



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103724260 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 16

(21) 申请号 201310697536. 9

(22) 申请日 2013. 12. 18

(71) 申请人 华侨大学

地址 362000 福建省泉州市丰泽区城东华侨
大学

(72) 发明人 王立强 雷严 吴振

(74) 专利代理机构 泉州市文华专利代理有限公司 35205

代理人 戴中生

(51) Int. Cl.

C07D 215/44 (2006. 01)

A61K 31/4706 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

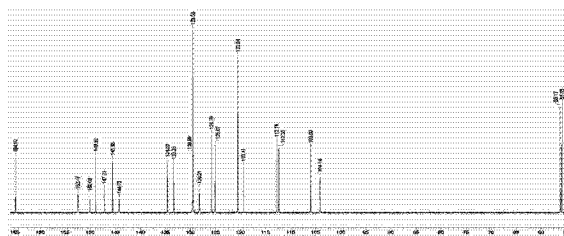
权利要求书2页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

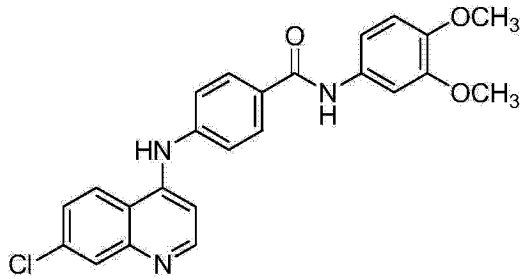
一种苯甲酰胺衍生物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明提供一种苯甲酰胺衍生物及其制备方法和应用,所述喹苯甲酰胺衍生物为N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-[(7-氯-4-喹啉)氨基]苯甲酰胺;所述N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-[(7-氯-4-喹啉)氨基]苯甲酰胺可作为蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂,用于治疗蛋白激酶调节异常所引发的疾病。本发明能够有效治疗蛋白激酶调节异常所引发的疾病,具有生物利用度高、抗癌活性明显和毒性低的优点,且其制备反应成本低,产率高,反应过程简单易控制,适用于工业化生产。



1. 一种苯甲酰胺衍生物,其特征在于:所述苯甲酰胺衍生物为 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺,其分子式为 $C_{24}H_{20}ClN_3O_3$,其结构式如下式 I:

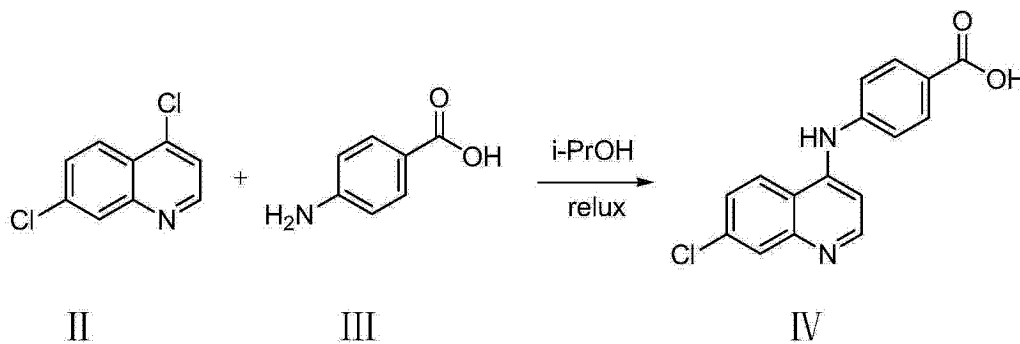


I

2. 一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,其特征在于:所述制备方法如下:

步骤 1、将化合物 II 和 III 溶于异丙醇中,搅拌回流 5 小时后,析出淡黄色沉淀,待反应液冷却至室温后,减压蒸干,残留固体用二氯甲烷洗涤 2~3 次,收集滤饼,干燥得淡黄色固体粉末 IV;

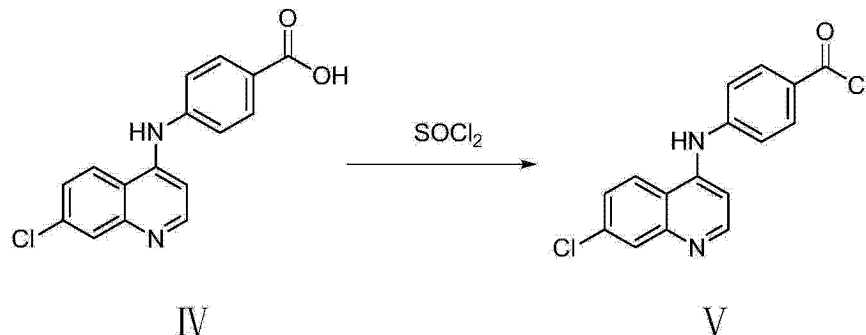
反应方程式如下:



其中,化合物 II 为 4,7-二氯喹啉,化合物 III 为对氨基苯甲酸,化合物 IV 为 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酸;

步骤 2、将获得的化合物 IV 溶于干燥的二氯甲烷中,搅拌,冰浴下向反应体系中缓慢滴加氯化亚砷,滴加完毕后回流 4 小时,减压蒸馏除去氯化亚砷,得到化合物 V;

反应方程式如下:

