

(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
2017 年 1 月 19 日 (19.01.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/008757 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 239/94 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/090098
- (22) 国际申请日: 2016 年 7 月 15 日 (15.07.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510419210.9 2015 年 7 月 16 日 (16.07.2015) CN
- (71) 申请人: 西安交通大学 (XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国陕西省西安市咸宁西路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。
- (72) 发明人: 张三奇 (ZHANG, Sanqi); 中国陕西省西安市咸宁西路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。 曹永孝 (CAO, Yongxiao); 中国陕西省西安市咸宁西路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。 左赛杰 (ZUO, Saijie); 中国陕西省西安市咸宁西路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。 张赛 (ZHANG, Sai); 中国陕西省西安市咸宁西路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。 吕社民 (LV, Shemin); 中国陕西省西安市咸宁西路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。 谢肖肖 (XIE, Xiaoxiao); 中国陕西省西安市咸宁西路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。 辛敏行 (XIN, Minxing); 中国陕西省西安市咸宁西路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。

(74) 代理人: 西安通大专利代理有限公司 (XI'AN TONG DA PATENT AGENCY CO., LTD.); 中国陕西省西安市咸宁西路 28 号, Shaanxi 710049 (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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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, ST, 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, 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, KM, 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))。

(54) Title: 1-SUBSTITUTED PHENYL-3-(4-SUBSTITUTED PHENYLAMINO-6-QUINAZOLINYL)UREA COMPOUND, AND PREPARATION METHOD AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物及制备方法和用途

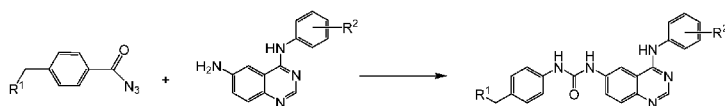


图 1

(57) Abstract: The present invention belongs to the technical field of antitumor drugs, and provides a 1-substituted phenyl-3-(4-substituted phenylamino-6-quinazolinyl)urea and salt compound thereof, and method of synthesis and application thereof. The method of synthesis comprises: refluxing a substituted benzoyl azide and a substituted 6-amino-4-arylaminoquinazoline in dry toluene to obtain a 1-substituted phenyl-3-(4-substituted phenylamino-6-quinazolinyl)urea compound. The compound has a novel structure and an easily implemented method of synthesis. In vitro and in vivo antitumor activity experiments indicate that antitumor activity of the compound is stronger than that of a clinical treatment, such as gefitinib and capecitabine. The compound has an application of preparing an antitumor pharmaceutical preparation.

(57) 摘要: 公开了 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲及其盐类化合物以及其合成方法和用途, 属于抗肿瘤药物技术领域。合成方法是将取代的苯甲酰基叠氮与取代的 6-氨基-4-芳胺基喹唑啉在干燥的甲苯中回流, 制得 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物。该类化合物结构新颖、合成方法容易实现。体外、体内抗肿瘤活性实验表明, 该类化合物的抗肿瘤活性强于临床用药吉非替尼和卡培他滨。该类化合物具有制备抗肿瘤药物制剂的用途。

WO 2017/008757 A1

1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物及制备方法和用途

技术领域

本发明属于抗肿瘤药物技术领域，具体涉及 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲及其盐类化合物以及其合成方法和用途。

5 背景技术

癌症是严重威胁人类健康的恶性疾病之一。近 30 年来，我国癌症发生率正处于快速上升期，癌症发病率约为 200/10 万人，每年新发病例达 320 万例以上，死亡约 270 多万，在治患者 700 万人以上。

目前癌症的主要治疗手段仍然是手术治疗、放射治疗及药物治疗，但在很
10 大程度上仍是以药物治疗为主。因此，研究开发新的抗肿瘤药物具有重要意义。

近年来，随着肿瘤分子生物学研究的进展，对肿瘤发病机理有了更多的认识，找到了许多抗肿瘤药物作用的新靶点，使抗肿瘤药物的发展取得许多新的成就，如拓扑异构酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、PI3K 抑制剂，mTOR 抑制剂等。

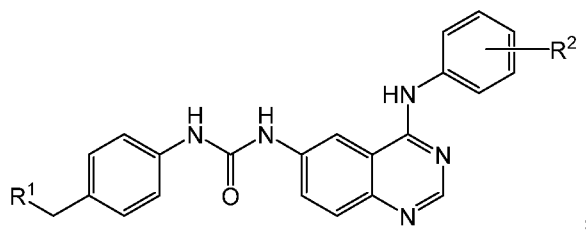
15 在多数肿瘤细胞中，一些激酶呈现高表达或过度激活。针对这一特点，已经开发了吉非替尼、伊马替尼、埃罗替尼、埃克替尼、索拉非尼、舒尼替尼和拉帕替尼等靶向激酶的抗肿瘤药物。但是，吉非替尼等药物应用于临床后发现其有效率并不高，还容易产生耐药性。因此，研发新的高效低毒的抗肿瘤药物具有重要意义。

20 发明内容

本发明的目的在于提供一种 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲及其盐类化合物以及其合成方法和用途，该类化合物的抗肿瘤活性强于吉非替尼，可应用于抗肿瘤药物制剂的制备，而且其合成原料易得，合成方法操作简单，容易实现。

本发明是通过以下技术方案来实现：

本发明公开了一种 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物，该脲类化合物的结构式如下：

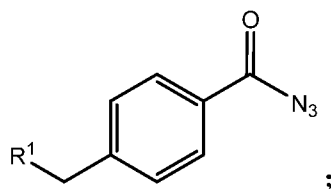


5 其中， R^1 为取代仲氨基； R^2 为卤素、取代甲基或乙炔基。

所述的仲氨基为二甲氨基、二乙氨基、4-吗啉基、4-甲基-1-哌嗪基、1-吡咯烷基或 1-哌啶基。

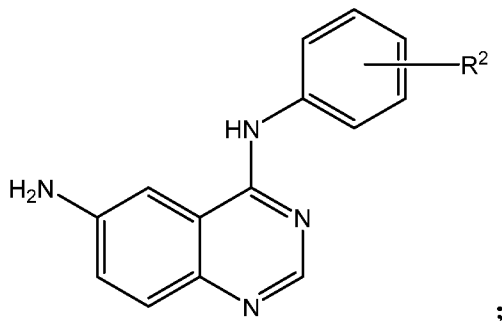
所述的 R^2 为氟、氯、甲氧基、三氟甲基、乙炔基、或取代的苄氧基。

本发明还公开了 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物的合成方法，将取代的苯甲酰基叠氮与取代的 6-氨基-4-芳胺基喹唑啉在干燥的
10 甲苯中回流，制得 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物，
其中，取代的苯甲酰基叠氮的结构式如下：

