s,2H),6.09(s,1H),7.19(d,1H, J = 2.0Hz),7.45(t,1H, J = 8.0Hz),7.64(t,1H, J = 7.5Hz),7.73(d,1H, J = 8.5Hz),7.96(d, 1H, J = 8.0Hz),8.04(d,1H, J = 8.5Hz) ;^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) : δ 29.87,49.26,71.21, 123.09,126.42,126.96,127.79,128.96,130.06,137.06,147.09,161.00. 质 谱 (ESI) : 202.15$[M+H]^+$;产率= 83%。

[0054] 1,1- 二苯基 -2-(喹啉 -2- 基)- 乙醇

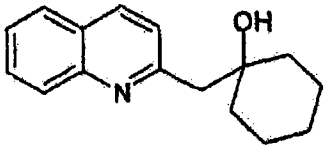
[0055]



[0056] ^{1}H-NMR(500MHZ, $CDCl_3$) : δ 3.89(s,2H),7.12-7.15(m,2H),7.19-7.26(m,4H), 7.46-7.52(m,5H),7.66(t,1H, J = 8.0Hz),7.72(d,1H, J = 8.5Hz),7.97(d,1H, J = 8.0Hz),8.01{d,1H, J = 8.5Hz),8.13(s,1H) ;^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) : δ 47.77,78.88, 123.06,126.42,126.50,126.74,126.83,127.77, 128.21,128.74,130.08,137.18, 147.54,160.33 ;质谱 (ESI) :326.21$[M+H]^+$;产率= 79%。

[0057] 1-(喹啉 -2- 基甲基)- 环己醇

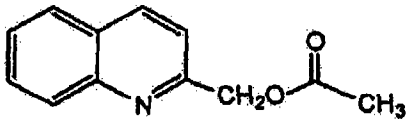
[0058]



[0059] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 1.32-1.71(m,10H),3.09(s,2H),7.25(d,1H, J = 8.5Hz),7.48-7.52(m,1H),7.67-7.69(m,1H),7.69-7.71(m,1H),7.78-7.79(m,1H), 8.01(d,1H,J = 8.5Hz),8.09(d,1H,J = 8.0Hz) ;^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$) : δ 22.58,26.16, 38.29,47.94,72.17,123.21,126.32,126.92,127.75,129.01,129.95,136.88,147.22, 160.80 ;质谱 (ESI) :242.19$[M+H]^+$;产率= 90%。

[0060] 乙酸喹啉 -2- 基甲醚

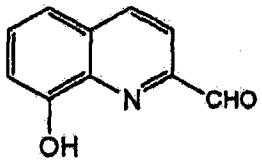
[0061]



[0062] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 2.20(s,3H),5.40(s,2H),7.48(d,1H, J = 9.0Hz), 7.53-7.57(m,1H),7.71-7.74(m,1H),7.83(d,1H, J = 8.5Hz),8.08(d,1H, J = 8.0Hz), 8.18(d,1H,J = 9.0Hz) ;^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$) : δ 21.18,67.68,119.74,126.93,127.77, 127.83,129.41,130.09,137.23,147.87,156.37,170.94 ;质谱 (ESI) :202.09$[M+H]^+$;产率 = 96%。

[0063] 8- 羟基 -2- 喹啉甲醛

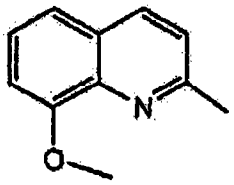
[0064]



[0065] ^{1}H-NMR(500MHz, C_6D_6) : δ 6.76-6.79(m,1H),7.05(d,1H, J = 4.0Hz),7.12(s, 1H),7.33(d,1H, J = 9.0Hz),7.63(d,1H, J = 9.0Hz),8.02(s,1H), 9.79(s,1H) ; ^{13}C-NMR(125MHz, C_6D_6) : δ 111.81,118.33,118.49,130.98,131.35,137.81,138.54, 150.99,154.19,192.58 ;质谱 (ESI) :174.05$[M+H]^+$。

[0066] 8- 甲氧基 -2- 甲基喹啉

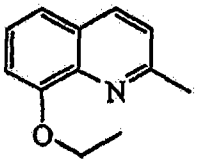
[0067]



[0068] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 2.79(s,3H),4.08(s,3H),7.02(d,1H, J = 8.0Hz), 7.27-7.41(m,3H),8.01(d,1H, J = 8.5Hz) ;^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) : δ 25.94,56.20, 107.81,119.63,122.82,125.90,127.78,136.33,139.90,155.02,158.35 ; 质 谱 (ESI) : 174.09$[M+H]^+$;产率= 84%。

[0069] 8- 乙氧基 -2- 甲基喹啉

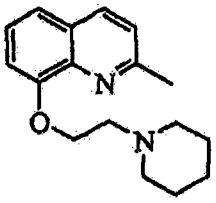
[0070]



[0071] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 1.63(t,4H, J = 7.0Hz),2.80(s,3H),4.34(q, 2H, J = 7.0Hz),7.04(d,1H, J = 7.0Hz),7.30-7.40(m,3H),8.01(d,1H, J = 8.5Hz) ; ^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) : δ 14.80,26.01,64.54,108.96,119.51,122.70,125.92,127.93, 136.33,140.08,154.34,158.33 ;质谱 (ESI) :188.10$[M+H]^+$。

[0072] 8-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基)-2- 甲基喹啉

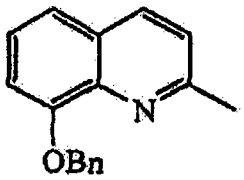
[0073]



[0074] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) :δ 1.46(bs,2H),1.70(bs,4H),2.71(bs,7H),3.04(bs,2H),4.34(bs,2H),6.99(d,1H, J = 7.0Hz),7.24(d,1H, J = 9.0Hz), 7.28-7.33(m,2H),7.95(d,1H, J = 8.5Hz) ;^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) :δ 23.81,24.88,25.31,54.46,57.31,64.31,109.36,120.26,122.95,125.94,127.98,136.58,139.62,153.83,158.46 ; 质 谱 (ESI) :271.21$[M+H]^+$。

[0075] 8-(苄氧基)-2-甲基喹啉

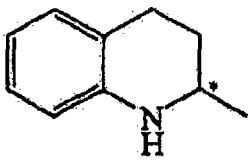
[0076]