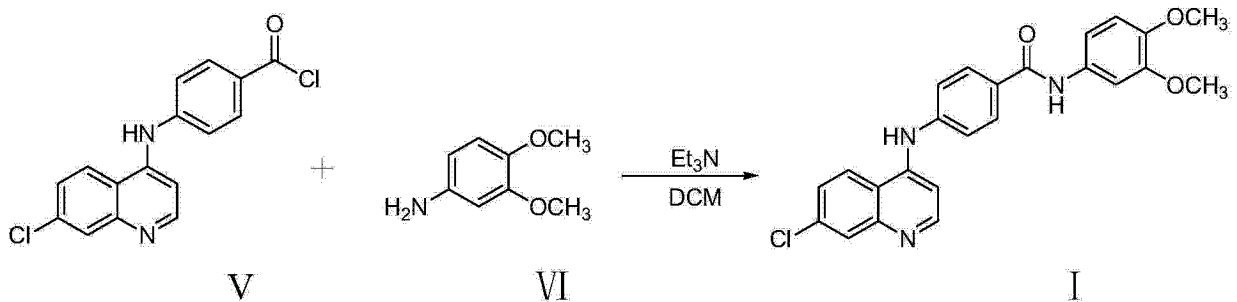


其中,化合物 V 为 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰氯;

步骤 3、将获得的化合物 V 溶于干燥的二氯甲烷中,加入化合物 VI,搅拌,冰浴下滴加含有三乙胺的干燥二氯甲烷溶液,45°C 下反应 6~8 小时,TLC 检测,反应完全后,抽滤除去大部分盐,减压蒸馏,固体物质用乙酸乙酯/蒸馏水萃取洗涤 2~3 次,合并有机相,无水硫酸

钠干燥,减压蒸馏得粗品,硅胶柱层析分离,且洗脱剂为V_{二氯甲烷}:V_{甲醇}=200:1,得目标产物I;

反应方程式如下:



其中,化合物VI为3,4-二甲氧基苯胺。

3. 根据权利要求2所述的一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,其特征在于:所述异丙醇是指分析纯的异丙醇。

4. 根据权利要求2所述的一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,其特征在于:所述二氯甲烷是指分析纯的干燥无水二氯甲烷。

5. 根据权利要求2所述的一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,其特征在于:所述室温为25℃。

6. 根据权利要求2所述的一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,其特征在于:所述氯化亚砷是指分析纯的氯化亚砷。

7. 根据权利要求2所述的一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,其特征在于:所述Et₃N是指分析纯的三乙胺。

8. 根据权利要求2所述的一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,其特征在于:所述冰浴是指温度降至0℃。

9. 根据权利要求2所述的一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,其特征在于:所述乙酸乙酯是指分析纯的乙酸乙酯。

10. 根据权利要求2所述的一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,其特征在于:所述Na₂SO₄是指分析纯的无水硫酸钠。

11. 根据权利要求2所述的一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,其特征在于:所述甲醇是指分析纯的甲醇。

12. 一种苯甲酰胺衍生物的应用,其特征在于:所述苯甲酰胺衍生物为权利要求1所述的苯甲酰胺衍生物,即为N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺,所述N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺可作为蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂。

一种苯甲酰胺衍生物及其制备方法和应用

【技术领域】

[0001] 本发明涉及一种苯甲酰胺衍生物及其制备方法和应用。

【背景技术】

[0002] 蛋白激酶是催化蛋白磷酸化的一类酶,特别是催化蛋白中特定的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基上的磷酸化。蛋白激酶在调节许多细胞生理过程中都起到关键作用,包括代谢、细胞增殖、细胞分化、细胞存活、免疫应答和血管生成。许多疾病都与有蛋白激酶调节所引发的异常的细胞反应有关。这些疾病包括炎症、自身免疫疾病、癌症、神经系统疾病和神经退化性疾病、心血管疾病、代谢病、过敏、哮喘和与激素相关疾病(Tan, S-L, 2006, J. Immunol, 176:2872-2879;A. ea al. 2006, J. Immunol. 177:1886-1893; Salek-Ardakani, S. etal. 2005, J. Immunol. 175:7635-7641;Kim, J. et al. 2004, J. Clin. Invest., 114:823-827)。因此,人们一直致力于寻找能够有效地治疗这些疾病的蛋白激酶抑制剂。

[0003] 蛋白激酶通常分为两类,即蛋白酪氨酸激酶(PTKs)和丝氨酸-苏氨酸(STKs)。其中蛋白酪氨酸激酶又可分为两类,即非跨膜酪氨酸激酶和跨膜酪氨酸激酶受体。目前至少确定 RTKs 的 19 种不同的亚族,如表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子(PDGFR)和纤维母细胞生长因子受体(FGFR)。

[0004] 多年来,人们一直致力于寻找具有蛋白激酶抑制活性并能治疗与蛋白激酶活性异常相关疾病的小分子化合物。文献报道过的化合物有环状化合物(美国专利 US7151096)、双环状化合物(美国专利 US7189721)、三环状化合物(美国专利 US7132533)、(2-羟基吡啶基-3-亚甲基)乙酸衍生物(美国专利 US7179910)、吡啶基胺基取代的喹啉化合物(美国专利 US7098330)等,其中有几个蛋白激酶抑制剂已被 FDA 批准用于癌症治疗,如 Glivec、Sutent 和 Sorafenib。临床结果表明,与传统的化疗相比,这些药物优势明显。由此激发人们基于机理改进治疗方法,优化化合物分子骨架,发现具有生物利用度高、抗癌活性明显和毒性低的新化合物。

