

(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
2013 年 7 月 25 日 (25.07.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/107278 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 409/04 (2006.01) *A61K 31/4365* (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2013/000002

(22) 国际申请日:

2013 年 1 月 4 日 (04.01.2013)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201210028077.0 2012 年 1 月 18 日 (18.01.2012) CN

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 杨更亮 (YANG, Gengliang) [CN/CN]; 中国河北省保定市五四东路 180 号河北大学药学院, Hebei 071002 (CN)。

(72) 发明人: 宋亚丽 (SONG, Yali); 中国河北省保定市五四东路 180 号河北大学药学院, Hebei 071002 (CN)。 刘晓明 (LIU, Xiaoming); 中国河北省保定市五四东路 180 号河北大学药学院, Hebei 071002

(CN)。 杨春柳 (YANG, Chunliu); 中国河北省保定市五四东路 180 号河北大学药学院, Hebei 071002 (CN)。 马正月 (MA, Zhengyue); 中国河北省保定市五四东路 180 号河北大学药学院, Hebei 071002 (CN)。 刘玉欣 (LIU, Yuxin); 中国河北省保定市五四东路 180 号河北大学药学院, Hebei 071002 (CN)。

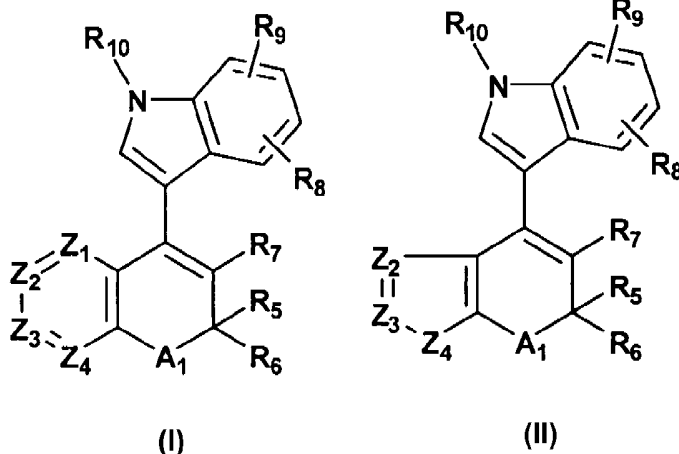
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,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

[见续页]

(54) Title: NEW-TYPE ANTI-CANCER COMPOUNDS SYNTHESIZED FROM REACTION OF KETONE AND INDOLE DERIVATIVES

(54) 发明名称: 酮类与吲哚衍生物反应合成的新型抗癌化合物



(57) Abstract: Disclosed are uses of new-type anti-cancer compounds represented by Formula (I) and Formula (II), derivatives thereof, stereoisomers thereof, racemic or non-racemic mixtures of the stereoisomers thereof or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, in cancer treatment or prevention, and further disclosed are a method for preparing same and the bioactivity of same.

(57) 摘要: 本发明公开了式 (I)、式 (II) 表示的新型抗癌化合物、其衍生物、其立体异构体、其立体异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗或预防癌症中的用途, 还公开了其制备方法及生物活性。

WO 2013/107278 A1



IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, 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(条约第 21 条(3))。
- 包括经修改的权利要求(条约第 19 条(1))。

酮类与吲哚衍生物反应合成的新型抗癌化合物

技术领域

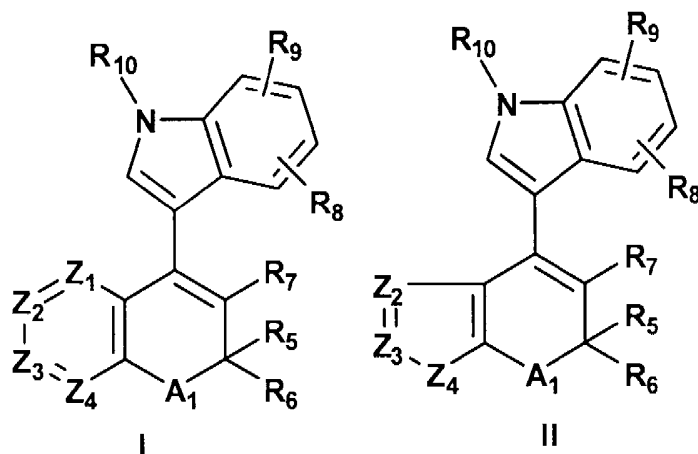
本发明专利涉及酮类与吲哚类化合物在酸催化下反应，生成一类新型吲哚类化合物，特别涉及此类新型化合物的制备和抗癌用途。

背景技术

癌症主要是为化学的、物理的、生物（真菌毒素、病毒等）的和环境变化的致癌因素所引起。癌症因其所在身体部位不一样分为食管癌、肺癌、乳腺癌、肝癌等。目前虽然对抗癌药物进行大量研究，市场上也有顺铂、长春碱、长春新碱、喜树碱及其衍生物、紫杉醇等一系列抗癌活性药物，但是还没有活性好且毒性小或无毒的广谱或窄谱的抗癌药物出现。因此，开发和探求一种高效低毒、具有治疗和预防双重功效的广谱和窄谱抗癌活性的新化合物，成为当前一项具有重要意义的研究工作。

发明内容

本发明的一个方面在于提供一种通式（I）、（II）表示的新型抗癌化合物。



其中 Z₁ 选自 O、S、NR₁、CR₁；Z₂ 选自 O、S、NR₂、CR₂；Z₃ 选自 O、S、NR₃、CR₃；Z₄ 选自 O、S、NR₄、CR₄；R₁、R₂、R₃、R₄ 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、C₁₋₂₀-烷基、C₁₋₂₀-烷基氧基、C₁₋₂₀-烷基羰基、C₁₋₂₀-烷基羰基氧基。其烷基部分可以任选地被一个或多个独立地选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代。

R₅、R₆ 各自独立地选自氢、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷基羰基、C₁₋₄-烷基羰基氧基、苯环或取代苯环。

