



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105267214 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 27

(21) 申请号 201410349150. 3

A61P 35/02(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 07. 21

(71) 申请人 沈阳化工研究院有限公司

地址 110021 辽宁省沈阳市铁西区沈辽东路
8号

(72) 发明人 李慧超 关爱莹 柴宝山 刘长令

(74) 专利代理机构 沈阳科苑专利商标代理有限
公司 21002

代理人 李颖 何薇

(51) Int. Cl.

A61K 31/44(2006. 01)

A61K 31/505(2006. 01)

A61K 31/4965(2006. 01)

A61K 31/50(2006. 01)

A61K 31/53(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

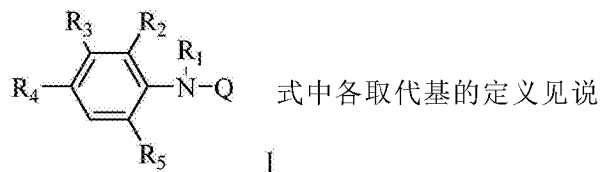
权利要求书3页 说明书34页

(54) 发明名称

N-杂芳基苯胺类化合物作为制备抗肿瘤药物的应用

(57) 摘要

本发明公开了一种如通式 I 所示的 N-杂芳基苯胺类化合物作为制备抗肿瘤药物的应用，

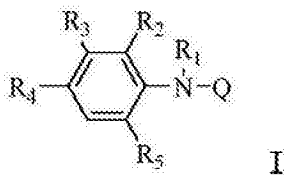


式中各取代基的定义见说

明书。通式 I 化合物具有很好的抗肿瘤活性，特别是对肺癌 A549、H460，膀胱癌 T24、J82，前列腺癌 LNCap、PC-3 等活性优异。

1. 一种 N-杂芳基苯胺类化合物作为制备抗肿瘤药物的应用,其特征在于:化合物为结构如通式 I 所示化合物;

或,通式 I 化合物的盐;



式中:

R₁ 选自氢、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、卤代 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷基羰基、卤代 C₁-C₈ 烷基羰基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、C₁-C₈ 烷基氨基羰基、C₁-C₈ 烷硫基、卤代 C₁-C₈ 烷硫基、C₁-C₈ 烷基磺酰基、C₁-C₈ 烷氧基 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基 C₁-C₈ 烷基羰基、C₁-C₈ 烷氧基羰基 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷基氨基硫基、C₂-C₈ 二烷基氨基硫基或 CO-X-CO₂R₆, 其中 X 选自 (CHR₆)_p、CR₆ = CR₇ 或 C₆H₄;

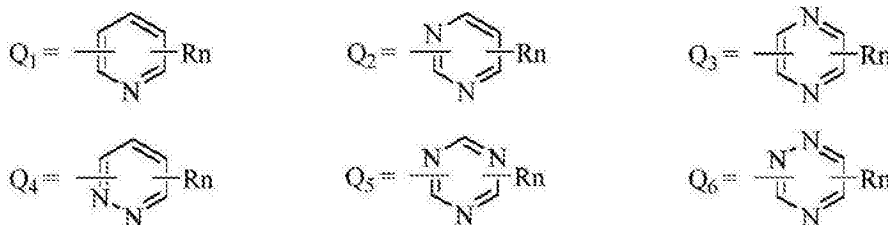
p = 0、1、2、3 或 4;

R₂ 选自甲基或三氟甲基;

R₃ 选自氢、卤素、C₁-C₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷基氨基、卤代 C₁-C₈ 烷基氨基、C₁-C₈ 烷硫基、卤代 C₁-C₈ 烷硫基、C₂-C₈ 二烷基氨基、C₃-C₈ 烯氧基、卤代 C₃-C₈ 烯氧基、C₃-C₈ 炔氧基或卤代 C₃-C₈ 炔氧基;

R₄、R₅ 可相同或不同,分别选自硝基、氰基、卤代 C₁-C₈ 烷基、C(=O)NR₆R₇、C(=S)NR₆R₇、C₁-C₈ 烷基羰基、C₁-C₈ 烷氧基羰基或 C₁-C₈ 烷基磺酰基;

Q 选自 Q₁ 至 Q₆ 所示基团之一:



R 选自卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、COOH、C(=O)NR₆R₇、C₁-C₈ 烷基、卤代 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷硫基、卤代 C₁-C₈ 烷硫基、C₁-C₈ 烷基氨基、卤代 C₁-C₈ 烷基氨基、C₂-C₈ 烯基、卤代 C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、卤代 C₂-C₈ 炔基、C₁-C₈ 烷基磺酰基、C₁-C₈ 烷基羰基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、C₁-C₈ 烷基羰基氧基、C₁-C₈ 烷基羰基氨基、C₁-C₈ 烷氧基 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基羰基 C₁-C₈ 烷基、未取代的或被 1-5 个 R₈ 取代的下列基团:芳基、芳甲基、芳氧基、芳基氨基、芳基羰基、芳甲基羰基、芳氧基羰基、芳基氨基羰基或杂芳基氧基,且当取代基的个数大于 1 时,R₈ 可相同或不同;

n = 0、1、2、3 或 4;

R₆、R₇ 可相同或不同,分别选自氢、C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基;

R₈ 选自卤素、硝基、氰基、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、C₂-C₆ 烯基、卤代 C₂-C₆ 烯基、C₃-C₆ 烯氧基、卤代 C₃-C₆ 烯氧基、C₂-C₆ 炔基、卤代 C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 炔氧基、卤代 C₃-C₆ 炔氧基、卤代 C₁-C₆ 烷硫基、卤代 C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷基氨基、卤代 C₁-C₆ 烷基氨基、C₂-C₈ 二烷基氨基、C₁-C₆