[0005] 国际专利 W02010139180A1 公开了一种蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的萘酰胺衍生物的结构及合成方法,该专利合成方法中:1) 第一步 6-羟基萘酸与 4,7-二氯喹啉的成醚反应催化剂使用的碳酸铯,价格昂贵,且毒性较大,对环境的污染大;2) 反应条件苛刻,产率较低。因此,此制备方法不适易工业化生产。

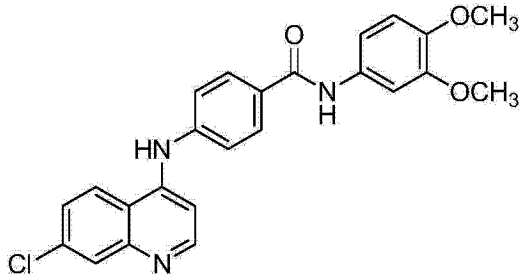
【发明内容】

[0006] 本发明要解决的技术问题之一,在于提供一种苯甲酰胺衍生物,其能够有效治疗蛋白激酶调节异常所引发的部分疾病,具有生物利用度高、抗癌活性明显和毒性低的优点。

[0007] 本发明是这样实现上述技术问题之一的:

[0008] 一种苯甲酰胺衍生物,所述苯甲酰胺衍生物为 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺,其分子式为 $C_{24}H_{20}ClN_3O_3$,其结构式如下式 I:

[0009]



I

[0010] 本发明要解决的技术问题之二,在于提供一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,具有制备反应成本低,产率较高,反应过程简单易控制,适用于工业化生产的优点。

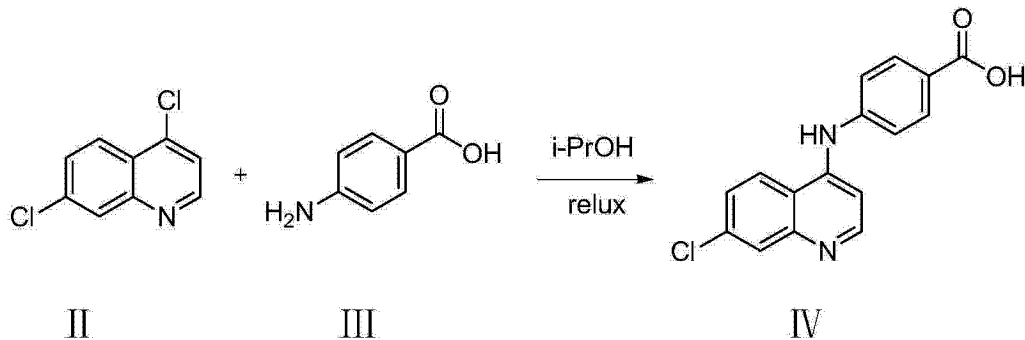
[0011] 本发明是这样实现上述技术问题之二的:

[0012] 一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,所述制备方法如下:

[0013] 步骤 1、将化合物 II 和 III 溶于异丙醇中,搅拌回流 5 小时后,析出淡黄色沉淀,待反应液冷却至室温后,减压蒸干,残留固体用二氯甲烷洗涤 2~3 次,收集滤饼,干燥得淡黄色固体粉末 IV;

[0014] 反应方程式如下:

[0015]

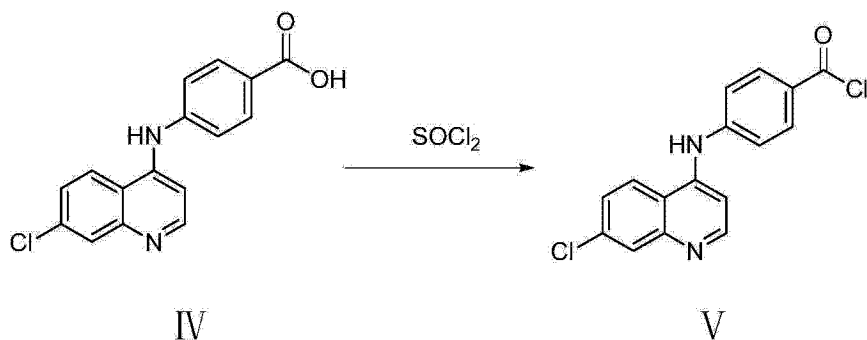


[0016] 其中,化合物 II 为 4,7-二氯喹啉,化合物 III 为对氨基苯甲酸,化合物 IV 为 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酸;

[0017] 步骤 2、将获得的化合物 IV 溶于干燥的二氯甲烷中,搅拌,冰浴下向反应体系中缓慢滴加氯化亚砷,滴加完毕后回流 4 小时,减压蒸馏除去氯化亚砷,得到化合物 V;

[0018] 反应方程式如下:

[0019]