R₇ 选自氢、C₁₋₂₀-烷基、C₁₋₂₀-烷基氧基、C₁₋₂₀-烷基羰基、C₁₋₂₀-烷基羰基氧基、芳基、芳杂基或-CH₂-NR₁₁R₁₂，其中 R₁₁、R₁₂ 各自独立地选自 C₁₋₂-烷基或二者由 O、N 或 CH₂ 连成五元或六元环。R₈、R₉ 相同或不同，各自独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、C₁₋₃ 全氟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环氧烷基、-CH₂-C₃₋₆ 环氧烷基、苄氧基、饱和或不饱和，直链或支链 C₁₋₁₀ 烷

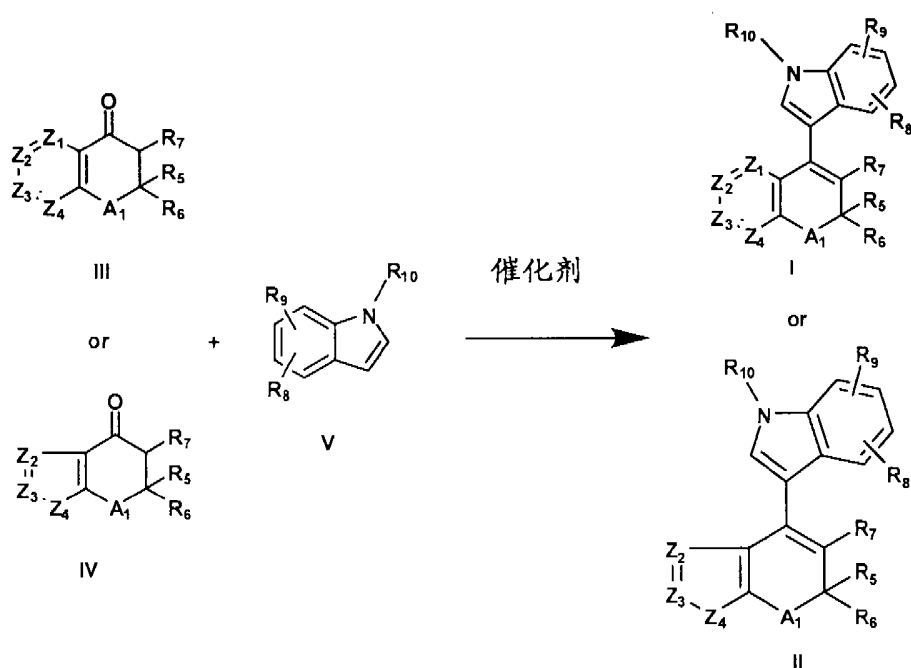
基、 C_3-C_{10} 芳杂环、 C_3-C_{10} 杂环- (C_1-C_4) 亚烷基, 其中杂环至少包含一个杂原子 N, O 或 S、 $-NR_{13}R_{14}$, 其中 R_{13} 、 R_{14} 相同或不同, 选自氢、直链或支链 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷酰基、芳基、卤素、叠氮基、硝基、氰基。其中烷基和环烷基上的氢可以被卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、羧基取代。

R_{10} 选自氢、 C_{1-20} -烃基、 C_{1-20} -烃基羰基、芳基、芳杂基。

根据本发明的某些实施方案, 在通式 (I)、式 (II) 表示的抗癌化合物中, A_1 选自 O、S、S(O)、S(O)₂、 NR_{15} 。其中 R_{15} 选自氢、 C_{1-20} -烃基、 C_{1-20} -烃基羰基、芳基、芳杂基。

本发明的另一个方面在于提供一种制备式 (I)、式 (II) 表示的新型抗癌化合物的方法, 步骤如下:

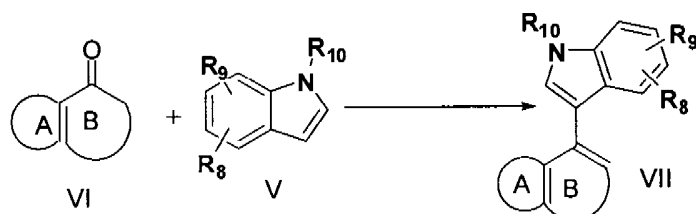
1) 式 (III) 或式 (IV) 化合物与式 (V) 化合物在催化剂的存在下反应得到式 (I) 或式 (II) 化合物。



其中, A_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 定义同上。

根据本发明的一些实施方案, 在制备式 (I)、式 (II) 化合物的方法中, 所述催化剂可以是盐酸、三氟乙酸、对甲基苯磺酸、氨基磺酸、硅钨酸、磷钨酸、磷钼酸, 其它 Lewis 酸或杂多酸。

本发明的另一个方面在于提供一种酮与吲哚衍生物反应生成一种新化合物的方法。



其中 A 环可以选自五元环或六元环，其五元或六元环可以选自芳香环、芳香杂环、非芳香环或非芳香杂环；B 环可以选自开环、五元环或六元环，其五元环或六元环可以选自非芳香环或非芳香杂环； R_8 、 R_9 、 R_{10} 的定义同上所述。

在本发明的一些实施方案中，式 (I)、式 (II) 化合物可以制备成晶形或非晶形，并且如果是晶体，则其可以任选成为溶剂化物，例如作为水合物。本发明在其范围内包括化学计量的溶剂化物（如水合物）以及含有可变量溶剂（例如水）的化合物。

根据本发明的一些实施方案，在制备式 (I)、式 (II) 化合物的方法中，在式 (III) 或式 (IV) 化合物和催化剂的乙醇溶液回流下滴加上式 (V) 化合物的乙醇液，加完后保持温度反应 3h，蒸干溶剂，得包含式 (I) 或 (II) 化合物及其他副反应产物的混合物，用硅胶色谱柱分离和纯化，得式 (I) 或 (II) 化合物。

本发明的具有抗癌活性的药物通式 (I)、式 (II) 所示的化合物可施用于多种动物，包括哺乳动物，特别是人。对于需要施用本发明具有生物活性的药物通式 (I)、式 (II) 所示的化合物的动物或人类对象，其剂量可由执业医师根据该对象的情况，包括例如患者的疾病严重程度、一般健康状况、体重、年龄等确定。本发明的具有生物活性的药物通式 (I)、式 (II) 所示的化合物可通过多种合适的途径施用，包括例如经皮、透皮和局部施用等。例如，可以将本发明的药物通式 (I)、(II) 所示的化合物制成丸剂、片剂、胶囊等，通过内服经消化道作用于癌细胞，用于治疗癌症等。本发明的具有生物活性的药物通式 (I)、(II) 所示的化合物的施用频率也可由多种因素确定，包括例如待治疗的具体疾病、对象的一般健康状况等。通常，对于人类对象每天用药 1-3 次。