烷基羰基氧基、卤代 C₁-C₆ 烷基羰基氧基、C₁-C₆ 烷基羰基氨基、卤代 C₁-C₆ 烷基羰基氨基。

2. 根据权利要求 1 所述的应用,其特征在於:化合物为结构如通式 I 所示化合物;
或,通式 I 化合物的盐;

通式 I 中

R₁ 选自氢、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 烷基羰基;

R₂ 选自甲基或三氟甲基;

R₃ 选自氢、卤素、C₁-C₄ 烷氧基、卤代 C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基氨基、卤代 C₁-C₄ 烷基氨基、C₁-C₄ 烷硫基、卤代 C₁-C₄ 烷硫基、C₂-C₄ 二烷基氨基、C₃-C₄ 烯氧基、卤代 C₃-C₄ 烯氧基、C₃-C₄ 炔氧基或卤代 C₃-C₄ 炔氧基;

R₄、R₅ 可相同或不同,分别选自硝基或卤代 C₁-C₄ 烷基;

Q 选自 Q₁ 至 Q₃ 所示基团之一;

R 选自卤素、氰基、硝基、C(=O)NR₆R₇、C₁-C₄ 烷基、卤代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、卤代 C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷硫基、卤代 C₁-C₄ 烷硫基、C₁-C₄ 烷基磺酰基、C₁-C₄ 烷基羰基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₄ 烷氧基 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基 C₁-C₄ 烷基、未取代的或被 1-4 个 R₈ 取代的下述基团:苯氧基、苯氨基、苯基羰基、苄基羰基、苯氧基羰基、苯基氨基羰基或吡啶基氧基,且当取代基的个数大于 1 时,R₈ 可相同或不同;

n = 0、1、2 或 3;

R₆、R₇ 可相同或不同,分别选自氢或 C₁-C₃ 烷基;

R₈ 选自卤素、硝基、氰基、C₁-C₃ 烷基、卤代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、卤代 C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、卤代 C₁-C₃ 烷硫基、卤代 C₁-C₃ 烷基羰基、C₁-C₃ 烷基氨基、卤代 C₁-C₃ 烷基氨基。

3. 根据权利要求 2 所述的应用,其特征在於:化合物为结构如通式 I 所示化合物;

或,通式 I 化合物的盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、磷酸盐、甲酸盐、醋酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、甲基磺酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐或草酸盐;

通式 I 中

R₁ 选自氢;

R₂ 选自甲基或三氟甲基;

R₃ 选自氢或卤素;

R₄、R₅ 选自硝基;

Q 选自 Q₁;

R 选自卤素、氰基、硝基、C₁-C₄ 烷基、卤代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、卤代 C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷硫基、卤代 C₁-C₄ 烷硫基、C₁-C₄ 烷基磺酰基、C₁-C₄ 烷基羰基、C₁-C₄ 烷氧基羰基;

n = 0、1 或 2。

4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的应用,其特征在於:以通式 I 所示的 N-杂芳基苯胺类化合物或其盐为活性成分制备成口服、非肠道途径或通过体内移植药物泵的形式进行给药的抗肿瘤药物。

5. 根据权利要求 4 所述的应用,其特征在於:以通式 I 所示的 N-杂芳基苯胺类化合物或其盐为活性成分制备治疗、预防或缓解肿瘤的药物;所述药物剂型为片剂、丸剂、胶囊、冲

剂、糖浆、注射液或冻干粉针剂型。

6. 根据权利要求 5 所述的应用,其特征在于:所述药物活性成分为一种或两种以上通式 I 所示的 N-杂芳基苯胺类化合物或其盐。

7. 根据权利要求 6 所述的应用,其特征在于:以通式 I 所示的 N-杂芳基苯胺类化合物或其盐用于制备治疗、预防或缓解结肠癌、肝癌、淋巴瘤、肺癌、食管癌、乳腺癌、中枢神经系统肿瘤、黑色素瘤、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、白血病、前列腺癌、胰腺癌、膀胱癌、直肠癌或胃癌的药物。

N-杂芳基苯胺类化合物作为制备抗肿瘤药物的应用

技术领域

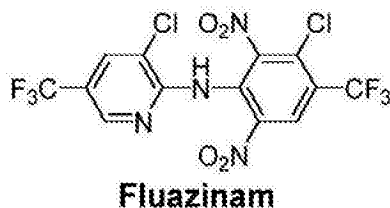
[0001] 本发明属于医药领域,涉及一种抗肿瘤药物领域。具体地涉及一种N-杂芳基苯胺类化合物作为抗肿瘤药物的应用。

背景技术

[0002] 专利 CN102827072、DE3905238、DE3716512、DE3618353、EP31257、EP476607、EP139613、GB2137991、JP11209205、JP61189204、JP61072755、JP60064963、JP57058667、JP56030963、JP56065804、US4694009、US4659363、US4840662 及 期刊 Nippon Noyaku Gakkaishi (1995), 20(3), 279-90 和 ACS Symposium Series (1995), 584 (Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV), 443-8 等报道了N-杂芳基苯胺类化合物具有农用杀菌、杀螨或杀虫等活性。

[0003] 专利 W02012146933 报道了农用杀菌剂氟啶胺 (fluazinam) 具有抗癌活性。

[0004]