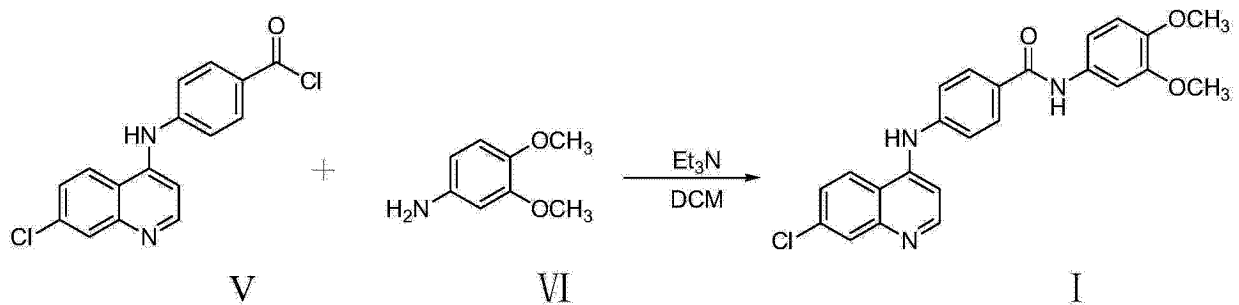


[0020] 其中,化合物 V 为 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰氯;

[0021] 步骤 3、将获得的化合物 V 溶于干燥的二氯甲烷中,加入化合物 VI,搅拌,冰浴下滴加含有三乙胺的干燥二氯甲烷溶液,45℃下反应 6-8 小时,TLC 检测,反应完全后,抽滤除去大部分盐,减压蒸馏,固体物质用乙酸乙酯/蒸馏水萃取洗涤 2~3 次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏得粗品,硅胶柱层析分离,且洗脱剂为 V_{二氯甲烷}:V_{甲醇}=200:1,得目标产物 I;

[0022] 反应方程式如下:

[0023]



[0024] 其中,化合物 VI 为 3,4-二甲氧基苯胺。

[0025] 进一步地,所述异丙醇是指分析纯的异丙醇。

[0026] 进一步地,所述二氯甲烷是指分析纯的干燥无水二氯甲烷。

[0027] 进一步地,所述室温为 25℃。

[0028] 进一步地,所述氯化亚砷是指分析纯的氯化亚砷。

[0029] 进一步地,所述 Et₃N 是指分析纯的三乙胺。

[0030] 进一步地,所述冰浴是指温度降至 0℃。

[0031] 进一步地,所述乙酸乙酯是指分析纯的乙酸乙酯。

[0032] 进一步地,所述 Na₂SO₄ 是指分析纯的无水硫酸钠。

[0033] 进一步地,所述甲醇是指分析纯的甲醇。

[0034] 本发明要解决的技术问题之三,在于提供一种苯甲酰胺衍生物的应用,能够有效治疗蛋白激酶调节异常所引发的部分疾病,具有生物利用度高、抗癌活性明显和毒性低的优点。

[0035] 本发明是这样实现上述技术问题之三的:

[0036] 一种苯甲酰胺衍生物的应用,所述苯甲酰胺衍生物为 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺,所述 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺可作为蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂。

[0037] 本发明具有如下优点:

[0038] 本发明中所涉及的反应成本低,产率高,反应过程简单易控制,安全无环境污染,适用于工业化生产。

[0039] 另外,本发明 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺能够有效治疗心血管疾病、代谢病、过敏、癌症及与激素相关的疾病,具有生物利用度高、抗癌活性明显和毒性低的优点。本发明对 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺的抗肿瘤活性进行了多次试验,用 MTT 法测定,发现其具有明显的抗肿瘤活性,所述的肿

瘤细胞包括人小细胞肺癌 NCI-H446 细胞、人肺癌细胞 A549 细胞、人宫颈癌 HeLa 细胞和人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞。

【附图说明】

[0040] 下面参照附图结合实施例对本发明作进一步的说明。

[0041] 图 1 为本发明苯甲酰胺衍生物的核磁共振氢谱图。

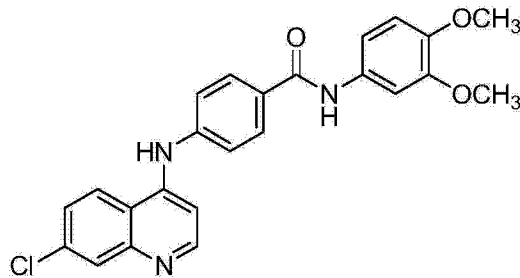
[0042] 图 2 为本发明苯甲酰胺衍生物的核磁共振碳谱图。

【具体实施方式】

[0043] 请参阅图 1 和图 2 所示,对本发明的实施例进行详细的说明。

[0044] 本发明涉及一种苯甲酰胺衍生物,所述苯甲酰胺衍生物为 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺,其分子式为 $C_{24}H_{20}ClN_3O_3$,其结构式如下式 I:

[0045]



