

(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
2011 年 10 月 6 日 (06.10.2011)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2011/120314 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07C 235/46 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
C07C 235/84 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07C 231/14 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/079868
- (22) 国际申请日: 2010 年 12 月 16 日 (16.12.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201010137839.1 2010 年 4 月 2 日 (02.04.2010) CN
201010550366.8 2010 年 11 月 19 日 (19.11.2010) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 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 710061 (CN)。
- (72) 发明人; 及
(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 贺浪冲 (HE, Langchong) [CN/CN]; 中国陕西省西安市雁塔西路 76 号, Shaanxi 710061 (CN)。 张杰 (ZHANG, Jie) [CN/CN]; 中国陕西省西安市雁塔西路 76 号, Shaanxi 710061 (CN)。 张彦民 (ZHANG, Yanmin) [CN/CN]; 中国陕西省西安市雁塔西路 76 号, Shaanxi 710061 (CN)。 王嗣岑 (WANG, Sicen) [CN/CN]; 中国陕西省西安市雁塔西路 76 号, Shaanxi 710061 (CN)。 李西玲 (LI, Xiling) [CN/CN]; 中国陕西省西安市雁塔西路 76 号, Shaanxi 710061 (CN)。 卢闻 (LU, Wen) [CN/CN]; 中国陕西省西安市雁塔西路 76 号, Shaanxi 710061 (CN)。 张涛 (ZHANG, Tao) [CN/CN]; 中国陕西省西安市雁塔西路 76 号, Shaanxi 710061 (CN)。 贺怀贞 (HE, Huaizhen) [CN/CN]; 中国陕西省西安市雁塔西路 76 号, Shaanxi 710061 (CN)。 王红英 (WANG, Hongying)

[见续页]

(54) Title: BIPHENYL COMPOUNDS WITH ANTITUMOR ACTIVITY AND THEIR PREPARATION METHOD

(54) 发明名称: 一种作为抗肿瘤药物的联苯化合物及其制备方法

(57) Abstract: Biphenyl compounds and their preparation method are provided. These compounds have antitumor activity in vivo and in vitro, which may be used in the treatment of cancer.

(57) 摘要:

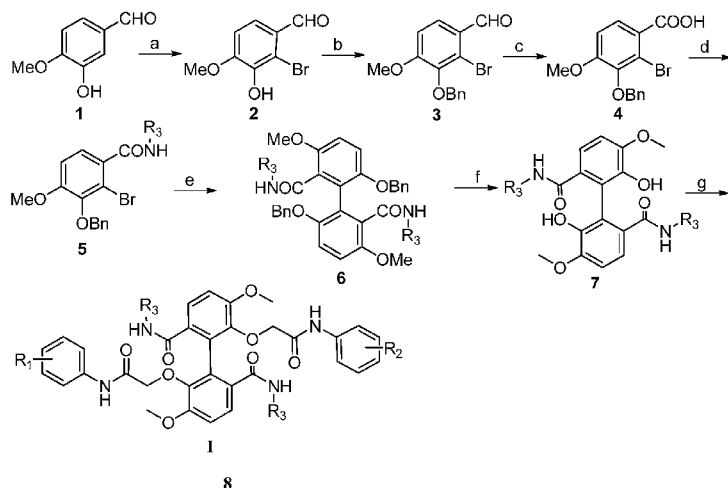


图 1 / Fig.1

提供了一种联苯化合物及其制备方法。该联苯化合物在体内和体外都具有抗肿瘤活性，可用于治疗癌症。



[CN/CN]; 中国陕西省西安市雁塔西路 76 号,
Shaanxi 710061 (CN)。

SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW。

(74) **代理人: 北京同立钧成知识产权代理有限公司**
(LEADER PATENT & TRADEMARK FIRM); 中国
北京市海淀区西直门北大街 32 号枫蓝国际 A 座
8F-6, Beijing 100082 (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, 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, PE, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV,

(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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, 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, 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))。

一种作为抗肿瘤药物的联苯化合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及生物医药技术领域，涉及一种抗肿瘤的化学物，特别涉及一种作为抗肿瘤药物的联苯化合物及其制备方法。

背景技术

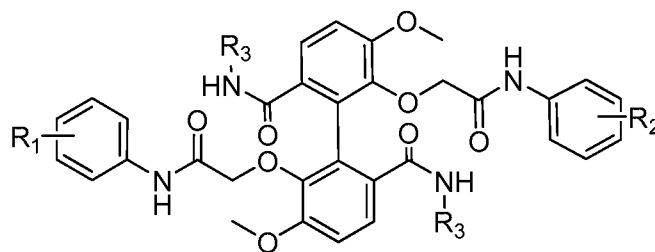
恶性肿瘤是当前严重影响人类健康、威胁人类生命的主要疾病之一。世界卫生组织的统计资料显示，目前全世界每年约有一千万肿瘤患者，数百万人死于恶性肿瘤。恶性肿瘤已经成为仅次于心血管疾病的人类第二大杀手。肿瘤的化学治疗是肿瘤防治的三个基本手段之一，经过数十年的发展，用于肿瘤治疗的化疗药物研究取得了巨大的成功，得到了一大批具有不同作用机制的临床抗肿瘤药物。但是由于化疗药物本身不同程度的毒副作用以及肿瘤的耐药性的产生常常会使肿瘤的化学治疗达不到预期的效果。因此，新的抗肿瘤药物的研究与开发是目前药学领域的热点与难点问题之一。

发明内容

本发明解决的问题在于提供一种用于抗肿瘤的联苯化合物及其制备方法，该联苯化合物在体外和体内都表现出抗肿瘤活性，能够应用于抗肿瘤药物的制备。

本发明是通过以下技术方案来实现：

一种作为抗肿瘤药物的联苯化合物，其化学结构式为：



其中, R_1 、 R_2 为单取代、双取代或三取代, 取代基为氢、羟基、氨基、卤素中的一种或几种, R_3 为二乙基或异丙基。所述的 R_1 、 R_2 为卤素的双取代, R_3 为二乙基。