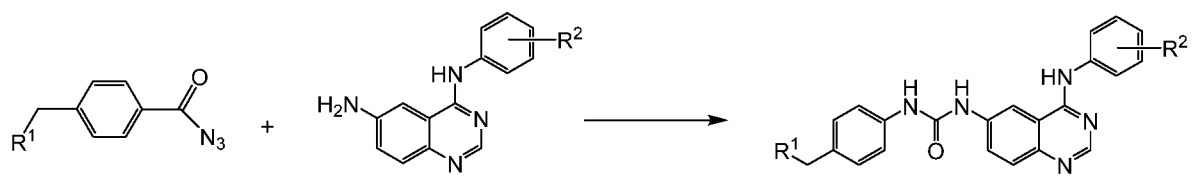


15 其中， R^1 为二甲氨基、二乙氨基、4-吗啉基、4-甲基-1-哌嗪基、1-吡咯烷基或 1-哌啶基；

取代的 6-氨基-4-芳胺基喹唑啉的结构式如下：



其中, R^2 为氟、氯、甲氧基、三氟甲基、乙炔基、或取代的苄氧基;
合成路线如下:



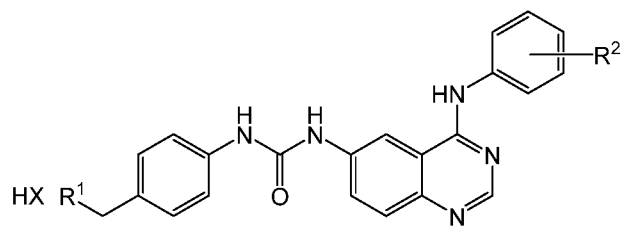
取代的苯甲酰基叠氮与取代的 6-氨基-4-芳胺基喹啉的摩尔比约为 1:1;

- 5 每 1 摩尔原料需要加甲苯 5~10L (每 1 摩尔取代的苯甲酰基叠氮加入的甲苯量为 5~10 L)。

本发明还公开了 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹啉基)脲的盐类化合物, 是 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹啉基)脲类化合物与酸按照 1:2 的摩尔比在醇中回流 30~60 分钟后制得;

- 10 所述的酸为盐酸或甲磺酸, 醇为乙醇或异丙醇。

该盐类化合物的结构式如下:



式中, R^1 为取代仲氨基; R^2 为卤素、取代甲基、乙炔基等; HX 为盐酸或甲磺酸等。所述的盐类为盐酸盐或甲磺酸盐等。

- 15 本发明还公开了 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹啉基)脲类化合物或 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹啉基)脲的盐类化合物在制备抗肿瘤药物制剂中的应用。

- 在 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹啉基)脲类化合物或 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹啉基)脲的盐类化合物中添加辅料制成片剂、胶
20 囊剂或注射剂;

其中每片、每粒或每支制剂中含 50~500mg 的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基

氨基-6-喹唑啉基) 脲类化合物或其盐类化合物。

所述的辅料包括稳定剂、增溶剂、润滑剂、崩解剂中的一种或几种。

与现有技术相比, 本发明具有以下有益的技术效果:

5 本发明将脲的结构片段与 4-芳基氨基喹唑啉骨架结构的 6-位相结合, 提供的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲类及其盐类化合物未见文献报道。将吗啉基、4-甲基-1-哌嗪基、吡咯烷基等叔胺基引入药物分子中, 可改善药物的水溶性和药代动力学性质。

本发明将 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲类化合物制备成甲磺酸盐或盐酸盐有利于提高化合物的水溶性和稳定性。

10 本发明提供的脲类化合物及其盐具有抑制人肺癌细胞 A549, 人表皮癌细胞 A431、人乳腺癌细胞 MCF-7 等肿瘤细胞增殖的活性, 其中大部分化合物的活性强于阳性药吉非替尼。比如化合物 1-(4-(3-三氟甲基) 苯基) 氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-((1-吡咯烷基) 甲基) 苯基) 脲 (编号 11) 对 A549、A431 和 MCF-7 的 IC_{50} 分别为 $0.68 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $1.36 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $0.92 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。而在同样
15 条件下, 阳性药吉非替尼对 A549、A431 和 MCF-7 的 IC_{50} 分别为 $4.76 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $3.74 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $4.97 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

本发明提供的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲类化合物及其盐类化合物, 能够用于制备抗肿瘤药物制剂, 其中每片或粒或支该药物制剂中含有 10~500 mg。在利用本发明给出的活性化合物制备抗肿瘤药物制剂时,
20 可以将该药物制成片剂、胶囊剂或注射剂。这些药物制剂可按照各种制剂的常规制备工艺制成。对于片剂或胶囊剂, 优选的含量为 50~300 mg。并且本发明涉及的口服制剂中可含有药用辅料, 包括添加剂、稳定剂、增溶剂、润滑剂、崩解剂等, 如淀粉、糊精、葡萄糖、乳糖、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、果胶、环糊精、土温-80、聚乙烯醇、硬脂酸镁、滑石粉等。

