



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113173857 B

(45) 授权公告日 2023.05.23

(21) 申请号 202110248495.X

C07C 69/92 (2006.01)

(22) 申请日 2021.03.09

C07C 69/65 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07C 67/08 (2006.01)

申请公布号 CN 113173857 A

A61P 35/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.07.27

(56) 对比文件

(73) 专利权人 昆明理工大学

CN 101198324 A, 2008.06.11

地址 650093 云南省昆明市五华区学府路  
253号

FR 1543647 A, 1968.10.25

(72) 发明人 李蓉涛 全丽秋 李洪梅 刘丹

US 2010298579 A1, 2010.11.25

叶瑞绒 陈宣钦 张治军

US 2019316144 A1, 2019.10.17

US 3562312 A, 1971.02.09

US 6017919 A, 2000.01.25

(74) 专利代理机构 昆明人从众知识产权代理有

审查员 皮本响

限公司 53204

专利代理师 李晓亚

(51) Int. Cl.

C07C 69/84 (2006.01)

权利要求书2页 说明书9页 附图10页

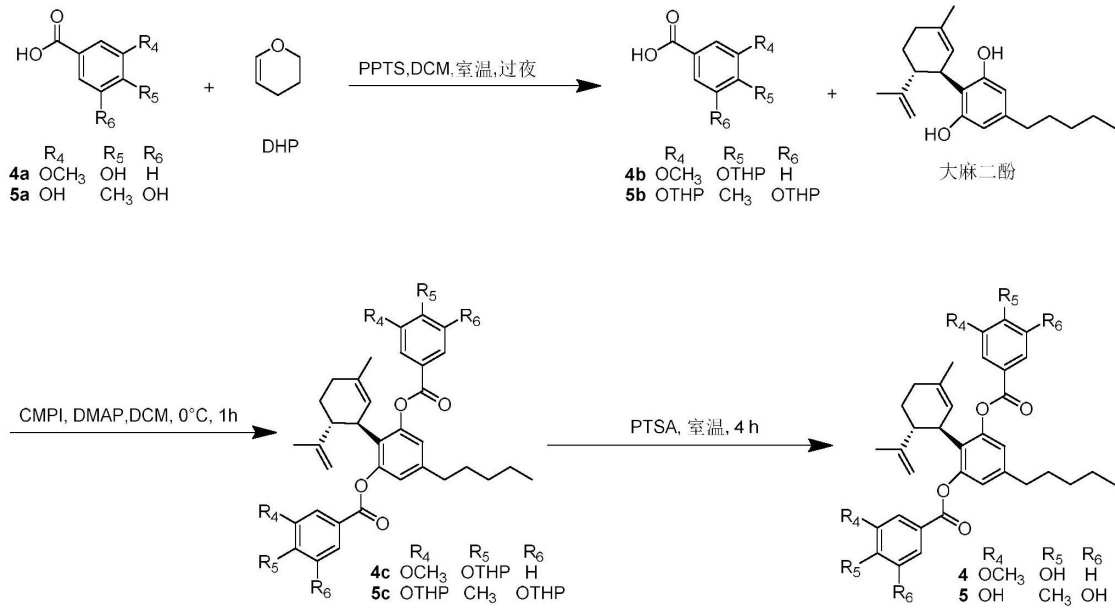
(54) 发明名称

一种大麻二酚衍生物及其制备方法与应用

(57) 摘要

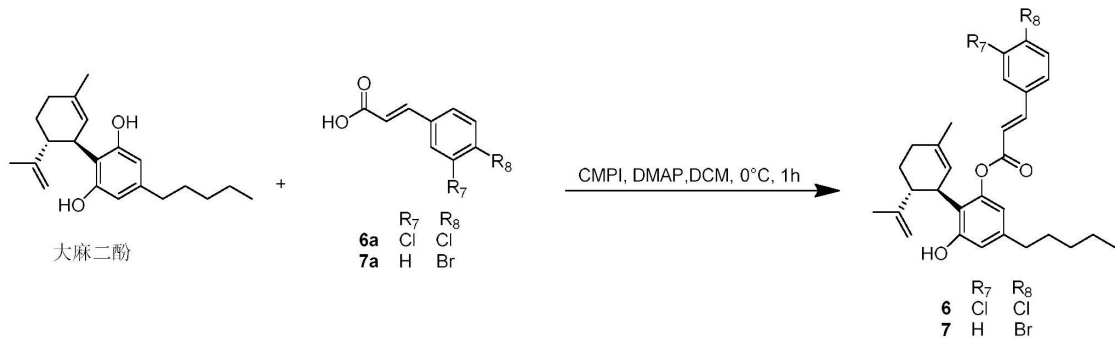
本发明公开一种大麻二酚衍生物及其制备方法与应用,属于药物化学技术领域,以大麻二酚为主体,通过合成手段得到其衍生物,抗肿瘤活性测定结果表明,本发明制备的大麻二酚衍生物对肺癌细胞株、人乳腺癌细胞株和鼻咽癌及其耐药株均有抑制作用。





化合物4a和5a分别通过与3,4-二氢吡喃反应,保护其羟基,再分别与大麻二酚反应得到中间产物4c和5c,最后通过2-四氢吡喃脱保护得到化合物4和化合物5;

路线3:



在CMPI和DMAP的作用下,大麻二酚分别与6a和7a反应,分别得到化合物6和化合物7。

3. 权利要求1所述大麻二酚衍生物在制备抗肺癌、人乳腺癌、鼻咽癌药物中的应用。

## 一种大麻二酚衍生物及其制备方法与应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及一种大麻二酚衍生物及其制备方法与其在肿瘤抑制方面的应用。

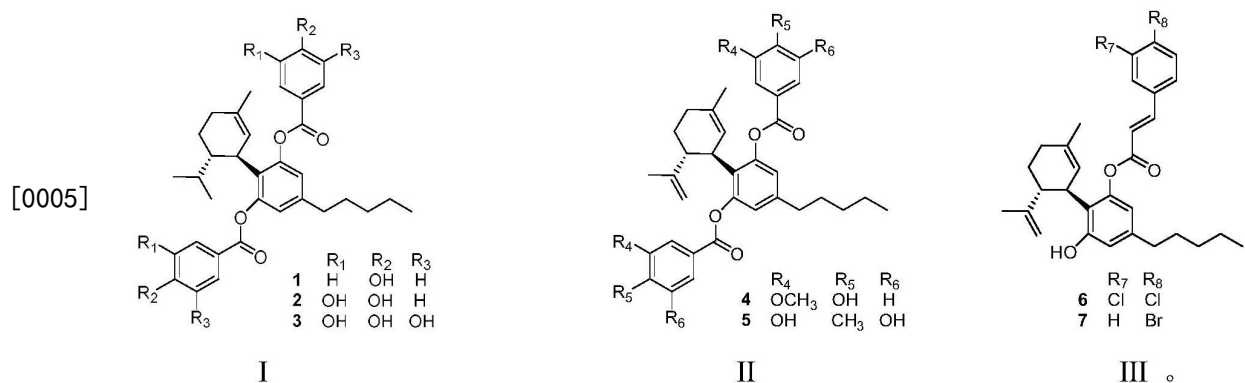
### 背景技术

[0002] 全球癌症发病率和死亡率迅速增长,癌症成为21世纪导致人类死亡的首要原因,并且是延长人们预期寿命的最重要的一大障碍。大麻二酚((-)-cannabidiol, CBD)是大麻(*Cannabis sativa* L.)植株中特有的大麻素成分中的主要成分之一。研究表明大麻二酚不具有精神活性,但有多种药理作用,如神经保护、抗癫痫、抗焦虑、抗精神病、镇痛、抗炎、治疗哮喘等。

### 发明内容

[0003] 本发明主要是提供一类结构新颖的大麻二酚衍生物及其制备方法与其在肿瘤抑制中的应用。

[0004] 本发明所述大麻二酚衍生物的结构如I, II, III所示:



[0006] 其中, I, II 和 III 中的 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 可为氢、羟基、甲氧基、甲基或者卤素等取代基。

[0007] 本发明的大麻二酚衍生物 I, II 和 III 是以大麻二酚为基本骨架,通过其酚羟基与不同基团取代的苯甲酸酯化而得到,得到的大麻二酚衍生物,均为新化合物。

[0008] 本发明通过体外抗肿瘤活性证明本发明的大麻二酚衍生物对肺癌细胞株(A549),人乳腺癌细胞株(MDA-MB-231),鼻咽癌及其耐药株(KB,KB-VIN)和人乳腺癌细胞株(MCF-7)具有明显的抑制活性,其中,化合物5的活性最为显著,IC<sub>50</sub>值在2.96-4.93μM之间。

[0009] 本发明的优点和积极效果为:

[0010] (1) 本发明提供的大麻二酚衍生物,以大麻二酚为母核,对其酚羟基进行合理修饰,构建了一类结构新颖的大麻二酚类衍生物,产物的化学结构经<sup>1</sup>H NMR,<sup>13</sup>C NMR和MS确认。