[0077] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) :δ 2.82(s,3H),5.47(s,2H),7.00(d,1H, J = 7.5Hz),7.27-7.38(m,6H),7.53(d,2H, J = 8.0Hz),7.99(d,1H, J = 8.5Hz) ; ^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) :δ 26.07,71.06,110.78,120.09,122.76,125.76,127.09,127.85,128.00,128.77,136.28,137.57,140.38,154.12,158.39 ;质谱 (ESI) :250.12$[M+H]^+$。

[0078] 2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉

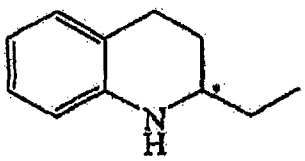
[0079]



[0080] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) :δ 1.13(d,3H, J = 6.5Hz),1.47-1.55(m,1H),1.83-1.88(m,1H),2.62-2.79(m,3H),3.29-3.35(m,1H),6.40(d,1H, J = 8.0Hz),6.53(t,1H,J = 7.0Hz),6.87-6.90(m,2H) ;^{13}C-NMR(125MHz,$CDCl_3$) :δ 22.83,26.83,30.36,47.43,114.31,117.29,121.41,126.94,129.53,144.94 ; 质 谱 (ESI) :148.14$[M+H]^+$;95 % ee ; HPLC(OJ-H,洗脱液:己烷/异丙醇 = 95/5,检测器:254nm,流速:0.5mL/min), (S)t_1 = 25.6min, (R)t_2 = 28.7min。

[0081] 2-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉

[0082]

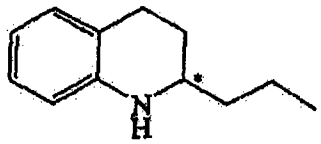


[0083] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) :δ 1.02(t,3H, J = 7.5Hz),1.53-1.66(m,3H),1.98-2.03(m,1H),2.74-2.88(m,2H),3.17-3.22(m,1H),6.51(d,1H, J = 8.0Hz),6.63(t,

1H, J = 7.5Hz), 6.99(t, 2H, J = 7.5Hz) ; ^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) : δ 10.32, 26.67, 27.83, 29.65, 53.29, 114.28, 117, 15, 121.66, 126.96, 129.49, 144.97 ; 质谱 (ESI) : 161.94$[M+H]^+$; 92% ee ; HPLC(OJ-H, 洗脱液 : 己烷 / 异丙醇 = 95/5, 检测器 : 254nm, 流速 : 0.5mL/min), (S) t_1 = 22.1min, (R) t_2 = 24.8min。

[0084] 2- 丙基 -1,2,3,4- 四氢喹啉

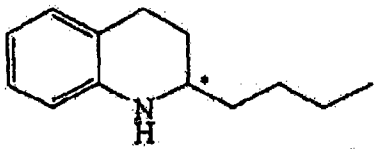
[0085]



[0086] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 0.99(t, 3H, J = 7.5Hz), 1.42-1.53(m, 4H), 1.58-1.67(m, 1H), 1.95-2.00(m, 1H), 2.72-2.87(m, 2H), 3.25-3.29(m, 1H), 6.50(d, 1H, J = 8.0Hz), 6.62(t, 1H, J = 7.0Hz), 6.98(t, 2H, J = 7.5Hz) ; ^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) : δ 14.45, 19.15, 26.67, 28.35, 39.12, 51.55, 114.31, 117.17, 121.66, 126.94, 129.50, 144.93 ; 质谱 (ESI) : 175.94$[M+H]^+$; 88% ee ; HPLC(OJ-H, 洗脱液 : 己烷 / 异丙醇 = 95/5, 检测器 : 254nm, 流速 : 0.5mL/min), (S) t_1 = 20.3min, (R) t_2 = 26.4min。

[0087] 2- 丁基 -1,2,3,4- 四氢喹啉

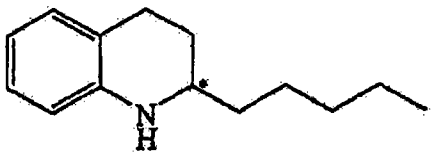
[0088]



[0089] ^{1}HNMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 0.97(t, 3H, J = 7.5Hz,), 1.37-1.46(m, 4H), 1.51-1.53(m, 2H), 1.60-1.65(m, 1H), 1.97-2.00(m, 1H), 2.73-2.89(m, 2H), 3.27-3.31(m, 1H), 6.50(d, 1H, J = 7.5Hz), 6.62(t, 1H, J = 7.5Hz), 6.98(t, 2H, J = 7.5Hz) ; ^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) : δ 14.35, 23.10, 26.68, 28.17, 28.36, 36.66, 51.83, 114.30, 117.15, 121.66, 126.94, 129.50, 144.96 ; 质谱 (ESI) : 189.99$[M+H]^+$; 90% ee ; HPLC(OJ-H, 洗脱液 : 己烷 / 异丙醇 = 95/5, 检测器 : 254nm, 流速 : 0.5mL/min), (S) t_1 = 17.7min, (R) t_2 = 21.1min。

[0090] 2- 戊基 -1,2,3,4- 四氢喹啉

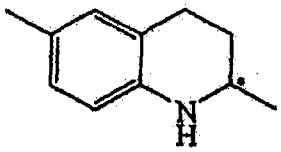
[0091]



[0092] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 0.83(t, 3H, J = 6.5Hz,), 1.18-1.43(m, 9H), 1.48-1.56(m, 1H), 1.86-1.91(m, 1H), 2.62-2.77(m, 2H), 3.13-3.18(m, 1H), 6.40(d, 1H, J = 8.0Hz), 6.52(t, 1H, J = 7.5Hz), 6.88(t, 2H, J = 7.0Hz) ; ^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) : δ 14.32, 22.91, 25.65, 26.69, 28.36, 32.22, 36.92, 51.85, 114.30, 117.15, 121.66, 126.94, 129.50, 144.96 ; 质谱 (ESI) : 204.01$[M+H]^+$; 91% ee ; HPLC(OJ-H, 洗脱液 : 己烷 / 异丙醇 = 95/5, 检测器 : 254nm, 流速 : 0.5mL/min), (S) t_1 = 15.7min, (R) t_2 = 17.3min。

[0093] 2,6- 二甲基 -1,2,3,4- 四氢喹啉

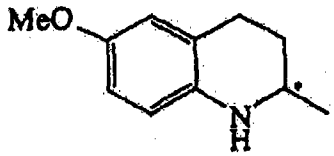
[0094]