所述的 R_1 、 R_2 为卤素的双取代, R_3 为异丙基。

所述的 R_1 、 R_2 为三氟甲基的单取代, R_3 为二乙基。

所述的 R_1 、 R_2 为三氟甲基的单取代, R_3 为二乙基。

一种作为抗肿瘤药物的联苯化合物的制备方法, 包括以下步骤:

1) 异香草醛在铁粉催化作用下, 与液溴反应得到 2-溴代异香草醛;

2) 将 2-溴代异香草醛通过苄基保护反应, 得到 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛;

3) 在 PH 为 5~6 条件下, 用亚氯酸钠和过氧化氢的二元氧化体系, 将 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛氧化为 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸;

4) 将 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸通过酰化反应生成 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰氯, 然后再与二乙胺或异丙胺反应得到 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰胺;

5) 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰胺通过 Ullmann 反应得到苄基保护的联苯双酰胺化合物: 5, 5'-二甲氧基-6, 6'-二苄氧基联苯-2, 2'-二苯甲酰胺;

6) 5, 5'-二甲氧基-6, 6'-二苄氧基联苯-2, 2'-二苯甲酰胺通

过催化氢化脱去苄基保护基,得到带有两个酚羟基的联苯双酰胺化合物: 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二苯甲酰胺;

7) 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二苯甲酰胺的 2 个酚羟基与含有卤素取代乙酰苯胺的化合物通过醚化反应,得到目标化合物。

所述的制备方法具体包括以下步骤:

1) 异香草醛在铁粉催化作用下,以乙酸/乙酸钠为 PH 缓冲体系,控温 23~25℃滴加液溴的冰乙酸溶液,反应结束后用冰水将产物析出,再用乙醇重结晶得到 2-溴代异香草醛;

2) 将 2-溴代异香草醛悬浮于无水乙醇中,然后加入无水碳酸钾和氯化苄,加热后于 78℃回流反应 4 h;

待冷却至室温后过滤,滤液减压回收乙醇,然后加入乙酸乙酯萃取,并依次用水、NaOH 溶液、盐酸、饱和氯化钠溶液洗涤有机相,并将有机相用无水硫酸钠干燥并减压去除溶剂,得到 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛;

3) 将 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛加入到四氢呋喃和水体积比为 5: 2 的混合溶剂中,以 PH 为 5~6 的磷酸二氢钠为缓冲体系,以亚氯酸钠和过氧化氢摩尔比为 3: 2 的二元氧化体系作为氧化剂,室温搅拌充分反应;

反应完成后减压回收四氢呋喃,并加入乙酸乙酯萃取,用 2mol/L 的 NaOH 溶液充分洗涤有机相,收集合并水相用浓盐酸酸化至 PH 为 3~4,析出 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸;

4) 以 N,N-二甲基甲酰胺作为催化剂,将 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸与氯化亚砷通过酰化反应生成 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯

甲酰氯；然后与二乙胺或异丙胺在室温充分反应，再用乙酸乙酯萃取，依次用水、饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相，减压蒸去有机相，残留物经硅胶柱层析分离，用氯仿：甲醇=30：1 的体积比为洗脱剂洗脱得到 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰胺；

5) 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰胺在无水 N, N-二甲基甲酰胺中，加入与其摩尔比为 10: 1 的铜粉，在氮气保护下于 150~160℃ 加热回流反应；

待冷却至室温后，过滤，滤液减压回收 N, N-二甲基甲酰胺，加入氯仿萃取，再依次用盐酸、饱和氯化钠溶液洗涤有机相，并将有机相用无水硫酸钠干燥后减压去除溶剂，残留物经硅胶柱层析分离，以体积比为石油醚：乙酸乙酯=1: 1 作为洗脱剂，得到 5, 5'-二甲氧基-6, 6'-二苄氧基联苯-2, 2'-二苯甲酰胺；

6) 将 5, 5'-二甲氧基-6, 6'-二苄氧基联苯-2, 2'-二苯甲酰胺溶于无水甲醇中，然后加入钨/碳催化剂，氢气密闭体系中室温充分搅拌反应，然后过滤；

依次用无水乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF 洗涤过滤钨/碳催化剂，收集滤液，减压条件下去除溶剂得到 5, 5'-二甲氧基-6, 6'-二羟基联苯-2, 2'-二苯甲酰胺；

7) 将 5, 5'-二甲氧基-6, 6'-二羟基联苯-2, 2'-二苯甲酰胺溶于无水丙酮中，加入无水碳酸钾于室温搅拌充分，然后加入与氯乙酰于 56℃ 加热回流，进行醚化反应；

反应完全后，减压去除溶剂，将残余物溶于乙酸乙酯中，依次用 2mol/L 盐酸、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相，并将有机相用无水硫酸钠干燥后减压去除溶剂，残留物经硅胶柱层析分离，以体积比为石

油醚：乙酸乙酯=1：1 作为洗脱剂，得到目标化合物。

所述的具有抗肿瘤活性的联苯化合物应用于抗肿瘤药物的制备。

所述是应用于抗结直肠癌、肺癌、肝癌、乳腺癌或胰腺癌药物的制备。

与现有技术相比，本发明具有以下有益的技术效果：

本发明提供一种作为抗肿瘤药物的联苯化合物，该联苯化合物是一种新的具有抗肿瘤活性的化合物，其在体外对结直肠癌、肺癌、肝癌、乳腺癌或胰腺癌细胞系具有诱导凋亡和抑制增殖作用，在体内对肝癌和结直肠癌具有肿瘤抑制作用，可应用于抗肿瘤药物的制备。

本发明提供的联苯化合物的制备方法，具有原料来源易得，反应条件温和，反应过程操作简单，所用试剂便宜易得的优点。

附图说明

图 1 为具有抗肿瘤活性的联苯化合物的合成路线图；

其中，化合物 1 为异香草醛，化合物 2 为 2-溴代异香草醛，化合物 3 为 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛，化合物 4 为 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸，化合物 5 为 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰胺，化合物 6 为 5,5'-二甲氧基-6,6'-二苄氧基联苯-2,2'-二甲酰胺，化合物 7 为 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二甲酰胺，化合物 8 为用于抗肿瘤的联苯化合物。