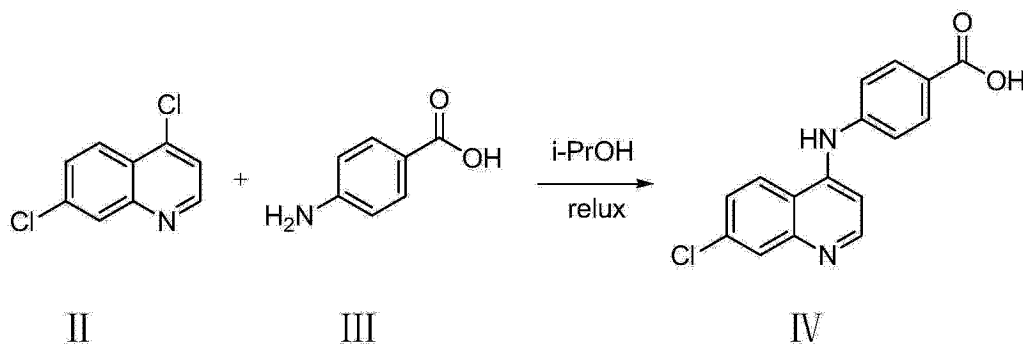
I

[0046] 本发明还涉及一种苯甲酰胺衍生物的制备方法,所述制备方法如下:

[0047] 步骤 1、将化合物 II 和 III 溶于异丙醇中,搅拌回流 5 小时后,析出淡黄色沉淀,待反应液冷却至室温后,减压蒸干,残留固体用二氯甲烷洗涤 2~3 次,收集滤饼,干燥得淡黄色固体粉末 IV;

[0048] 反应方程式如下:

[0049]

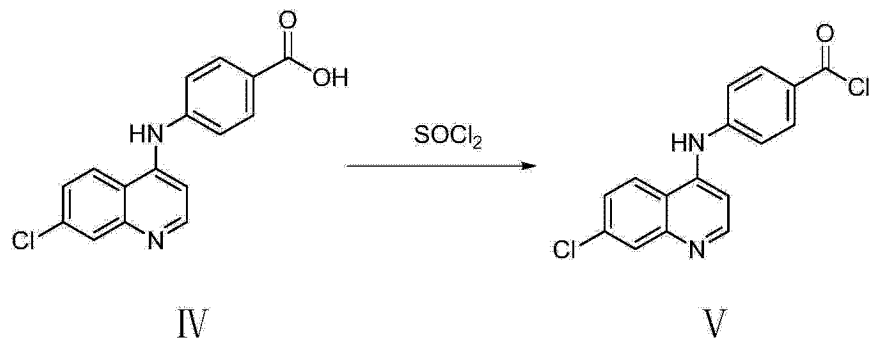


[0050] 其中,化合物 II 为 4,7-二氯喹啉,化合物 III 为对氨基苯甲酸,化合物 IV 为 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酸;

[0051] 步骤 2、将获得的化合物 IV 溶于干燥的二氯甲烷中,搅拌,冰浴下向反应体系中缓慢滴加氯化亚砷,滴加完毕后回流 4 小时,减压蒸馏除去氯化亚砷,得到化合物 V;

[0052] 反应方程式如下:

[0053]

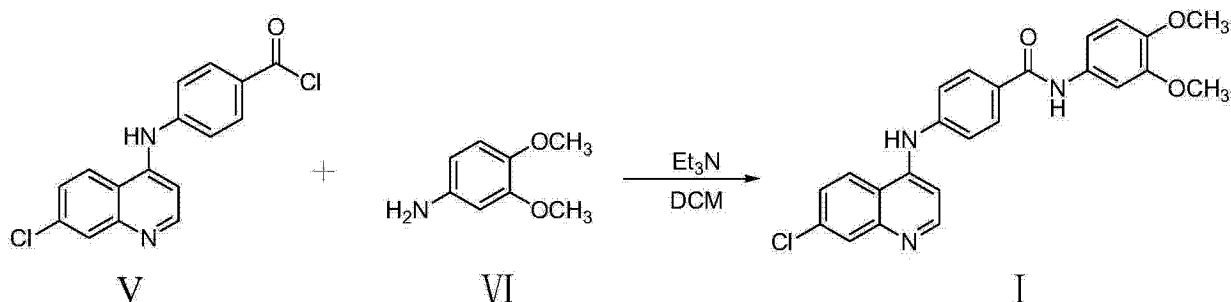


[0054] 其中,化合物 V 为 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰氯;

[0055] 步骤 3、将获得的化合物 V 溶于干燥的二氯甲烷中,加入化合物 VI,搅拌,冰浴下滴加含有三乙胺的干燥二氯甲烷溶液,45℃下反应 6-8 小时,TLC 检测,反应完全后,抽滤除去大部分盐,减压蒸馏,固体物质用乙酸乙酯/蒸馏水萃取洗涤 2~3 次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏得粗品,硅胶柱层析分离,且洗脱剂为 V_{二氯甲烷}:V_{甲醇}=200:1,得目标产物 I;

[0056] 反应方程式如下:

[0057]



[0058] 其中,化合物 VI 为 3,4-二甲氧基苯胺。

[0059] 较优的,所述异丙醇是指分析纯的异丙醇;所述二氯甲烷是指分析纯的干燥无水二氯甲烷;所述室温为 25℃;所述氯化亚砷是指分析纯的氯化亚砷;所述 Et₃N 是指分析纯的三乙胺;所述冰浴是指温度降至 0℃;所述乙酸乙酯是指分析纯的乙酸乙酯;所述 Na₂SO₄ 是指分析纯的无水硫酸钠;所述甲醇是指分析纯的甲醇。

[0060] 本发明还涉及上述一种苯甲酰胺衍生物的应用,所述苯甲酰胺衍生物即为 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺,所述 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺可作为蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂。