[0095] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 1.22(d,3H, J = 6.5Hz),1.56-1.64(m,1H),1.91-1.96(m,1H),2.23(s,3H),2.69-2.87(m,2H),3.36-3.40(m,1H),6.43(d,1H, J = 8.0Hz),6.80(d,2H, J = 8.0Hz) ;^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) : δ 20.66,22.83,26.83,30.59,47.57,114.53,121.51,126.55,127.46,130.07,142.64 ; 质 谱 (ESI) :162.15$[M+H]^+$;92 % ee ;HPLC(OJ-H,洗脱液 :己烷 / 异丙醇 = 90/10,检测器 :254nm,流速 :0.5inL/min), (S) t_1 = 24.2min, (R) t_2 = 29.8min。

[0096] 6- 甲氧基 -2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢喹啉

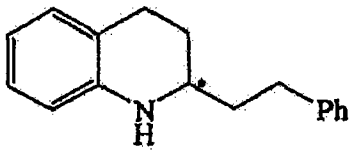
[0097]



[0098] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 1.13(d,3H, J = 6.0Hz),1.46-1.54(m,1H),1.82-1.87(m,1H),2.61-2.66(m,1H),2.73-2.80(m,1H),3.24-3.28(m,1H),3.65(s,3H),6.39(d,1H, J = 8.5Hz),6.51(t,2H, J = 8.5Hz) ;^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) : δ 22.74,27.13,30.51,47.76,56.04,113.09,114.87,115.67,122.87,138.97,152.17 ; 质谱 (ESI) :178.13$[M+H]^+$;94% ee ;HPLC(OJ-H,洗脱液 :己烷 / 异丙醇 = 90/10,检测器 :254nm,流速 :0.5mL/min), (S) t_1 = 35.2min, (R) t_2 = 42.7min。

[0099] 2- 苯乙基 -1,2,3,4- 四氢喹啉

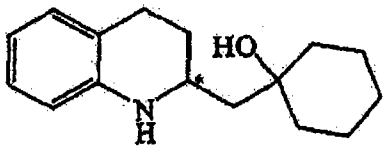
[0100]



[0101] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 1.71-1.79(m,1H),1.86-1.96(m,2H),2.05-2.08(m,1H),2.79-2.92(m,4H),3.34-3.39(m,1H),3.77(bs,1H),6.53(d,1H, J = 8.5Hz),6.69(t,1H, J = 7.5Hz),7.04(t,2H, J = 8.0Hz),7.28(t,3H, J = 6.5Hz),7.38(t,2H, J = 6.5Hz) ;^{13}C-NM[R(125MHz, $CDCl_3$) : δ 26.51,28.25,32.47,38.50,51.46,114.54,117.44,121.66,126.28,127.05,128.67,128.80,128.86,129.56,142.15,144.72 ; 质 谱 (ESI) :237.99$[M+H]^+$;90 % ee ;HPLC(OJ,洗脱液 :己烷 / 异丙醇 = 90/10,检测器 :254nm,流速 :1.0mL/min), (S) t_1 = 18.8min, (R) t_2 = 20.5min。

[0102] 1-(1,2,3,4- 四氢喹啉 -2- 基甲基)- 环己醇

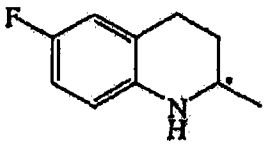
[0103]



[0104] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) :δ 1.23-1.27(m,1H),1.38-1.68(m,13H), 1.74-1.79(m,1H),2.63-2.68(m,1H),2.76-2.83(m,1H),3.48-3.53(m,1H),6.42(d,1H, J = 7.5Hz),6.52(t,1H, J = 8.5Hz),6.87(t,2H, J = 8.5Hz) ; ^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) :δ 22.39,22.45,25.97,26.83,30.11,36.00,40.83,47.40,48.11,72.81,114.80,117.07,121.29,126.93,129.47,144.65 ;质谱 (ESI) :246.07$[M+H]^+$;96% ee ;HPLC(OJ,洗脱液 :己烷 / 异丙醇= 85/15,检测器 :254nm,流速 :1.0mL/min), (S) t_1 = 7.9min, (R) t_2 = 5.1min。

[0105] 6- 氟 -2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢喹啉

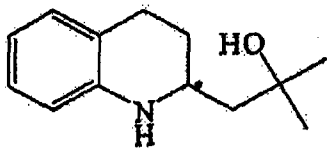
[0106]



[0107] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) :δ 1.21(d,3H, J = 6.0Hz),1.53-1.61(m,1H),1.90-1.95(m,1H),2.68-2.75(m,1H),2.79-2.88(m,1H),3.29-3.49(m,1H),6.37-6.42(m,1H),6.64-6.70(m,2H) ;^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) :δ 22.71,26.94,30.11,47.54,113.30,113.47,114.94,115.00,115.53,115.70,122.73,141.18,154.81,156.67 ; 质 谱 (ESI) :165.90$[M+H]^+$;90% ee ;HPLC(OD-H,洗脱液 :己烷 / 异丙醇= 94/6,检测器 :254nm,流速 :1.0mL/min), (S) t_1 = 5.2min, (R) t_2 = 6.4min。

[0108] 2- 甲基 -1-(1,2,3,4- 四氢喹啉 -2- 基)- 丙 -2- 醇

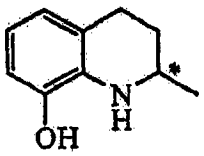
[0109]



[0110] ^{1}H-NMR(500MHz, $CDCl_3$) :δ 1.25(d,7H, J = 5.5Hz),1.50-1.69(m,3H),1.75-1.80(m,1H),2.63-2.68(m,2H),2.77-2.84(m,1H),3.48-3.52(m,1H),6.43(d,1H, J = 8.0Hz),6.53(t,1H, J = 7.5Hz),6.88(t,2H, J = 7.5Hz) ; ^{13}C-NMR(125MHz, $CDCl_3$) :δ 26.78,28.04,29.96,33.02,48.56,49.12,72.20,114.85,117.15,121.33,126.96,129.51,144.62 ;质谱 (ESI) :205.84$[M+H]^+$;95% ee ;HPLC(OD-H,洗脱液 :己烷 / 异丙醇= 94/6,检测器 :254nm,流 速 :1.0mL/min), (S) t_1 = 9.0min, (R) t_2 = 11.1min。

[0111] 1,2,3,4- 四氢 -2- 甲基 -8- 羟基喹啉

[0112]