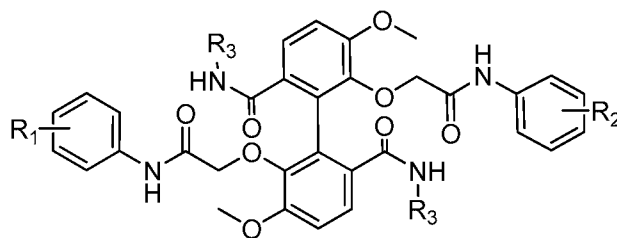
图中标注的反应条件具体为：

a 为 Fe, NaOAc, AcOH, Br₂; b 为 BnCl, K₂CO₃; c 为 NaH₂PO₄, NaClO₂, 30% H₂O₂; d 为 SOCl₂, DMF (cat), CH₂Cl₂, CH₂Cl₂, 30% CH₃NH₂; e 为 Cu, DMF; f 为 H₂, Pd/C; g 为 K₂CO₃, CH₃COCH₃。

具体实施方式

本发明提供一种作为抗肿瘤药物的联苯化合物，该联苯化合物在体外和体内都表现出抗肿瘤活性，能够应用于抗肿瘤药物的制备。下面结合附图和实施例对本发明做详细说明，所述是对本发明的解释而不是限定。

本发明提供的具有抗肿瘤活性的联苯化合物，其化学结构式为：



其中， R_1 和 R_2 可以相同或不同， R_1 、 R_2 为苯环上的单取代、双取代或三取代，取代基为氢、羟基、氨基、卤素中的一种或几种， R_3 为二乙基或异丙基。

下面结合图1所示的合成路线和具体的合成实施例来详细说明具有抗肿瘤活性的联苯化合物的制备方法。

实施例1 结构式中 R_1 、 R_2 均为 3-氯-4-氟取代， R_3 为二乙基的化合物，通过以下步骤制备：

2-氯-N-(3-氯-4-氟苯) 乙酰胺的制备

1) 异香草醛化(1)通过溴化反应制备合物 2-溴代异香草醛(2)

将 20.0 g (0.132 mol) 异香草醛(1)、21.59 g (0.263 mol) 乙酸钠和 0.68 g (0.012 mol) 的铁粉置于 500 mL 三颈瓶中，加入 120 mL 冰乙酸，室温搅拌 30 min；

搅拌完成后，在温度控制为 23~25℃ 的条件下，滴加预先将 7.0 mL (0.14 mol) 液溴与 30 mL 冰乙酸混合配制成的溶液，滴完后控温 23~25℃ 继续搅拌 3 h；

然后加入 250 mL 冰水, 搅拌 1h; 过滤, 固体蒸干, 乙醇重结晶, 得灰白色 2-溴代异香草醛 (2) 固体产品 24.59 g, 产率 81%;

其理化性质为: mp 206-207°C; 质谱为: EI-MS (m/z): 230.9 ([M+H]⁺), 核磁共振氢谱为: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃); δ ppm 4.01 (s, 3H), 6.07 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 10.26 (s, 1H)。

2) 2-溴代异香草醛 (2) 苄基保护反应制备化合物 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛 (3)

将 6.90 g (0.030 mol) 2-溴代异香草醛 (2) 悬浮于 120 mL 无水乙醇中, 然后加入 12.44 g (0.090 mol) 无水碳酸钾和 5.20 mL (0.045 mol) 氯化苄, 于 78°C 加热回流反应 4 h;

待冷却至室温后过滤, 滤液减压回收乙醇, 然后加入 140ml 乙酸乙酯萃取: 有机相依次用水、2mol/L NaOH 溶液、2mol/L 盐酸、饱和氯化钠水溶液洗涤, 最后有机相再用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂, 得淡黄色 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛 (3) 粗品 9.12 g, 产率 95%;

其理化性质为: mp 79-81 °C; 质谱为: EI-MS (m/z): 320.9 ([M+H]⁺); 核磁共振氢谱为: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 3.96 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.35-7.54 (m, 5H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 10.27 (s, 1H)。

3) 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛 (3) 氧化制备化合物 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸 (4)

将 9.60 g (0.030 mol) 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛 (3) 溶于 100 mL 四氢呋喃 (THF), 然后加入 40 mL 蒸馏水和 2.16 g

(0.018 mol, 溶解后 PH 为 5~6) NaH_2PO_4 , 室温搅拌均匀; 室温滴加预先将 8.96 g NaClO_2 (0.099 mol) 和 6.8 mL 30% H_2O_2 (0.066 mol) 溶于 25 mL 蒸馏水配成的溶液, 滴完后再室温搅拌 3 h;

减压回收 THF, 然后加入 160 mL 乙酸乙酯萃取, 用 2 mol/L NaOH 溶液洗至有机相无吸收; 收集合并水相, 并用浓盐酸酸化至 PH 为 3~4, 析出白色固体; 过滤, 烘干, 得白色 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸 (4) 固体产品 9.37 g, 产率 93%;

其理化性质为: mp 159-161 °C; 质谱为: EI-MS (m/z): 336.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 核磁共振氢谱为: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.94 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.93 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.37-7.56 (m, 5H), 7.87 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。

4) 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸 (4) 通过两步反应制备化合物 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰二乙胺 (5)

将 5.04 g (0.015 mol) 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸 (4) 溶于 50 mL 二氯甲烷中, 依次逐滴加入 4.37 mL (0.060 mol) 氯化亚砷和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF), 室温下搅拌反应 3h; 反应完全后, 减压蒸除溶剂, 将包含化合物 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰氯的残余物溶于 25 mL 无水二氯甲烷;

在冰浴条件下, 将所得到的上述溶液逐滴加到含有 3.09 mL (0.030 mmol) 二乙胺的无水二氯甲烷溶液中, 滴加完成后室温反应 4 h; 反应完全后, 减压蒸除溶剂, 用 150 mL 乙酸乙酯萃取; 然后依次用水、饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 最后有机相用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂, 残留物经硅胶柱层析分离 (洗脱剂按体积比为氯仿: 甲醇=30: 1) 得到白色固体 4-甲氧基-3-