[0011] (2) 本发明提供的大麻二酚衍生物化合物1-5对5种癌细胞系(A549,MDA-MB-231,KB,KB-VIN和MCF-7)的抑制作用强于大麻二酚,有望开发成新的抗肿瘤药物。

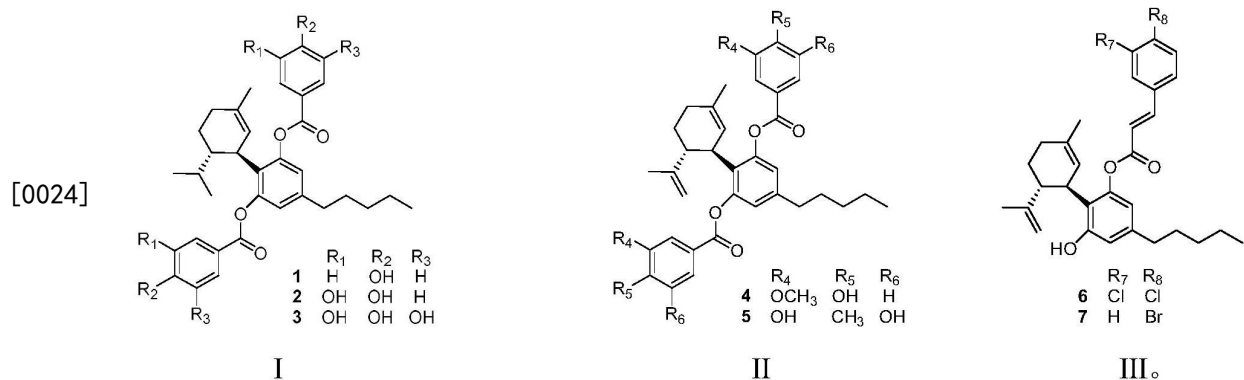
## 附图说明

- [0012] 图1为本发明中化合物1在 $CD_3OD$ 中的核磁共振氢谱图；  
 [0013] 图2为本发明中化合物1在 $CD_3OD$ 中的核磁共振碳谱图；  
 [0014] 图3为本发明中化合物2在 $CD_3OD$ 中的核磁共振氢谱图；  
 [0015] 图4为本发明中化合物2在 $CD_3OD$ 中的核磁共振碳谱图；  
 [0016] 图5为本发明中化合物3在 $CD_3OD$ 中的核磁共振氢谱图；  
 [0017] 图6为本发明中化合物3在 $CD_3OD$ 中的核磁共振碳谱图；  
 [0018] 图7为本发明中化合物4在 $CD_3OD$ 中的核磁共振氢谱图；  
 [0019] 图8为本发明中化合物4在 $CD_3OD$ 中的核磁共振碳谱图；  
 [0020] 图9为本发明中化合物5在 $CD_3OD$ 中的核磁共振氢谱图；  
 [0021] 图10为本发明中化合物5在 $CD_3OD$ 中的核磁共振碳谱图。

## 具体实施方式

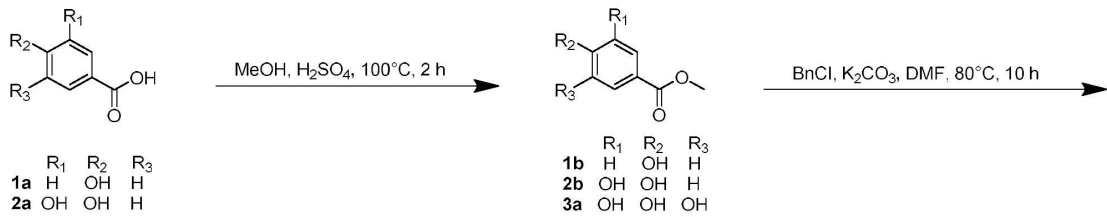
[0022] 下面结合具体实施例和附图,对本发明作进一步的详细说明,本发明的保护内容包括但不限于以下实施例。基于本发明中的实施例,本领域技术人员在没有做出创造性成果的前提下,所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。下述实施例中的过程、条件、试剂、实验方法等,除以下专门提及的内容之外,均为本领域的公知常识。本发明所用试剂均为市售化学纯或分析纯产品。

[0023] 大麻二酚衍生物的结构如I, II 和III所示:

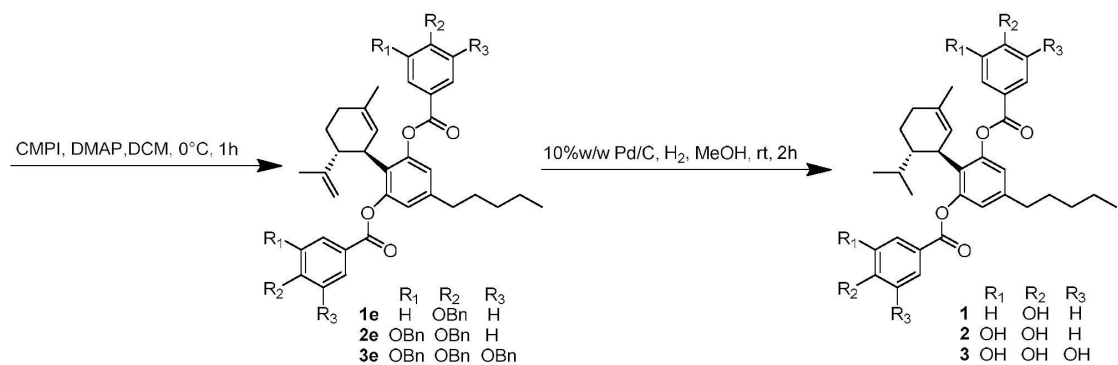
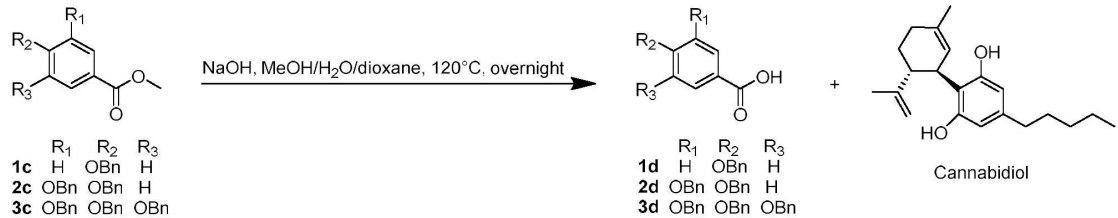


[0025] 上述大麻二酚衍生物的合成包括如下3种路线:

[0026] 路线1:

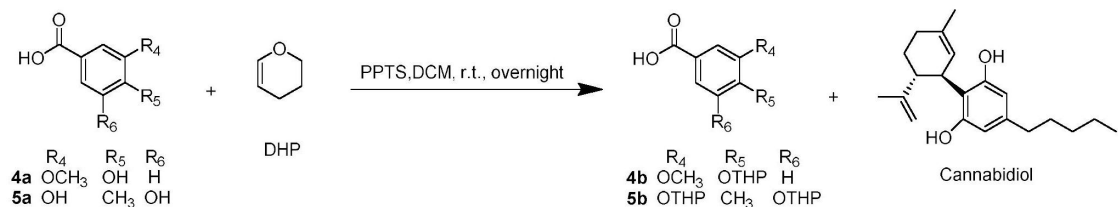


[0027]

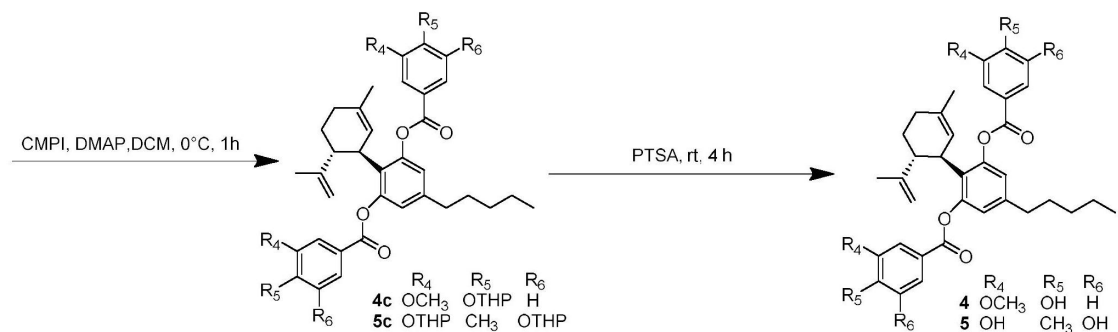


[0028] 以1a和2a为原料,对其进行甲基化反应,苄基保护,脱甲基化反应,再与大麻二酚酯化,脱苄基保护后得到化合物1和化合物2,以3a为原料,对其进行苄基保护,脱甲基化反应,再与大麻二酚酯化,脱苄基保护后得到化合物3。

[0029] 路线2:

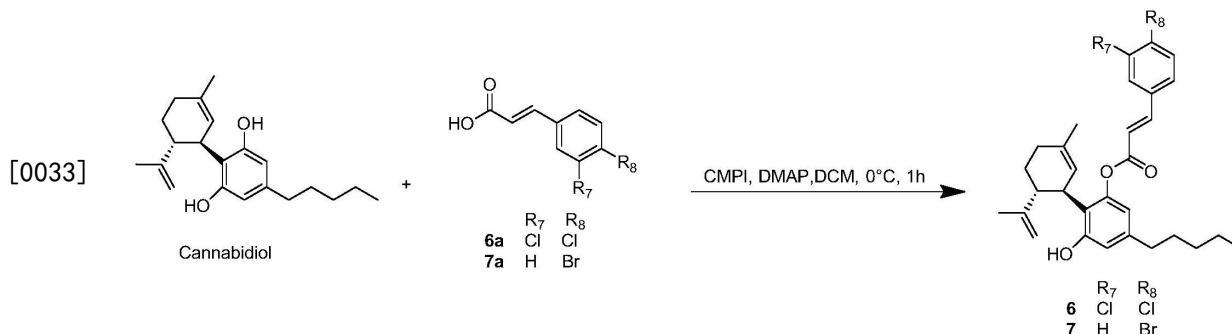


[0030]



[0031] 化合物4a和5a分别通过与3,4-二氢吡喃(DHP)反应,保护其羟基,再分别与大麻二酚反应得到中间产物4c和5c,最后通过2-四氢吡喃(THP)脱保护得到化合物4和化合物5。

[0032] 路线3:



[0034] 在CMPI和DMAP的作用下,大麻二酚分别与6a和7a反应,分别得到化合物6和化合物7。

[0035] 实施例1

[0036] 大麻二酚衍生物化合物1的制备方法,包括以下步骤:

[0037] 步骤1.将化合物1a (18mmol) 加入到19mL甲醇MeOH溶液中,搅拌,再加入0.45mL质量分数98.3%的H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,反应混合物在100℃下回流2小时,减压蒸馏,将残余物溶于水,并用二氯甲烷(DCM)萃取,有机层用饱和食盐水洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到化合物1b (2.68g);

[0038] 步骤2.把化合物1b (17.11mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17.11mmol) 加入到25mL二甲基甲酰胺溶液(DMF)中,搅拌,再加入苄基氯(BnCl, 17.11mmol),反应液在氮气保护,80℃的条件下,搅拌反应10小时,加水,再用二氯甲烷萃取,有机层用饱和食盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,再经硅胶柱色谱法(正己烷:二氯甲烷,体积比1:1)纯化得到化合物1c (3.04g);

[0039] 步骤3.将化合物1c (14.88mmol) 加入到甲醇(MeOH, 20mL),二恶烷(40mL)和H<sub>2</sub>O (15mL)的混合溶液中,再加入NaOH (0.50mol),搅拌反应一夜结束,反应混合物在120℃下回流反应一夜,减压浓缩去除溶剂,然后把残余物用DCM萃取,有机层用饱和食盐水洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,真空浓缩得到化合物1d (2.69g);

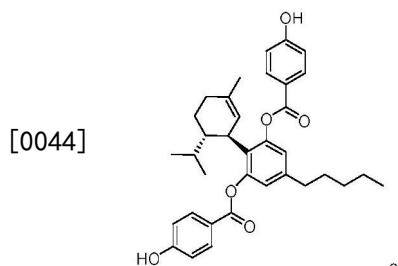
[0040] 步骤4.在0℃,氮气保护下,将化合物1d (0.96mmol) 和大麻二酚(0.48mmol) 加入到DCM(15mL)溶液中搅拌,再将CMPI (0.96mmol) 和DMAP (0.96mmol) 添加到反应液里,反应混合物搅拌反应1小时,将反应沉淀物滤出,滤液依次用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和饱和食盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩,再经硅胶柱色谱(正己烷:丙酮,体积比95:5)纯化得到化合物1e (110.4mg);

[0041] 步骤5.在H<sub>2</sub>存在的条件下,把10%w/w钯炭(184mg) 和化合物1e (0.29mmol) 加入到甲醇中,室温下反应2小时,过滤,滤液浓缩,得到57.8mg白色油状物,即为化合物1,产率为72.22%。

[0042] 化合物1的核磁共振谱图如图1、2所示,数据如下:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7.99 (d, J=8.7Hz, 4H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 4H), 6.83 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 3.45 (d, J=10.5Hz, 1H), 2.63-2.59 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.71-1.59 (overlap, 5H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.36-1.35 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.17-1.06 (m, 1H), 0.90 (t, J=6.7Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.65 (d, J=6.8Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CH<sub>3</sub>OD): δ<sub>C</sub> 166.7, 166.7, 164.3, 164.3, 151.7, 151.7, 143.5, 134.7, 133.6, 133.6, 133.6, 133.6, 128.7, 128.7, 125.5, 125.5, 121.2, 121.2, 116.4, 116.4, 116.4, 116.4, 44.4, 39.1, 36.1, 32.6, 31.8, 31.4, 29.1,

23.5, 23.5, 23.4, 22.0, 16.8, 14.4. ESI-MS:  $m/z$  555.80  $[M-H]^-$ 。

[0043] 得出本实施例得到的化合物的结构式如下:



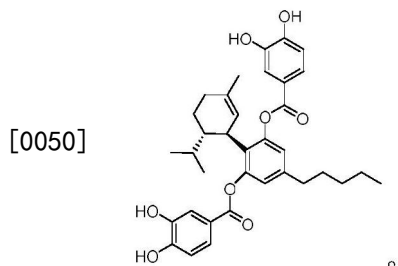
[0045] 实施例2

[0046] 大麻二酚衍生物化合物2的制备方法,包括以下步骤:

[0047] 将实施例1中的化合物1a替换为化合物2a,其它试剂不变,按照实施例1的方法制备得到无色油状物34.2mg,即化合物2,最后一步产率为96.89%。

[0048] 化合物2的核磁共振谱图如图3、4所示,数据如下: $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7.57-7.55 (overlap, 4H), 6.87 (d,  $J=8.8Hz$ , 2H), 6.83 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 3.46 (d,  $J=10.6Hz$ , 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.70-1.63 (overlap, 5H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.39-1.34 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.19-1.09 (m, 1H), 0.91 (t,  $J=6.8Hz$ , 3H), 0.85 (d,  $J=6.8Hz$ , 3H), 0.67 (d,  $J=6.8Hz$ , 3H).  $^{13}C$  NMR (100MHz,  $CH_3OD$ ):  $\delta_C$  166.9, 166.9, 152.4, 152.4, 151.8, 151.8, 146.4, 146.4, 143.5, 134.9, 128.8, 128.8, 125.4, 125.4, 124.5, 124.5, 121.7, 121.7, 118.0, 118.0, 115.9, 115.9, 44.3, 39.0, 36.1, 32.6, 31.8, 31.3, 29.1, 23.5, 23.5, 23.5, 22.0, 16.8, 14.4. ESI-MS:  $m/z$  587.75  $[M-H]^-$ 。

[0049] 得出本实施例得到的化合物的结构式如下:



[0051] 实施例3

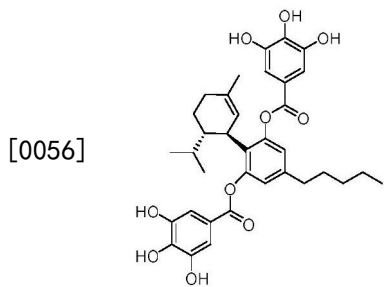
[0052] 大麻二酚衍生物化合物3的制备方法,包括以下步骤:

[0053] 将实施例1中的化合物1b替换为化合物3a,其它试剂不变,制备方法按照实施例1中的步骤2-5,得到淡紫色粉末98.1mg,即化合物3,最后一步产率为93.07%。

[0054] 化合物3的核磁共振谱图如图5、6所示,数据如下: $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7.19 (s, 4H), 6.81 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 3.47 (d,  $J=10.5Hz$ , 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 3H), 1.58-1.49 (s, 1H), 1.40-1.34 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.21-1.10 (m, 1H), 0.92 (t,  $J=6.6Hz$ , 3H), 0.86 (d,  $J=6.8Hz$ , 3H), 0.68 (d,  $J=6.8Hz$ , 3H).  $^{13}C$  NMR (100MHz,  $CH_3OD$ ):  $\delta_C$  167.1, 167.1, 151.8, 151.8, 146.6, 146.6, 146.6, 146.6, 143.4, 140.7, 140.7, 135.1, 128.9, 128.9, 125.2, 125.2, 120.4, 120.4, 110.8, 110.8, 110.8, 110.8, 44.3, 39.0, 36.2, 32.6, 31.8, 31.3, 29.2, 23.6, 23.6, 23.5, 22.0, 16.9, 14.4. ESI-MS:  $m/z$  619.65  $[M-H]^-$ 。



[0055] 得出本实施例得到的化合物的结构式如下：



[0057] 实施例4

[0058] 大麻二酚衍生物化合物4的制备方法,包括以下步骤:

