

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2009 年 4 月 23 日 (23.04.2009)

(10) 国际公布号
WO 2009/049492 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 43/263 (2006.01) *A61K 31/085* (2006.01)
C07C 211/56 (2006.01) *A61K 31/136* (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
C07D 213/38 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2008/001700

(22) 国际申请日: 2008 年 10 月 7 日 (07.10.2008)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

200710163960.X

2007 年 10 月 12 日 (12.10.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A. CHINA) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 谢蓝 (XIE, Lan) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing

100850 (CN)。秦柄杰 (QIN, Bingjie) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。田兴涛 (TIAN, Xingtao) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。李国雄 (LEE, Kou-Hsiung) [CN/US]; 美国北卡罗来纳州教堂山市格雷布拉克 1428, Chapel Hill, NC 27514 (US)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (CN)。

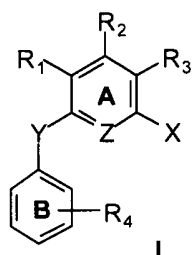
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,

[见续页]

(54) Title: N-SUBSTITUTED AROMATIC HYDROCARBON ANILINE AND MULTI-SUBSTITUTED DIARYLEETHER COMPOUNDS, THE PREPARATION AND THE USE OF ANTITUMOR THEREOF

(54) 发明名称: N-取代芳烃苯胺/多取代二芳基醚类化合物, 其制备方法及抗肿瘤应用



(57) Abstract: The invention provides N-substituted aromatic hydrocarbon aniline and multi-substituted diarylether compounds of formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts, wherein X, Y, Z and R₁-R₄ are defined as in the claims. The invention also provides the preparation of such compounds, the pharmaceutical composition containing the said compounds, and the use of such compounds in preparation of medicaments for antitumor.

(57) 摘要:

本发明涉及式 (I) N-取代芳烃苯胺类和多取代二芳基醚类化合物或其可药用盐, 其中 X、Y、Z、R₁-R₄ 的定义见权利要求书, 其制备方法、含有所述化合物的药物组合物及其在制备抗肿瘤药物中的应用。

WO 2009/049492 A1



SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告。

N-取代芳烃苯胺/多取代二芳基醚类化合物， 其制备方法及抗肿瘤应用

技术领域：

本发明涉及具有多种抗癌活性的 N-取代芳烃苯胺/多取代二芳基醚类化合物或其可药用盐、其制备方法、含有所述化合物的药物组合物及其在制备抗肿瘤药物中的应用。

背景技术：

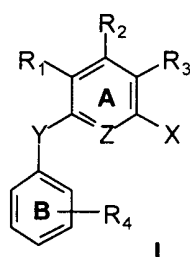
恶性肿瘤是严重威胁人类健康的常见病和多发病。根据世界卫生组织报告，全世界 50 亿人口中，每年新发病例约 900 万例，因肿瘤而死亡者达 700 万人，且每年还有增加的趋势。在恶性肿瘤的三大疗法（手术、化疗、放疗）中，药物治疗占有重要地位。近年来随着分子生物学的发展和人们对癌症的发生、发展的分子水平机制的进一步认识，抗肿瘤药物研究正从传统的细胞毒性药物转向针对机制的多环节作用的新型抗肿瘤药物。以细胞信号转导分子为靶点或新生血管为靶点的抑制剂、抗转移或抗耐药性的药物、分化诱导剂、导向治疗、提高或调节机体免疫功能以及基因治疗等多种途径成为研发新型抗癌药物的关注点。其中以细胞信号转导分子为靶点的蛋白酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼（Gefetinib）已获得了成功，成为上市的第一个非小细胞肺癌的药物。

尽管现在临床常用的抗肿瘤药物约 60 多种，但对危害人类生命健康最严重的、占恶性肿瘤 90%以上的实体瘤的治疗未能达到满意的效果。因此继续寻找新的高效低毒的抗肿瘤药物仍是药物研究领域的热点。

发明内容

本发明人在寻找抗癌新药的研究过程中，通过对小分子合成化合物的体外多细胞株的抗癌活性普筛，发现了系列 N-取代芳烃苯胺和多取代二芳基醚类化合物对多种癌细胞均有强烈的抑制活性，并呈现出一定的构效关系，据此，本发明人对该类化合物进行了深入研究。有关该类化合物的抗癌活性未曾见报导。

因此，本发明的第一个方面涉及具有下列通式 (I) 结构的 N-取代芳烃苯胺类和多取代二芳基醚类化合物或其可药用盐：



其中，

Z 为 CH 或 N；

X 为卤素或氢；

Y 为 -O- 或 -NR'-；

R_1 , R_2 , R_3 各自独立地为 H、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、OH、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}'$ 或 $-\text{COOR}'$ ；

或者， R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 可以一起形成 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ；

R_4 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CR}''$ 或 $-\text{CH}=\text{CHR}''$ ，且 R_4 为单-（邻、间、对位）或多取代；

R' 为 H、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{6-10} 芳环、五元或六元杂芳环，任选含有双键或三键的 C_{1-10} 脂肪烃基，或任选含有双键或三键的 C_{1-10}

脂肪酰基;

R”为任选含有双键或三键的 C_{1-4} 烃基;

条件是, 不包括以下化合物:

5-氯-2, 4-二硝基-N-(4'-甲基苯基)-苯胺

5-氯-2, 4-二硝基-N-(4'-甲氧基苯基)-苯胺; 和

6-氯-2-(N-苯胺基)-3-硝基吡啶。

本发明的第二个方面涉及上述式 I 化合物的制备方法。

本发明的第三个方面涉及包含上述式 I 化合物以及一或多种药用载体或赋形剂的药物组合物。

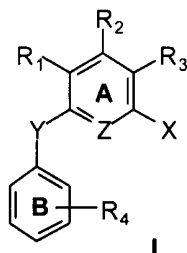
本发明的第四个方面涉及所述式 I 化合物用于制备抗肿瘤药物的用途。

本发明中所采用的术语“烃基”包括烷基、烯基和炔基。

本发明中所采用的术语“ C_{6-10} 芳环”是指含有 6-10 个碳原子的单一或稠合芳香环系, 其包括但不限于苯基、萘基。

本发明中所采用的术语“五元或六元杂芳环”是指环系中含有至少一个选自 O, S 或 N 的杂原子的五元或六元芳香环系, 其包括但不限于吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、吡啶等。

根据本发明的一个实施方式, 本发明涉及具有下列通式 (I) 的 N-取代芳烃苯胺类和多取代二芳基醚类化合物:



其中,

Z 为 CH 或 N;

X 为卤素或氢;

Y 为 -O- 或 -NR'-;

R_1 , R_2 , R_3 各自独立地为 H、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、OH、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}'$ 或 $-\text{COOR}'$;

或者, R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 可以一起形成 $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

R_4 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CR}''$ 或 $-\text{CH}=\text{CHR}''$, 且 R_4 为单- (邻、间、对位) 或多取代;

R' 为 H、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{6-10} 芳环、五元或六元杂芳环, 任选含有双键或三键的 C_{1-10} 脂肪烷基, 或任选含有双键或三键的 C_{1-10} 脂肪酰基;

R'' 为任选含有双键或三键的 C_{1-4} 烷基;

条件是, 不包括以下化合物:

5-氯-2, 4-二硝基-N-(4'-甲基苯基)-苯胺

5-氯-2, 4-二硝基-N-(4'-甲氧基苯基)-苯胺; 和

6-氯-2-(N-苯胺基)-3-硝基吡啶。

根据本发明的一个优选实施方式, 其中 Z 为 CH。

根据本发明的另一个优选实施方式, 其中 Z 为 N。

根据本发明的另一个优选实施方式, 其中 R_4 为对位取代。

根据本发明的另一个优选实施方式, 其中 Y 为 $-\text{NH}-$ 。

根据本发明的另一个优选实施方式, 其中,

R_1 和 R_3 各自独立地为卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、OH、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$;

R_2 为 H。

根据本发明的另一个优选实施方式，其中，

R_1 为卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 OH 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ ；

R_2 和 R_3 为 H 。

根据本发明的另一个优选实施方式，其中，

R_2 为卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 OH 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ ；

R_1 和 R_3 为 H 。

根据本发明的另一个优选实施方式，其中，

R_1 和 R_3 各自独立地为卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 OH 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ ；

R_2 为 H 。

根据本发明的另一个优选实施方式，其中，

R_3 为独立地为卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 OH 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ ；

R_1 和 R_2 为 H ；

或者， R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 一起形成 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 。

本发明更优选下列化合物：

N-(*m*-羟基苯基)-5-氯-2,4-二硝基苯胺；

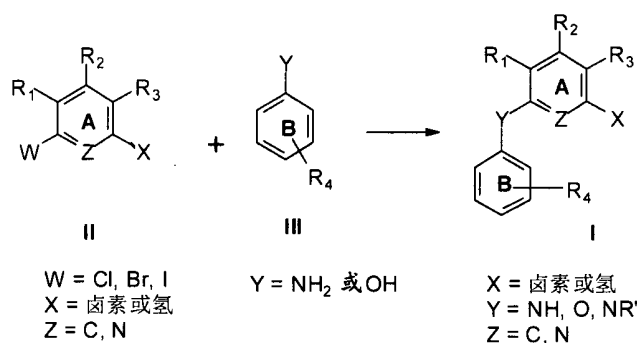
5-氯-*N*-(4'-氰基苯基)-2,4-二硝基苯胺；

5-氯-2,4-二硝基-*N*-(4'-甲氧基苯基)-苯胺；

5-氯-*N*-(4'-硝基苯基)-2,4-二硝基苯胺；

5-氯-N-(4'-氰基苯基)-2-硝基苯胺;
 5-氯-N-(4'-氰基苯基)-3-硝基苯胺;
 4'-氰基苯氧基-5-氯-2,4-二硝基苯醚;
 (4'-溴-2',6'-二甲苯氧基)-5-氯-2,4-二硝基苯醚;
 (4'-氰基-2',6'-二甲苯氧基)-5-氯-2,4-二硝基苯醚;
 5-(4'-氰基苯氧基)-2-硝基苯醚;
 4-(4'-氰基苯氧基)硝基苯醚;
 2-(4'-氰基苯氧基)硝基苯;
 6-氯-2-(4'-甲氧基苯胺基)-3-硝基吡啶;
 6-氯-2-(4'-氰基苯胺基)-3-硝基吡啶;
 2-(4'-甲基苯胺基)-3-硝基吡啶;
 2-(4'-氰基苯胺基)-3-硝基吡啶;和
 6-氯-2-(2',4',6'-三甲基苯胺基)-3-硝基吡啶。