苄氧基-2-溴苯甲酰二乙胺 (5) 4.46 g, 产率 85%;

质谱为: EI-MS (m/z): 390.9 ($[M+H]^+$), 核磁共振氢谱为: ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.62 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 3.01 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.14 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.13 (br, 1H), 6.91 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.37-7.56 (m, 5H), 7.55 (d, $J=7.0$ Hz, 1H)。

5) 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰二乙胺 (5) 通过 Ullmann 反应去苄基保护基制备化合物 5,5'-二甲氧基-6,6'-二苄氧基联苯-2,2'-二甲酰二乙胺 (6)

将 3.49 g (0.010mol) 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰二乙胺 (5) 溶于 25 mL 无水 N,N-二甲基甲酰胺, 置于 100 mL 三颈瓶中, 加入 6.40 g (0.10 mol) 新处理 (盐酸活化) 的铜粉, 在氮气保护下控温 150~160°C 回流 4 小时;

待冷却至室温后, 过滤, 滤液减压回收 N,N-二甲基甲酰胺, 加 120 mL 氯仿萃取: 再依次用 2mol/L 盐酸、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 并将有机相用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂, 残留物经硅胶柱层析分离 (洗脱剂按体积比为石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得白色 5,5'-二甲氧基-6,6'-二苄氧基联苯-2,2'-二甲酰二乙胺 (6) 1.95 g, 产率 72%;

质谱为: EI-MS (m/z): 624.1 ($[M]^+$), 核磁共振氢谱为: ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.64 (t, $J=6.7$ Hz, 6H), 1.18 (t, $J=6.7$ Hz, 6H), 3.05 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.94-7.19 (m, 12H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)。

6) 化合物 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二甲酰二乙胺 (7) 的制备

将 3.11 g (5.76 mmol) 化合物 5,5'-二甲氧基-6,6'-二苄氧基联苯-2,2'-二甲酰二乙胺 (6) 溶于 100 mL 无水甲醇中, 然后加入 0.31 g 10% 的钨/碳催化剂 (其中钨的质量比为 10%), 氢气密闭体系中室温充分搅拌至无化合物 (6);

滤过钨/碳催化剂, 依次用无水乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF 洗涤钨/碳, 收集滤液, 减压蒸去溶剂得灰白色 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二甲酰二乙胺 (7) 2.01 g, 产率 97%;

质谱为: EI-MS (m/z): 444.1 ($[M]^+$), 核磁共振氢谱为: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.61 (t, $J=6.7$ Hz, 6H), 1.12 (t, $J=6.7$ Hz, 6H), 3.01 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.07 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)。

7) 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二甲酰二乙胺 (7) 羟基醚化制备化合物 6,6'-二(2-(3-氯-4-氟-苯胺)-2-羧乙氧基)-5,5'-二甲氧基-2,2'-二甲酰二乙胺

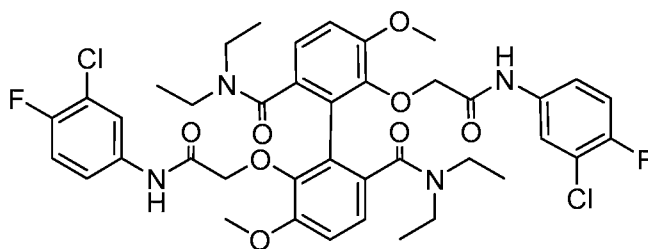
将 3.90 g (10 mmol) 化合物 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二甲酰二乙胺溶于 (7) 200 mL 无水丙酮中, 加入 8.30 g (60 mmol) 无水碳酸钾, 室温搅拌 30 分钟后, 加入 4.88 g (22 mmol) 的 2-氯-N-(3-氯-4-氟苯) 乙酰胺, 56°C 加热回流反应 8 小时;

反应完全后, 减压蒸除溶剂, 残余物溶于 250 mL 乙酸乙酯中, 依次用 2 mol/L 盐酸、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 最后有机相用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂, 残留物经硅胶柱层析分离 (洗脱剂按体积比为石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得白色 6,6'-二(2-(3-氯-4-

氟-苯胺)-2-羧乙氧基)-5,5'-二甲氧基-2,2'-二甲酰二乙胺 6.24 g, 产率 83%;

其理化性质为: mp 179-181°C; 质谱为: EI-MS (m/z): 814.2 ($[M]^+$), 核磁共振氢谱为: EI-MS (m/z): 814.2 ($[M]^+$), ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 0.97 (t, $J=6.7$ Hz, 6H), 1.05 (t, $J=6.7$ Hz, 6H), 3.00 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 4.29 (d, $J=14.8$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J=14.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.07-7.12 (m, 3H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.37-7.57 (m, 2H), 7.77-7.85 (m, 1H)。

所得联苯化合物 6,6'-二(2-(3-氯-4-氟-苯胺)-2-羧乙氧基)-5,5'-二甲氧基-2,2'-二甲酰二乙胺相当于图 1 所示的化合物 8, 其结构式如下:



实施例 2 结构式中 R_1 、 R_2 均为 4-三氟甲基取代, R_3 为二乙基的化合物, 通过以下步骤制备:

步骤 1) ~ 6) 与实施例 1 相同, 也即从化合物异香草醛化 (1) 到化合物 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二甲酰二乙胺 (7) 的制备步骤相同; 之后在两个酚羟基醚化过程不同中, 两个酚羟基氯乙酰 4-三氟甲基苯胺反应, 具体为:

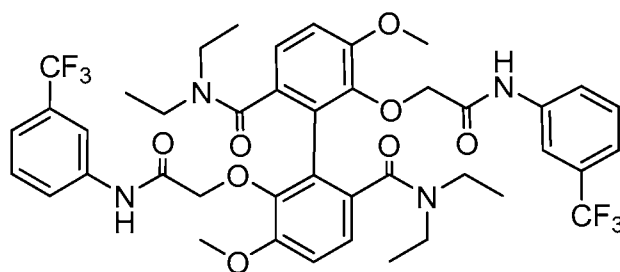
将 3.90 g (10 mmol) 化合物 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二甲酰二乙胺溶于 (7) 200 mL 无水丙酮中, 加入 8.30 g (60 mmol) 无水碳酸钾, 室温搅拌 30 分钟后, 加入 5.21 g (22 mmol) 的 2-