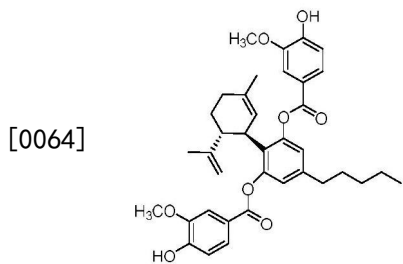
[0059] 步骤1. 在室温下,将化合物4a (8.00mmol) 和吡啶对甲苯磺酸盐 (PPTS, 2.00mmol) 加入到DCM (25mL) 中搅拌,然后加入DHP (32.00mmol), 反应混合物搅拌反应一夜,再用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水、饱和食盐水依次洗涤,各一次,有机层用无水硫酸钠干燥,真空浓缩,粗产物通过硅胶柱色谱法(正己烷:丙酮,体积比80:20)纯化得到化合物4b (1.22g);

[0060] 步骤2. 在0℃,氮气保护下,将化合物4b (1.34mmol) 和大麻二酚(0.67mmol) 加入到DCM (15mL) 溶液中,搅拌,再把CMP1 (1.34mmol) 和DMAP (1.34mmol) 添加到反应混合物中,搅拌反应1小时,反应混合物过滤,滤液依次用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、饱和食盐水洗涤,并用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,再减压浓缩,粗产物通过硅胶柱色谱(正己烷:丙酮,体积比75:25)纯化,得到472mg化合物4c;

[0061] 步骤3. 室温下,将化合物4c (0.36mmol) 和对甲苯磺酸 (PTSA, 0.01mmol) 加入到25mL甲醇中,搅拌反应4小时,减压浓缩,再用质量分数5%的NaHCO<sub>3</sub>溶液中中和,并用乙酸乙酯萃取,有机层分别用水和饱和食盐水洗涤,再经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压蒸馏,得到浅褐色固体状的化合物4 (204.0mg, 产率:92.25%)。

[0062] 化合物4的核磁共振谱图如图7、8所示,数据如下:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7.70 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 6.92 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.53 (d, J=10.4, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.38-1.34 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 0.92 (t, J=6.9Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CH<sub>3</sub>OD): δ<sub>C</sub> 166.6, 166.6, 153.6, 153.6, 151.5, 151.5, 149.1, 148.9, 148.9, 143.5, 134.5, 128.4, 128.4, 125.9, 125.9, 125.0, 125.0, 121.7, 121.7, 116.1, 116.1, 114.1, 114.1, 111.7, 56.5, 47.3, 40.0, 36.1, 32.5, 31.8, 31.1, 30.0, 23.6, 23.5, 20.2, 14.4, 14.4. ESI-MS: m/z 613.70 [M-H]<sup>-</sup>.

[0063] 得出本实施例得到的化合物的结构式如下：



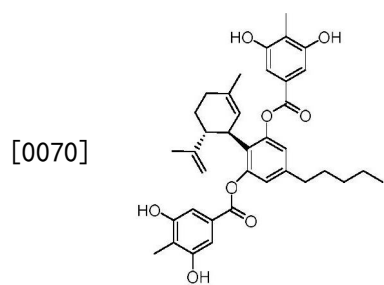
[0065] 实施例5

[0066] 大麻二酚衍生物化合物5的制备方法,包括以下步骤:

[0067] 将实施例4中的化合物4a替换为化合物5a,其它试剂不变,按照实施例4中的步骤1-3的方法,得到无色油状物7.1mg,即为化合物5,最后一步产率为28.87%。

[0068] 化合物5的核磁共振谱图如图9、10所示,数据如下:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7.12(s,4H),6.81(s,2H),5.08(s,1H),4.54(s,1H),4.50(s,1H),3.54(dd,J=10.4,1.5Hz,1H),2.91-2.84(m,1H),2.64-2.60(m,2H),2.13(s,6H),1.72-1.56(m,6H),1.55(s,3H),1.37-1.33(m,4H),1.18(s,3H),0.91(t,J=6.9Hz,3H).<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CH<sub>3</sub>OD):δ<sub>C</sub> 166.9,166.9,157.6,157.6,157.6,157.6,151.5,151.5,149.1,143.4,135.0,128.4,128.4,128.2,124.7,119.2,119.2,119.2,119.2,111.8,109.0,109.0,109.0,109.0,47.2,40.0,36.1,32.5,31.8,30.9,29.9,23.5,23.5,20.0,14.4,9.0,9.0.ESI-MS:m/z 613.50[M-H]<sup>-</sup>。

[0069] 得出本实施例得到的化合物的结构式如下:



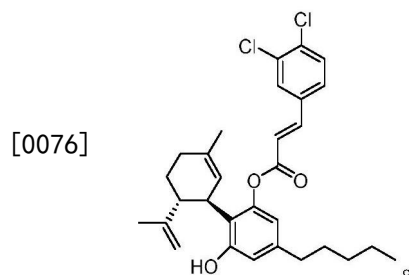
[0071] 实施例6

[0072] 大麻二酚衍生物化合物6的制备方法,包括以下步骤:

[0073] 在0℃,氮气保护下,将化合物6a(0.38mmol)和大麻二酚(0.19mmol)加入到DCM(5mL)的溶液中,搅拌,再把CMPI(0.38mmol)和DMAP(0.38mmol)加入到反应混合物中,搅拌反应1小时,将反应沉淀物滤出,滤液依次用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和饱和食盐水洗涤,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,最后用硅胶柱色谱(正己烷:丙酮,体积比,95:5)纯化得到10.6mg白色油状物,即为化合物6,产率为10.89%。

[0074] 化合物6的核磁共振谱的数据如下:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.71(d,J=16.0Hz,1H),7.64(s,1H),7.50(d,J=8.3Hz,1H),7.39(d,J=8.3Hz,1H),6.58(s,1H),6.54(d,J=16.0Hz,1H),6.47(s,1H),5.56(br s,1H),4.63(s,1H),4.45(s,1H),3.54(br s,1H),2.54-2.50(overlap,3H),2.23-2.17(m,1H),2.08-2.03(m,1H),1.81-1.70(overlap,4H),1.61(s,3H),1.59(s,3H),1.33-1.29(m,4H),0.88(t,J=6.9Hz,3H).ESI-MS:m/z 511.25[M-H]<sup>-</sup>。

[0075] 得出本实施例得到的化合物的结构式如下:



[0077] 实施例7

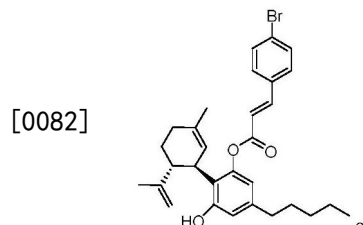
[0078] 大麻二酚衍生物化合物7的制备方法,包括以下步骤:

[0079] 将实施例6中的化合物6a替换为化合物7a,其它试剂不变,按照实施例6的方法,得

到20.0mg白色油状物,即为化合物7,产率为20.16%。

[0080] 化合物7的核磁共振谱的数据如下:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.76(d,J=16.0Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.42(d,J=8.4Hz,2H),6.58(s,1H),6.55(d,J=16.0Hz,1H),6.47(s,1H),5.56(br s,1H),4.62(s,1H),4.45(s,1H),3.55(br s,1H),2.53-2.49(overlap,3H),2.22-2.19(m,1H),2.08-2.03(m,1H),1.83-1.67(overlap,4H),1.61(s,3H),1.59(s,3H),1.33-1.28(m,4H),0.88(t,J=6.9Hz,3H).ESI-MS:m/z 523.20[M+H]<sup>+</sup>。

[0081] 得出本实施例得到的化合物的结构式如下:



[0083] 实施例8

[0084] 采用磺酰罗丹明B蛋白染色法(Sulforhodamine B,SRB)来测定大麻二酚衍生物对肺癌细胞株(A549),人乳腺癌细胞株(MDA-MB-231),鼻咽癌及其耐药株(KB,KB-VIN)和人乳腺癌细胞株(MCF-7)的抑制率达到50%时的药物浓度(half maximal inhibitory concentration,IC<sub>50</sub>),Paclitaxel为阳性药物。

[0085] 具体步骤如下:

[0086] (1)RPMI 1640培养基中加入25mM HEPES(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸),2mM L-谷氨酰胺,10%热灭活的胎牛血清,100IU青霉素,100μg/mL链霉素和0.25μg/mL两性霉素B;

[0087] (2)细胞的培养:将不同的肿瘤细胞株采用上述培养液,在37℃,5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养;

[0088] (3)药物的配制:将实施例1-7制备得到的七种化合物用DMSO制备为10mM的储备液;

[0089] (4)种板:调细胞悬液浓度为每孔8000-22000个细胞,混匀后加入96孔板中,每孔(100μL),在37℃,5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养;

[0090] (5)加药:将步骤(3)的药物分别加入到96孔培养板中,至终浓度分别为100μM,10μM,1μM,0.1μM,每个浓度梯度设3个平孔,培养72h;实验分为药物组、对照组(只有培养液和细胞)和空白组(只有培养液);