本发明式 I 化合物可通过以下反应路线制备得到:



其中 R₁, R₂, R₃ 和 R₄ 的定义同上式 I 所述。

在碱的作用下,使式 II 取代的卤代苯或卤代吡啶与式 III 取代苯胺或取代酚类化合物反应,生成式 I 化合物。

更具体地说,在叔丁醇钾、氢化钠、三乙胺、吡啶、N,N-二甲胺基吡啶,或碳酸钾/卤代亚铜存在下,使带有硝基取代的卤代苯或卤代吡啶(式 II)与取代苯胺或取代酚类化合物(式 III)

在 DMF、乙腈、THF 或 DMSO 溶剂中，室温或 130°C 以下，5 分钟—24 小时，反应物 II/III 投料摩尔比为 1:1.1 — 1:2。

该偶合反应也可在微波条件下进行，碱和反应物投料量比例同上所述，以 DMF 或 DMSO 为溶剂，在 150-180°C 下反应 10-30 分钟。

本发明化合物在多种癌细胞试验中显示出强抑制活性。如下文所述，化合物在肺癌细胞 (A549)，乳腺癌细胞 (MCF-7) 和鼻咽癌细胞 (KB) 的抑制活性试验中显示出与阳性对照药物 [高三尖杉酯 (Homoharringtonine) 和依托泊苷 (Etoposide, VP-16)] 相当或更好的抑制活性。特别值得注意的是其中一些化合物对具有耐药性的 KB-VIN 细胞也显示出很强的抑制活性。因此，对本发明化合物进行深入研究将有望开发出新的抗癌药物。

本发明化合物既可以其本身也可以其可药用盐或溶剂化物的形式使用。式 I 化合物的可药用盐包括与药学上可接受的无机酸或有机酸、或者无机碱或有机碱形成的常规盐。合适的酸加成盐的例子包括与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、高氯酸、富马酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、甲酸、乳酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、扑酸、丙二酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟基萘甲酸、氢碘酸、苹果酸、鞣酸等形成的盐。合适的碱加成盐的例子包括与钠、锂、钾、镁、铝、钙、锌、N,N'-二苄基乙二胺、氯代普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺和普鲁卡因等形成的盐。本文中涉及到本发明化合物时，包括式 I 化合物及其可药用盐或溶剂化物。

根据本发明，本发明式 I 化合物可与常规药用载体或赋形剂组成药物组合物。该药物组合物可通过口服或非肠道途径给药。本发明的药物组合物可按本领域常规方法制备成各种剂型，包括

但不限于片剂、胶囊、溶液、悬浮液、颗粒剂或注射剂等，经口服或非肠道途径给药。

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 ~ 100 mg/kg 体重/天。

具体实施方式

下面的实施例用于进一步说明本发明，但其不意味着本发明仅限于此。

实施例 1: *N*-(*m*-羟基苯基)-5-氯-2, 4-二硝基苯胺 (A1)

将 1, 5-二氯-2, 4-二硝基苯 (237 mg 1.0 mmol) 和间氨基苯酚 (230 mg, 2.11 mmol) 溶于 DMF (0.5 mL) 后直接放置 120℃ 的油浴内，搅拌 2 分钟，反应液变成红色即冷却至室温，加入冰水，稀 HCl 调 pH 为 3。过滤出固体，粗品用硅胶板分离，展开剂：石油醚/乙酸乙酯，得到标题化合物 208 mg，红色固体，产率 67%。¹H NMR (DMSO) δ ppm 6.77 (1H, s, ArH-2'), 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz, ArH-4'), 6.81 (1H, t, J = 8.4 Hz, ArH-5'), 7.04 (1H, s, ArH-6), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz, ArH-6'), 8.90 (1H, s, ArH-3), 9.83 (1H, s, OH), 10.04 (1H, s, NH)。

实施例 2: 5-氯-*N*-(4'-氟苯基)-2, 4-二硝基苯胺 (A2)

2, 4-二氯-1, 5-二硝基苯 (1.2 g, 5 mmol) 和对腈苯胺 (0.59 g, 5 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 10 mL)。置于冰水

浴中分批加入叔丁醇钾 (1.4 g, 12.5 mmol), 然后室温搅拌 45 分钟。将反应液倒入冰水中, 稀 HCl 调 pH 值至中性。将析出固体滤出, 水洗, 干燥, 粗品用硅胶柱分离 (乙酸乙酯/石油醚) 得到标题化合物 (1.44g, 90%), 淡黄色固体。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm, 7.41 (1H, s, ArH-6), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz, ArH-3', 5'), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz, ArH-2', 6'), 8.90 (1H, s, ArH-3), 10.07 (1H, s, NH)。

实施例 3: 5-氯-2, 4-二硝基-N-(4'-甲氧基苯基)-苯胺 (A3)