本发明在另一方面提供式 (I)、(II) 所示的新型抗癌化合物或溶剂化物在治疗或预防癌症等中的用途，包括在患者的局部施用所述化合物，或对患者的全身施用所述化合物。

根据本发明的一些实施方案，所述癌细胞包括胃癌、肠癌、肝癌、胰腺癌、食道癌、软骨肉瘤、黑色素瘤、霍奇金病、白血病、乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、膀胱癌等。

具体实施方式

下面列举制备例和实施例对本发明加以进一步说明。这些制备例和实施例不应理解为对本发明范围的限制。

制备例：式 (I)、(II) 化合物的制备

在 1mmol 6-氟硫色满酮（一种式 (I) 化合物）或 1mmol 5,6-二氢-4H 噻吩

并【2,3-b】噻喃-4-酮（一种式（II）化合物）和 1mmol 对甲苯磺酸的乙醇溶液中，搅拌下滴加 1.2mmol 的吲哚（一种式（V）化合物）乙醇液，温度控制在 80℃ 左右，保持反应温度反应 3h 以上。反应液回收乙醇，得包含 4-(1*H*-吲哚-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃或 4-(1*H*-吲哚-3-基)噻吩并【2,3-b】2*H*-噻喃及其他副反应产物的混合物。用硅胶色谱柱分离纯化得 4-(1*H*-吲哚-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃（一种式（I）化合物）或 4-(1*H*-吲哚-3-基)噻吩并【2,3-b】2*H*-噻喃（一种式（II）化合物），产率 30-50%。测得的理化常数见表 1（化合物 1 或化合物 15）。

表 1 中的其它化合物按照类似方法采用相应的反应物制备。

化合物 2：4-(1*H*-吲哚-3-基)-8-氟-2*H*-苯并硫吡喃

化合物 3：4-(1*H*-吲哚-3-基)-6-氯-2*H*-苯并硫吡喃

化合物 4：4-(1*H*-吲哚-3-基)-8-氯-2*H*-苯并硫吡喃

化合物 5：4-(1*H*-吲哚-3-基)-6-甲基-2*H*-苯并硫吡喃

化合物 6：4-(1*H*-吲哚-3-基)-8-甲基-2*H*-苯并硫吡喃

化合物 7：4-(1*H*-吲哚-3-基)-6-甲基-7-氟-2*H*-苯并硫吡喃

化合物 8：4-(1*H*-吲哚-3-基)-6, 8-二氯-2*H*-苯并硫吡喃

化合物 9：4-(1*H*-吲哚-3-基)-6-甲氧基-2*H*-苯并硫吡喃

化合物 10：4-(1*H*-吲哚-3-基)-8-氟-2*H*-苯并吡喃

化合物 11：4-(1*H*-1-甲基-吲哚-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃

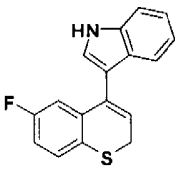
化合物 12：4-(1*H*-5'-甲基-吲哚-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃

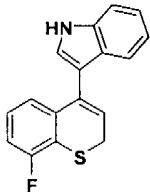
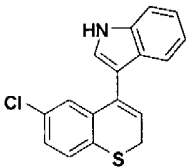
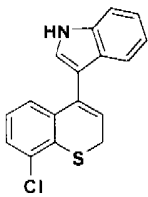
化合物 13：4-(1*H*-吲哚-3-基)-2*H*-噻喃并【2,3-b】吡啶

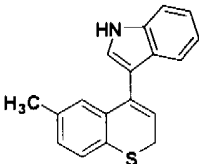
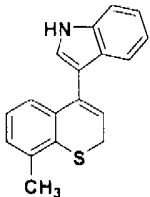
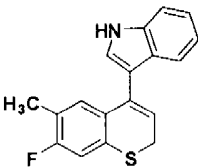
化合物 14：4-(1*H*-*N*-甲基-吲哚-3-基)-2*H*-噻喃并【2,3-b】吡啶

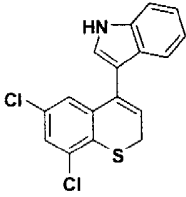
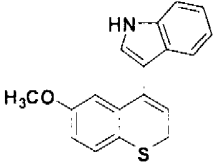
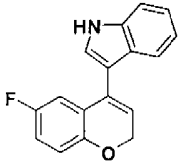
化合物 15：4-(1*H*-吲哚-3-基)噻吩并【2,3-b】2*H*-噻喃

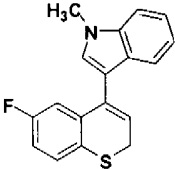
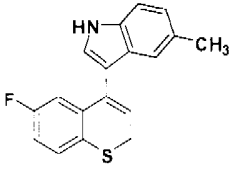
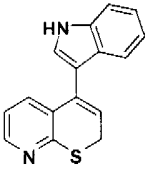
附表 1、部分合成化合物的理化常数

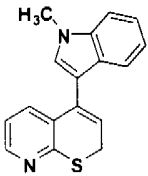
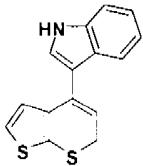
编号	分子式	结构式	¹ H-NMR(CDCl ₃)	ESI
1	C ₁₇ H ₁₂ FNS		δ 8.20 (s, 1H, NH), 7.39 (dd, J=16.1, 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.34 (dd, J=8.5, 5.6 Hz, 1H, ArH), 7.23–7.19 (m, 1H, ArH), 7.17 (d, J=2.4 Hz, 1H, =CH-N), 7.11–7.06 (m, 1H, ArH),	282.07 (ESI, m/z+1)