[0005] 现有技术中,结构如本发明通式 I 所示的化合物未见作为抗肿瘤药物应用的报道。

发明内容

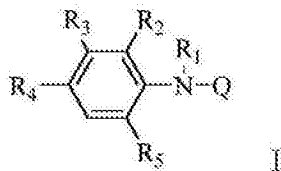
[0006] 本发明的目的在于提供一种N-杂芳基苯胺类化合物作为抗肿瘤药物的应用。

[0007] 为实现上述目的,本发明采用技术方案为:

[0008] N-杂芳基苯胺类化合物作为制备抗肿瘤药物的应用,化合物为结构如通式 I 所示化合物;

[0009] 或,通式 I 化合物的盐;

[0010]



[0011] 式中:

[0012] R_1 选自氢、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、卤代 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷基羰基、卤代 C_1-C_8 烷基羰基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、 C_1-C_8 烷基氨基羰基、 C_1-C_8 烷硫基、卤代 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷基磺酰基、 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基羰基、 C_1-C_8 烷氧基羰基 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷基氨基硫基、 C_2-C_8 二烷基氨基硫基或 $CO-X-CO_2R_6$, 其中 X 选自 $(CHR_6)_p$ 、 $CR_6 = CR_7$ 或

C_6H_4 ;

[0013] $p = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ;

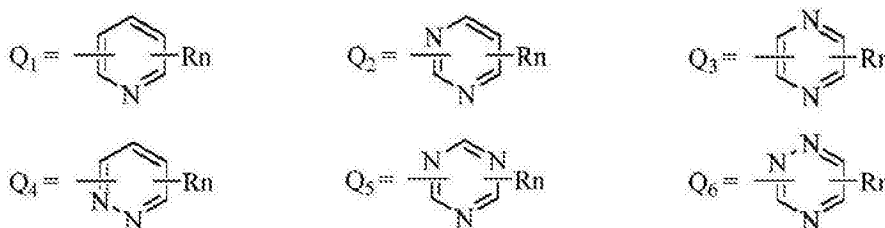
[0014] R_2 选自甲基或三氟甲基 ;

[0015] R_3 选自氢、卤素、 C_1-C_8 烷氧基、卤代 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷基氨基、卤代 C_1-C_8 烷基氨基、 C_1-C_8 烷硫基、卤代 C_1-C_8 烷硫基、 C_2-C_8 二烷基氨基、 C_3-C_8 烯氧基、卤代 C_3-C_8 烯氧基、 C_3-C_8 炔氧基或卤代 C_3-C_8 炔氧基 ;

[0016] R_4, R_5 可相同或不同, 分别选自硝基、氰基、卤代 C_1-C_8 烷基、 $C(=O)NR_6R_7$ 、 $C(=S)NR_6R_7$ 、 C_1-C_8 烷基羰基、 C_1-C_8 烷氧基羰基或 C_1-C_8 烷基磺酰基 ;

[0017] Q 选自 Q_1 至 Q_6 所示基团之一 ;

[0018]



[0019] R 选自卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、 $COOH$ 、 $C(=O)NR_6R_7$ 、 C_1-C_8 烷基、卤代 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、卤代 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷硫基、卤代 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 烷基氨基、卤代 C_1-C_8 烷基氨基、 C_2-C_8 烯基、卤代 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、卤代 C_2-C_8 炔基、 C_1-C_8 烷基磺酰基、 C_1-C_8 烷基羰基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、 C_1-C_8 烷基羰基氧基、 C_1-C_8 烷基羰基氨基、 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基羰基 C_1-C_8 烷基、未取代的或被 1-5 个 R_8 取代的下述基团 : 芳基、芳甲基、芳氧基、芳基氨基、芳基羰基、芳甲基羰基、芳氧基羰基、芳基氨基羰基或杂芳基氧基, 且当取代基的个数大于 1 时, R_8 可相同或不同 ;

[0020] $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ;

[0021] R_6, R_7 可相同或不同, 分别选自氢、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基 ;

[0022] R_8 选自卤素、硝基、氰基、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_2-C_6 烯基、卤代 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 烯氧基、卤代 C_3-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 炔基、卤代 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 炔氧基、卤代 C_3-C_6 炔氧基、卤代 C_1-C_6 烷硫基、卤代 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷基氨基、卤代 C_1-C_6 烷基氨基、 C_2-C_8 二烷基氨基、 C_1-C_6 烷基羰基氧基、卤代 C_1-C_6 烷基羰基氧基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基、卤代 C_1-C_6 烷基羰基氨基。

[0023] 上述 N-杂芳基苯胺类化合物中作为抗肿瘤药物应用时优选的化合物为 : 化合物为结构如通式 I 所示化合物 ;

[0024] 或, 通式 I 化合物的盐 ;

[0025] 通式 I 中

[0026] R_1 选自氢、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷基羰基 ;

[0027] R_2 选自甲基或三氟甲基 ;

[0028] R_3 选自氢、卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基氨基、卤代 C_1-C_4 烷基氨基、 C_1-C_4 烷硫基、卤代 C_1-C_4 烷硫基、 C_2-C_4 二烷基氨基、 C_3-C_4 烯氧基、卤代 C_3-C_4 烯氧基、 C_3-C_4 炔氧基或卤代 C_3-C_4 炔氧基 ;

[0029] R_4 、 R_5 可相同或不同,分别选自硝基或卤代 C_1 - C_4 烷基;

[0030] Q 选自 Q_1 至 Q_3 所示基团之一;