25 附图说明

图 1 为本发明的合成工艺路线图；

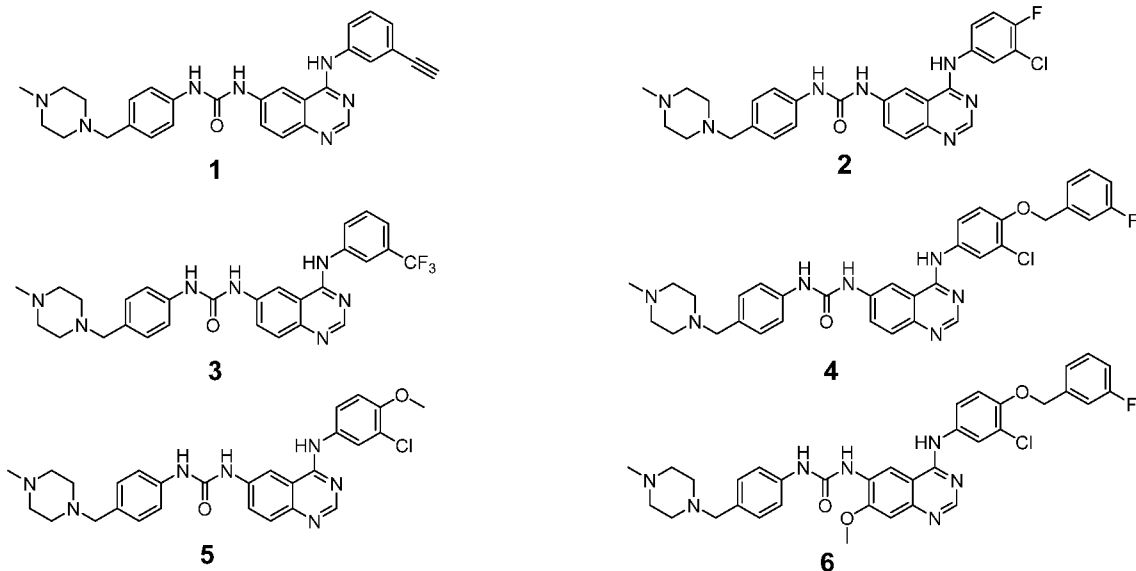
图 2 为本发明的盐类化合物的合成工艺路线图；

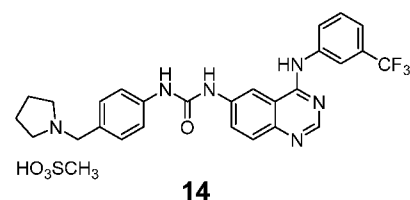
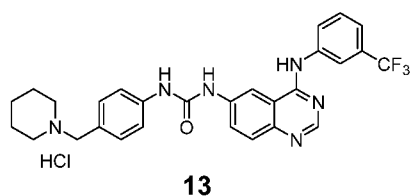
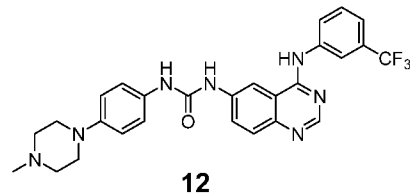
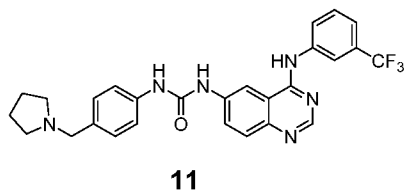
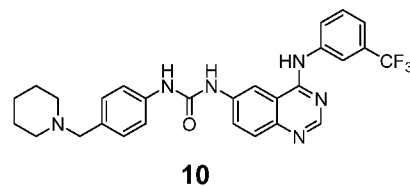
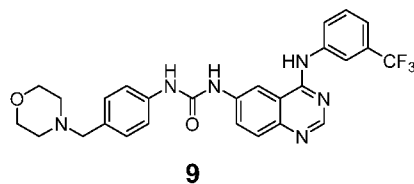
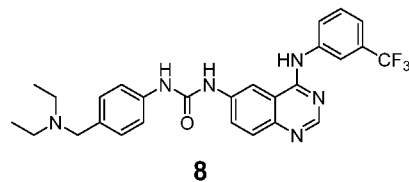
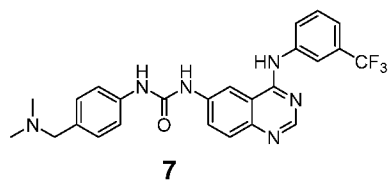
图 3 为化合物 11 对 MCF-7 移植瘤生长的抑制效应结果图，其中，(a) 为对肿瘤生长体积的影响；(b) 为对肿瘤重量的影响 (mean $\pm$ SE. n = 6, *p < 0.05, **p < 0.01 vs. control)。

具体实施方式

下面结合具体的实施例对本发明做进一步的详细说明，所述是对本发明的解释而不是限定。

本发明的代表性化合物的结构式、编号如下：





1、下面给出上述化合物的合成实施例

化合物的结构经 ^1H NMR 表征。

实施例 1

- 5 1-(4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)脲 (结构式 1) 的合成:

于 100 mL 圆底烧瓶内加入 4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯甲酰叠氮 0.20 g, 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉 0.20 g 和无水甲苯 5 mL, 混合物在氮气保护下搅拌回流 2.5 h, 减压蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱分离 (氯仿: 10 甲醇 = 10 : 1) 得粗产物, 用氯仿重结晶得到浅黄色固体 0.22 g, 产率 58.4%。
 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.86 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (m, 3H, Ar-H), 4.23 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (s, 4H)。

15 实施例 2

1-(4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)脲(结构式2)的合成:

同实施例1编号1化合物的合成,用4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉代替4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉,产率57.5%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.90 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.83 (m, 1H, Ar-H), 7.77 (d, 1H, Ar-H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, Ar-H), 7.21 (d, 2H, Ar-H), 3.46 (s, 2H), 2.34 (b, 8H), 2.17 (s, 3H)。

实施例3

1-(4-((3-三氟甲基苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)脲(结构式3)的合成:

同实施例1编号1化合物的合成,用4-((3-三氟甲基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉代替4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉,产率37.7%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 10.02 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.22 (d, 2H, Ar-H), 3.39 (s, 2H), 2.35 (b, 8H), 2.17 (s, 3H)。

实施例4

1-(4-((3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)脲(结构式4)的合成:

同实施例1编号1化合物的合成,用4-((3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉代替4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉,产率56.7%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.76 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, Ar-H), 8.01 (d, 1H, Ar-H), 7.87 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, Ar-H), 7.21 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.33 (b, 8H), 2.15 (s, 3H)。

实施例5

1-(4-((3-氯-4-甲氧基苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)脲(结构式4)的合成:

同实施例1编号1化合物的合成,用4-((3-氯-4-甲氧基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉代替4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉,产率31.7%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.74 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.20 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.35 (b, 8H), 2.17 (s, 3H)。

实施例6

1-(4-((3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯基)氨基)-7-甲氧基-6-喹唑啉基)-3-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)脲(结构式6)的合成:

同实施例1化合物1的合成,用4-((3-氯-4-(3-氟苯甲氧基)苯基)氨基)-7-甲氧基-6-氨基喹唑啉代替4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉,产率37.6%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.67 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, Ar-H), 7.48 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.35 (b, 8H), 2.17 (s, 3H)。

实施例7

1-(4-(3-三氟甲基苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-(二甲氨基甲基)苯基)脲(结构式7)的合成:

同实施例1化合物1的合成,用4-((3-三氟甲基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉代替4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉;用4-(二甲氨基甲基)苯甲酰叠氮代替4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯甲酰叠氮,产率31.4%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 10.06 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.48 (s, 6H)。

实施例 8

1-(4-(3-三氟甲基)苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-(二乙基氨基甲基)苯基)脲(结构式 8)的合成:

同实施例 1 化合物 1 的合成, 用 4-((3-三氟甲基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉代替 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉; 用 4-(二乙基氨基甲基)苯甲酰叠氮代替 4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯甲酰叠氮, 产率 29.8%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 10.03 (s, 1H), 9.17 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H, Ar-H), 7.80 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.56 (m, 4H), 1.11 (m, 6H)。

实施例 9

1-(4-(3-三氟甲基)苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-((4-吗啉基)甲基)苯基)脲(结构式 9)的合成:

同实施例 1 化合物 1 的合成, 用 4-((3-三氟甲基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉代替 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉; 用 4-((4-吗啉基)甲基)苯甲酰叠氮代替 4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯甲酰叠氮, 产率 32.1%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 10.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.24 (d, 2H, Ar-H), 3.57 (t, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.42 (m, 4H)。

实施例 10

1-(4-(3-三氟甲基)苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-((1-哌啶基)甲基)苯基)脲(结构式 10)的合成:

同实施例 1 编号 1 化合物的合成, 用 4-((3-三氟甲基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉代替 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉; 用 4-((1-哌啶基)甲基)苯甲酰叠氮代替 4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯甲酰叠氮, 产率 34.6%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 10.02 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55

(d, 1H, Ar-H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, Ar-H), 7.90 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63 (t, 1H, Ar-H), 7.49 (d, 2H), 7.46 (d, 1H, Ar-H), 7.26 (d, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.42 (m, 2H)。

实施例 11

5 1-(4-(3-三氟甲基)苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-((1-吡咯烷基)甲基)苯基)脲(结构式 11)的合成:

同实施例 1 编号 1 化合物的合成, 用 4-((3-三氟甲基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉代替 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉; 用 4-((1-吡咯烷基)甲基)苯甲酰叠氮代替 4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯甲酰叠氮, 产率 31.2%。

10 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 10.02 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, Ar-H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.24 (d, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.44 (s, 4H), 1.70 (s, 4H)。

实施例 12

15 1-(4-(3-三氟甲基)苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)脲(结构式 12)的合成:

于 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 4-((3-三氟甲基苯基)氨基)-6-氨基喹唑啉 0.10 g, 羰基二咪唑 0.16 g 和乙腈 5 mL, 混合物在氮气保护下室温搅拌 10 h, 随后加入 4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯胺, 混合物继续室温搅拌 8 h, 减压蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱色谱分离(氯仿: 甲醇 = 10 : 1)得粗产物, 用氯仿重结
20 晶得白色固体 0.08 g, 产率 47.1%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 10.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, Ar-H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 3.07 (t, 4H), 2.46 (t, 4H), 2.23 (s, 3H)。

实施例 13

25 1-(4-(3-三氟甲基)苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-((1-哌啶基)甲基)

苯基)脲盐酸盐(结构 13)的合成:

编号 10 的化合物(0.26g)溶解于异丙醇(10 mL)中,加入浓盐酸(0.05 mL),混合物于 50°C 搅拌 30 分钟,冷却,静置,抽滤,晾干,得固体 0.24 g。收率 85.7%。

5 实施例 14

1-(4-(3-三氟甲基)苯基)氨基)-6-喹唑啉基)-3-(4-((1-吡咯烷基)甲基)苯基)脲甲磺酸盐(结构式见表 1 编号 14)的合成:

编号 11 化合物(0.26 g)溶解于无水乙醇(10 mL)中,加入甲磺酸(0.05 g),混合物于 50°C 搅拌 30 分钟,冷却,静置,抽滤,晾干,得固体 0.24 g。收率 80.0%。

2、体外抗肿瘤活性的验证

为了验证本发明合成的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲及其盐类化合物的抗肿瘤活性,以吉非替尼为阳性对照药物,采用体外 MTT 法测定了化合物 1-14 对人肺癌细胞 A549、人表皮癌细胞 A431 和人乳腺癌细胞 MCF-7 的生长抑制作用。

验证方法:将肿瘤细胞 A549 培养在含 10 %小牛血清的 RPMI1640 培养基中,内含青霉素有 $100 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$,链霉素 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,于 37 °C、5 %CO₂ 培养箱中传代培养。取 0.3%胰酶消化贴壁的肿瘤细胞,含 10%小牛血清的 RPMI1640 培养液配制细胞悬液,浓度为 6×10^3 个细胞/毫升。于 96 孔培养板内每孔接种 200 μL (约含 1000 个肿瘤细胞),37 °C 培养 24 h。给药组加入不同浓度药物,每药设定 100、10、5、1 和 $0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5 个浓度梯度,每组设 3 个平行孔。对照组加入与药等体积的溶剂,置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 72 h 后弃去培养液,每孔加入 20 μL $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 MTT 溶液,孵育 4 h 后,弃去上清液,每孔加入 DMSO 150 μL ,轻度振荡后用酶标仪在 570 nm 下测定光密度值(OD)。