[0113] ^{1}H-NMR(500MHz, DMSO) :δ 1.20(d,3H, J = 6.5Hz),1.43-1.52(m,1H),1.86-1.89(m,1H),2.62-2.67(m,1H),2.73-2.79(m,1H),3.29-3.35(m,1H),4.48(s,1H),6.33(t,1H, J = 7.5Hz),6.42(d,1H, J = 7.5Hz),6.51(d,1H, J = 7.5Hz),9.04(s,1H) ;^{13}C-NMR(125MHz, DMSO) :δ 22.99,26.59,30.53,46.81,112.14,115.76,120.40,120.95,134.39,143.80 ;质谱 (ESI) :164.05$[M+H]^+$;97% ee ;HPLC(OJ-H,洗脱液 :己烷 / 异丙醇=

90/10，检测器：254nm，流速：1.0mL/min），(S) t_1 = 22.33min，(R) t_2 = 24.69min。

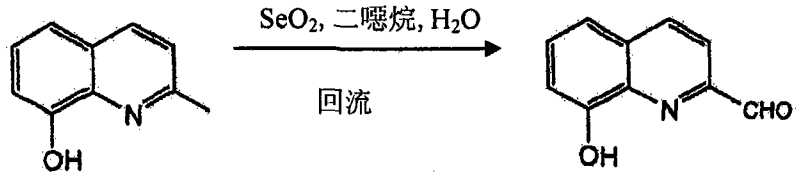
[0114] 而且，根据本发明，具有通式 I-IV 的化合物适用于哺乳动物，例如人，用于治疗癌症，包括实体瘤和非实体瘤。特别地，本发明的化合物适用于治疗乳腺癌、肝细胞癌以及慢性粒细胞性白血病。可以将这些化合物应用在药学上可接受的载体中，所述载体例如是蒸馏水、去离子水、药学上可接受的盐水、葡萄糖、二甲基亚砜，等等。

[0115] 所应用的化合物的有效量可以是 8mg/kg 哺乳动物体重 / 天至约 12mg/kg 哺乳动物体重 / 天，优选持续连续周期，例如 5 至 10 天。可以通过瘤内注射、静脉注射、口服、经由粘膜、吸入、摄取，等等方式来应用。针对癌症的类型，认为这些化合物对于大范围的癌细胞，例如但不限于 Hs578+ 和 T97D 乳腺癌细胞、K562 细胞，以及 Hep3B 细胞，是有效的治疗药物。

[0116] 实施例

[0117] 实施例 1：8- 羟基 -2- 喹啉甲醛的合成

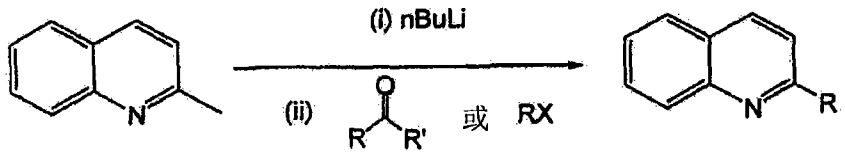
[0118]



[0119] 在容积为 1 升的圆底烧瓶中，将 8- 羟基 -2- 甲基喹啉 (2g，12.4mmol.)、二氧化硒 (1.74g，15.8mmol)、300ml 预先干燥的 1，4- 二噁烷以及 1.5ml 的水混合在一起并且搅拌。然后将得到的溶液回流 24 小时。使用 TLC 方法对反应进行监控，直至反应完全。然后过滤反应混合物，使用二氯甲烷洗去硒金属，然后减压下蒸发合并的滤液。通过减压下升华或者通过硅胶柱色谱法对粗产物进行纯化，得到纯的黄色针状晶体。

[0120] 实施例 2：化合物 (通式 I) 的合成

[0121]

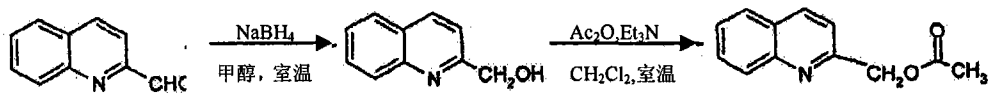


[0122] 在 0℃下，历时 30 分钟，向喹哪啶 (5mmol.，716mg) 在 15mL 乙醚中的溶液中加入正丁基锂在己烷中的 1.6M 溶液 (5.5mmol，3.5mL)。将该溶液加热至室温并搅拌 1 小时。

[0123] 历时 15 分钟，伴随剧烈搅拌，向上述混合物中逐滴加入酮 (5mmol) 在 15mL 醚中的溶液，同时温度冷却至 0℃。然后搅拌该混合物过夜，并使用饱和的氯化铵水溶液进行水解。分离出来有机层，使用醚 (3x50mL) 进一步萃取水层。使用盐水洗涤合并的有机层，并且用无水硫酸钠干燥。减压下除去溶剂，通过硅胶柱色谱法对粗产物进行纯化，得到油状产物。

[0124] 实施例 3：乙酸喹啉 -2- 基甲醚的合成

[0125]



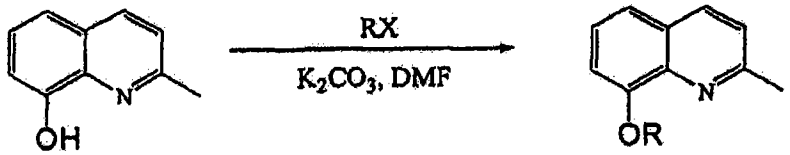
[0126] 在室温下，向 2- 喹啉甲醛在甲醇中的搅拌下的溶液中，按份加入 $NaBH_4$。通过 TLC 对反应进行监控。在反应完全后，减压下除去溶剂，将残余物倒入水中，使用二氯甲烷

(3×10mL) 进行萃取。使用盐水洗涤合并的有机层，用无水硫酸钠干燥。减压下除去溶剂，通过凝胶柱色谱法对粗产物进行纯化，得到定量产率的呈无色油状物的醇产物。

[0127] 向搅拌下的醇溶液中，加入乙酸酐和三乙胺。在室温下搅拌得到的混合物 24 小时。通过加入水来猝灭反应，使用盐水来萃取混合物，并且用无水硫酸钠干燥。除去溶剂，然后对粗产物进行硅胶色谱法纯化，得到产率为 96％的产物。

[0128] 实施例 4 :8- 烷氧基取代的喹哪啶的合成

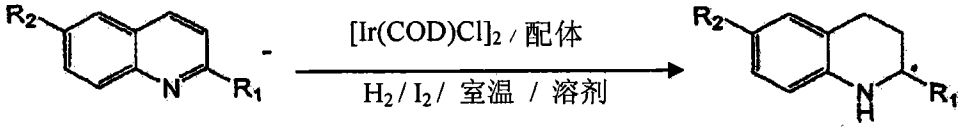
[0129]