[0031] R 选自卤素、氰基、硝基、 $C(=O)NR_6R_7$ 、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、卤代 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、 C_1 - C_4 烷基羰基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基、 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基 C_1 - C_4 烷基、未取代的或被 1-4 个 R_8 取代的下述基团:苯氧基、苯氨基、苯基羰基、苄基羰基、苯氧基羰基、苯基氨基羰基或吡啶基氧基,且当取代基的个数大于 1 时, R_8 可相同或不同;

[0032] $n = 0, 1, 2$ 或 3;

[0033] R_6 、 R_7 可相同或不同,分别选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

[0034] R_8 选自卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_3 烷基、卤代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤代 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_1 - C_3 烷基羰基、 C_1 - C_3 烷氧基羰基、卤代 C_1 - C_3 烷硫基、卤代 C_1 - C_3 烷基羰基、 C_1 - C_3 烷基氨基、卤代 C_1 - C_3 烷基氨基。

[0035] 上述 N-杂芳基苯胺类化合物中作为抗肿瘤药物应用时进一步优选的化合物为:化合物为结构如通式 I 所示化合物;

[0036] 或,通式 I 化合物的盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、磷酸盐、甲酸盐、醋酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、甲基磺酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐或草酸盐;

[0037] 通式 I 中

[0038] R_1 选自氢;

[0039] R_2 选自甲基或三氟甲基;

[0040] R_3 选自氢或卤素;

[0041] R_4 、 R_5 选自硝基;

[0042] Q 选自 Q_1 ;

[0043] R 选自卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、卤代 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、 C_1 - C_4 烷基羰基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基;

[0044] $n = 0, 1$ 或 2。

[0045] 上面给出的通式 I 化合物的定义中,汇集所用术语一般代表如下取代基:

[0046] 卤素:指氟、氯、溴或碘。烷基:直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基或叔丁基。环烷基:取代或未取代的环状烷基,例如环丙基、环戊基或环己基。取代基如甲基、卤素等。卤代烷基:直链或支链烷基,在这些烷基上的氢原子可部分或全部被卤原子所取代,例如,氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基等。烷氧基:直链或支链烷基,经氧原子键连接到结构上。卤代烷氧基:直链或支链烷氧基,在这些烷氧基上的氢原子可部分或全部被卤原子所取代。例如,氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯氟甲氧基、三氟乙氧基等。烷硫基:直链或支链烷基,经硫原子键连接到结构上。卤代烷硫基:直链或支链烷硫基,在这些烷基上的氢原子可部分或全部被卤原子所取代。例如,氯甲硫基、二氯甲硫基、三氯甲硫基、氟甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、氯氟甲硫基等。烷氧基烷基:烷氧基经烷基连接到结构上。如 $-CH_2OCH_2$, $-CH_2OCH_2CH_3$ 。烷基氨基:直链或支链烷基,经氮原子键连接到结构上。卤代烷基氨基:直链或支链烷基氨基,在这些烷基上的氢原子可部分或全部被卤原子所取代。二

烷基氨基：如 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。烯基：直链或支链烯类，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和不同的丁烯基、戊烯基和己烯基异构体。烯基还包括多烯类，如 1,2-丙二烯基和 2,4-己二烯基。卤代烯基：直链或支链烯类，在这些烯基上的氢原子可部分或全部被卤原子所取代。炔基：直链或支链炔类，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和不同的丁炔基、戊炔基和己炔基异构体。炔基还包括由多个三键组成的基团，如 2,5-己二炔基。卤代炔基：直链或支链炔类，在这些炔基上的氢原子可部分或全部被卤原子所取代。烯氧基：直链或支链烯类，经氧原子键连接到结构上。卤代烯氧基：直链或支链烯氧基，在这些烯氧基上的氢原子可部分或全部被卤原子所取代。炔氧基：直链或支链炔类，经氧原子键连接到结构上。卤代炔氧基：直链或支链炔氧基，在这些炔氧基上的氢原子可部分或全部被卤原子所取代。烷基磺酰基：直链或支链烷基经磺酰基 ($-\text{SO}_2-$) 连接到结构上，如甲基磺酰基。烷基羰基：烷基经羰基连接到结构上，如 $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 。卤代烷基羰基：烷基羰基的烷基上的氢原子可部分或全部被卤原子所取代，如 $-\text{COCF}_3$ 。烷基羰基氧基：如 $-\text{OCOCH}_3$, $-\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ 。烷基羰基氨基：如 $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3$ 。烷氧基羰基：烷氧基经羰基连接到结构上。如 $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 。烷氧基羰基烷基：如 $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 。芳基、芳甲基、芳氧基、芳基氨基、芳基羰基、芳甲基羰基、芳氧基羰基、芳基氨基羰基中的芳基部分包括苯基或萘基等。杂芳基氧基中的杂芳基是含 1 个或多个 N、O、S 杂原子的五元环或六元环。例如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、咪唑基、噁唑基、喹啉基、异噁唑基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、噁二唑基、吡唑基、吡喃基、三唑基、四唑基等。

[0047] 以通式 I 所示的 N-杂芳基苯胺类化合物或其盐为活性成分制备成口服、非肠道途径或通过体内移植药物泵的形式进行给药的抗肿瘤药物。

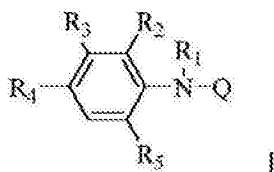
[0048] 进一步的，以通式 I 所示的 N-杂芳基苯胺类化合物或其盐为活性成分制备治疗、预防或缓解肿瘤的药物；所述药物剂型为片剂、丸剂、胶囊、冲剂、糖浆、注射液或冻干粉针剂型。