结果计算：

以溶剂对照处理的肿瘤细胞为对照组，按照下式求药物对肿瘤细胞的抑制率：

$$\text{肿瘤细胞抑制率} = \frac{\text{对照组平均OD值} - \text{给药组平均OD值}}{\text{对照组平均OD值}} \times 100\%$$

5 并进一步采用线性回归法求出半数抑制浓度（IC₅₀）。

测定结果显示，化合物 1-12 对 A549 的 IC₅₀ 为 0.68-5.17 μmol · L⁻¹；对 A431 的 IC₅₀ 为 0.64-5.63 μmol · L⁻¹；对 MCF-7 的 IC₅₀ 值为 0.92-8.39 μmol · L⁻¹。而在同样条件下，阳性药吉非替尼抑制 A549、A431 和 MCF-7 增殖的 IC₅₀ 分别为 5.76 μmol · L⁻¹、3.74 μmol · L⁻¹ 和 4.97 μmol · L⁻¹。

10 3、体内抗肿瘤活性的验证

①为了验证本发明提供化合物的体内抗肿瘤活性，我们采用小鼠 S180 移植瘤模型，灌胃给药，考察了化合物 11 的体内抗肿瘤活性。

验证方法：昆明种小鼠，雄性，体重 18-21 g。取出小鼠腹腔接种 S180 后第 8 天的腹水，用生理盐水以 1:1 比例稀释，制成 S180 细胞混悬液。用注射器在每只小鼠右腋窝皮下接种 0.1 mL。接种次日，将小鼠随机分为 3 组，每组 8 只，分别为：

1) 空白对照组（NMP/PEG400/H₂O）

2) 化合物 11 低剂量组（20 mg · kg⁻¹）

3) 化合物 11 高剂量组（50 mg · kg⁻¹）

20 将化合物 11 用 NMP/PEG400/H₂O（体积比为 1:6:3）溶解。接种后第二天开始按上述给药方案灌胃给药，一日一次，连续给药 8 天。给药当日记为 d1，给药体积为 10 mL · kg⁻¹ 体重。每日给药前记录小鼠体重。停药次日（d9）将小鼠处死，剥离出瘤块，剔除其他组织后称重。

$$\text{肿瘤生长抑制率} = \left(1 - \frac{\text{给药组瘤重}}{\text{空白组瘤重}}\right) \times 100\%$$

结果：化合物 11 在剂量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时，对小鼠体内 S180 移植瘤的生长抑制率分别为 37.6% 和 56.8%。

②为了验证本发明提供化合物的体内抗肿瘤活性，我们采用裸鼠异种移植瘤模型，灌胃给药，考察了化合物 11 的体内抗肿瘤活性。

5 验证方法：裸鼠皮下接种人乳腺癌 MCF-7 细胞株，肿瘤生长到约 100 mm^3 时，将裸鼠随机分为 5 组，每组 6 只，分别为：

1) 空白对照组 (NMP/PEG400/H₂O)

2) 化合物 11 低剂量组 (1 mg/kg)

3) 化合物 11 中剂量组 (5 mg/kg)

10 4) 化合物 11 高剂量组 (25 mg/kg)

5) 卡培他滨(capecitabine)组 (200 mg/kg)

将化合物 11 用 NMP/PEG400/H₂O (体积比为 1: 6: 3) 溶解，灌胃给药，一日 1 次。给药期间各给药组的肿瘤体积均小于对照组。给药 24 天后，处死动物，剥离肿瘤，称瘤重。

15 结果：化合物 11 对 MCF-7 移植瘤生长的抑制效应见图 3，其中，(a) 为对肿瘤生长体积的影响；(b) 为对肿瘤重量的影响(mean $\pm$ SE. n = 6, *p < 0.05, **p < 0.01 vs. control)。

化合物 11 在剂量为 1, 5, 25 mg/kg 时，对裸鼠 MCF-7 移植瘤的生长抑制率分别为 52.0%、64.3% 和 80.0%；卡培他滨组的生长抑制率为 86.6%。给药组瘤重均明显低于对照组。给药期间，动物体重变化不大，或略有增加。

结论：本发明提供的化合物 11 具有明显的体内抗肿瘤活性。

4、急性毒性试验

化合物 11 用 NMP、PEG400 和水溶解，以不同的剂量，给昆明种小鼠一次性灌胃给药，观察 7 天。结果表明：本发明中编号 11 的化合物给药剂量为 25 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时，小鼠活动正常。试验结果表明本发明提供的化合物毒性很小。

本发明涉及的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物及其盐类的组合物在制备抗肿瘤药物中的应用，这些应用可以是胶囊剂、口服液或颗粒剂或注射剂。这些制剂可按照各种制剂的常规制备工艺制成，其中有效成分的含量为 1-500 mg，优选的含量为 50-300 mg。

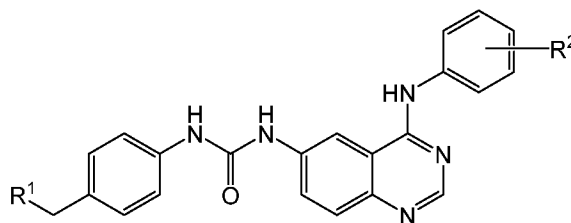
- 5 本发明涉及的口服制剂中可含有药用辅料，包括添加剂、稳定剂、增溶剂、润滑剂等，如葡萄糖、乳糖、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、果胶、环糊精、吐温-80、聚乙烯醇、硬脂酸镁、滑石粉等。

本发明没有详细叙述的测试方法为本领域内常用的测试方法或现有方法，在此不一一叙述。

- 10 以上列举仅仅是对本发明的举例说明，并不构成对本发明的保护范围的限制，尽管用较佳的实施例对本发明进行了详细的说明，但本领域的普通技术人员应当理解，在不脱离本发明的范围下可以对本发明进行修改、变形或等同替换，均属于本发明的保护范围。