将 2, 4-二氯-1, 5-二硝基苯 (0.5 g, 2.11 mmol) 和对甲氧基苯胺 (0.26 g, 2.11 mmol) 溶于 DMSO (5 mL) 中, 加入 K₂CO₃ (0.58 g, 4.22 mmol) 和催化量的金属 Cu, 氮气保护下, 115 °C 搅拌 2 小时。倒入冰水中, 滤出固体, 水洗数次, 干燥后粗品用硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯洗脱) 得到标题化合物, 其为红褐色固体, 0.68 g, 收率 67%。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 3.88 (3H, s, OCH₃), 7.02 (1H, s, ArH-6), 7.03 (2H, d, J = 8.96 Hz, ArH-3', 5'), 7.21 (2H, d, J = 8.96 Hz, ArH-2', 6'), 9.07 (1H, s, ArH-3), 9.73 (1H, s, NH)。

实施例 4: 5-氯-2, 4-二硝基-N-(4'-甲基苯基)-苯胺 (A4)

1, 5-二氯-2, 4-二硝基苯 (37 mg, 1 mmol), 对甲基苯胺 (128 mg, 1.2 mmol) 和叔丁醇钾 (224 mg, 2 mmol) 在 DMF (3 mL) 中室温搅拌 40 分钟。倒入水中, 调 pH=5, 过滤得粗品, 用 PTLC (石油醚/乙酸乙酯) 分离得到标题化合物, 其为淡黄色固体, 258 mg, 产率 84%。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 2.43 (3H, s, CH₃), 7.12 (1H, s, ArH-6), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH-3', 5'), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH-2', 6'), 9.08 (1H, s, ArH-3), 9.79

(1H, s, NH)。

实施例 5: 5-氯-N-(4'-甲氧基苯基)-1,2,4-苯三胺 (A5)

将化合物 A4 (128 mg, 0.4 mmol) 溶于 2.5 mL THF, 将六水氯化镍 (28.3 mg, 0.12 mmol) 的甲醇 (1 mL) 溶液加入 THF 溶液中。该混合物用冰浴冷却、搅拌, 分批加入硼氢化钠 (75.6 mg, 2 mmol), 冰浴下继续搅拌 15 分钟。反应液倒入冰水中, 调节 pH 约为 5, 室温搅拌片刻, 滤出固体, 干燥后粗品用硅胶板分离 (氯仿/甲醇) 得到标题化合物, 其为浅褐色固体, 20 mg, 产率 19%。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 3.78 (3H, s, OCH₃) 5.81 (1H, s, ArH-3), 6.18 (1H, s, ArH-6), 6.71 (2H, d, J = 8.8 Hz, ArH-3', 5'), 6.77 (2H, d, J = 8.8 Hz, ArH-2', 6')。

实施例 6: 5-氯-N-(4'-硝基苯基)-2,4-二硝基苯胺 (A6)

1,5-二氯-2,4-二硝基苯 (237 mg, 1 mmol)、对硝基苯胺 (166 mg, 1.2 mmol) 和叔丁醇钾 (236 mg, 2.1 mmol) 在 DMF (3 mL) 中, 室温搅拌 30 分钟。后处理同 A5, 得到标题化合物, 其为淡黄色产物 280 mg, 产率 83%, 熔点 140-141℃。¹H NMR (DMSO) δ ppm 7.55 (1H, s, ArH-6), 7.60 (2H, d, J = 9.0 Hz, ArH-2', 6'), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz, ArH-3', 5'), 8.90 (1H, s, ArH-3), 10.19 (1H, s, NH)。

实施例 7: 5-氯-N-(4'-氰基苯基)-2-硝基苯胺 (A7)

2,4-二氯硝基苯 (576 mg, 3 mmol)、对氰基苯胺 (425 mg, 3.6 mmol) 和叔丁醇钾 (672 mg, 6 mmol) 在 4 mL DMF 中, 室温搅拌 20 小时, 后处理同 A5, 得到标题化合物, 其为红黄色固体, 583 mg, 产率 71%。熔点 123℃; ¹H NMR (DMSO) δ ppm 7.17

(1H, d, $J = 9.2$ Hz, ArH-4), 7.40 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH-3', 5'), 7.45 (1H, s, ArH-6), 7.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH-2', 6'), 8.14 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, ArH-3), 9.48 (1H, s, NH)。

实施例 8: 5-氯-N-(4'-氰基苯基)-3-硝基苯胺 (A8)

3,5-二氯硝基苯 (192 mg, 1 mmol) 和对氰基苯胺 (118 mg, 1 mmol) 和叔丁醇钾 (224 mg, 2 mmol) 在 DMF (3 mL) 中, 室温搅拌 20 小时, 得到标题化合物, 其为红黄色固体, 223 mg, 产率 82%。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 6.25 (1H, s, ArH-6), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH-3', 5'), 7.55 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH-2', 6'), 7.83 (1H, s, ArH-2), 8.02 (1H, s, ArH-4)。

实施例 9: 4'-氰基苯氧基-5-氯-2, 4-二硝基苯醚 (A9)

1,5-二氯-2,4-二硝基苯 (237 mg, 1 mmol)、对氰基苯酚 (143 mg, 1.2 mmol) 和碳酸钾 (276 mg, 2 mmol) 在 DMSO (2 mL) 中, 192 °C 下微波反应 10 分钟。反应液倒入水中, 搅拌 10 分钟, 乙醚提取, 有机相依次用 10% 氢氧化钠溶液、水和饱和盐水液洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂后, 得到标题化合物, 其为红色固体, 312 mg, 产率 97%。¹H NMR (DMSO) δ 5.98 (1H, s, ArH-6), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH-2', 6'), 7.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH-3', 5'), 8.73 (1H, s, ArH-3)。