氯-N-(4-三氟甲基苯)乙酰胺, 56℃加热回流反应 8 小时;

反应完全后, 减压蒸除溶剂, 残余物溶于 250 mL 乙酸乙酯中, 依次用 2mol/L 盐酸、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 最后有机相用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂, 残留物经硅胶柱层析分离(洗脱剂按体积比为石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)得白色的 6, 6'-二(2-(4-三氟甲基苯胺)-2-羧乙氧基)-5, 5'-二甲氧基-2, 2'-二甲酰二乙胺 6.44 g, 产率 85%;

其理化性质为: mp 76-78℃; 质谱为: EI-MS (m/z): 846.2 ($[M]^+$), 核磁共振氢谱为: ; EI-MS (m/z): 846.8 ($[M]^+$), ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 0.99 (t, $J=6.9$ Hz, 6H), 1.09 (t, $J=6.9$ Hz, 6H), 3.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.27 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 4.27 (d, $J=14.8$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J=14.4$ Hz, 2H), 6.83-6.92 (m, 4H), 7.23-7.35 (m, 5H), 7.57-7.65 (m, 3H)。

所得联苯化合物 6, 6'-二(2-(4-三氟甲基苯胺)-2-羧乙氧基)-5, 5'-二甲氧基-2, 2'-二甲酰二乙胺相当于图 1 所示的化合物 8, 其结构式如下:



实施例 3 结构式中 R_1 、 R_2 均为 3-氯-4-氟取代, R_3 为异丙基取代的化合物通过以下步骤制备:

步骤 1) ~ 3) 与实施例 1 相同, 此后本实施例通过 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸 (4) 通过两步反应制备化合物 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰异丙胺 (5), 具体为:

将 5.04 g (0.015 mol) 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸 (4) 溶于 50 mL 二氯甲烷中, 依次逐滴加入 4.37 mL (0.060 mol) 氯化亚砷和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF), 室温下搅拌反应 3h; 反应完全后, 减压蒸除溶剂, 将包含化合物 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰氯的残余物溶于 25 mL 无水二氯甲烷;

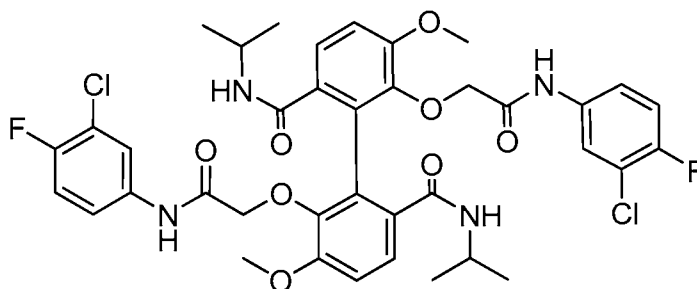
在冰浴条件下, 将所得到的上述溶液逐滴加到 2.58 mL (0.030 mmol) 的异丙胺的无水二氯甲烷溶液中, 滴加完成后室温反应 4 h; 反应完全后, 减压蒸除溶剂, 用 150 mL 乙酸乙酯萃取; 然后依次用水、饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 最后有机相用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂, 残留物经硅胶柱层析分离 (洗脱剂按体积比为氯仿: 甲醇=30: 1) 得到白色固体 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰异丙胺 (5) 4.52 g, 产率 80%;

质谱为: EI-MS (m/z): 376.9 ($[M+H]^+$), 核磁共振氢谱为: ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 4.40 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.13 (br, 1H), 6.91 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.37-7.56 (m, 5H), 7.55 (d, $J=7.0$ Hz, 1H)。

后续步骤与实施例 1 的相同, 区别在于将 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰二乙胺替换为 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰异丙胺, 具体的反应条件不变:

通过 Ullmann 反应得到苄基保护基, 再通过催化氢化脱去苄基保护基, 得到带有两个酚羟基的联苯双酰胺化合物 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二甲酰异丙胺 (7); 最后通过与氯乙酰取代苯胺的化合物通过醚化反应, 最终所得联苯化合物 6-(2-(3-氯-4-羟基-苯胺)-2-羧乙氧基)-5,5'-二甲氧基-6'-(2-(3-氯-4-氟-5-氨基

苯)-2, 2'-二甲酰异丙胺, 相当于图 1 所示的化合物 8, 其结构式如下:



实施例 4 结构式中 R_1 、 R_2 均为 4-三氟甲基取代, R_3 为异丙基的化合物, 通过以下步骤制备:

得到带有两个酚羟基的联苯双酰胺化合物与实施例 3 相同, 也即从化合物异香草醛化 (1) 到化合物 5, 5'-二甲氧基-6, 6'-二羟基联苯-2, 2'-二甲酰异丙胺 (7) 的制备步骤相同; 之后在两个酚羟基醚化过程不同, 具体为:

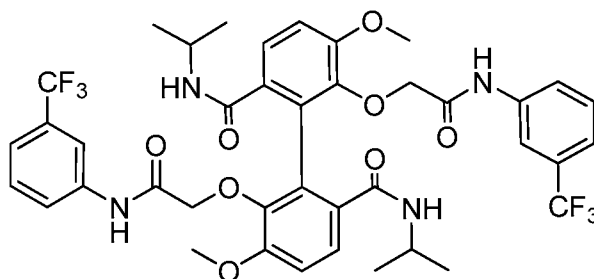
将 3.77 g (10 mmol) 化合物 5, 5'-二甲氧基-6, 6'-二羟基联苯-2, 2'-二甲酰异丙胺溶于 (7) 200 mL 无水丙酮中, 加入 8.30 g (60 mmol) 无水碳酸钾, 室温搅拌 30 分钟后, 加入 5.21 g (22 mmol) 的 2-氯-N-(4-三氟甲基苯) 乙酰胺, 56℃加热回流反应 8 小时;