权利要求书

1. 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物, 其特征在于, 该脲类化合物的结构式如下:



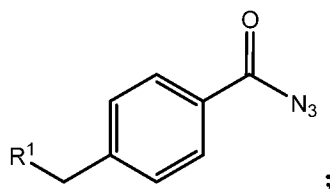
其中, R^1 为取代仲氨基; R^2 为卤素、取代甲基或乙炔基。

2. 如权利要求 1 所述的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物, 其特征在于, 所述的仲氨基为二甲氨基、二乙氨基、4-吗啉基、4-甲基-1-哌嗪基、1-吡咯烷基或 1-哌啶基。

3. 如权利要求 1 所述的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物, 其特征在于, R^2 为氟、氯、甲氧基、三氟甲基、乙炔基、或取代的苄氧基。

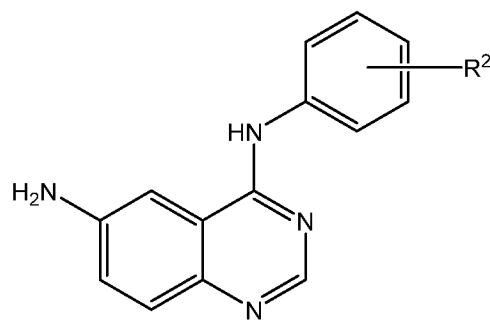
4. 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物的合成方法, 其特征在于, 将取代的苯甲酰基叠氮与取代的 6-氨基-4-芳胺基喹唑啉在干燥的甲苯中回流, 制得 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基)脲类化合物;

其中, 取代的苯甲酰基叠氮的结构式如下:



其中, R^1 为二甲氨基、二乙氨基、4-吗啉基、4-甲基-1-哌嗪基、1-吡咯烷基或 1-哌啶基;

取代的 6-氨基-4-芳胺基喹唑啉的结构式如下:



其中， R^2 为氟、氯、甲氧基、三氟甲基、乙炔基、或取代的苄氧基。

5. 如权利要求 4 所述的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲类化合物的合成方法，其特征在于，取代的苯甲酰基叠氮与取代的 6-氨基-4-芳胺基喹唑啉的摩尔比为 1:1；每 1 摩尔取代的苯甲酰基叠氮加入的甲苯量为 5~10 L。

6. 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲的盐类化合物，其特征在于，该盐类化合物是将权利要求 1 所述的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲类化合物与酸按 1:2 的摩尔比在醇中回流 30~60 分钟后制得。

7. 根据权利要求 6 所述的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲的盐类化合物，所述的酸为盐酸或甲磺酸，醇为乙醇或异丙醇。

8. 权利要求 1 所述的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲类化合物或权利要求 6 所述的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲的盐类化合物在制备抗肿瘤药物制剂中的应用。

9. 如权利要求 8 所述的应用，其特征在于，在 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲类化合物或 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲的盐类化合物中添加辅料制成片剂、胶囊剂或注射剂；

其中每片、每粒或每支制剂中含 50~500mg 的 1-取代苯基-3-(4-取代苯基氨基-6-喹唑啉基) 脲类化合物或其盐类化合物。

10. 如权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述的辅料为稳定剂、增溶剂、润滑剂、崩解剂中的一种或几种。

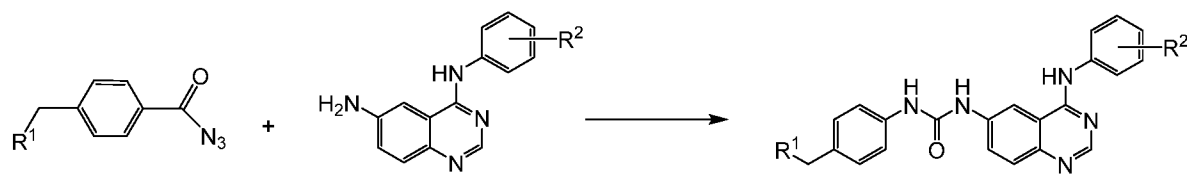


图 1

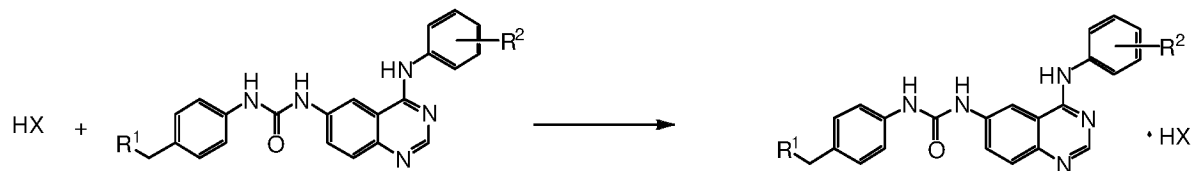
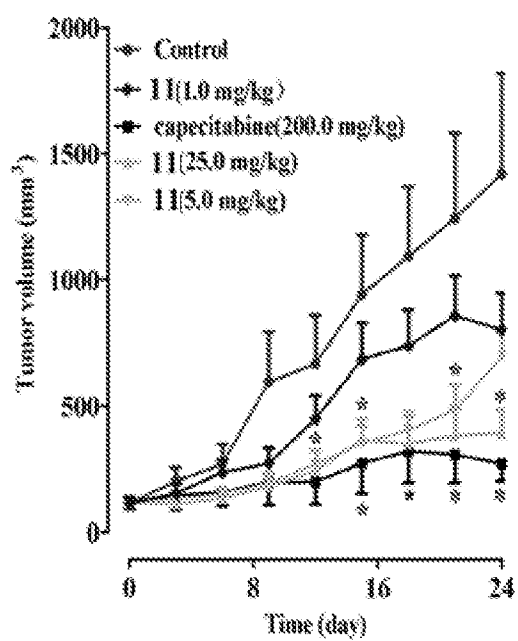
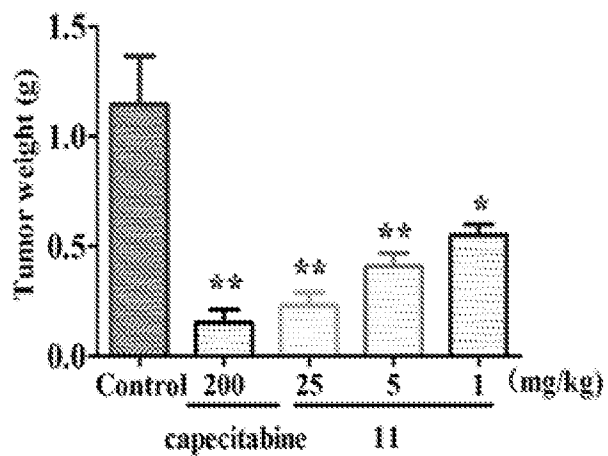