[0049] 所述药物活性成分为一种或两种以上通式 I 所示的 N-杂芳基苯胺类化合物或其盐。

[0050] 再进一步的，以通式 I 所示的 N-杂芳基苯胺类化合物或其盐用于制备治疗、预防或缓解结肠癌、肝癌、淋巴瘤、肺癌、食管癌、乳腺癌、中枢神经系统肿瘤、黑色素瘤、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、白血病、前列腺癌、胰腺癌、膀胱癌、直肠癌或胃癌的药物。

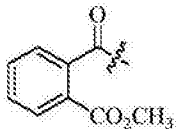
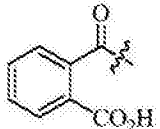

[0051] 表 1 和表 2 列举了通式 I 中 R_1 和 R 的部分具体取代基。

[0052]



[0053] 表 1 R_1 取代基

[0054]

R ₁	R ₁	R ₁
H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₃	CONHCH ₃	COCH ₂ OCH ₃
CH ₂ CH ₃	CONHCH ₂ CH ₃	COCH ₂ OCH ₂ CH ₃
CH ₃ CH ₂ CH ₃	SO ₂ CH ₃	SNHCH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	SO ₂ CH ₂ CH ₃	SNHCH ₂ CH ₃
COCH ₃	SCCl ₃	SN(CH ₃) ₂
COCH ₂ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	SN(CH ₂ CH ₃) ₂
COCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	COCH ₂ CO ₂ H
CO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ H
CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃	COCHCH ₃ CO ₂ H
COCH ₂ CO ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	COCHCH ₃ CO ₂ CH ₃
CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CCl ₂	CH ₂ CH=CF ₂
CH ₂ CH ₂ CH=CF ₂	CH ₂ CH ₂ CF=CF ₂	CH ₂ CHF ₂
CH ₂ C≡CH	CH ₂ C≡C-I	CH ₂ C≡CCH ₃
COCH=CH ₂ CO ₂ H		
COCH=CH ₂ CO ₂ CH ₃		
		

[0055] 表 2 R 取代基

[0056]

R	R	R	R
F	CH(CH ₃) ₂	SCCl ₃	OCH ₂ C≡CH
Cl	(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₃	OCH ₂ C≡C-I
Br	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	NHCH ₂ CH ₃	SO ₂ CH ₃
I	C(CH ₃) ₃	NHCH(CH ₃) ₂	SO ₂ CH ₂ CH ₃
CN	CF ₃	N(CH ₃) ₂	COCH ₃
NO ₂	CHF ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	COCH ₂ CH ₃
OH	CH ₂ F	NHCH ₂ CF ₃	COCH ₂ C(CH ₃) ₃
SH	CH ₂ CHF ₂	CH=CH ₂	CO ₂ CH ₃
NH ₂	CH ₂ CF ₃	CH=CCl ₂	CO ₂ CH ₂ CH ₃
COOH	CCl ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CO ₂ CH(CH ₃) ₂
CONH ₂	OCH ₃	CH ₂ CH=CCl ₂	OCOCH ₃

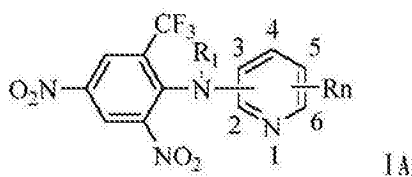
CONHCH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH = CF ₂	OCOCH ₂ CH ₃
CONHCH ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₂ CF = CF ₂	NHCOCH ₃
CONHCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	C ≡ CH	NHCOCH ₂ CH ₃
CON(CH ₃) ₂	OC(CH ₃) ₃	C ≡ CC1	NHCOCH ₂ C(CH ₃) ₃
CON(CH ₂ CH ₃) ₂	OCF ₃	CH ₂ C ≡ CH	CH ₂ OCH ₃
CH ₃	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ C ≡ CC1	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₃	SCH ₃	OCH ₂ CH = CH ₂	CH ₂ CO ₂ CH ₃
(CH ₂) ₂ CH ₃	SCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH = CC1 ₂	CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃

[0057]

[0058] 本发明具有抗肿瘤活性的化合物通过表 3- 表 12 中列出的具体化合物来说明,但并不限定本发明。

[0059] 当 R₂ = CF₃、R₃ = H、R₄ = R₅ = NO₂、Q = Q₁ 时,代表化合物 IA-1 至 IA-360 中键合位置、R₁ 和 R_n 具体的取代基见表 3。

[0060]



[0061] 表 3

[0062]

编号	键合位置	R ₁	R _n
IA-1	2	H	—
IA-2	2	H	3-F
IA-3	2	H	3-Cl
IA-4	2	H	3-Br
IA-5	2	H	3-NO ₂
IA-6	2	H	3-CN
IA-7	2	H	3-CH ₃

IA-8	2	H	3-CF ₃
IA-9	2	H	3-OCH ₃
IA-10	2	H	3-CO ₂ CH ₃
IA-11	2	H	3-CONH ₂
IA-12	2	H	3-NHCOCH ₃
IA-13	2	H	4-F
IA-14	2	H	4-Cl
IA-15	2	H	4-Br
IA-16	2	H	4-NO ₂
IA-17	2	H	4-CN
IA-18	2	H	4-CH ₃
IA-19	2	H	4-CF ₃
IA-20	2	H	4-OCH ₃
IA-21	2	H	4-CO ₂ CH ₃
IA-22	2	H	4-CONH ₂
IA-23	2	H	5-F
IA-24	2	H	5-Cl
IA-25	2	H	5-Br
IA-26	2	H	5-NO ₂