反应完全后, 减压蒸除溶剂, 残余物溶于 250 mL 乙酸乙酯中, 依次用 2 mol/L 盐酸、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 最后有机相用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂, 残留物经硅胶柱层析分离 (洗脱剂按体积比为石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得白色的 6, 6'-二(2-(4-三氟甲基苯胺)-2-羧乙氧基)-5, 5'-二甲氧基-2, 2'-二甲酰二乙胺 6.44 g, 产率 85%;

其理化性质为: mp 94-96℃; 质谱为: EI-MS (m/z): 846.2 ($[M]^+$), 核磁共振氢谱为: ; EI-MS (m/z): 817.8 ($[M]^+$), ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 1.06 (d, $J=6.9$ Hz, 12H), 1.30–1.33 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.26 (d, $J=14.6$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J=14.8$ Hz, 2H), 6.82–6.89 (m, 4H), 7.21–7.30 (m, 5H), 7.52–7.55 (m, 3H)。

所得联苯化合物 6,6'-二(2-(4-三氟甲基苯胺)-2-羧乙氧基)-5,5'-二甲氧基-2,2'-二甲酰异丙胺, 相当于图 1 所示的化合物 8, 其结构式如下:



联苯化合物的抗肿瘤活性验证实验

联苯化合物的体外抗肿瘤作用:

本发明提供的联苯化合物具有抗肿瘤作用, 对肿瘤细胞有体外抑制增殖作用; 在肝癌细胞 (7721), 人非小细胞肺癌细胞 (A549), 乳腺癌细胞 (MCF-7), 人结肠癌细胞 (LOVO) 上具有细胞毒活性, 可用于这些癌症的治疗; 与阳性对照药塔斯品碱相比, 个别化合物显示了更高的抑制肿瘤细胞增殖活性。

抗肿瘤验证采用MTT法检测待测联苯化合物对肿瘤细胞的生长抑制:

将处于对数生长期的肝癌细胞 (7721), 人非小细胞肺癌细胞 (A549), 乳腺癌细胞 (MCF-7), 人结肠癌细胞 (LOVO) 用0.25%的胰酶消化3~5分钟, 吹打均匀后稀释成浓度为 $1 \times 10^4 \sim 2 \times 10^4$ 个/mL的单细胞悬液, 平行接种于96孔培养板中, 每孔接种体积为200 μ L; 于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中培养24小时;

然后以含0.25%DMSO (N, N-二甲基亚砷) 的水溶液为阴性对照,

以吉非替尼作为阳性对照,待测样品加入4个不同浓度的联苯衍生物 (4×10^{-7} mol/L; 2×10^{-6} mol/L; 1×10^{-5} mol/L; 5×10^{-5} mol/L),每个浓度设5个复孔,继续培养48小时;

然后每孔均加入5 mg/ml的MTT工作液10 μ L,混匀,37℃培养箱孵育4小时后取出,小心吸弃培养液,每孔加入150 μ L DMSO,振荡10 min,酶联免疫检测仪测量各孔490 nm处的紫外吸收值(OD值),然后计算细胞抑制率,并根据抑制率求出 IC_{50} 值;细胞抑制率的计算公式为:

$$\text{抑制率}\% = (\text{阴性对照组OD值} - \text{用药组OD值}) / \text{阴性对照细胞OD值} \times 100\%$$

检测结果显示:与阴性对照相比,联苯化合物对上述4种肿瘤细胞均具有不同程度的体外抑制作用。

作为阳性对照药吉非替尼对肝癌细胞(7721),人非小细胞肺癌细胞(A549),乳腺癌细胞(MCF-7),人结肠癌细胞(LOVO)的半数抑制浓度(IC_{50})分别为:37.01 μ M, 26.60 μ M, 21.71 μ M, 46.30 μ M;

待测联苯化合物对肿瘤细胞的抑制结果为:

化合物(6,6'-二(2-(3-氯-4-氟苯胺)-2-羧乙氧基)-5,5'-二甲氧基-2,2'-二甲酰二乙胺)对肝癌细胞(7721),人非小细胞肺癌细胞(A549),乳腺癌细胞(MCF-7),人结肠癌细胞(LOVO)的半数抑制浓度(IC_{50})分别为:54.92 μ M, 70.40 μ M, 134.30 μ M, 59.37 μ M;

化合物(6,6'-二(2-(4-三氟甲基苯胺)-2-羧乙氧基)-5,5'-二甲氧基-2,2'-二甲酰二乙胺)对肝癌细胞(7721),人非小细胞肺

癌细胞 (A549), 乳腺癌细胞 (MCF-7), 人结肠癌细胞 (LOV0) 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 分别为: 63.79 μM , 135.10 μM , 1117.52 μM , 140.99 μM ;

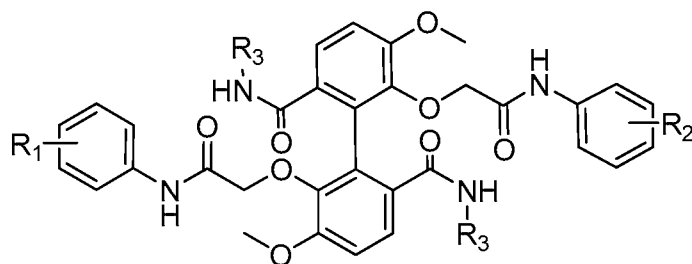
化合物 (6,6'-二(2-(3-氯-4-氟苯胺)-2-羧乙氧基)-5,5'-二甲氧基-2,2'-二甲酰异丙胺) 对肝癌细胞 (7721), 人非小细胞肺癌细胞 (A549), 乳腺癌细胞 (MCF-7), 人结肠癌细胞 (LOV0) 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 分别为: 25.41 μM , 30.53 μM , 76.55 μM , 34.86 μM ;