图 2



(a)



(b)

图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/090098

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 239/94 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61K 31/5377 (2006.01) i; A61K 31/517 (2006.01) i
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)

C07D239/-, A61P35/-; A61K31/-

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)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, ISI Web of Knowledge: STN, XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY; ZHANG, Sanqi; CAO, Yongxiao; ZUO, Saijie; ZHANG, Sai; LV, Shemin; XIE, Xiaoxiao; XIN, Minxing; toluene, tumour, urea, anti tumor, benzoyl 2w azide, amino, methanol

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103382182 A (HEBEI MEDICAL UNIVERSITY), 06 November 2013 (06.11.2013), embodiment 25	1-10
X	MARVANIA, B. et al., "Design, Synthesis and Antitumor Evaluation of Phenyl N-mustard-quinazoline Conjugates", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol.19, 02 February 2011 (02.02.2011), pages 1987-1998, see abstract, page 1989, scheme 1, and page 1990, table 1	1-10
X	CN 101535279 A (CURIS INC.), 16 September 2009 (16.09.2009), claim 8, compound 93, and claims 9-14	1-3, 6-10
X	WO 2008033747 A2 (CURIS INC. et al.), 20 March 2008 (20.03.2008), description, page 86, compound 93, and claims 1-20	1-3, 6-10
PX	CN 105001167 A (XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY), 28 October 2015 (28.10.2015), the whole document	1-10
A	US 5457105 A (ZENECA LTD.), 10 October 1995 (10.10.1995), the whole document	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
08 September 2016 (08.09.2016)

Date of mailing of the international search report
28 September 2016 (28.09.2016)

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
ZHOU, Wei
Telephone No.: (86-10) **82246712**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/090098

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103382182 A	06 November 2013	None	
CN 101535279 A	16 September 2009	WO 2008033749 A3	04 December 2008
		KR 101434164 B1	26 August 2014
		IL 197451 D0	24 December 2009
		CA 2662617 C	18 November 2014
		TW I399204 B	21 June 2013
		SG 174774 A1	28 October 2011
		BR PI0715016 A2	28 May 2013
		TW I495470 B	11 August 2015
		US 2014221403 A1	07 August 2014
		AU 2007296746 A1	20 March 2008
		JP 5580592 B2	27 August 2014
		US 8604044 B2	10 December 2013
		KR 20130028970 A	20 March 2013
		KR 20090067169 A	24 June 2009
		US 2014005391 A1	02 January 2014
		JP 2010502744 A	28 January 2010
		TW 200829249 A	16 July 2008
		CA 2662617 A1	20 March 2008
		US 2011295004 A1	01 December 2011
		MX 2009002585 A	24 August 2009
		EP 2061773 A2	27 May 2009
		US 9024024 B2	05 May 2015
		US 2015284340 A1	08 October 2015
		US 8349856 B2	08 January 2013
		EP 2061773 A4	19 January 2011
		CN 101535279 B	20 May 2015
		US 9108929 B2	18 August 2015
		US 2008194578 A1	14 August 2008
		WO 2008033749 A2	20 March 2008
		IL 197451 A	31 August 2015
		TW 200829248 A	16 July 2008
		AU 2007296746 B2	05 July 2012
WO 2008033747 A2	20 March 2008	AU 2007296744 A1	20 March 2008
		TW 200829575 A	16 July 2008
		SG 174772 A1	28 October 2011
		WO 2008033747 A9	24 July 2008
		KR 20090077914 A	16 July 2009
		EP 2061772 A2	27 May 2009
		IL 197440 D0	24 December 2009
		US 2008221132 A1	11 September 2008
		EP 2061772 A4	29 June 2011
		WO 2008033747 A3	04 December 2008
		JP 2010502743 A	28 January 2010
		CA 2662937 A1	20 March 2008
US 5457105 A	10 October 1995	CZ 282038 B6	16 April 1997
		FI 111631 B	29 August 2003
		AU 661533 B2	27 July 1995
		ES 2078798 T3	16 December 1995
		IL 104479 D0	13 May 1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/090098

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CZ 9300043 A3	13 October 1993
		KR 100229294 B1	01 November 1999
		HK 36497 A	04 April 1997
		CA 2086968 C	23 June 1998
		HU 211311 A9	28 November 1995
		AU 3101093 A	22 July 1993
		SK 1693 A3	09 September 1993
		HU 221622 B1	28 December 2002
		DE 69300754 D1	14 December 1995
		EP 0566226 B1	08 November 1995
		CA 2086968 A1	21 July 1993
		SK 281551 B6	10 May 2001
		US 5616582 A	01 April 1997
		NO 301541 B1	10 November 1997
		DK 0566226 T3	18 March 1996
		IL 104479 A	22 December 1999
		GB 9300059 D0	03 March 1993
		GR 3018143 T3	29 February 1996
		NO 930178 A	21 July 1993
		HU 9300094 D0	28 April 1993
		NO 930178 D0	19 January 1993
		EP 0566226 A1	20 October 1993
		HU T63153 A	28 July 1993
		NZ 245662 A	26 September 1995
		FI 930208 A0	19 January 1993
		RU 2127263 C1	10 March 1999
		FI 930208 A	21 July 1993
		TW 283146 B	11 August 1996
		DE 69300754 T2	28 March 1996
		AT 130000 T	15 November 1995