[0063]

IA-27	2	H	5-CN
IA-28	2	H	5-CH ₃
IA-29	2	H	5-CF ₃
IA-30	2	H	5-CCl ₃

IA-31	2	H	5-OCH ₃
IA-32	2	H	5-COCH ₃
IA-33	2	H	5-CO ₂ CH ₃
IA-34	2	H	5-CONH ₂
IA-35	2	H	6-F
IA-36	2	H	6-Cl
IA-37	2	H	6-Br
IA-38	2	H	6-NO ₂
IA-39	2	H	6-CN
IA-40	2	H	6-CH ₃
IA-41	2	H	6-CF ₃
IA-42	2	H	6-OCH ₃
IA-43	2	H	3, 5-2F
IA-44	2	H	3, 5-2Cl
IA-45	2	H	3, 5-2Br
IA-46	2	H	4, 6-2F
IA-47	2	H	4, 6-2Cl
IA-48	2	H	4, 6-2Br
IA-49	2	H	4, 6-2CH ₃
IA-50	2	H	3-F-4-CF ₃
IA-51	2	H	3-CN-4-OCH ₃
IA-52	2	H	3-NO ₂ -4-Cl
IA-53	2	H	3-NO ₂ -4-CH ₃
IA-54	2	H	3-F-5-Cl

IA-55	2	H	3-F-5-Br
IA-56	2	H	3-F-5-NO ₂
IA-57	2	H	3-F-5-CN
IA-58	2	H	3-F-5-CF ₃
IA-59	2	H	3-Cl-5-F
IA-60	2	H	3-Cl-5-Br
IA-61	2	H	3-Cl-5-NO ₂
IA-62	2	H	3-Cl-5-CN
IA-63	2	H	3-Cl-5-CH ₃
IA-64	2	H	3-Cl-5-CF ₃
IA-65	2	H	3-Cl-5-OCH ₃
IA-66	2	H	3-Cl-5-CO ₂ CH ₃
IA-67	2	H	3-Br-5-F
IA-68	2	H	3-Br-5-Cl
IA-69	2	H	3-Br-5-NO ₂
IA-70	2	H	3-Br-5-CN
IA-71	2	H	3-Br-5-CH ₃
IA-72	2	H	3-Br-5-CF ₃
IA-73	2	H	3-NO ₂ -5-F
IA-74	2	H	3-NO ₂ -5-Cl
IA-75	2	H	3-NO ₂ -5-Br

[0064]

IA-76	2	H	3-NO ₂ -5-I
IA-77	2	H	3-NO ₂ -5-CH ₃

IA-78	2	H	3-NO ₂ -5-CF ₃
IA-79	2	H	3-CH ₃ -5-Cl
IA-80	2	H	3-CH ₃ -5-NO ₂
IA-81	2	H	3-CH ₃ -5-CN
IA-82	2	H	3-CH ₃ -5-CF ₃
IA-83	2	H	3-CF ₃ -5-Cl
IA-84	2	H	3-CF ₃ -5-Br
IA-85	2	H	3-CF ₃ -5-NO ₂
IA-86	2	H	3-CONH ₂ -5-Cl
IA-87	2	H	3-Br-6-CH ₃
IA-88	2	H	3-CN-6-CH ₃
IA-89	2	H	3-CF ₃ -6-Cl
IA-90	2	H	3-NO ₂ -6-Cl
IA-91	2	H	3-NO ₂ -6-CH ₃
IA-92	2	H	3-NO ₂ -6-OCH ₃
IA-93	2	H	3-NO ₂ -6-SCH ₃
IA-94	2	H	3-CONH ₂ -6-CH ₃
IA-95	2	H	3-CONH ₂ -6-CF ₃
IA-96	2	H	4-Cl-5-NO ₂
IA-97	2	H	4-Cl-5-CF ₃
IA-98	2	H	4-I-5-CH ₃
IA-99	2	H	4-I-5-CF ₃
IA-100	2	H	4-CH ₃ -5-Br
IA-101	2	H	4-CH ₃ -5-NO ₂

IA-102	2	H	4-CF ₃ -5-CO ₂ CH ₃
IA-103	2	H	4-Cl-6-CH ₃
IA-104	2	H	4-NO ₂ -6-CH ₃
IA-105	2	H	4-CH ₂ Cl-6-Cl
IA-106	2	H	4-CO ₂ CH ₃ -6-CH ₃
IA-107	2	H	4-CO ₂ CH ₃ -6-OCH ₃
IA-108	2	H	4-CH ₂ CO ₂ CH ₃ -6-Cl
IA-109	2	H	4-CONH ₂ -6-CH ₃
IA-110	2	H	4-CONH ₂ -6-OCH ₃
IA-111	2	H	5-F-6-CH ₃
IA-112	2	H	5-Cl-6-CH ₃
IA-113	2	H	5-Br-6-C ₂ H ₅
IA-114	2	H	5-I-6-C ₂ H ₅
IA-115	2	H	5-CF ₃ -6-Cl
IA-116	2	H	5-NO ₂ -6-Cl
IA-117	2	H	5-NO ₂ -6-CH ₃
IA-118	2	H	5-NO ₂ -6-NHCOCH ₃
IA-119	2	H	3, 5, 6-3Cl
IA-120	2	H	3, 5-2F-4-CF ₃
IA-121	2	H	3, 5-2Cl-4-CH ₃
IA-122	2	H	3, 5-2Cl-6-CH ₃
IA-123	2	H	3, 5-2Br-4-CH ₃
IA-124	2	H	3, 5-2Br-6-CH ₃