实施例 10: (4'-溴-2',6'-二甲苯氧基)-5-氯-2,4-二硝基苯醚 (A10)

将 1,5-二氯-2,4-二硝基苯 (250 mg, 1.05 mmol) 和 2,6-二甲基-4-溴苯酚 (250 mg, 1.2 mmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入碳酸钾 (180 mg, 1.3 mmol), 180 °C 微波反应 10 分钟。反应液

倒入水中，滤出固体，水洗，干燥后粗产物用硅胶柱分离（石油醚/乙酸乙酯）得到标题化合物，其为黄色固体，260 mg，产率 65%。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 2.15 (6H, s, 2 × CH₃), 5.85 (1H, s, ArH-6), 7.31 (2H, s, ArH-3', 5'), 8.79 (1H, s, ArH-3)

实施例 11: (4'-氟基-2',6'-二甲苯氧基)-5-氯-2,4-二硝基苯醚 (A11)

1,5-二氯-2,4-二硝基苯 (71 mg, 0.3 mmol) 和 2,6-二甲基-4-氟基苯酚 (59 mg, 0.4 mmol)、无水碳酸钾 (83 mg, 0.6 mmol) 在 3 mL DMF 中，温度 180℃，微波反应 10 分钟。后处理同前，得到标题化合物，其为黄色固体，73 mg，产率 70%。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 2.17 (6H, s, 2 × CH₃), 5.88 (1H, s, ArH-6), 7.45 (2H, s, ArH-3', 5'), 8.79 (1H, s, ArH-3)。

实施例 12: 5-(4'-氟基苯氧基)-2-硝基苯醚 (A12)

5-氯-2-硝基苯胺 (172.5 mg, 1 mmol) 和对氟基苯酚 (143 mg, 1.2 mmol), 180℃微波反应 10 分淡黄色固体，产率 71%。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 6.16 (2H, s, NH₂), 6.33 (1H, d, J = 2.4 Hz, ArH-6), 6.36 (2H, dd, J₁ = 9.2 & 2.4 Hz, ArH-4), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz, ArH-2', 6'), 7.71 (2H, d, J = 8.8 Hz, ArH-3', 5'), 8.17 (1H, d, J = 9.2 Hz, ArH-3)。

实施例 13: 4-(4'-氟基苯氧基)硝基苯醚 (A13)

方法同实施例 12。采用 158 mg (1 mmol) 对氯硝基苯 和 143 mg (1.2 mmol) 对氟基苯酚，得到标题化合物，其为浅黄色固体，130 mg，产率 54%。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.11 (2H, d, J = 9.0 Hz, ArH-2', 6'), 7.15 (2H, d, J = 9.2 Hz, ArH-3, 5), 7.72

(2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH-3' , 5'), 8.28 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, ArH-2, 6)。

实施例 14: 2-(4'-氰基苯氧基)硝基苯 (A14)

方法同实施例 12。采用邻氯硝基苯 (158 mg, 1 mmol) 和对氰基苯酚 (143 mg, 1.2 mmol) 微波反应, 得到标题化合物, 其为白色固体, 130 mg, 产率 54%。 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.04 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, ArH-2' , 6'), 7.20 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH-3), 7.40 (1H, t, $J = 8.4$ Hz, ArH-4), 7.65 (3H, m, ArH-5, ArH-3' , 5'), 8.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH-6)。

实施例 15: 6-氯-2-(N-苯胺基)-3-硝基吡啶 (B1)

2,6-二氯-3-硝基吡啶 (553.3 mg, 2.867 mmol)、苯胺 (266.6 mg, 2.867 mmol) 和 NaHCO_3 (240.8 mg, 2.867 mmol) 在无水乙醇 (15 mL) 中室温搅拌 40 h, 大量红色固体析出。向反应液中加入 1N 的 HCl 调节 pH 至 3 左右。固体被过滤、蒸馏水洗涤, 干燥后得到标题化合物, 其为红色固体, 629.5 mg, 产率: 87.6%。TLC (乙酸乙酯/石油醚) 显示单一点。 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 6.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5), 7.21 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-4'), 7.42 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, H-3' , 5'), 7.66 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-2' , 6'), 8.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-4), 10.28 (1H, bs, NH)。

实施例 16: 6-氯-2-(4'-甲氧基苯胺基)-3-硝基吡啶 (B2)

2,6-二氯-3-硝基吡啶 (193 mg, 1 mmol)、对氨基苯甲醚 (123 mg, 1 mmol) 和 NaHCO_3 (84 mg, 1 mmol) 在无水乙醇 (10 mL) 中, 室温搅拌 4 天, 得到标题化合物, 其为红色固体, 212 mg, 产率:

75.7%。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.84 (3H, s, OCH₃), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-5), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3', 5'), 7.53 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2', 6'), 8.45 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-4), 10.17 (1H, bs, NH)。

实施例 17: 6-氯-2-(4'-氰基苯胺基)-3-硝基吡啶 (B3)