[0130] 在搅拌下，向 2- 甲基 -8- 羟基喹啉 (3mmol，477mg) 的溶液中加入存在于 10mL DMF 中的卤代烷 (RX，3mmol，其中 X ＝ Br^- 或 Cl) 和 K_2CO_3。反应在室温下进行并且使用 TLC 进行监控。反应完全之后，使用 Na_2CO_3 来洗涤混合物，使用氯仿进行萃取，然后用无水硫酸钠干燥。减压下除去溶剂，通过硅胶柱色谱法对粗产物进行纯化，得到纯净的产物。

[0131] 实施例 5 :化合物 (通式 II) 的合成

[0132]



[0133] 1. 配体可以是手性的或非手性的

[0134] 2. 配体可以是吡啶基膦 (P-Phos) 及其衍生物或者其他膦配体或者任何可能类型的配体

[0135] 在手套箱中，将 $[Ir(COD)Cl]_2$(1.0mg，0.0015mmol) 和配体 (0.003mmol) 在无水溶剂 (1.0mL) 中的混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后使用注射器将混合物转移到不锈钢高压釜中，在高压釜中事先装有 I_2(4mg，0.015mmol) 和存在于 0.5mL 无水溶剂中的反应基质 (0.3mmol)。在 H_2 气氛中，于室温下进行氢化反应达 20 小时。小心地释放氢气，然后使用饱和的碳酸钠溶液 (2.0mL) 猝灭反应持续 15 分钟。使用 EtOAc(3x3mL) 萃取水 层。使用硫酸钠干燥合并的有机层，真空浓缩，得到粗产物。通过采用己烷 /EtOAc 洗脱的硅胶柱进行纯化，得到纯态的杂环化合物。通过采用手性柱 (OJ-H、OD-H 或 OJ) 的手性 HPLC 测定对映体过量 (ee)。

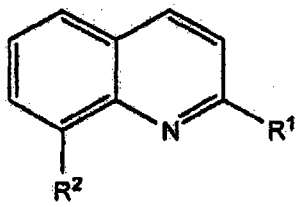
[0136] 实施例 6 :体外细胞毒活性试验

[0137] 使用人乳腺癌细胞系 T47D 和慢性粒细胞性白血病 (CML)K562 来进行对于所选择的生物碱的初步抗癌筛选。制备在 96 孔微量滴定板中播种 24 小时的癌细胞 (每个孔 1×10^4 个)，用于生物碱的筛选。制备化合物 a 至 g(图 1)，使其在二甲基亚砜 (DMSO) 中的储备浓度为 50mg/ml，并且以 50μg/ml 的浓度加入这些化合物，再温育 48 小时。未经处理的对照接收彻底的完全培养基或者 0.1％的 DMSO。顺铂 (CDDP，浓度也是 50μg/ml) 是正参比。之后，通过一步 ATP 发光检测试剂盒 (One Step ATP lite assay，从 PerkinElmer 购得)，根据所提供的技术手册，检查对于这些生物碱的可能的抗增殖或细胞毒性的评估。在每个实验中进行三个测试，进行了三个独立的实验。所示的结果是与未经处理的对照相比时 ATP 含

量的平均值 ± 标准偏差 (SD)。表 2 示出所测试的生物碱相关化合物的细胞毒性试验。顺铂 (CDDP) 用作正参比。所有试验化合物和 CDDP 的浓度都是 50μg/ml。对于三个实验，所示的结果都是平均值 ±SD。

[0138] 图 1 示出化合物 c 对三种人癌细胞系的剂量响应活性，这三种人癌细胞系包括乳腺癌 T47D 和 Hs578t，还进一步显示了化合物 c 对 CML K562 的剂量响应活性。同样，CDDP 用作正参比。

[0139]



[0140]

a，	$R^1 = CH_3$ 并且 $R^2 = OH$；
b，	$R^1 = CH_3$ 并且 $R^2 = OCH_3$；
c，	$R^1 = CHO$ 并且 $R^2 = OH$；
d，	$R^1 = CN$ 并且 $R^2 = OH$；
e，	$R^1 = H$ 并且 $R^2 = OH$；
f，	$R^1 = CH_3$ 并且 $R^2 = OCH_2CH_3$；
g，	$R^1 = CH_3$ 并且 $R^2 = OCH_2CH_2$-(1- 哌啶)

[0141] [0141]

[0142] 表 1

[0143]		T-47D	K562
[0144]	对照	100±6.49	100±5.96
[0145]	DMSO	109.64±6.73	93.39±9.59
[0146]	a	46.54±9.40	34.46±5.67
[0147]	b	37.92±3.57	27.15±2.46
[0148]	c	8.37±3.46	7.00±1.95
[0149]	d	72.92±12.01	23.08±1.00
[0150]	e	52.60±2.36	26.66±6.28
[0151]	f	63.43±4.81	21.38±3.79
[0152]	g	69.20±13.36	27.43±2.84
[0153]	CDDP	30.50±4.83	4.17±1.10

[0154] 表 2

[0155] 实施例 7：化合物 c 对癌细胞的细胞毒性作用的体外形态学研究

[0156] 使用人乳腺癌细胞系 T47D 和慢性粒细胞性白血病 K562 用于形态学研究。制备在培养板中播种 24 小时的癌细胞 (每个孔 1×10^5 个)，用于生物碱的筛选。以 25μg/ml 的浓度加入来自表 1 的化合物 c，再温育 48 小时。未经处理的对照接收 0.05％的 DMSO。在倒置式显微镜中记录任何形态学变化。如图 2 所示，所有三种癌细胞系都表现出细胞收缩，其中两种乳腺癌细胞系还丧失粘着性能，并且观察到细胞变圆 (d、e 和 f)，其中在 DMSO 对照中观察到正常生长 (a、b 和 c)。

[0157] 实施例 8 :体外克隆形成试验 (colony formation assay)

[0158] 如图 3 所示,以 1×10^5/ml 的浓度在培养皿中播种人乳腺癌细胞系 T47D24 小时。之后,加入不同浓度的化合物 c。未经处理的对照 (0) 接收 0.1 % 的 DMSO。继续温育 24 小时之后,去除所有的培养基,并且加入新鲜的完全培养基。将培养板进一步温育 7 天。最后,将形成的群体固定并且用亚甲基蓝染色并照相。结果显示,化合物 c 能够以剂量依赖性方式有效地抑制 T47D 细胞的贴壁依赖性克隆形成潜力 (anchorage dependent clonogenicitypotential)。