[0061] 以下结合具体实施例对本发明作进一步的说明。

[0062] 实施例 1:

[0063] 在 100mL 干燥的圆底烧瓶中加入 4,7-二氯喹啉(0.985g, 5mmol)、对氨基苯甲酸(0.685g, 5mmol)和异丙醇 20mL,搅拌使其充分溶解。缓慢升温至 85℃,搅拌回流 5h 后,反应液析出淡黄色沉淀,TLC 检测反应已平衡,结束反应。待反应液冷却至室温后,减压蒸干,残留固体用 10mL 二氯甲烷洗涤 3 次,收集滤饼,干燥得淡黄色固体粉末 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酸 1.40g,收率 95%。

[0064] 在 100mL 干燥的圆底烧瓶中加入含有 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酸(1.491g, 5mmol) 的干燥二氯甲烷溶液 10mL, 搅拌, 于 0℃冰浴下向反应体系中缓慢滴加含氯化亚砷(2.974g, 25mmol), 滴加完毕后回流 4 小时, 减压蒸馏除去氯化亚砷, 得到化合物 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰氯 1.431g, 收率 91%。

[0065] 在 100mL 干燥的圆底烧瓶中加入含有化合物 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰氯(1.581g, 5mmol) 及化合物 3,4-二甲氧基苯胺(0.765g, 5mmol) 的干燥二氯甲烷溶液 10mL, 搅拌, 于 0℃冰浴下向反应体系中缓慢滴加三乙胺(1.010g, 10mmol), 45℃下反应 6-8 小时, TLC 检测, 反应完全后, 抽滤除去大部分盐, 减压蒸馏, 固体物质用乙酸乙酯/蒸馏水萃取洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏得粗品, 硅胶柱层析分离, 洗脱剂是体积比为 200:1 的二氯甲烷和甲醇(即 $V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{甲醇}}=200:1$), 得目标产物 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺 1.905g, 收率 88%。

[0066] 将上述获得的目标产物进行核磁共振, 核磁数据如下:

[0067] 重点参阅图 1, $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO): δ 10.03(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.59(d, J=5.1 Hz, 1H), 8.44(d, J=9.1Hz, 1H), 8.03(d, J=8.6Hz, 2H), 7.96(d, J=2.0Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 7.50(dd, J=7.9, 5.5Hz, 3H), 7.36(dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.20(d, J=5.2Hz, 1H), 6.94(d, J=8.8Hz, 1H), 3.76(d, J=8.9Hz, 6H)。

[0068] 重点参阅图 2, $^{13}\text{C NMR}$ (600MHz, DMSO): δ 164.92, 152.47, 150.09, 148.92, 147.21, 145.53, 144.23, 134.60, 133.35, 129.59, 128.21, 125.79, 125.07, 120.54, 119.41, 112.36, 106.00, 104.14, 56.17, 55.85。

[0069] 高分辨数据: HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$ [M+H] $^+$ 434.1266, found 434.1261。

[0070] 由上述可知, 获得的目标产物为 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺。

[0071] 实施例 2:

[0072] 在 100mL 干燥的圆底烧瓶中加入 4,7-二氯喹啉(1.970g, 10mmol)、对氨基苯甲酸(1.372g, 10mmol) 和异丙醇 20mL, 搅拌使其充分溶解。缓慢升温至 85℃, 搅拌回流 5h 后, 反应液析出淡黄色沉淀, TLC 检测反应已平衡, 结束反应。待反应液冷却至室温后, 减压蒸干, 残留固体用 15mL 二氯甲烷洗涤 3 次, 收集滤饼, 干燥得淡黄色固体粉末 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酸 2.751g, 收率 92%。

[0073] 在 100mL 干燥的圆底烧瓶中加入含有 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酸(2.982g, 10mmol) 的干燥二氯甲烷溶液 15mL, 搅拌, 于 0℃冰浴下向反应体系中缓慢滴加含氯化亚砷(5.948g, 50mmol), 滴加完毕后回流 4 小时, 减压蒸馏除去氯化亚砷, 得到化合物 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰氯 1.399g, 收率 89%。

[0074] 在 100mL 干燥的圆底烧瓶中加入含有化合物 4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰氯(3.162g, 10mmol) 及化合物 3,4-二甲氧基苯胺(1.531g, 10mmol) 的干燥二氯甲烷溶液 15mL, 搅拌, 于 0℃冰浴下向反应体系中缓慢滴加三乙胺(2.020g, 20mmol), 45℃下反应 6-8 小时, TLC 检测, 反应完全后, 抽滤除去大部分盐, 减压蒸馏, 固体物质用乙酸乙酯/蒸馏水萃取洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏得粗品, 硅胶柱层析分离, 洗脱剂为 $V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{甲醇}}=200:1$, 得目标产物 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺 3.680g, 收率 85%。

[0075] 以下为所述 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺可作为蛋白激酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的实验验证。