2,6-二氯-3-硝基吡啶 (193 mg, 1 mmol)、对氰基苯胺 (354 mg, 3 mmol) 和 Na₂CO₃ (168 mg, 2 mmol) 在叔丁醇 (10 mL) 中, N₂ 保护下回流 2 天。TLC (乙酸乙酯/石油醚) 显示仍有原料。粗产物用制备色谱分离, 得到标题化合物, 其为黄色固体, 85 mg, 产率 31%。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-5), 7.70 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3', 5'), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2', 6'), 8.53 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-4), 10.47 (1H, bs, NH)。

实施例 18: 6-氯-2-(2', 4', 6'-三甲基苯胺基)-3-硝基吡啶 (B4)

2,6-二氯-3-硝基吡啶 (193 mg, 1 mmol)、2,4,6-三甲基苯胺 (0.5 mL, 3.56 mmol) 和 K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol) 在 *t*-BuOH (4 mL) 中, 在微波条件下 200℃, 反应 30 min, 反应液呈深褐色。TLC (乙酸乙酯/石油醚) 显示有新点生成。反应液中加入 1 N 的 HCl 调 pH 值 4-5, 析出黄色固体。过滤、水洗得粗产物, 制备色谱分离后, 得到标题化合物, 其为红色固体, 123 mg, 产率 42.2%, 熔点 123-124.7 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 2.07 (6H, s, 2 × CH₃-2', 6'), 2.27 (3H, s, CH₃-4'), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-5), 6.95 (2H, s, H-3', H-5'), 8.50 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-4), 9.75 (1H, brs, NH)。

实施例 19: 2-(4'-甲基苯胺基)-3-硝基吡啶 (B5)

2-溴-3-硝基吡啶 (101.5 mg, 0.5 mmol)、对甲基苯胺 (53.5 mg, 0.5 mmol) 和 K_2CO_3 (69 mg, 0.5 mmol) 在 DMSO (1.5 mL) 中, N_2 保护、外浴为 $110^\circ C$ 条件下反应 4 h。TLC (乙酸乙酯/石油醚) 监测反应完全。将反应液倒入蒸馏水中, 过滤出沉淀。用丙酮溶解所得固体, TLC 板分离得产物 47 mg, 红色固体, 产率 40.0%, 熔点: $176-177^\circ C$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 10.04 (1H, br s, NH); 8.46-8.53 (2H, m, H-4, H-6); 7.49 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2', H-6'); 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3', H-5'); 6.80 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 4.0 Hz, H-5); 2.36 (3H, s, CH_3)。

实施例 20: 2-(4'-氟基苯胺基)-3-硝基吡啶 (B6)

2-溴-3-硝基吡啶 (203 mg, 1 mmol)、4-氟基苯胺 (354 mg, 3 mmol) 和特丁醇钾 (112 mg, 1 mmol) 在 t -BuOH (4 ml) 中, 微波条件下 $110^\circ C$, 反应 10 min。TLC (乙酸乙酯/石油醚) 监测反应完全。将反应液倒入冰水中, 用稀 HCl 调节 pH 至偏酸性, 析出固体。粗品经柱层析分离纯化得黄色固体 18 mg, 产率: 7.5%。 1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 10.37 (1H, br s, NH), 8.58 (2H, m, H-4, H-6), 7.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3', H-5'), 7.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-2', H-6'), 7.00 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 4.4 Hz, H-5)。

实施例 21. 抑制癌细胞生长试验

所用的人体癌细胞 (A549, MCF-7, KB, KB-VIN 等) 被置于单一培养基 (RPMI-1640 含 10% (v/v) 小牛血清) 中, 用显微镜对细胞在培养液中的形态特征和生长状况进行检查。细胞置于 2.5 cm^2 的培养皿中, $37^\circ C$, 含 5% CO_2 潮湿空气中培养。细胞系贴

壁生长。样品配制和稀释及其接种于细胞液中的过程应为无菌操作。测试样品通常用 DMSO 溶解, -70°C 保存。在 96 孔培养板中, 每个孔置于不同浓度的测试样品和约 5000-20000 个细胞, 放置 72 小时。抑制癌细胞生长的 ED_{50} 值由 SRB(sulforhodamine B) 方法确定。抗癌药物高三尖杉酯碱和 VP16 作为阳性对照。

A549: 肺癌细胞; MCF-7: 乳腺癌细胞; KB: 鼻咽癌细胞; KB-VIN: 有抗药性的鼻咽癌细胞。 ED_{50} 值为抑制半数癌细胞生长的有效剂量, 表示抗癌活性。本发明涉及的化合物的部分抗癌活性测试结果见表 1。