			6.95 (dd, J=10.4, 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.86 (td, J=8.3, 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.27 (t, J=5.7 Hz, 1H, =CH)3.47 (d, J=5.7 Hz, 2H, -S-CH ₂).	
2	C ₁₇ H ₁₂ FNS		δ 8.20 (s, 1H, NH), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.22 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H, =CH-N), 7.20 – 7.18 (m, 1H ,ArH), 7.08 – 7.05 (m, 1H, ArH), 7.02 (dd, J = 5.9, 3.1 Hz, 1H, ArH), 6.97 – 6.94 (m, 2H, ArH), 6.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H, =CH), 3.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H, -S-CH ₂).	282.07 (ESI, m/z+1)
3	C ₁₇ H ₁₂ ClNS		δ 8.22 (s, 1H, NH), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.24 (s, 1H ArH), 7.21 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H, =CH-N), 7.10 (ddd, J = 14.5, 6.4, 4.8 Hz, 2H, ArH), 6.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H, =CH), 3.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H, -S-CH ₂).	298.04 (ESI, m/z+1)
4	C ₁₇ H ₁₂ ClNS		δ 8.15 (s, 1H, NH), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.27 (dd, J = 8.2, 0.5 Hz, 1H, ArH), 7.24 – 7.18 (m, 2H, ArH), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H,	298.04 (ESI, m/z+1)

			ArH), 7.11 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H, =CH-N), 7.04 (ddd, J = 8.1, 5.6, 1.0 Hz, 1H, ArH), 6.90 (dd, J = 10.0, 5.8 Hz, 1H, ArH), 6.17 (t, J = 5.8 Hz, 1H, =CH), 3.66 – 3.26 (m, 2H, -S-CH ₂))	
5	C ₁₈ H ₁₅ NS		δ 8.20 (s, 1H, NH), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 2H, ArH), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H, =CH-N), 7.12 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 2H, ArH), 7.01 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, ArH), 6.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H, =CH), 3.50 (d, J = 5.7 Hz, 2H, -S-CH ₂), 2.19 (s, 3H, CH ₃).	278.10 (ESI, m/z+1)
6	C ₁₈ H ₁₅ NS		δ 8.18 (s, 1H, NH), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.25 – 7.20 (m, 2H, ArH), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H, =CH-N), 7.10 – 7.06 (m, 2H, ArH), 6.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 6.23 (t, J = 5.8 Hz, 1H, =CH), 3.49 (d, J = 5.8 Hz, 2H, -S-CH ₂), 2.45 (s, 3H, CH ₃)	278.10 (ESI, m/z+1)
7	C ₁₈ H ₁₄ FNS		8.23 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.40 (m, 2H, ArH), 7.26 – 7.24 (m, 1H, ArH), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 2H, ArH), 7.11 (ddd, J = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H, =CH-N), 6.92 (d, J = 11.1 Hz, 1H,	296.09 (ESI, m/z+1)

			ArH), 6.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H, =CH), 3.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H, -S-CH ₂), 2.43 – 2.14 (m, 3H, CH ₃)	
8	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ NS		δ 8.27 (s, 1H, NH), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.29 – 7.24 (m, 2H, ArH), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H, =CH-N), 7.15 – 7.10 (m, 1H, ArH), 6.27 (t, J = 5.8 Hz, 1H, =CH), 3.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H, -S-CH ₂)	332.22 (ESI, m/z+1)
9	C ₁₈ H ₁₅ NOS		δ 8.18 (s, 1H, NH), 7.41 (dd, J = 13.6, 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.23 – 7.18 (m, 2H, ArH), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H, =CH-N), 6.74 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H, =CH), 3.59 (s, 3H, OCH ₃), 3.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H, -S-CH ₂)	294.09 (ESI, m/z+1)
10	C ₁₇ H ₁₂ FNO		δ 8.27 (s, 1H, NH), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.28 – 7.23 (m, 2H, ArH), 7.17 – 7.10 (m, 1H, =CH-N), 6.91 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H, ArH), 6.88 – 6.82 (m, 2H, ArH), 6.03 (t, J = 4.0 Hz, 1H, =CH), 4.87 (d, J = 4.0 Hz, 2H)	266.09 (ESI, m/z+1)

11	$C_{18}H_{14}FNS$		δ 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.35 – 7.32 (m, 2H, ArH), 7.26 – 7.22 (m, 1H, ArH), 7.09 – 7.06 (m, 1H, ArH), 7.03 (s, 1H, =CH-N), 6.99 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.86 (td, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H, =CH), 3.80 (s, 3H, CH_3), 3.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H, -S- CH_2)	296.09 (ESI, $m/z+1$)
12	$C_{18}H_{14}FNS$		δ 8.12 (s, 1H, NH), 7.34 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H, ArH), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.18 (s, 1H, =CH-N), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H, ArH), 7.05 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.96 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.87 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H, ArH), 6.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H, =CH), 3.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H, -S- CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3)	296.09 (ESI, $m/z+1$)
13	$C_{16}H_{12}N_2S$		δ 8.28 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H, pyridine-H), 8.04 (s, 1H, NH), 7.42 (dd, J = 16.5, 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H, ArH), 6.91 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, ArH), 6.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H, =CH), 3.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H, -S- CH_2)	265.08 (ESI, $m/z+1$)

14	$C_{17}H_{14}N_2S$		δ 8.27 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H, pyridine-H), 7.43 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, ArH), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.27 (dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz, 1H, ArH), 7.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1H, ArH), 6.15 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H, -CH ₃), 3.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, -S-CH ₂).	279.09 (ESI, $m/z+1$)
15	$C_{15}H_{11}NS_2$		δ 8.20 (s, 1H, NH), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, ArH), 7.14 – 7.10 (m, 2H, ArH), 7.00 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, ArH), 6.93 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, ArH), 5.98 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, =CH), 3.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, -S-CH ₂)	270.04 (ESI, $m/z+1$)

本发明新型抗癌化合物系列药物如 4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 1)、4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氟-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 2)、4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-氯-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 3)、4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氯-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 4)、4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲基-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 5)、4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-甲基-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 6)、4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲基-7-氟-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 7)、4-(1*H*-吡啶-3-基)-6, 8-二氯-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 8)、4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲氧基-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 9)、4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氟-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 10)、4-(1*H*-1-甲基-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 11)、4-(1*H*-5'-甲基-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃 (表 1 化合物 12)、4-(1*H*-吡啶-3-基)-2*H*-噻喃并【2,3-*b*】吡啶 (表 1 化合物 13)、4-(1*H*-1-甲基-吡啶-3-基)-2*H*-噻喃并【2,3-*b*】吡啶、4-(1*H*-吡啶-3-基)噻吩并【2,3-*b*】2*H*-噻喃 (表 1 化合物 15) 过对 9 种癌细胞, 采用二倍浓度稀释法进行体外抗癌实验, 结果参见附表 2 (化合物 1~15 浓度为 10μg/mL 时的抑制率)。