[0159] 实施例 9 :体内无胸腺裸鼠的异种移植物实验

[0160] 无胸腺裸鼠是从香港中文大学的动物馆购买的,平均体重为 25g,向这些裸鼠皮下注射人肝细胞癌 (HCC) 细胞系 Hep3B。让它们居住在无菌条件下。每天使用电子测径器测量肿瘤的尺寸。当肿瘤尺寸达到约 150mm^3 的平均体积时,其中借助公式 (长度 × 宽度 × 宽度)/2 计算肿瘤体积,将它们随机地分为两组。来自表 1 的化合物 c 以 10mg/Kg 体重 / 天的浓度通过腹膜内注射来施用,连续施用 8 天。对照组仅仅接收载体。每个组由 5 只鼠组成。如图 4 和图 5 所示,在从施用药物开始第 9 天,在接受化合物 c 的鼠中观察到肝细胞癌 Hep3B 异种移植物几乎完全消失。

[0161] 已经参考附图描述了本系统的实施方式,应当理解,本系统并不限于这些明确的实施方式,在不背离权利要求书所限定的范围或精神的前提下,本领域普通技术人员可以对本系统进行各种变化和改进。

[0162] 在理解权利要求书时,应当理解 :

[0163] a) 术语“包括”并不排除给定权利要求中列出的元素或动作以外的其他元素或动作的存在 ;

[0164] b) 元素前面的术语“一”并不排除存在多个所述元素的情况 ;

[0165] c) 权利要求中的任何附图标记并不限制其范围 ;

[0166] d) 除非另外具体指明,任何公开的设备或其部件可以组合在一起或者分离成更多的部件 ;以及

[0167] e) 除非另外具体指明,并不需要遵循动作或步骤的特定顺序。

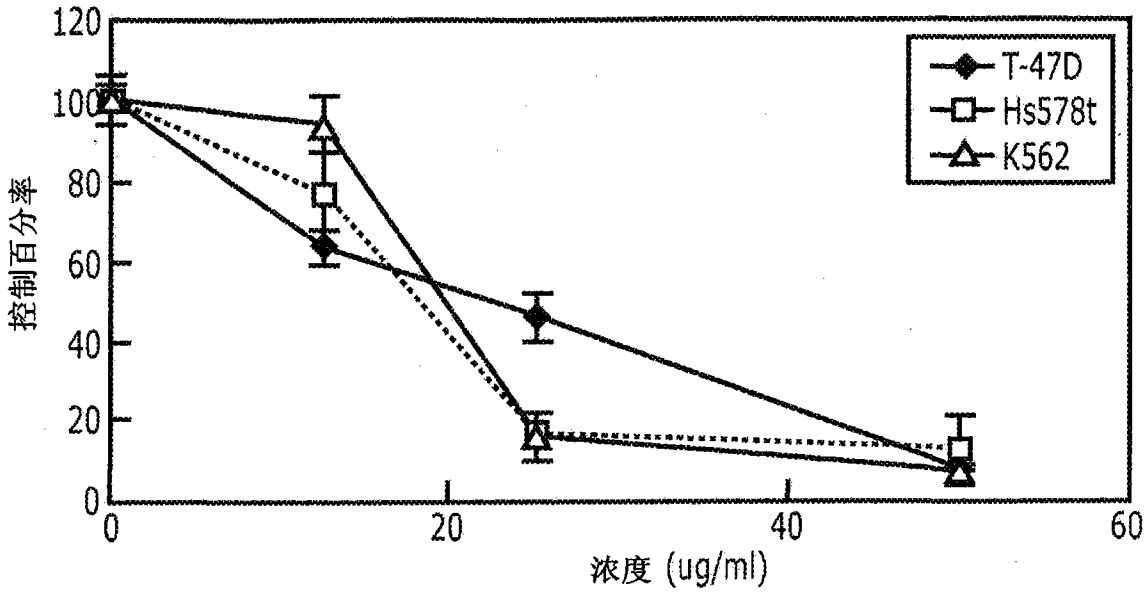

120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
控制百分率
浓度 (ug/ml)
T-47D
Hs578t
K562

图 1(A)

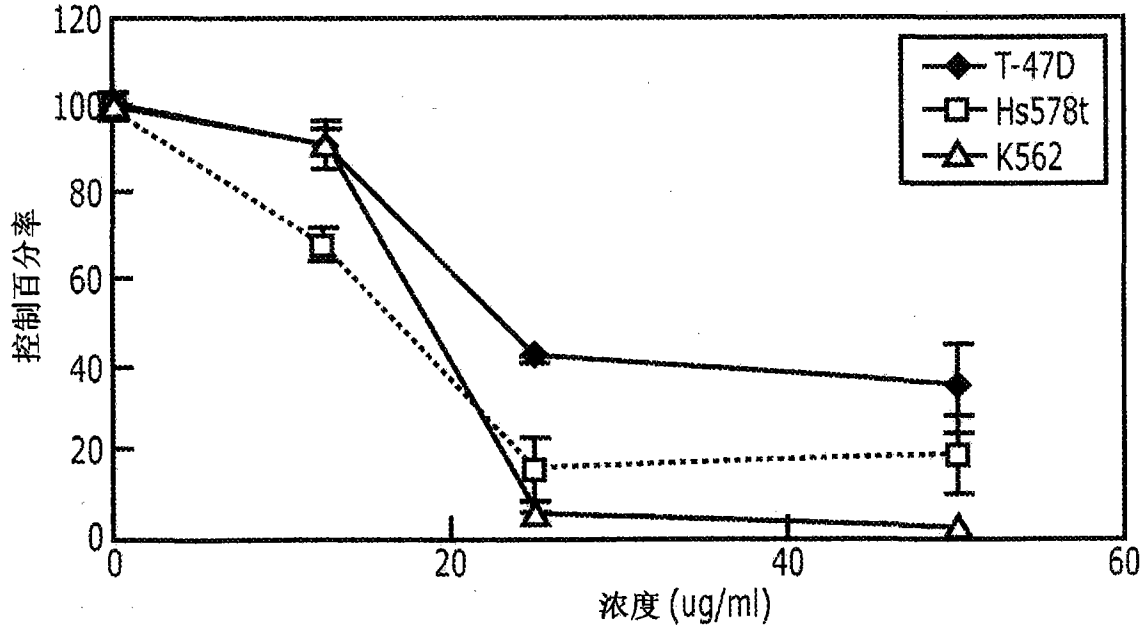

120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
控制百分率
浓度 (ug/ml)
T-47D
Hs578t
K562