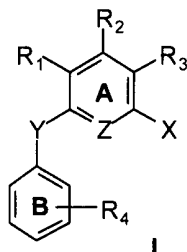
表 1. 式 I 化合物及其抗癌活性数据

化合物	R_1	R_2	R_3	R_4	X	Y	ED_{50} $\mu\text{g/mL}$			
							A549	MCF7	KB	KBVIN
A1	NO_2	H	NO_2	<i>m</i> -OH	C1	NH	5.41	1.22	0.76	0.83
A2	NO_2	H	NO_2	<i>p</i> -CN	C1	NH	1.13	0.38	0.77	0.098
A3	NO_2	H	NO_2	<i>p</i> -OCH ₃	C1	NH	3.45	2.37	1.08	1.67
A4	NO_2	H	NO_2	<i>p</i> -CH ₃	C1	NH	9.57	3.94	1.82	1.92
A5	NH_2	H	NH_2	<i>p</i> -OCH ₃	C1	NH	19.28	7.09	7.69	12.38
A6	NO_2	H	NO_2	<i>p</i> -NO ₂	C1	NH	0.87	0.71	6.76	5.61
A7	NO_2	H	H	<i>p</i> -CN	C1	NH	NA	NA	NA	NA
A8	H	NO_2	H	<i>p</i> -CN	C1	NH	8.36	8.35	9.21	7.33
A9	NO_2	H	NO_2	<i>p</i> -CN	C1	O	0.98	0.76	0.59	0.49
B1	NO_2	H	H	H	C1	NH	5.96	3.46	5.19	4.41
B2	NO_2	H	H	<i>p</i> -OCH ₃	C1	NH	3.78	3.24	2.01	0.67
B3	NO_2	H	H	<i>p</i> -CN	C1	NH	1.68	3.25	0.75	0.58
B4	NO_2	H	H	<i>o, p</i> -tri-OCH ₃	C1	NH	1.45	2.22	3.61	0.74
高三尖杉酯碱							0.014	0.021	0.002	0.28
依托泊苷, VP-16							5.88	NA	8.33	NA

说明：A549：肺癌细胞；MCF-7：乳腺癌细胞；KB：鼻咽癌细胞；KB-VIN：有抗药性的鼻咽癌细胞。抑制半数癌细胞生长的有效剂量（ED₅₀）表示抗癌活性。NA：无抑制活性

权 利 要 求

1. 式 I 的 N-取代芳烃苯胺类或多取代二芳基醚类化合物或其可药用盐:



其中,

Z 为 CH 或 N;

X 为卤素或氢;

Y 为 -O- 或 -NR'-;

R_1 , R_2 , R_3 各自独立地为 H、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、OH、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}'$ 或 $-\text{COOR}'$;

或者, R_1 和 R_2 或 R_2 和 R_3 可以一起形成 $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

R_4 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CR}''$ 或 $-\text{CH}=\text{CHR}''$, 且 R_4 为单- (邻、间、对位) 或多取代;

R' 为 H、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{6-10} 芳环、五元或六元杂芳环, 任选含有双键或三键的 C_{1-10} 脂肪烃基, 或任选含有双键或三键的 C_{1-10} 脂肪酰基;

R'' 为任选含有双键或三键的 C_{1-4} 烃基;

条件是, 不包括以下化合物:

5-氯-2, 4-二硝基-N-(4'-甲基苯基)-苯胺

5-氯-2, 4-二硝基-N-(4'-甲氧基苯基)-苯胺; 和

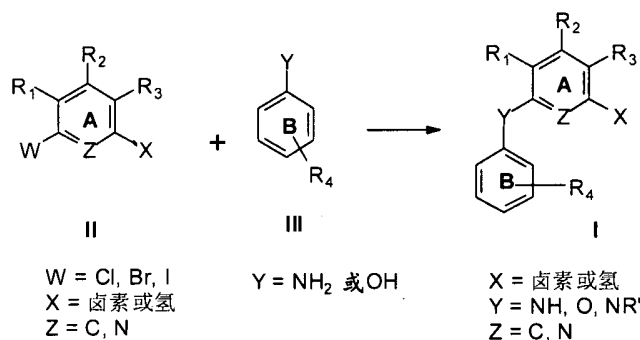
6-氯-2-(N-苯胺基)-3-硝基吡啶。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中, R_4 为对位取代。
3. 权利要求 1 的化合物, 其中, Y 为 -NH-。
4. 权利要求 1 的化合物, 其中,
 R_1 和 R_3 各自独立地为卤素、-NO₂、-CN、-NH₂、-CH₃、-OCH₃、OH、-OCH₂O-、-CF₃、-COOH、-SO₃H、-CONH₂;
 R_2 为 H。
5. 权利要求 1 的化合物, 其中,
 R_1 为卤素、-NO₂、-CN、-NH₂、-CH₃、-OCH₃、OH、-OCH₂O-、-CF₃、-COOH、-SO₃H、-CONH₂;
 R_2 和 R_3 为 H。
6. 权利要求 1 的化合物, 其中,
 R_1 和 R_3 各自独立地为卤素、-NO₂、-CN、-NH₂、-CH₃、-OCH₃、OH、-OCH₂O-、-CF₃、-COOH、-SO₃H、-CONH₂;
 R_2 为 H。
7. 权利要求 1 的化合物, 选自:
N-(*m*-羟基苯基)-5-氯-2,4-二硝基苯胺;
5-氯-N-(4'-氰基苯基)-2,4-二硝基苯胺;
5-氯-2,4-二硝基-N-(4'-甲氧基苯基)-苯胺;
5-氯-N-(4'-硝基苯基)-2,4-二硝基苯胺;
5-氯-N-(4'-氰基苯基)-2-硝基苯胺;