供试癌细胞:

肝癌HEPG-2、胃癌SGC7901、肺癌细胞A549、胃癌BGC-823、白血病K562、乳腺癌MCF-7、宫颈癌Hela、黑色素瘤A375、霍结肠癌LS174T。【癌细胞购自中国军事医学科学院】

细胞培养: RPMI Medium 1640细胞培养基, 10% (体积分数) 小牛血清和 0.01% L-谷氨酰胺配制成培养液。培养的细胞株置于37℃、5% (体积分数) CO₂饱和湿度下常规培养传代, 实验均用处于对数生长期的细胞。

MTT实验: 用0.25%胰酶将细胞消化并制成单细胞悬液,按每孔6000-7000个细胞接种于96板, 37℃、5% (体积分数) CO₂过夜,加入不同浓度的样品, 分别以单纯的培养液和未经药物作用的细胞作为空白对照和阴性对照, 每组设8个复孔, 继续培养48或72h。每孔加MTT (5mg/mL) 20μL继续培养4h, 弃上清液, 每孔加DMSO 150μL, 37℃孵育10min, 酶标仪检测570nm波长处的吸光度 (A₅₇₀) 值。按以下公式计算平均抑制率:

$$\text{抑制率} = (\text{A阴性对照} - \text{A实验样品}) / (\text{A阴性对照} - \text{A空白对照}) \times 100\%$$

从实验结果可以看出, 新型抗癌化合物系列化合物对癌细胞也都有不同程度的抑制活性。

总之, 本发明涉及到的药物, 都是以各种环酮作为原料合成出来的, 合成反应过程中用到的各种化学试剂都是常见和简单易得的, 反应的收率也比较理想。通过药理毒理学实验, 表明本发明的系列化合物对癌细胞都有不同程度的抑制活性。

本发明化合物广泛应用于抗癌领域, 有广阔的研究价值和应用前景。

以上通过举例说明的方式描述了本发明。但是, 应当理解, 本发明绝不仅仅限于这些具体实施方式。普通技术人员可以对本发明进行各种修改和改动而不背离本发明的精神和范围。

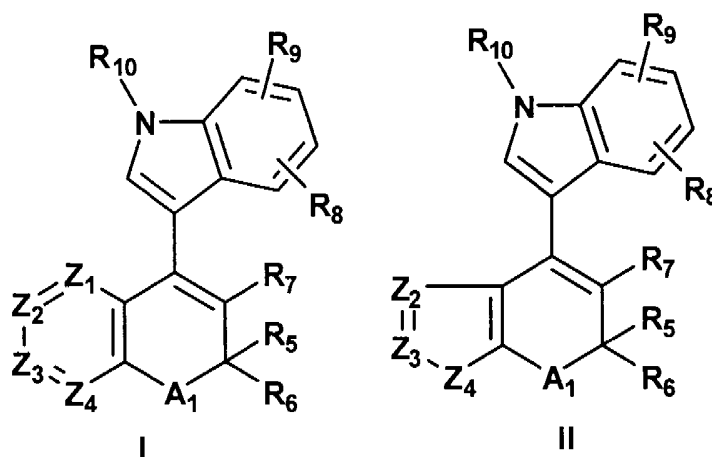
表 2: 新型抗癌化合物及其衍生物(浓度为 10 μ g/ml)对不同癌细胞的抑制率(%)

癌细胞 化合物	HEPG-2	SGC-7901	A549	K562	MCF-7	Hela	BGC-823	A375	LS174T
1	48.11	45.12	73.30	87.92	85.59	3.95	24.84	33.50	33.94
2	15.22	55.85	83.30	86.82	26.79	0.47	4.70	26.83	32.72
3	41.82	61.60	84.60	87.72	42.01	21.98	12.29	28.03	52.16
4	78.94	77.64	78.59	87.18	82.59	37.04	49.83	53.24	74.06
5	45.51	53.09	46.93	85.81	61.02	19.36	30.34	64.17	57.46
6	75.83	81.83	76.64	87.82	87.44	39.07	45.24	81.01	51.66
7	23.03	63.42	55.43	66.65	77.74	11.06	66.42	60.40	44.50
8	69.39	77.26	82.38	89.71	57.86	17.11	4.32	38.63	30.64
9	24.53	31.09	73.34	70.85	20.85	11.20	13.53	56.21	29.31
10	45.80	36.09	51.61	80.35	41.77	12.32	17.55	37.28	37.56
11	37.52	35.05	45.67	50.53	46.52	32.45	19.36	38.33	42.58
12	55.21	73.46	70.24	54.55	73.23	41.67	50.40	48.49	76.68
13	46.36	56.83	66.35	62.19	33.23	51.20	72.12	45.66	26.56
14	38.26	68.23	60.44	38.23	40.80	36.79	44.51	32.12	18.90
15	27.78	45.56	76.11	45.23	55.36	50.91	22.67	38.90	61.28

注: 1: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 1); 2: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氟-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 2); 3: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-氯-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 3); 4: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氯-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 4); 5: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲基-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 5); 6: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-甲基-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 6); 7: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲基-7-氟-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 7); 8: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-6, 8-二氯-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 8); 9: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲氧基-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 9); 10: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氟-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 10); 11: 4-(1*H*-1-甲基-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 11); 12: 4-(1*H*-5'-甲基-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃(表 1 化合物 12); 13: 4-(1*H*-吡啶-3-基)-2*H*-噻喃并【2,3-*b*】吡啶(表 1 化合物 13); 14: 4-(1*H*-1-甲基-吡啶-3-基)-2*H*-噻喃并【2,3-*b*】吡啶(表 1 化合物 14); 15: 4-(1*H*-吡啶-3-基)噻吩并【2,3-*b*】2*H*-噻喃(表 1 化合物 15)。