图 1(B)

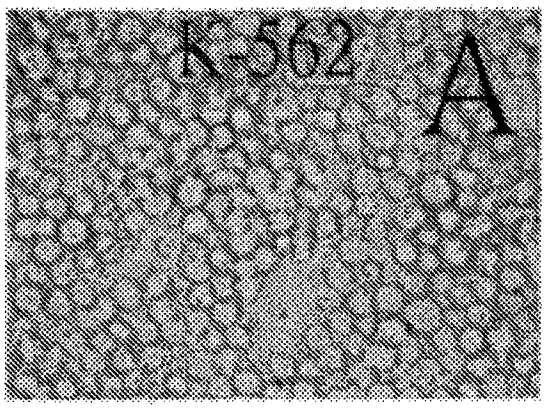


图 2a

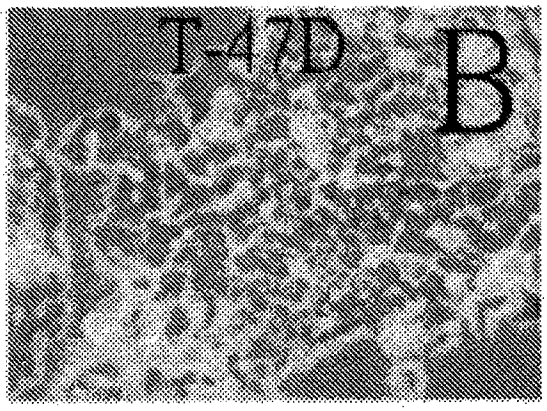


图 2b

图 2c

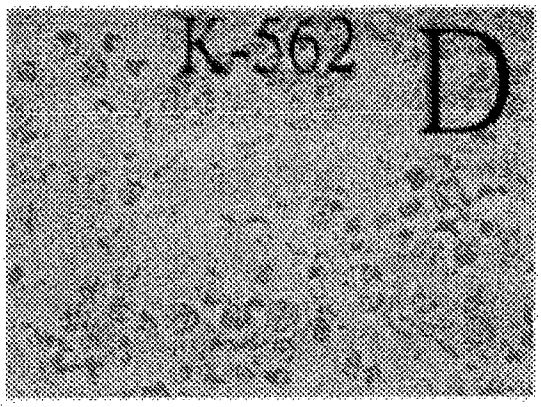


图 2d

图 2e

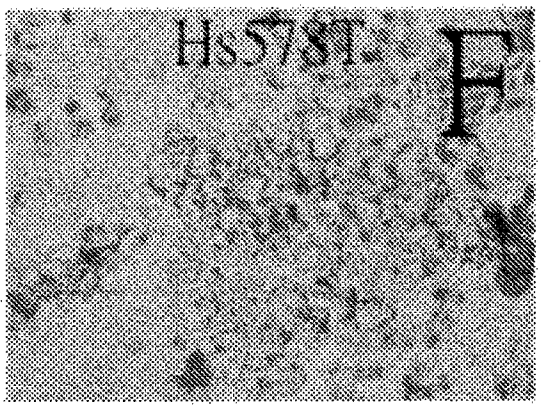


图 2f

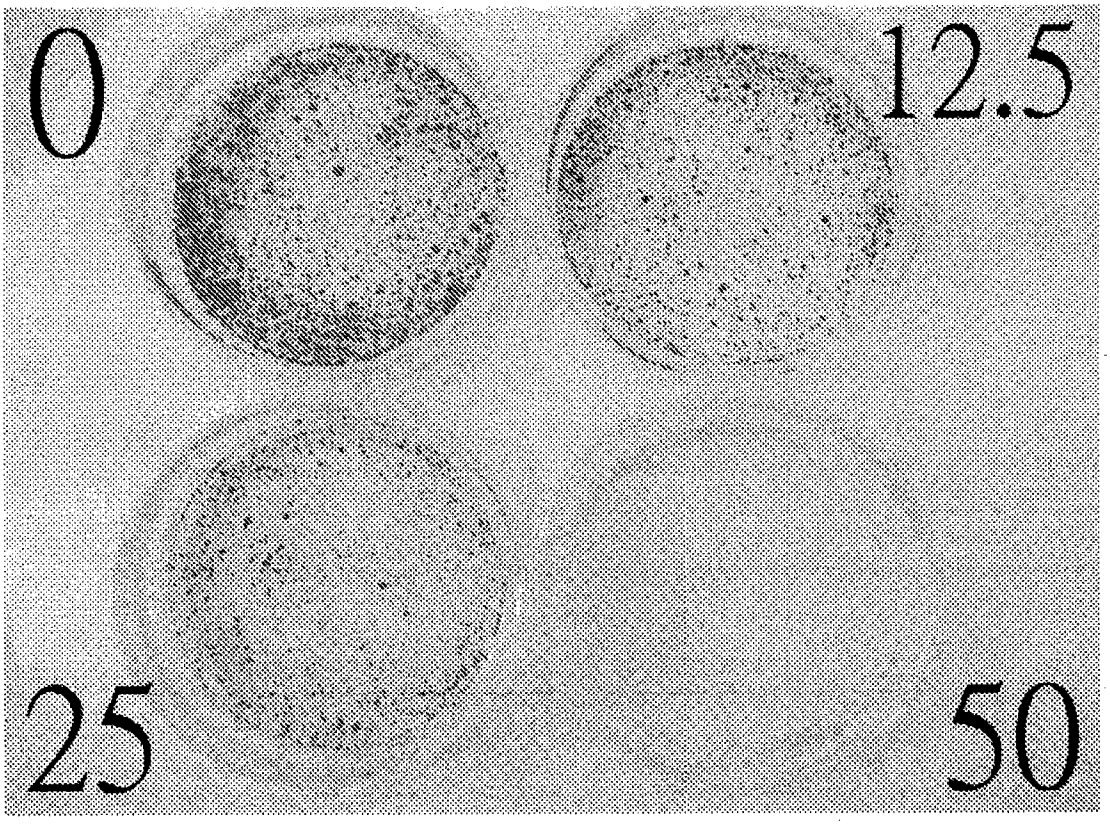