5-氯-N-(4'-氰基苯基)-3-硝基苯胺;
 4'-氰基苯氧基-5-氯-2,4-二硝基苯醚;
 (4'-溴-2',6'-二甲苯氧基)-5-氯-2,4-二硝基苯醚;
 (4'-氰基-2',6'-二甲苯氧基)-5-氯-2,4-二硝基苯醚;
 5-(4'-氰基苯氧基)-2-硝基苯醚;
 4-(4'-氰基苯氧基)硝基苯醚;
 2-(4'-氰基苯氧基)硝基苯;
 6-氯-2-(4'-甲氧基苯胺基)-3-硝基吡啶;
 6-氯-2-(4'-氰基苯胺基)-3-硝基吡啶;
 2-(4'-甲基苯胺基)-3-硝基吡啶;
 2-(4'-氰基苯胺基)-3-硝基吡啶;和
 6-氯-2-(2',4',6'-三甲基苯胺基)-3-硝基吡啶。

8. 药物组合物, 其包含权利要求 1-7 任一项所述的化合物或其可药用盐以及一种或多种药用载体或赋形剂。

9. 权利要求 1-7 任一项所述的化合物的制备方法:



其中 R_1 , R_2 , R_3 和 R_4 的定义同上式 I 所述,

在碱的作用下, 使式 II 取代的卤代苯或卤代吡啶与式 III 取代苯胺或取代酚类化合物反应, 生成式 I 化合物。

10. 不包含权利要求 1 中所述排除条件的权利要求 1 - 7 任一项所述的化合物用于制备抗肿瘤药物的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2008/001700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07C43/263, C07C211/56, C07D213/-, A61K31/-, A61P35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, PAJ, REG, CAPLUS, benzenamine, aniline, pyridinamine, diaryl ether, cancer, tumor, structure search according to the specific compounds in table 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chemical Abstract. No.83:108362 & Winkelmann, E. et al. Chemotherapeutically active nitro compounds. 1. Nitroanilines. Arzneimittel-Forschung. 1975, vol.25, No.5, pages 681-708, ISSN:0004-4172, see the abstract	1-10
A	CN1878769A (KEMIA INC), 13 Dec. 2006(13.12.2006) See the whole document, especially the title compound of paragraph [0339] in the description	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
17 Dec. 2008(17.12.2008)

Date of mailing of the international search report
15 Jan. 2009 (15.01.2009)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer
Yang Yi
Telephone No. (86-10)62086352

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001700

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chemical Abstract, No.21:21900 & Modrow, E. et al. Benzimidazole series. 1927, see the abstract	1-10
A	WO2006038738A (TAKEDA PHARM CO LTD) 13 Apr. 2006(13.04.2006), see the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2008/001700

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1878769A	13.12.2006	CA2538820A	17.03.2005
		AU2004270733A	17.03.2005
		WO2005023761A	17.03.2005
		US2005107399A	19.05.2005
		MXPA06002853A	14.06.2006
		EP1670787A	21.06.2006
		BRPI0414313A	07.11.2006
		JP2007505127T	08.03.2007
		RU2006106849A	20.10.2007
WO2006038738A	13.04.2006	CA2583326A	13.04.2006
		EP1810677A	25.07.2007
		US2008021069A	24.01.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07C43/263((2006.01)i
C07C211/56((2006.01)i
C07D213/30((2006.01)i
C07D213/38((2006.01)i
A61K31/085((2006.01)i
A61K31/136((2006.01)i
A61K31/44((2006.01)i
A61P35/00((2006.01)i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2008/001700

A. 主题的分类

见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07C43/263, C07C211/56, C07D213/-, A61K31/-, A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, PAJ, REG, CAPLUS, 苯胺, 吡啶胺, 二芳基醚, 癌, 肿瘤, benzenamine, aniline, pyridinamine, diaryl ether, cancer, tumor, 根据表 1 中具体化合物进行了结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	Chemical Abstract. No.83:108362 & Winkelmann, E.等人, Chemotherapeutically active nitro compounds. 1. Nitroanilines. Arzneimittel-Forschung. 1975, vol.25, No.5, 第 681-708 页, ISSN:0004-4172, 参见摘要	1-10
A	CN1878769A (凯米亚公司) 13.12 月 2006 (13.12.2006) 参见全文, 特别是说明书第[0339]段的标题化合物	1-10
A	Chemical Abstract. No.21:21900 & Modrow, E.等人, Benzimidazole series. 1927, 参见摘要	1-10
A	WO2006038738A (TAKEDA PHARM CO LTD) 13.4 月 2006 (13.04.2006) 参见全文	1-10



其余文件在 C 栏的续页中列出。



见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

17.12 月 2008(17.12.2008)

国际检索报告邮寄日期

15.1 月 2009 (15.01.2009)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

杨轶

电话号码: (86-10) 62086352

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/001700

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1878769A	13.12.2006	CA2538820A	17.03.2005
		AU2004270733A	17.03.2005
		WO2005023761A	17.03.2005
		US2005107399A	19.05.2005
		MXPA06002853A	14.06.2006
		EP1670787A	21.06.2006
		BRPI0414313A	07.11.2006
		JP2007505127T	08.03.2007
		RU2006106849A	20.10.2007
WO2006038738A	13.04.2006	CA2583326A	13.04.2006
		EP1810677A	25.07.2007
		US2008021069A	24.01.2008

A. 主题的分类

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07C43/263((2006.01)i

C07C211/56((2006.01)i

C07D213/30((2006.01)i

C07D213/38((2006.01)i

A61K31/085((2006.01)i

A61K31/136((2006.01)i

A61K31/44((2006.01)i

A61P35/00((2006.01)i