权利要求

1. 一种通式 (I)、(II) 表示的新型抗癌化合物、其衍生物、其立体异构体、其立体异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。



其中 Z_1 选自 O、S、 NR_1 、 CR_1 ； Z_2 选自 O、S、 NR_2 、 CR_2 ； Z_3 选自 O、S、 NR_3 、 CR_3 ； Z_4 选自 O、S、 NR_4 、 CR_4 。 A_1 选自 CH_2 、O、S、S(O)、S(O)₂、 NR_{15} 。

2. 根据权利要求 1 的通式 (I)、(II) 表示的新型抗癌化合物、其衍生物、其立体异构体、其立体异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物， R_5 、 R_6 各自独立地选自氢、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷基羰基、 C_{1-4} -烷基羰基氧基、苯环或取代苯环。 R_7 选自氢、 C_{1-20} -烷基、 C_{1-20} -烷氧基、 C_{1-20} -烷基羰基、 C_{1-20} -烷基羰基氧基、芳基、芳杂基或 $-CH_2-NR_{11}R_{12}$ ，其中 R_{11} 、 R_{12} 各自独立地选自 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基羰基、 C_{1-4} -烷基羰基氧基、苯环或取代苯环。 R_8 、 R_9 相同或不同，各自独立地选自 H、卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_3 全氟烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基、 C_3 - C_6 环氧烷基、 $-CH_2$ - C_3 - C_6 环氧烷基、苄氧基、饱和或不饱和，直链或支链 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 芳杂环、 C_3 - C_{10} 杂环- (C_1 - C_4) 亚烷基，其中杂环至少包含一个杂原子 N、O 或 S、 $-NR_{13}R_{14}$ ，其中 R_{13} 、 R_{14} 相同或不同，选自 H、直链或支链 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷酰基、芳基、卤素、叠氨基、硝基、氰基。其中烷基和环烷基上的氢可以被卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、羧基取代。 R_{10} 选自氢、 C_{1-20} -烷基、 C_{1-20} -烷基羰基、芳基、杂芳基。 R_{15} 选自氢、 C_{1-20} -烷基、 C_{1-20} -烷基羰基、芳基、杂芳基。

3. 根据权利要求 1 的通式 (I)、(II) 表示的新型抗癌化合物、其衍生物、其立体异构体、其立体异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、正戊基、异戊基、正己基、庚基、辛基、2-乙基己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、环丙基、环己基、苯基、苄基、萘基、萘甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基、己氧基、苄氧基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基、4-氟苯基。上述基团中含有烷基部分时，烷基部分可以任选地被一个或多个独立地选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代。 R_5 、 R_6 各自独立地

选自氢、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷基羰基、C₁₋₄-烷基羰基氧基、苯环或取代苯环。R₇选自氢、C₁₋₂₀-烷基、C₁₋₂₀-烷基氧基、C₁₋₂₀-烷基羰基、C₁₋₂₀-烷基羰基氧基、芳基、芳杂基或-CH₂-NR₁₁R₁₂，其中R₁₁、R₁₂各自独立地选自C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基羰基、C₁₋₄-烷基羰基氧基、苯环或取代苯环。R₈、R₉相同或不同，各自独立地选自H、卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、C₁-C₃全氟烷基、C₁-C₆烷基氧基、C₃-C₆环氧烷基、-CH₂-C₃-C₆环氧烷基、苄氧基、饱和或不饱和，直链或支链C₁-C₁₀烷基、C₃-C₁₀芳杂环、C₃-C₁₀杂环-(C₁-C₄)亚烷基，其中杂环至少包含一个杂原子N，O或S、-NR₁₃R₁₄，其中R₁₃，R₁₄相同或不同，选自H、直链或支链C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷酰基、芳基、卤素、叠氮基、硝基、氰基。其中烷基和环烷基上的氢可以被卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、羧基取代。R₁₀选自氢、C₁₋₂₀-烷基、C₁₋₂₀-烷基羰基、芳基、杂芳基。

4. 根据权利要求1-4的通式(I)、(II)表示的新型抗癌化合物、其衍生物、其立体异构体、其立体异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中所述C₁₋₂₀-烷基选自C₁₋₂₀-烷基、C₂₋₂₀-烯基、C₂₋₂₀-炔基、C₃₋₂₀-环烷基、C₃₋₂₀-环烯基、C₆₋₂₀-芳基、C₆₋₁₀-芳基-C₁₋₁₀-烷基、C₃₋₁₀-环烷基-C₁₋₁₀-烷基、C₃₋₁₀-环烯基-C₁₋₁₀-烷基和C₁₋₁₀-烷基-C₆₋₁₀-芳基，更优选地选自C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯基、C₂₋₁₀-炔基、C₃₋₁₀-环烷基、C₃₋₁₀-环烯基、C₆₋₁₀-芳基、C₆₋₁₀-芳基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-环烯基-C₁₋₆-烷基和C₁₋₆-烷基-C₆₋₁₀-芳基，更优选地选自C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₆-环烷基、C₃₋₆-环烯基、C₆₋₈-芳基、C₆₋₁₀-芳基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-环烯基-C₁₋₃-烷基和C₁₋₃-烷基-C₆₋₁₀-芳基，其所述烷基部分可以任选地被一个或多个独立地选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代。

5. 根据权利要求1的通式(I)、(II)表示的新型抗癌化合物、其衍生物、其立体异构体、其立体异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中式(I)、式(II)表示的新型抗癌化合物选自：

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氟-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-氯-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氯-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲基-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-甲基-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲基-7-氟-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6, 8-二氯-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲氧基-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氟-2*H*-苯并吡喃

4-(1*H*-1-甲基-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-5-甲基-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-2*H*-噻喃并【2,3-*b*】吡啶

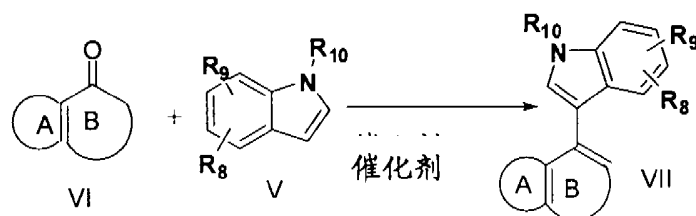
4-(1*H*-1-甲基-吡啶-3-基)-2*H*-噻喃并【2,3-*b*】吡啶