图 3

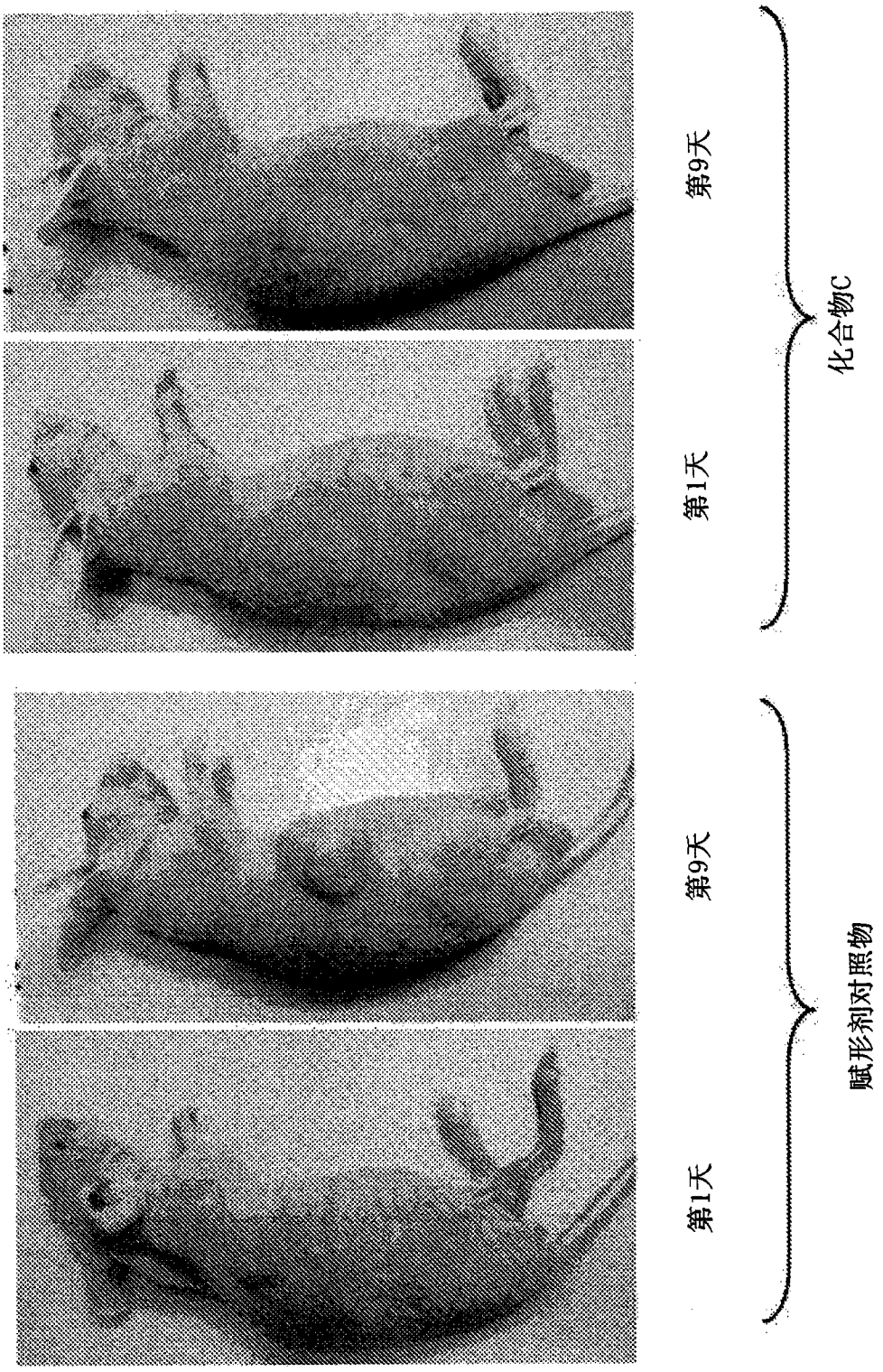


图 4

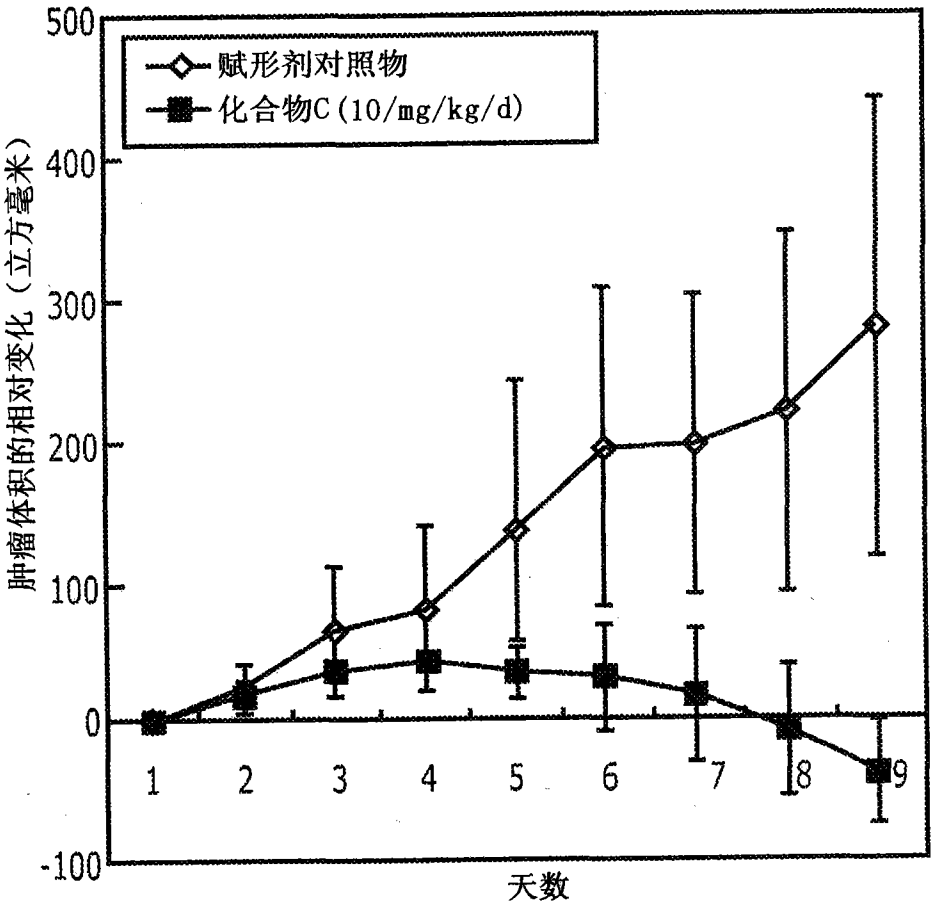

500
400
300
200
100
0
-100
肿瘤体积的相对变化（立方毫米）
赋形剂对照物
化合物C(10/mg/kg/d)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
天数

图 5