[0065]

IA-125	2	H	3, 5-2CN-6-Cl
IA-126	2	H	3, 5-2CN-6-CH ₃
IA-127	2	H	3, 6-2F-4-CF ₃
IA-128	2	H	3, 6-2Cl-5-CF ₃
IA-129	2	H	3-NO ₂ -4-CH ₃ -5-Br
IA-130	2	H	3-Br-5, 6-2CH ₃
IA-131	2	H	3-CN-4-CH ₃ -6-Cl
IA-132	2	H	3-CN-4-CF ₃ -6-Cl
IA-133	2	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅ -4-Cl-6-CH ₃
IA-134	2	H	3-CONH ₂ -4-CF ₃ -6-Cl
IA-135	2	H	3-F-5-CN-6-Cl
IA-136	2	H	3-F-5-CO ₂ CH ₃ -6-Cl
IA-137	2	H	3-F-5-CONH ₂ -6-Cl
IA-138	2	H	3-Br-5-CF ₃ -6-Cl
IA-139	2	H	3-CF ₃ -5-Br-6-Cl
IA-140	2	H	3-CN-5-F-6-Cl
IA-141	2	H	4-CH ₃ -5-CN-6-Cl
IA-142	2	H	3, 4, 5, 6-4F
IA-143	2	H	3, 4, 5, 6-4Cl
IA-144	2	H	3, 4, 5, 6-4Br
IA-145	2	H	3, 5-2Cl-4, 6-2CH ₃
IA-146	2	H	3-CN-4, 6-2CH ₃ -5-Br
IA-147	3	H	—
IA-148	3	H	2-F

IA-149	3	H	2-Cl
IA-150	3	H	2-Br
IA-151	3	H	2-NO ₂
IA-152	3	H	2-CN
IA-153	3	H	2-CH ₃
IA-154	3	H	2-CF ₃
IA-155	3	H	2-OCH ₃
IA-156	3	H	4-F
IA-157	3	H	4-Cl
IA-158	3	H	4-Br
IA-159	3	H	4-NO ₂
IA-160	3	H	4-CN
IA-161	3	H	4-CH ₃
IA-162	3	H	4-CF ₃
IA-163	3	H	4-CO ₂ CH ₃
IA-164	3	H	5-F
IA-165	3	H	5-Cl
IA-166	3	H	5-Br
IA-167	3	H	5-NO ₂
IA-168	3	H	5-CN
IA-169	3	H	5-CF ₃
IA-170	3	H	5-CO ₂ CH ₃
IA-171	3	H	5-CONH ₂
IA-172	3	H	6-F

IA-173	3	H	6-Cl
--------	---	---	------

[0066]

IA-174	3	H	6-Br
IA-175	3	H	6-CF ₃
IA-176	3	H	6-CN
IA-177	3	H	6-OCH ₃
IA-178	3	H	6-CO ₂ CH ₃
IA-179	3	H	6-CONH ₂
IA-180	3	H	6-NO ₂
IA-181	3	H	2, 5-2Cl
IA-182	3	H	2, 6-2F
IA-183	3	H	2, 6-2Cl
IA-184	3	H	2, 6-2Br
IA-185	3	H	2, 6-2CH ₃
IA-186	3	H	2-Cl-4-CH ₃
IA-187	3	H	2-Cl-4-CF ₃
IA-188	3	H	2-Br-4-CH ₃
IA-189	3	H	2-Br-4-CF ₃
IA-190	3	H	2-F-5-CH ₃
IA-191	3	H	2-F-5-CF ₃
IA-192	3	H	2-Cl-5-NO ₂
IA-193	3	H	2-Cl-5-CH ₃
IA-194	3	H	2-Cl-5-CF ₃
IA-195	3	H	2-OCH ₃ -5-Br

IA-196	3	H	2-OCH ₃ -5-CF ₃
IA-197	3	H	2-Br-6-OCH ₃
IA-198	3	H	2-CH ₃ -6-F
IA-199	3	H	2-CH ₃ -6-Cl
IA-200	3	H	2-OCH ₃ -6-Br
IA-201	3	H	4-CF ₃ -5-Cl
IA-202	3	H	4-CH ₃ -6-Cl
IA-203	3	H	4-CH ₃ -6-OCH ₃
IA-204	3	H	5-Cl-6-CN
IA-205	3	H	5-Br-6-OCH ₃
IA-206	3	H	5-CH ₃ -6-Br
IA-207	3	H	5-NO ₂ -6-Cl
IA-208	3	H	5-NO ₂ -6-Br
IA-209	3	H	5-CO ₂ H-6-Cl
IA-210	3	H	5-CO ₂ CH ₃ -6-Cl
IA-211	3	H	5-CONH ₂ -6-Cl
IA-212	3	H	2, 5, 6-3F
IA-213	3	H	2, 5, 6-3Cl
IA-214	3	H	2, 5-2F-4-CF ₃
IA-215	3	H	2, 6-2F-4-CF ₃
IA-216	3	H	2, 6-2Cl-4-CF ₃
IA-217	3	H	2, 6-2Br-4-CH ₃
IA-218	3	H	2, 6-2F-5-Cl
IA-219	3	H	2, 6-2Cl-5-CN

IA-220	3	H	2, 6-2Cl-5-CO ₂ CH ₃
IA-221	3	H	2, 6-2Cl-5-CONH ₂
IA-222	3	H	4-CF ₃ -5, 6-2F

[0067]