[0091] (6)检测:将细胞固定在质量分数10%的三氯乙酸中,然后用0.04% sulforhodamine B染色,用10mM Tris碱溶解结合了蛋白质的染料,并使用带有Gen5软件的ELx800酶标仪在515nm处测量吸光度(OD)。

[0092] 细胞存活率(%)=(实验组OD-空白组OD)/(对照组OD-空白组OD)×100%

[0093] 根据药物浓度-细胞生长抑制率的标准曲线,求其IC<sub>50</sub>。

[0094] 大麻二酚衍生物对肿瘤细胞的抑制作用见表1。

[0095] 表1抗肿瘤活性作用测试结果

化合物 编号	IC <sub>50</sub> ± SD (μM)				
	A549	MDA-MB-231	KB	KB-VIN	MCF-7
1	4.928 ± 0.046	4.975 ± 0.098	4.681 ± 0.141	7.366 ± 0.307	4.977 ± 0.138
2	4.675 ± 0.007	5.046 ± 0.059	4.446 ± 0.169	6.357 ± 0.176	4.701 ± 0.150
3	5.041 ± 0.003	7.387 ± 0.071	5.154 ± 0.216	>10	2.369 ± 0.016
4	5.003 ± 0.120	7.070 ± 0.196	4.529 ± 0.035	7.161 ± 0.093	4.641 ± 0.304
5	2.957 ± 0.091	3.745 ± 0.071	4.193 ± 0.174	4.930 ± 0.063	4.200 ± 0.047
6	11.380 ± 1.760	12.030 ± 0.705	9.980 ± 1.001	15.999 ± 0.593	14.040 ± 0.578
7	9.783 ± 0.259	8.518 ± 0.033	8.141 ± 0.422	10.652 ± 0.522	11.053 ± 1.306
大麻二酚	8.969 ± 0.231	16.810 ± 0.472	7.581 ± 0.285	7.699 ± 0.006	14.761 ± 0.302
paclitaxel	6.392 × 10 <sup>-3</sup> ± 0.59 2 × 10 <sup>-3</sup>	7.422 × 10 <sup>-3</sup> ± 0.416 × 10 <sup>-3</sup>	5.145 × 10 <sup>-3</sup> ± 0.110 × 10 <sup>-3</sup>	1.374 ± 0.072	7.650 × 10 <sup>-3</sup> ± 0.25 3 × 10 <sup>-3</sup>

[0097] 结果表明,化合物1-5对5种癌细胞系(A549,MDA-MB-231,KB,KB-VIN和MCF-7)的抑制作用比大麻二酚好,特别是化合物5的活性最为显著,IC<sub>50</sub>值在2.96-4.93μM之间,化合物6和7与大麻二酚的抗肿瘤活性相当。