化合物 (6,6'-二(2-(4-三氟甲基苯胺)-2-羧乙氧基)-5,5'-二甲氧基-2,2'-二甲酰异丙胺) 对肝癌细胞 (7721), 人非小细胞肺癌细胞 (A549), 乳腺癌细胞 (MCF-7), 人结肠癌细胞 (LOV0) 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 分别为: 36.18 μM , 76.98 μM , 99.53 μM , 40.22 μM ;

与阳性对照相比, 联苯化合物的部分半数抑制浓度 (IC_{50}) 是低于吉非替尼的, 但是与阴性对照相比, 其抑制肿瘤细胞增殖的效果还是非常明显的。

权 利 要 求

1、一种作为抗肿瘤药物的联苯化合物，其特征在于，其化学结构式为：



其中，R₁、R₂为单取代、双取代或三取代，取代基为氢、羟基、氨基、卤素中的一种或几种，R₃为二乙基或异丙基。

2、如权利要求1所述的作为抗肿瘤药物的联苯化合物，其特征在于，所述的R₁、R₂为卤素的双取代，R₃为二乙基。

3、如权利要求1所述的作为抗肿瘤药物的联苯化合物，其特征在于，所述的R₁、R₂为卤素的双取代，R₃为异丙基。

4、如权利要求1所述的作为抗肿瘤药物的联苯化合物，其特征在于，所述的R₁、R₂为三氟甲基的单取代，R₃为二乙基。

5、如权利要求1所述的作为抗肿瘤药物的联苯化合物，其特征在于，所述的R₁、R₂为三氟甲基的单取代，R₃为二乙基。

6、一种作为抗肿瘤药物的联苯化合物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

1) 异香草醛在铁粉催化作用下，与液溴反应得到2-溴代异香草醛；

2) 将2-溴代异香草醛通过苄基保护反应，得到4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛；

3) 在PH为5~6条件下，用亚氯酸钠和过氧化氢的二元氧化体

系，将 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛氧化为 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸；

4) 将 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸通过酰化反应生成 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰氯，然后再与二乙胺或异丙胺反应得到 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰胺；

5) 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰胺通过 Ullmann 反应得到苄基保护的联苯双酰胺化合物：5,5'-二甲氧基-6,6'-二苄氧基联苯-2,2'-二苯甲酰胺；

6) 5,5'-二甲氧基-6,6'-二苄氧基联苯-2,2'-二苯甲酰胺通过催化氢化脱去苄基保护基，得到带有两个酚羟基的联苯双酰胺化合物：5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二苯甲酰胺；

7) 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二苯甲酰胺的酚羟基与氯乙酰取代苯胺的化合物通过醚化反应，得到目标化合物。

7、如权利要求 6 所述的作为抗肿瘤药物的联苯化合物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

1) 异香草醛在铁粉催化作用下，以乙酸/乙酸钠为 PH 缓冲体系，控温 23~25℃滴加液溴的冰乙酸溶液，反应结束后用冰水将产物析出，再用乙醇重结晶得到 2-溴代异香草醛；

2) 将 2-溴代异香草醛悬浮于无水乙醇中，然后加入无水碳酸钾和氯化苄，加热后于 78℃回流反应 4 h；

待冷却至室温后过滤，滤液减压回收乙醇，然后加入乙酸乙酯萃取，并依次用水、NaOH 溶液、盐酸、饱和氯化钠溶液洗涤有机相，并将有机相用无水硫酸钠干燥并减压去除溶剂，得到 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛；

3) 将 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲醛加入到四氢呋喃和水体积比为 5: 2 的混合溶剂中, 以 PH 为 5~6 的磷酸二氢钠为缓冲体系, 以亚氯酸钠和过氧化氢摩尔比为 3: 2 的二元氧化体系作为氧化剂, 室温搅拌充分反应;

反应完成后减压回收四氢呋喃, 并加入乙酸乙酯萃取, 用 2mol/L 的 NaOH 溶液充分洗涤有机相, 收集合并水相用浓盐酸酸化至 PH 为 3~4, 析出 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸;

4) 以 N, N-二甲基甲酰胺作为催化剂, 将 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酸与氯化亚砷通过酰化反应生成 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰氯; 然后与二乙胺或异丙胺在室温充分反应, 再用乙酸乙酯萃取, 依次用水、饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相, 减压蒸去有机相, 残留物经硅胶柱层析分离, 用氯仿: 甲醇=30: 1 的体积比为洗脱剂洗脱得到 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰胺;

5) 4-甲氧基-3-苄氧基-2-溴苯甲酰胺在无水 N, N-二甲基甲酰胺中, 加入与其摩尔比为 10: 1 的铜粉, 在氮气保护下于 150~160℃ 加热回流反应;

待冷却至室温后, 过滤, 滤液减压回收 N, N-二甲基甲酰胺, 加入氯仿萃取, 再依次用盐酸、饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 并将有机相用无水硫酸钠干燥后减压去除溶剂, 残留物经硅胶柱层析分离, 以体积比为石油醚: 乙酸乙酯=1: 1 作为洗脱剂, 得到 5, 5'-二甲氧基-6, 6'-二苄氧基联苯-2, 2'-二苯甲酰胺;

6) 将 5, 5'-二甲氧基-6, 6'-二苄氧基联苯-2, 2'-二苯甲酰胺溶于无水甲醇中, 然后加入钨/碳催化剂, 氢气密闭体系中室温充分搅拌反应, 然后过滤;

依次用无水乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、DMF 洗涤过滤钯/碳催化剂，收集滤液，减压条件下去除溶剂得到 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二苯甲酰胺；

7) 将 5,5'-二甲氧基-6,6'-二羟基联苯-2,2'-二苯甲酰胺溶于无水丙酮中，加入无水碳酸钾于室温搅拌充分，然后加入与氯乙酰于 56℃ 加热回流，进行醚化反应；

反应完全后，减压去除溶剂，将残余物溶于乙酸乙酯中，依次用 2mol/L 盐酸、饱和氯化钠水溶液洗涤有机相，并将有机相用无水硫酸钠干燥后减压去除溶剂，残留物经硅胶柱层析分离，以体积比为石油醚：乙酸乙酯=1：1 作为洗脱剂，得到目标化合物。