4-(1*H*-吡啶-3-基)噻吩并【2,3-*b*】2*H*-噻喃

6. 一种药物组合物, 其含有根据权利要求 1-5 中任何一项的式 (I)、(II) 表示的新型抗癌化合物、其衍生物、其立体异构体、其立体异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、药用辅料和任选的药用载体。

7. 一种制备通式 (I)、(II) 表示的新型抗癌化合物、其衍生物、其立体异构体、其立体异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法, 步骤如下:

式 (VI) 化合物(可代表式 (III)、式 (IV) 表示的化合物)与式 (V) 化合物在催化剂的存在下反应得到式 (VII) (可代表式 (I) 或式 (II) 化合物)。



其中 A 环可以选自五元环或六元环, 其五元或六元环可以选自芳香环、芳杂环、非芳香环或非芳杂环; B 环可以选自开环、五元环或六元环, 其五元环或六元环可以选自非芳香环或非芳杂环; R_8 、 R_9 、 R_{10} 的定义同权利要求 3 中所述。

其中制备式 (VII) 化合物所述催化剂可以是盐酸、三氟乙酸、对甲基苯磺酸、氨基磺酸、硅钨酸、磷钨酸、磷钼酸, 其它 Lewis 酸或杂多酸。

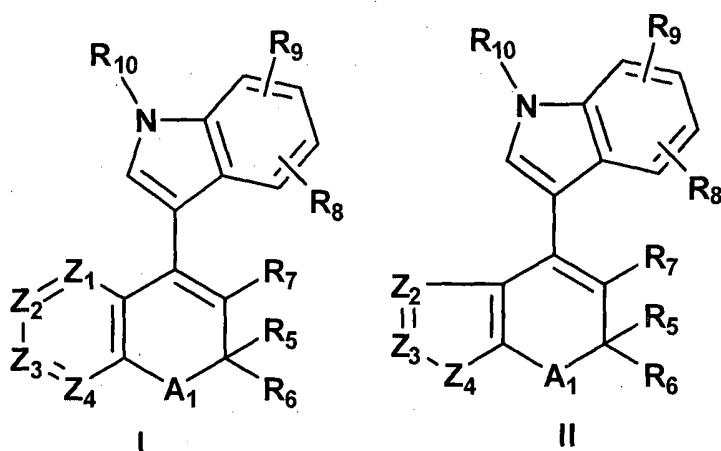
8. 根据权利要求 6 的药物组合物, 其为选自软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、霜剂、洗剂、栓剂、油剂、丸剂、片剂、胶囊、注射剂和喷剂的制剂形式。

9. 根据权利要求 1 中的式 (I)、(II) 表示的新型抗癌化合物、其衍生物、其立体异构体、其立体异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗或预防癌症, 其中所述癌症包括肝癌、胃癌、肺癌、白血病、乳腺癌、宫颈癌、黑色素瘤、肠癌、胰腺癌、食道癌、软骨肉瘤、霍奇金病、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、膀胱癌等。

经修改的权利要求

国际局收到日：2013年6月25日 (25.06.2013)

1. 一种通式 (I)、(II) 表示的抗癌化合物或其药学上可接受的盐：



其中 Z₁ 选自 NR₁、CR₁, Z₂ 选自 NR₂、CR₂, Z₃ 选自 NR₃、CR₃, Z₄ 选自 O、S、NR₄、CR₄, R₁、R₂、R₃、R₄ 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、C₁₋₂₀-烷基、C₁₋₂₀-烷基氧基、C₁₋₂₀-烷基羰基、C₁₋₂₀-烷基羰基氧基, 其烷基部分可以任选地被一个或多个独立地选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代;

A₁ 选自 O、S;

R₅、R₆ 各自独立地选自氢、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷基羰基、C₁₋₄-烷基羰基氧基或取代苯环;

R₇ 选自氢、C₁₋₂₀-烷基、C₁₋₂₀-烷基氧基、C₁₋₂₀-烷基羰基、C₁₋₂₀-烷基羰基氧基、芳基、芳杂基或-CH₂-NR₁₁R₁₂, 其中 R₁₁、R₁₂ 各自独立地选自 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基羰基、C₁₋₄-烷基羰基氧基、苯环或取代苯环;

R₈、R₉ 相同或不同, 各自独立地选自 H、卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、C₁-C₃ 全氟烷基、C₁-C₆ 烷基氧基、C₃-C₆ 环氧烷基、-CH₂-C₃-C₆ 环氧烷基、苄氧基、饱和或不饱和的直链或支链 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₀ 芳杂环、C₃-C₁₀ 杂环-(C₁-C₄) 亚烷基, 其中杂环至少包含一个杂原子 N, O 或 S、-NR₁₃R₁₄, 其中 R₁₃、R₁₄ 相同或不同, 选自 H、直链或支链 C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₆ 烷酰基、芳基、卤素、叠氮基、硝基、氰基, 其中烷基和环烷基上的氢可以被卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、羧基取代;

R₁₀ 选自氢、C₁₋₂₀-烷基、C₁₋₂₀-烷基羰基、芳基、杂芳基。

2. 根据权利要求 1 的通式 (I)、(II) 表示的抗癌化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, R₁、R₂、R₃、R₄ 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、正戊基、异戊基、正己基、庚基、辛基、2-乙基己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、环丙基、环己基、苯基、苄基、萘基、萘甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基、己氧基、苄氧基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基、4-氟苯基。

3. 根据权利要求 1 的通式 (I)、(II) 表示的抗癌化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述 C₁₋₂₀-烃基选自 C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₆-环烷基、C₃₋₆-环烯基、C₆₋₈-芳基、C₆₋₁₀-芳基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-环烯基-C₁₋₃-烷基和 C₁₋₃-烷基-C₆₋₁₀-芳基, 其所述烃基部分可以任选地被一个或多个独立地选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代。

4. 根据权利要求 1 的通式 (I)、(II) 表示的抗癌化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (I)、式 (II) 表示的抗癌化合物选自:

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氟-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-氯-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氯-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲基-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-甲基-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲基-7-氟-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6, 8-二氯-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-6-甲氧基-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-8-氟-2*H*-苯并吡喃