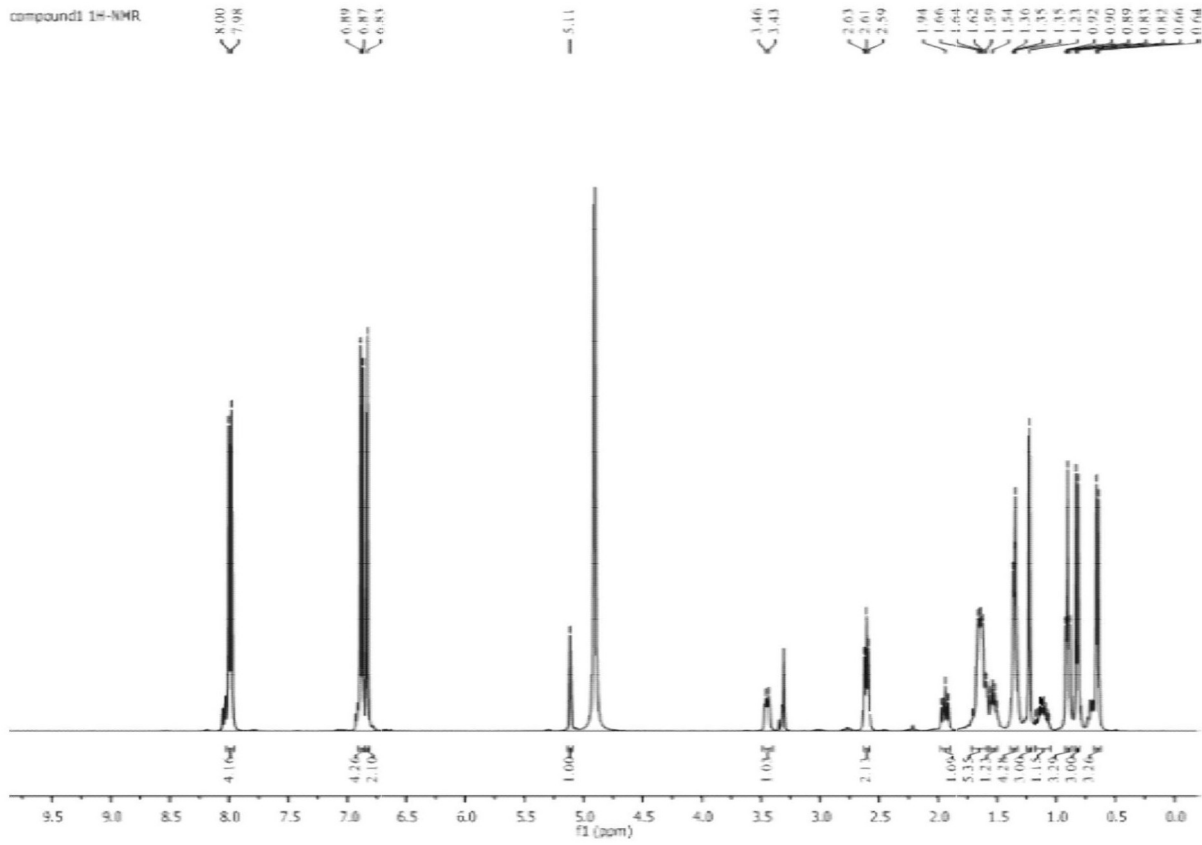


图1

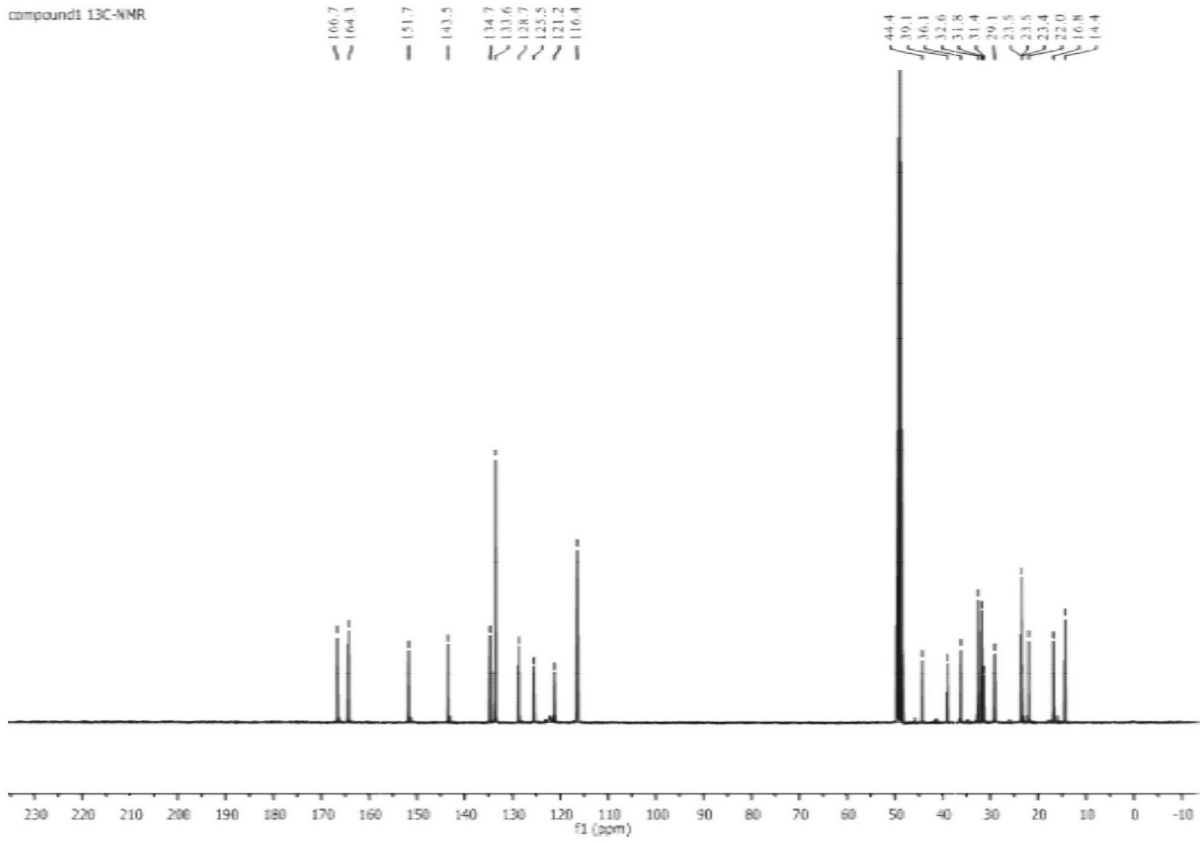


图2

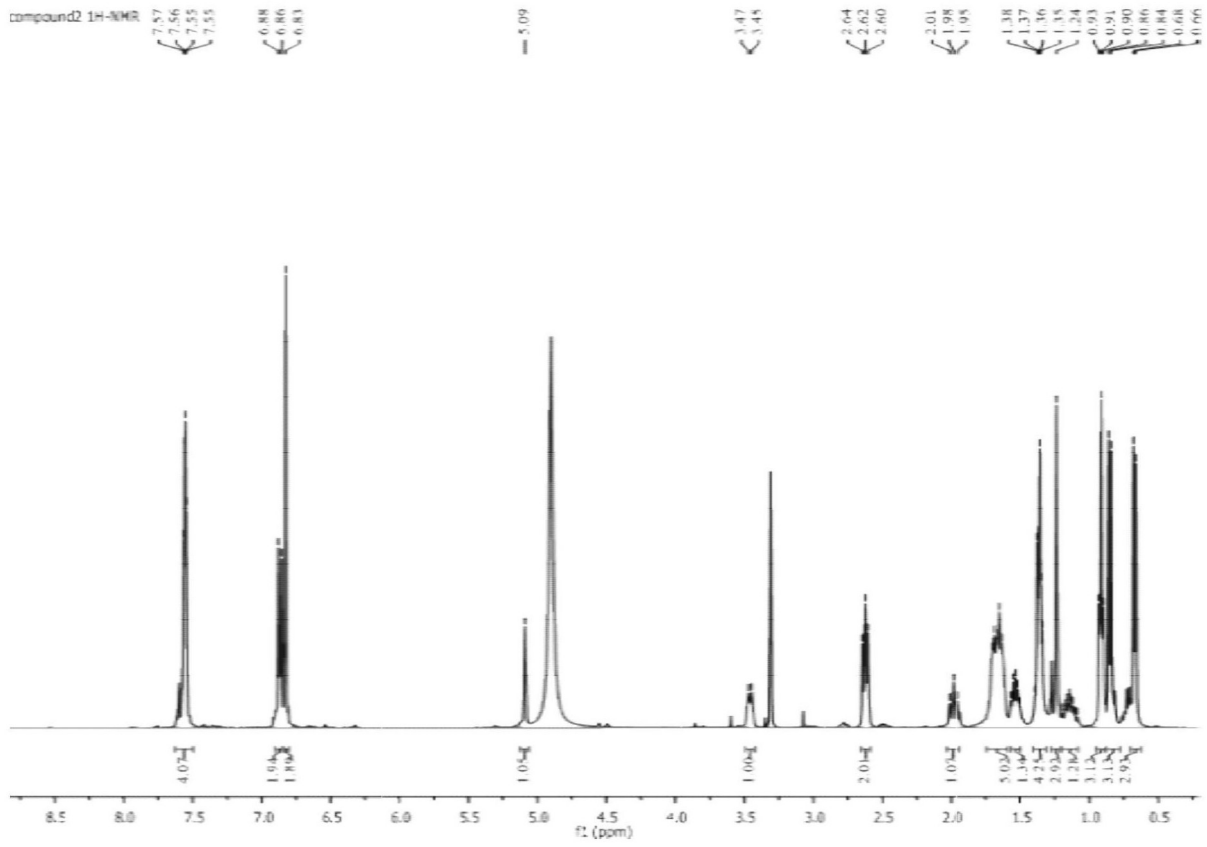


图3