8、权利要求 1 所述的作为抗肿瘤药物的联苯化合物应用于抗肿瘤药物的制备。

9、如权利要求 8 所述的应用，其特征在于，所述是应用于抗结直肠癌、肺癌、肝癌、乳腺癌或胰腺癌药物的制备。

1/1

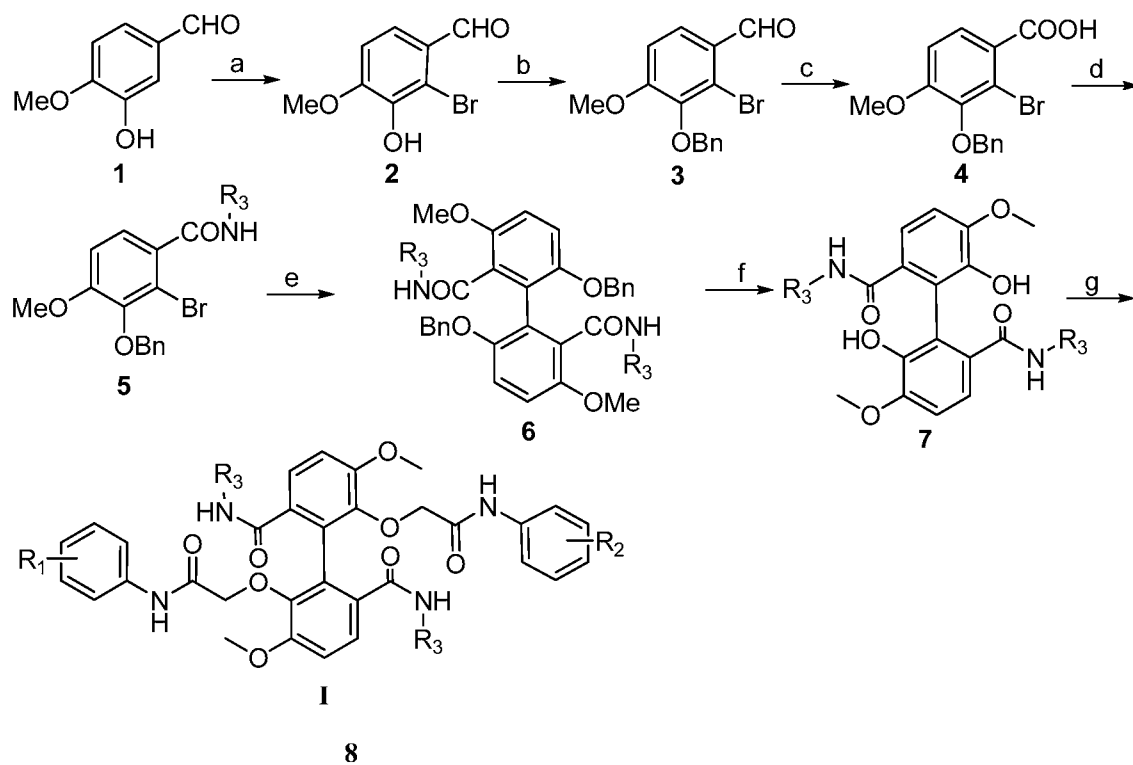


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/079868

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: C07C231, C07C235, A61K31, A61P

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, CNPAT, CNKI, CAPLUS, REG +cancer, +tumor, taspine, biphenyl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG Jie et al., Synthesis and Preliminary Biological Evaluation of Novel Taspine Derivatives as Anticancer Agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 07 March 2010, Vol 45, Pages 2798—2805	1-9
A	CN101654401A(POISON MEDICINE INST PLA MILITARY MEDIC) 24 Feb.2010 (24.02.2010) See examples	1-9
A	CN101234951A(UNIV XIAMEN) 06 Aug. 2008 (06.08.2008) See examples	1-9
PX	CN101792401A(XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY) 04 Aug. 2010 (04.08.2010) See examples and claims	1-9

☒ 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 09 Jan. 2011(09.01.2011)	Date of mailing of the international search report 24 Mar. 2011 (24.03.2011)
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 LIU,Fang Telephone No. (86-10)62086305

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/079868

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN101735100A(XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY) 16 June 2010 (16.06.2010) See example 1 and claims, especially compound 10	1-9

International application No.
PCT/CN2010/079868

Form PCT/ISA /210 (patent family annex) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/079868

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07C235/46 (2006.01)i

C07C235/84 (2006.01)i

C07C231/14 (2006.01)i

A61K31/167(2006.01)i

A61P35/00(2006.01)i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2010/079868

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: C07C231, C07C235, 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))

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CAPLUS, REG, 肿瘤, 联苯, 双苯, 塔斯品碱,taspine, biphenyl, +cancer, +tumor

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	张杰等, Synthesis and Preliminary Biological Evaluation of Novel Taspine Derivatives as Anticancer Agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 07.3 月 2010, 第 45 卷, 第 2798—2805 页	1-9
A	CN101654401A(中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 24.2 月 2010 (24.02.2010) 参见实施例	1-9
A	CN101234951A(厦门大学) 06.8 月 2008 (06.08.2008) 参见实施例	1-9
PX	CN101792401A(西安交通大学) 04.8 月 2010 (04.08.2010) 参见实施例和权利要求	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

09.1 月 2011(09.01.2011)

国际检索报告邮寄日期

24.3 月 2011 (24.03.2011)

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

受权官员

刘芳

电话号码: (86-10) 62086305

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/079868

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
PX	CN101735100A(西安交通大学) 16.6月 2010 (16.06.2010) 参见实施例 1 和权利要求，尤其是化合物 10	1-9

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/079868

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101654401A	24.02.2010	无	
CN101234951A	06.08.2008	CN101234951B	02.06.2010
CN101792401A	04.08.2010	无	
CN101735100A	16. 06.2010	无	

A. 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

C07C235/46 (2006.01)i

C07C235/84 (2006.01)i

C07C231/14 (2006.01)i

A61K31/167(2006.01)i

A61P35/00(2006.01)i