4-(1*H*-1-甲基-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-5-甲基-吡啶-3-基)-6-氟-2*H*-苯并硫吡喃

4-(1*H*-吡啶-3-基)-2*H*-噻喃并【2,3-*b*】吡啶

4-(1*H*-1-甲基-吡啶-3-基)-2*H*-噻喃并【2,3-*b*】吡啶

4-(1*H*-吡啶-3-基)噻吩并【2,3-*b*】2*H*-噻喃

5. 一种药物组合物, 其含有根据权利要求 1-4 中任何一项的式 (I)、(II) 表示的抗癌化合物或其药学上可接受的盐、药用辅料和任选的药用载体。

6. 根据权利要求 5 的药物组合物, 其为选自软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、霜剂、洗剂、栓剂、油剂、丸剂、片剂、胶囊、注射剂和喷剂的制剂形式。

7. 根据权利要求 1-4 中任一项的式 (I)、(II) 表示的抗癌化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗或预防癌症的药物中的应用, 其中所述癌症包括肝癌、胃癌、肺癌、白血病、乳腺癌、宫颈癌、黑色素瘤、肠癌、胰腺癌、食道癌、软骨肉瘤、霍奇金病、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、膀胱癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000002

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claim No.: 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 9 relates to a method of treatment applied on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). However, the international search has been made on the basis of the technical subject of the use of said compounds in the preparation of drugs treating or preventing cancers.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000002**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See the 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: C07D 409/-; C07D 405/04-; C07D 495/04-; A61K 31/-; A61P 35/-

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)

CAPLUS, REGISTRY, EPODOC, DWPI, CNABS, CNKI: search according to the structure of formulae (I) and (II) in claim 1, thieno[2, 3-b]pyridine, thieno[2, 3-b]thiopyran, anticancer, benzo+, pyran+, pyrylium, thiopyran+, indole, thienyl, thieno+, thieno[2,3-d]thiopyran, pyridine+, benzothiopyran, thiochroman, cancer, neoplasm, tumor, antitumor, proliferation

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHUNGIETU, G.I. et al. Reaction of some pyrylium salts with hydrazine. KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII. 1973, no. 1, pages 38-40, ISSN: 0132-6244, see page 39, compound V	1-4
A	WO 2007047646 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA, N. V.), 26 April 2007 (26.04.2007), see the whole document	1-9
A	WO 2011045344 A1 (PIERRE FABRE MEDICAMENT), 21 April 2011 (21.04.2011), see the whole document	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“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)

“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

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 March 2013 (27.03.2013)

Date of mailing of the international search report

11 April 2013 (11.04.2013)

Name and mailing address of the ISA/CN:

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

ZHAO, ZhenzhenTelephone No.: (86-10) **62086358**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000002

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	QUEIROZ, M.J. R.P. et al., Synthesis of new heteroaryl and heteroannulated indoles from dehydrophenylalanines: antitumor evaluation. BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 2008, vol. 16, no. 10, pages 5584-5589, ISSN: 0968-0896, see the whole document	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/000002

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2007047646 A2	26.04.2007	WO 2007047646 A3	27.09.2007
		US 2007161648 A1	12.07.2007
WO 2011045344 A1	21.04.2011	US 2012245170 A1	27.09.2012
		JP 2013507425 W	04.03.2013
		EP 2488519 A1	22.08.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000002

CONTINUATION: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07D 409/04 (2006.01) i

C07D 405/04 (2006.01) i

C07D 495/04 (2006.01) i

A61K 31/404 (2006.01) i

A61K 31/4365 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

A61P 35/02 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2013/000002

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(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: C07D 409/-; C07D 405/04-; C07D 495/04-; A61K 31/-; A61P 35/-

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))

CAPLUS, REGISTRY, EPODOC, DWPI, CNABS, CNKI

根据权利要求 1 中通式 (I)、(II) 的结构进行了检索, 吲哚, 苯并吡喃, 苯并硫吡喃, 苯并噻喃, 噻喃并吡啶, 噻吩并噻喃, 噻喃并[2,3-b]吡啶, 噻吩并[2,3-b]噻喃, 癌症, 癌, 增殖, 增生, 抗癌, 肿瘤, 瘤, benzo+, pyran+, pyrylium, thiopyran+, indole, thienyl, thieno+, thieno[2,3-d]thiopyran, pyridine+, benzothiopyran, thiochroman, cancer, neoplasm, tumor, antitumor, proliferation

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
X	ZHUNGIETU, G. I.等 Reaction of some pyrylium salts with hydrazine. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii 1973 年, 第 1 期, 第 38-40 页, ISSN:0132-6244, 参见第 39 页化合物 V	1-4
A	WO2007047646 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA, N. V.) 26. 4 月 2007(26.04.2007)参见全文	1-9
A	WO2011045344 A1 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 21. 4 月 2011(21.04.2011)参见全文	1-9

☒ 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(如具体说明的)

“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

27. 3 月 2013 (27.03.2013)

国际检索报告邮寄日期

11.4 月 2013 (11.04.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

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

赵贞贞

电话号码: (86-10) 62086358

C(续). 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	QUEIROZ, Maria-Joao R.P.等, Synthesis of new heteroaryl and heteroannulated indoles from dehydrophenylalanines: antitumor evaluation. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008年, 第16卷, 第10期, 第5584-5589页, ISSN:0968-0896, 参见全文	1-9

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2013/000002

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：9

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求9涉及对人体或动物体实施的治疗方法（细则39.1(iv) PCT）。尽管如此，仍基于所述化合物在制备治疗或预防癌症药物中的用途的技术主题进行了检索。

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/000002

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2007047646 A2	26.04.2007	WO2007047646 A3	27.09.2007
		US2007161648 A1	12.07.2007
WO2011045344 A1	21.04.2011	US2012245170 A1	27.09.2012
		JP2013507425 W	04.03.2013
		EP2488519 A1	22.08.2012

续：主题的分类 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D 409/04(2006.01)i

C07D 405/04(2006.01)i

C07D 495/04(2006.01)i

A61K 31/404(2006.01)i

A61K 31/4365(2006.01)i

A61P 35/00(2006.01)i

A61P 35/02(2006.01)i