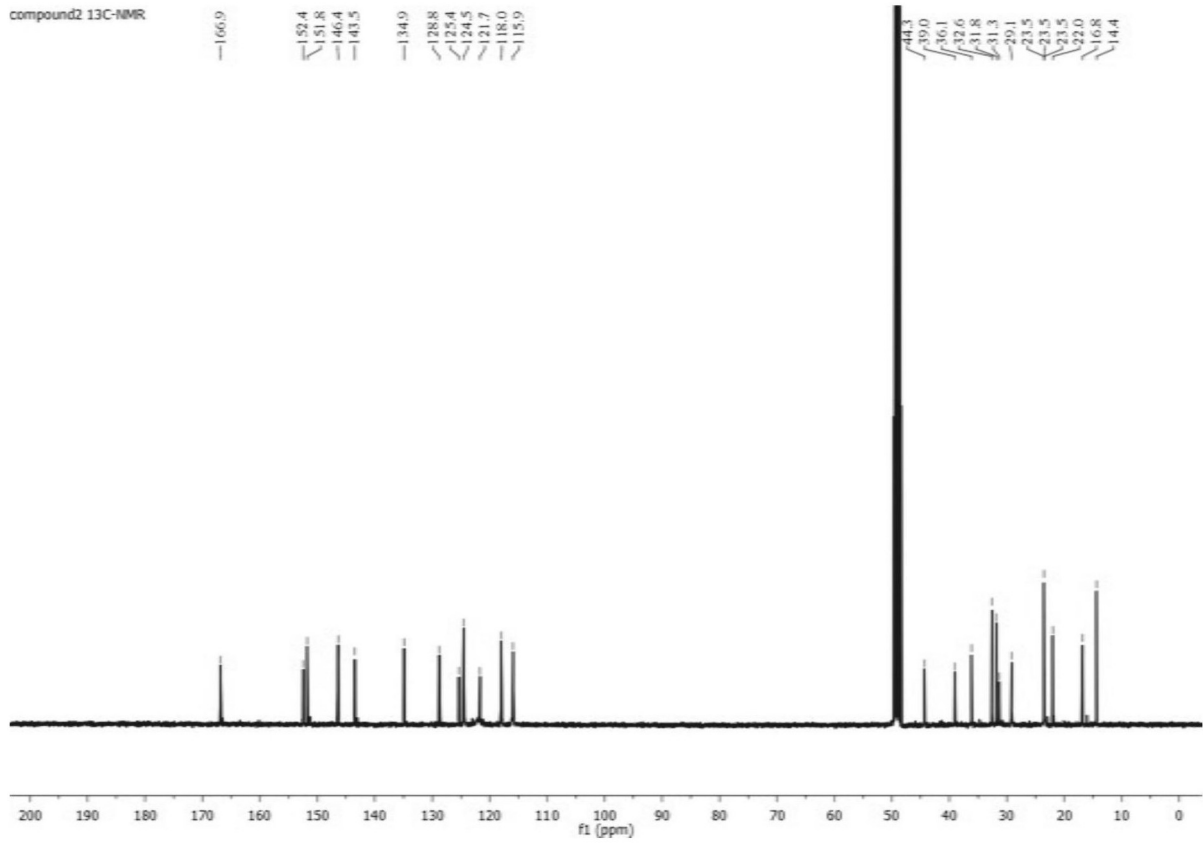


图4



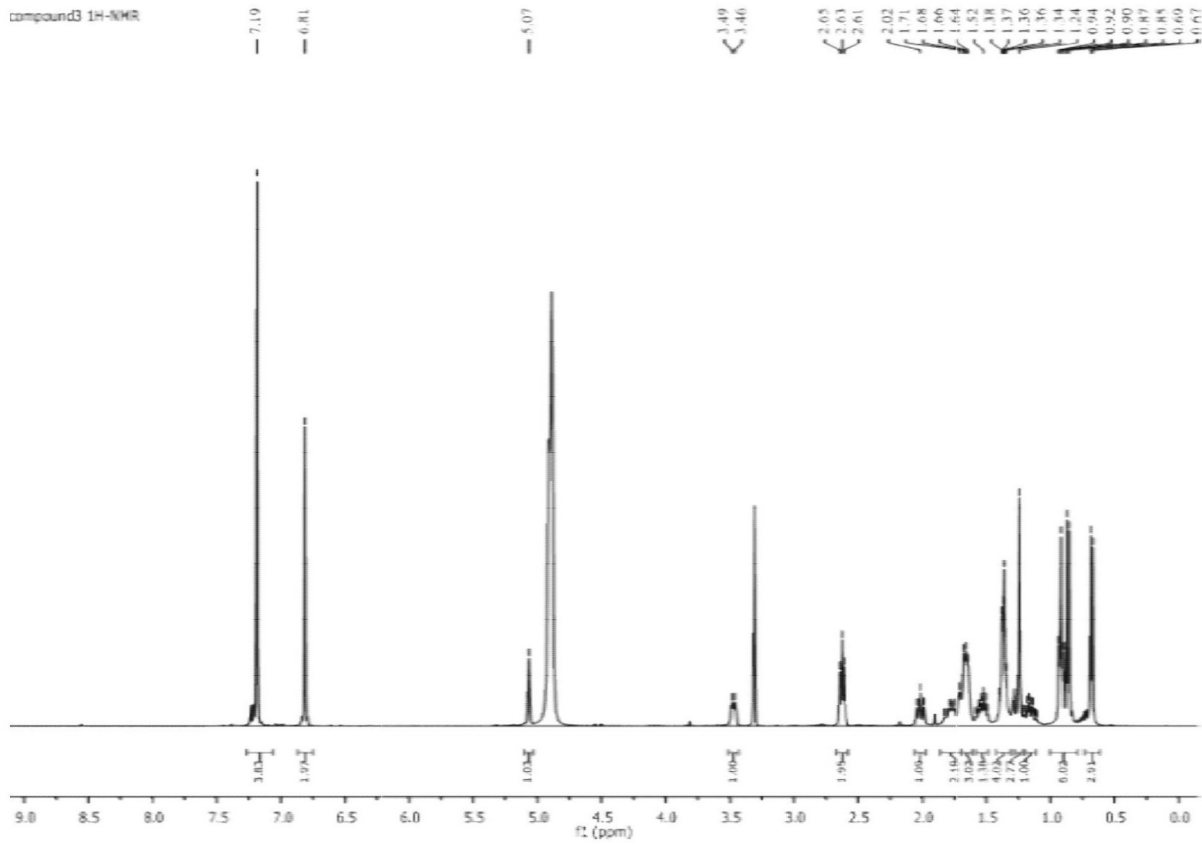


图5

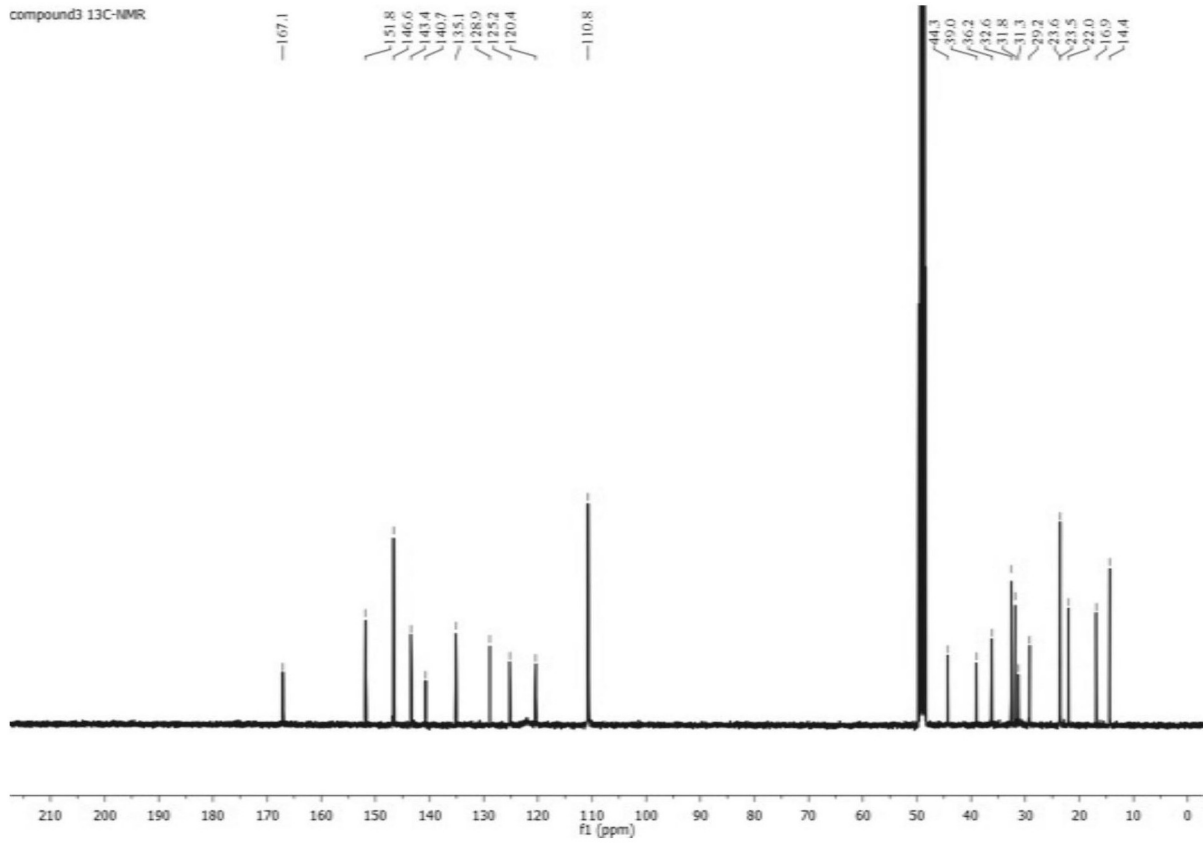


图6

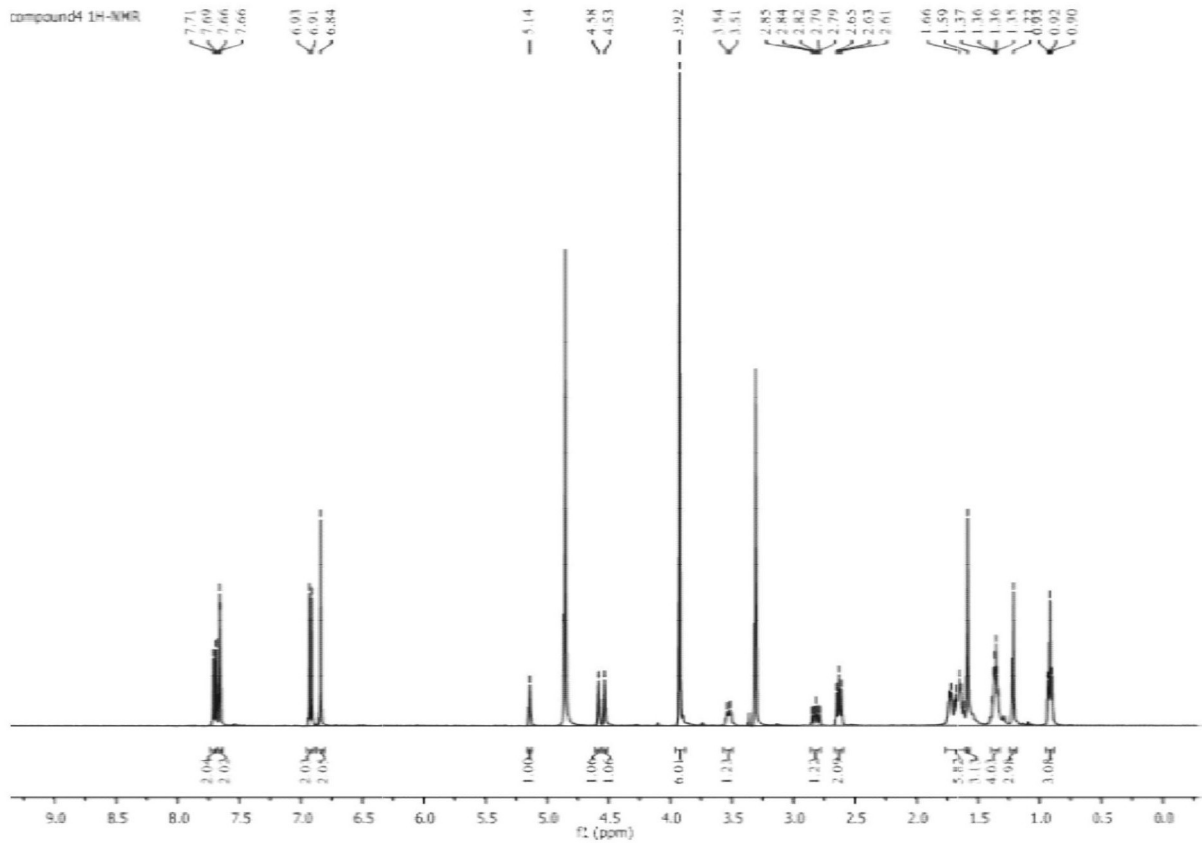