[0076] 实施例 3:MTT 法测定抗肿瘤活性

[0077] 取对数生长期细胞,加入 0.25% 胰酶消化后,加入含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养基,吹打成单细胞悬液,调整好细胞浓度,以细胞数 4000 个 / 孔接种到 96 孔板,每孔加培养基至 200 μ L,细胞分散均匀后,静置培养 24h,待细胞完全贴壁后,分别给予不同浓度的药物(4 μ mol \cdot L⁻¹,8 μ mol \cdot L⁻¹,16 μ mol \cdot L⁻¹ 及 32 μ mol \cdot L⁻¹ 的药物,DMSO 含量为 1%),阳性对照组给予相同浓度的吉非替尼,阴性对照组给予同体积的 DMSO,分别培养 24h、48h 和 72h,阳性对照组培养 72h,然后避光加入 5mg \cdot mL⁻¹MTT20 μ L,继续培养 4h 后,弃培养液,每孔加入 150 μ L DMSO,震荡使结晶物充分溶解,用酶标仪检测 490nm 处的吸光度(A),然后计算相对细胞增值率(RGR%)。实验重复 3 次。选择部分抗肿瘤的试验研究结果进行举例。

[0078] a) 人小细胞肺癌 NCI-H446 细胞。用 MTT 法测定 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺的抗肿瘤活性结果显示:该化合物对人小细胞肺癌 NCI-H446 细胞的增殖在 8 ~ 30 μ mol \cdot L⁻¹ 间具有显著抑制作用,且呈明显的浓度依赖性,给药 24h 后 IC₅₀ 低于 18 μ M。

[0079] b) 人肺癌细胞 A549 细胞。实验结果显示:在 14 μ mol \cdot L⁻¹ 及其以上浓度时,N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺对人肺癌细胞 A549 细胞的抑制并没有呈明显的浓度依赖性,给药 24h 后 IC₅₀ 低于 20 μ M。

[0080] c) 人宫颈癌 HeLa 细胞。实验结果显示:在 8 μ mol \cdot L⁻¹ 浓度下,N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖的抑制作用十分明显,药物作用 24 小时 IC₅₀ 为 3 μ M。

[0081] d) 人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞。用 MTT 法测定 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺的抗肿瘤活性结果显示:该化合物对人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞的增殖在 4 ~ 30 μ mol \cdot L⁻¹ 间具有显著抑制作用,且呈明显的浓度依赖性,给药 24h 后 IC₅₀ 低于 16 μ M。

[0082] 因此,本发明 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺能够有效治疗蛋白激酶调节异常所引发的部分疾病,具有生物利用度高、抗癌活性明显和毒性低的优点。本发明对 N-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(7-氯喹啉-4-氨基)苯甲酰胺的抗肿瘤活性进行了多次试验,用 MTT 法测定,发现其具有明显的抗肿瘤活性,所述的肿瘤细胞包括人小细胞肺癌 NCI-H446 细胞、人肺癌细胞 A549 细胞、人宫颈癌 HeLa 细胞和人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞。

[0083] 且本发明利所涉及的反应成本低,产率高,反应过程简单易控制,安全无环境污染,适用于工业化生产。

[0084] 虽然以上描述了本发明的具体实施方式,但是熟悉本技术领域的技术人员应当理解,我们所描述的具体的实施例只是说明性的,而不是用于对本发明的范围的限定,熟悉本领域的技术人员在依照本发明的精神所作的等效的修饰以及变化,都应当涵盖在本发明的权利要求所保护的范围内。