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/090098

A. 主题的分类

C07D 239/94(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i

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)

C07D239/-, A61P35/-; A61K31/-

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))

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, ISI Web of Knowledge, STN, 西安交通大学, 张三奇, 曹永孝, 左赛杰, 张赛, 吕社民, 谢肖肖, 辛敏行, 脉, 氨基, 苯甲酰基叠氮, 甲苯, 肿瘤, urea, antitumor, benzoyl 2w azide, amino, methanol

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	CN 103382182 A (河北医科大学) 2013年 11月 6日 (2013 - 11 - 06) 实施例25	1-10
X	MARVANIA, Bhavin et al. "Design, synthesis and antitumor evaluation of phenyl N-mustard-quinazoline conjugates" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第19卷, 2011年 2月 2日 (2011 - 02 - 02), 第1987-1998页, 参见摘要部分, 第1989页Scheme 1, 第1990页Table 1	1-10
X	CN 101535279 A (柯瑞斯公司) 2009年 9月 16日 (2009 - 09 - 16) 权利要求8化合物93, 权利要求9-14	1-3, 6-10
X	WO 2008033747 A2 (CURIS INC. 等) 2008年 3月 20日 (2008 - 03 - 20) 说明书第86页化合物93, 权利要求1-20	1-3, 6-10
PX	CN 105001167 A (西安交通大学) 2015年 10月 28日 (2015 - 10 - 28) 全文	1-10
A	US 5457105 A (ZENeca LTD.) 1995年 10月 10日 (1995 - 10 - 10) 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 (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

2016年 9月 8日

国际检索报告邮寄日期

2016年 9月 28日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

受权官员

周伟

电话号码 (86-10) 82246712

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/090098

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103382182	A	2013年 11月 6日	无			
CN	101535279	A	2009年 9月 16日	WO	2008033749	A3	2008年 12月 4日
				KR	101434164	B1	2014年 8月 26日
				IL	197451	D0	2009年 12月 24日
				CA	2662617	C	2014年 11月 18日
				TW	I399204	B	2013年 6月 21日
				SG	174774	A1	2011年 10月 28日
				BR	PI0715016	A2	2013年 5月 28日
				TW	I495470	B	2015年 8月 11日
				US	2014221403	A1	2014年 8月 7日
				AU	2007296746	A1	2008年 3月 20日
				JP	5580592	B2	2014年 8月 27日
				US	8604044	B2	2013年 12月 10日
				KR	20130028970	A	2013年 3月 20日
				KR	20090067169	A	2009年 6月 24日
				US	2014005391	A1	2014年 1月 2日
				JP	2010502744	A	2010年 1月 28日
				TW	200829249	A	2008年 7月 16日
				CA	2662617	A1	2008年 3月 20日
				US	2011295004	A1	2011年 12月 1日
				MX	2009002585	A	2009年 8月 24日
				EP	2061773	A2	2009年 5月 27日
				US	9024024	B2	2015年 5月 5日
				US	2015284340	A1	2015年 10月 8日
				US	8349856	B2	2013年 1月 8日
				EP	2061773	A4	2011年 1月 19日
				CN	101535279	B	2015年 5月 20日
				US	9108929	B2	2015年 8月 18日
				US	2008194578	A1	2008年 8月 14日
				WO	2008033749	A2	2008年 3月 20日
				IL	197451	A	2015年 8月 31日
				TW	200829248	A	2008年 7月 16日
				AU	2007296746	B2	2012年 7月 5日
WO	2008033747	A2	2008年 3月 20日	AU	2007296744	A1	2008年 3月 20日
				TW	200829575	A	2008年 7月 16日
				SG	174772	A1	2011年 10月 28日
				WO	2008033747	A9	2008年 7月 24日
				KR	20090077914	A	2009年 7月 16日
				EP	2061772	A2	2009年 5月 27日
				IL	197440	D0	2009年 12月 24日
				US	2008221132	A1	2008年 9月 11日
				EP	2061772	A4	2011年 6月 29日
				WO	2008033747	A3	2008年 12月 4日
				JP	2010502743	A	2010年 1月 28日
				CA	2662937	A1	2008年 3月 20日
US	5457105	A	1995年 10月 10日	CZ	282038	B6	1997年 4月 16日
				FI	111631	B	2003年 8月 29日
				AU	661533	B2	1995年 7月 27日
				ES	2078798	T3	1995年 12月 16日
				IL	104479	D0	1993年 5月 13日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/090098

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		CZ 9300043 A3	1993年 10月 13日
		KR 100229294 B1	1999年 11月 1日
		HK 36497 A	1997年 4月 4日
		CA 2086968 C	1998年 6月 23日
		HU 211311 A9	1995年 11月 28日
		AU 3101093 A	1993年 7月 22日
		SK 1693 A3	1993年 9月 9日
		HU 221622 B1	2002年 12月 28日
		DE 69300754 D1	1995年 12月 14日
		EP 0566226 B1	1995年 11月 8日
		CA 2086968 A1	1993年 7月 21日
		SK 281551 B6	2001年 5月 10日
		US 5616582 A	1997年 4月 1日
		NO 301541 B1	1997年 11月 10日
		DK 0566226 T3	1996年 3月 18日
		IL 104479 A	1999年 12月 22日
		GB 9300059 D0	1993年 3月 3日
		GR 3018143 T3	1996年 2月 29日
		NO 930178 A	1993年 7月 21日
		HU 9300094 D0	1993年 4月 28日
		NO 930178 D0	1993年 1月 19日
		EP 0566226 A1	1993年 10月 20日
		HU T63153 A	1993年 7月 28日
		NZ 245662 A	1995年 9月 26日
		FI 930208 A0	1993年 1月 19日
		RU 2127263 C1	1999年 3月 10日
		FI 930208 A	1993年 7月 21日
		TW 283146 B	1996年 8月 11日
		DE 69300754 T2	1996年 3月 28日
		AT 130000 T	1995年 11月 15日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)