图7

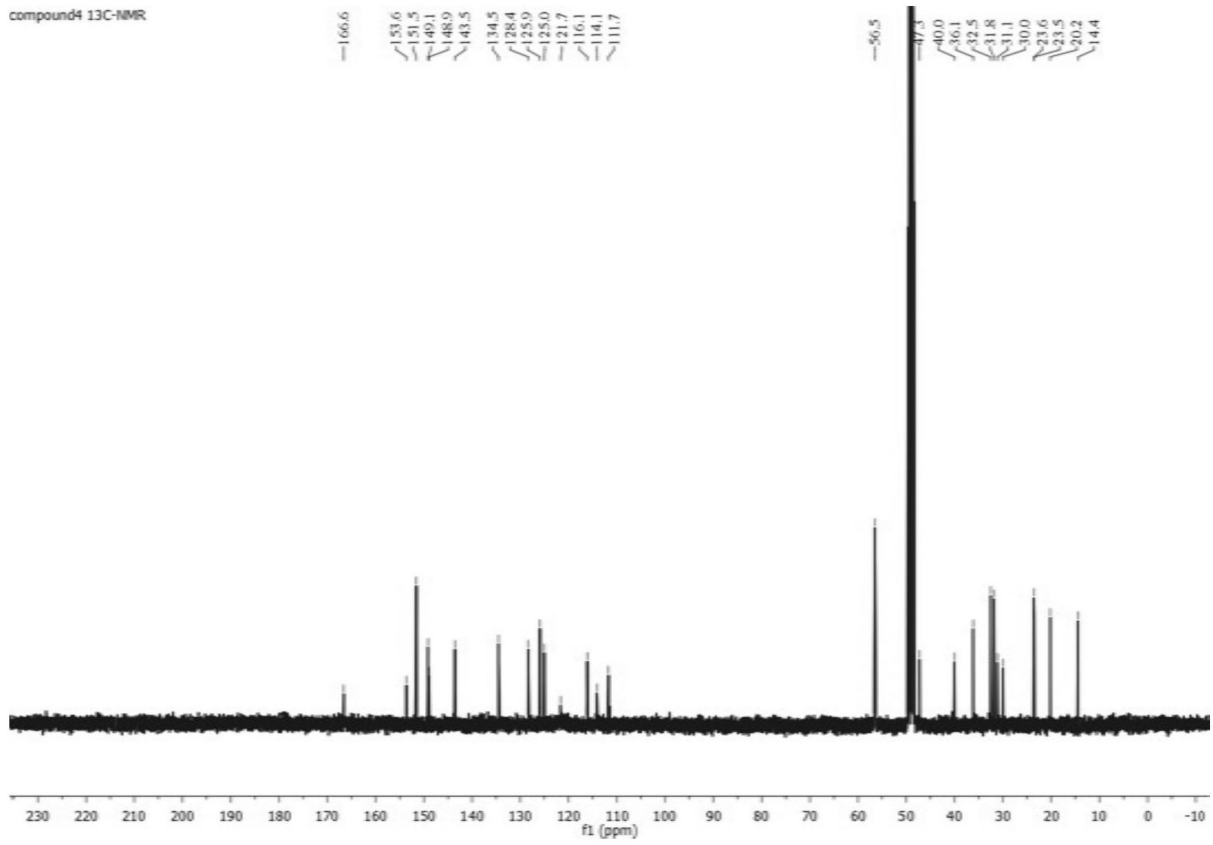


图8

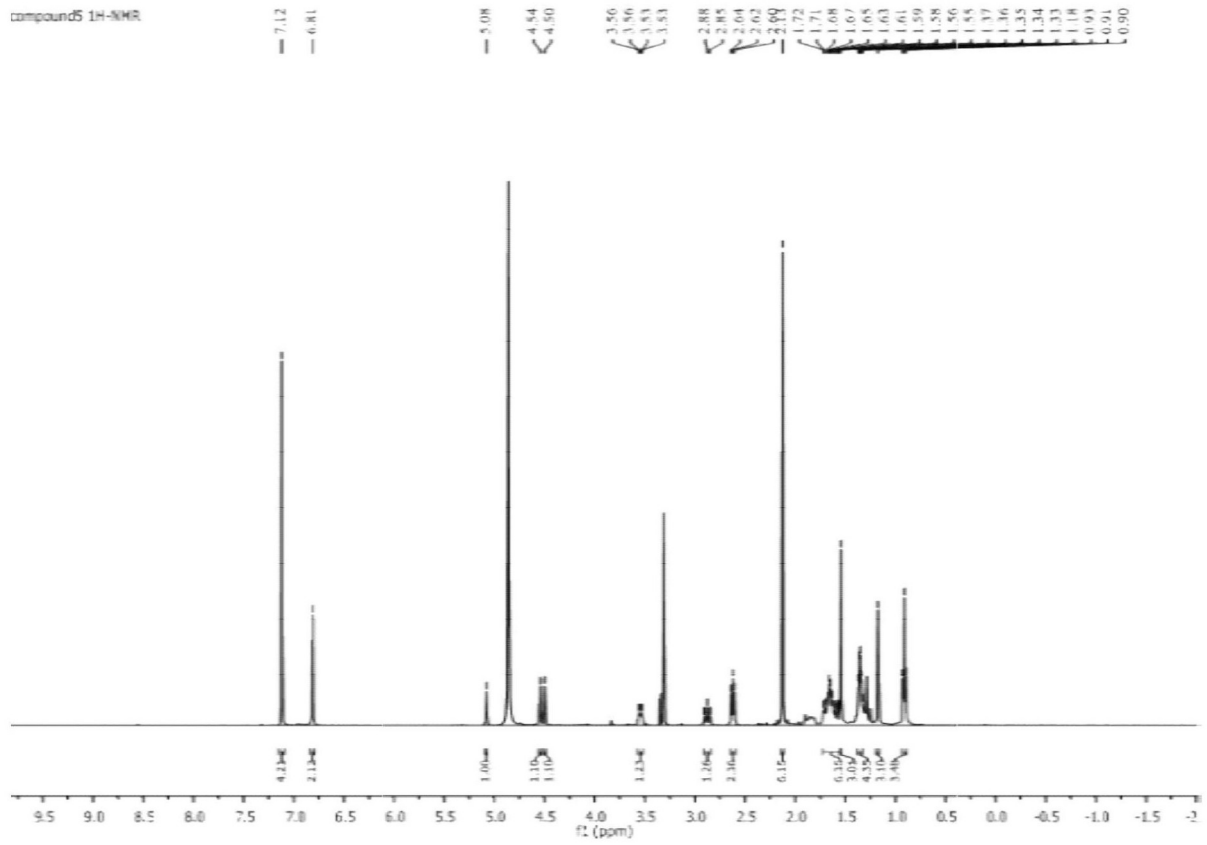


图9

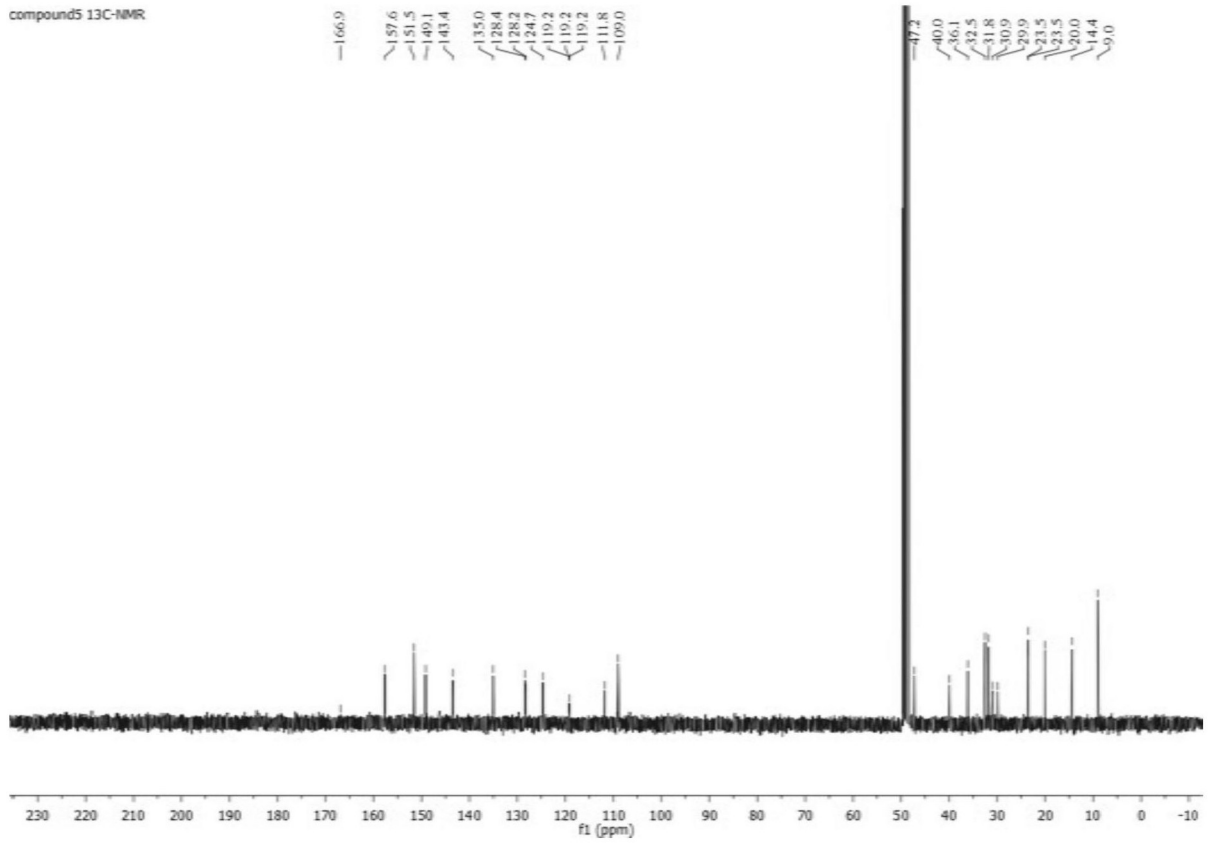


图10