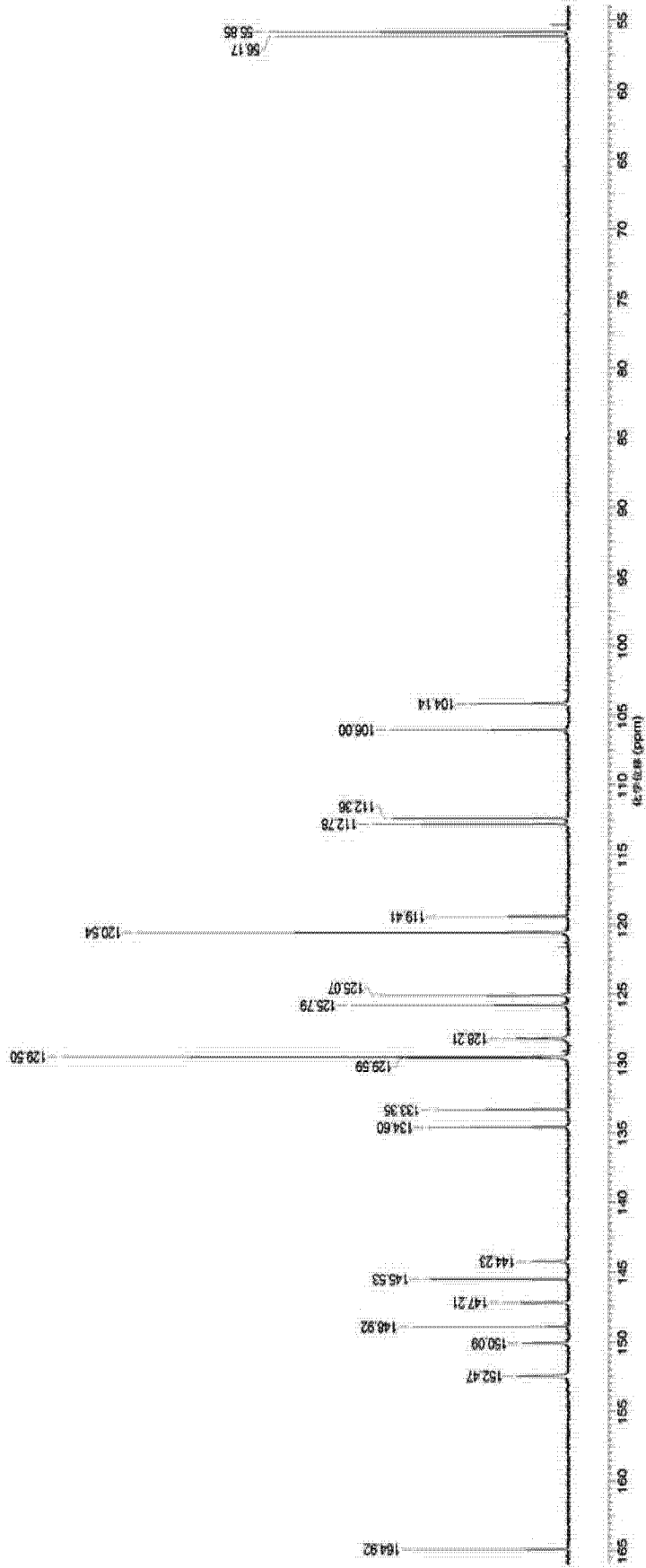


图 1

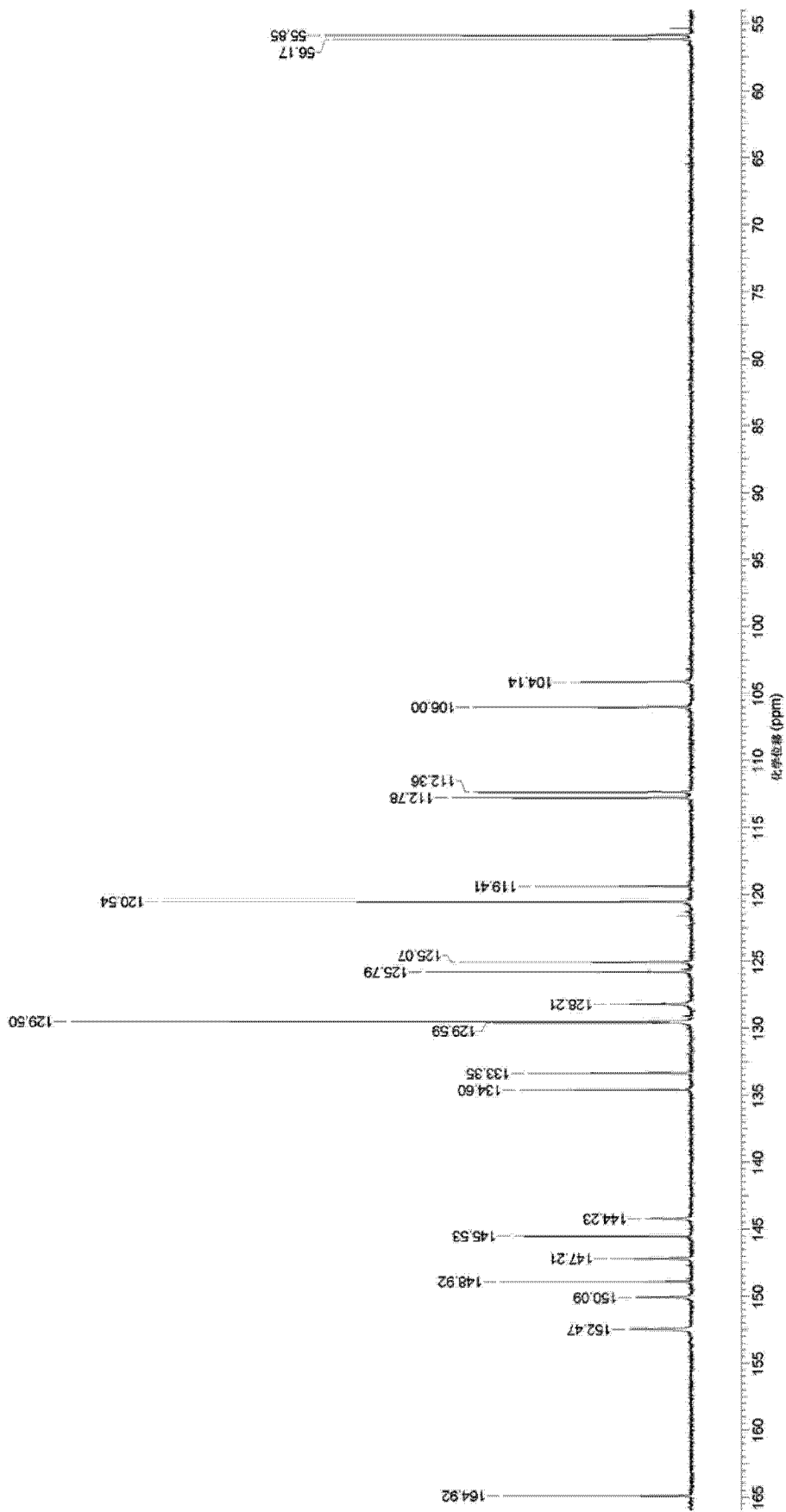


图 2