IA-223	3	H	2, 4, 6-3Br-5-F
IA-224	3	H	2, 5, 6-3F-4-Br
IA-225	3	H	2, 5, 6-3F-4-CN
IA-226	3	H	2, 4-2CH ₃ -5-CN-6-Cl
IA-227	3	H	2-CO ₂ H-4, 5, 6-3Cl
IA-228	3	H	4-CO ₂ H-2, 5, 6-3F
IA-229	4	H	—
IA-230	4	H	2-F
IA-231	4	H	2-Cl
IA-232	4	H	2-Br
IA-233	4	H	2-NO ₂
IA-234	4	H	2-CH ₃
IA-235	4	H	2-CF ₃
IA-236	4	H	2-OCH ₃
IA-237	4	H	2-CO ₂ CH ₃
IA-238	4	H	2-CONH ₂
IA-239	4	H	3-F
IA-240	4	H	3-Cl
IA-241	4	H	3-Br
IA-242	4	H	3-NO ₂

IA-243	4	H	3-CH ₃
IA-244	4	H	3-CF ₃
IA-245	4	H	3-OCH ₃
IA-246	4	H	3-CO ₂ CH ₃
IA-247	4	H	2, 6-2F
IA-248	4	H	2, 6-2Cl
IA-249	4	H	2, 6-2Br
IA-250	4	H	2, 6-2CH ₃
IA-251	4	H	2, 6-2NO ₂
IA-252	4	H	3, 5-2F
IA-253	4	H	3, 5-2Cl
IA-254	4	H	3, 5-2Br
IA-255	4	H	3, 5-2CH ₃
IA-256	4	H	2-Cl-3-NO ₂
IA-257	4	H	2-Cl-3-CH ₃
IA-258	4	H	2-F-5-CH ₃
IA-259	4	H	2-Cl-5-CF ₃
IA-260	4	H	2-Cl-5-CO ₂ CH ₃
IA-261	4	H	2, 6-2CH ₃ -3-CO ₂ CH ₃
IA-262	4	H	2, 3, 5, 6-4F
IA-263	4	H	2, 3, 5, 6-4Cl
IA-264	4	H	2, 3, 5, 6-4Br
IA-265	4	H	3, 5-2F-2, 6-2Cl
IA-266	4	H	3, 5-2F-2, 6-2Br

IA-267	4	H	3, 5-2Cl-2, 6-2Br
IA-268	4	H	2, 5, 6-3F-3-Cl
IA-269	2	CH ₃	—
IA-270	2	CH ₃	3, 5-2F
IA-271	2	CH ₃	3, 5-2Cl

[0068]

IA-272	2	CH ₃	3, 5-2Br
IA-273	2	CH ₃	4, 6-2F
IA-274	2	CH ₃	4, 6-2Cl
IA-275	2	CH ₃	4, 6-2Br
IA-276	2	CH ₃	3-F-4-CF ₃
IA-277	2	CH ₃	3-NO ₂ -4-Cl
IA-278	2	CH ₃	3-F-5-Cl
IA-279	2	CH ₃	3-F-5-Br
IA-280	2	CH ₃	3-F-5-NO ₂
IA-281	2	CH ₃	3-F-5-CN
IA-282	2	CH ₃	3-F-5-CF ₃
IA-283	2	CH ₃	3-Cl-5-F
IA-284	2	CH ₃	3-Cl-5-Br
IA-285	2	CH ₃	3-Cl-5-NO ₂
IA-286	2	CH ₃	3-Cl-5-CN
IA-287	2	CH ₃	3-Cl-5-CF ₃
IA-288	2	CH ₃	3-Cl-5-CO ₂ CH ₃
IA-289	2	CH ₃	3-Br-5-F

IA-290	2	CH ₃	3-Br-5-Cl
IA-291	2	CH ₃	3-Br-5-NO ₂
IA-292	2	CH ₃	3-Br-5-CN
IA-293	2	CH ₃	3-Br-5-CF ₃
IA-294	2	CH ₃	3-NO ₂ -5-F
IA-295	2	CH ₃	3-NO ₂ -5-Cl
IA-296	2	CH ₃	3-NO ₂ -5-Br
IA-297	2	CH ₃	3-NO ₂ -5-I
IA-298	2	CH ₃	3-NO ₂ -5-CH ₃
IA-299	2	CH ₃	3-NO ₂ -5-CF ₃
IA-300	2	CH ₃	3-CF ₃ -5-Cl
IA-301	2	CH ₃	3-CF ₃ -5-Br
IA-302	2	CH ₃	3-CF ₃ -5-NO ₂
IA-303	2	CH ₃	3-CONH ₂ -5-Cl
IA-304	2	CH ₃	3-CF ₃ -6-Cl
IA-305	2	CH ₃	3-NO ₂ -6-Cl
IA-306	2	CH ₃	3-NO ₂ -6-CH ₃
IA-307	2	CH ₃	4-Cl-5-NO ₂
IA-308	2	CH ₃	4-Cl-5-CF ₃
IA-309	2	CH ₃	4-Cl-6-CF ₃
IA-310	2	CH ₃	4-NO ₂ -6-CF ₃
IA-311	2	CH ₃	5-F-6-CF ₃
IA-312	2	CH ₃	5-Cl-6-CF ₃
IA-313	2	CH ₃	5-Br-6-C ₂ H ₅

IA-314	2	CH ₃	5-CF ₃ -6-Cl
IA-315	2	CH ₃	5-NO ₂ -6-Cl
IA-316	2	CH ₃	5-NO ₂ -6-CH ₃
IA-317	2	CH ₃	3, 5, 6-3Cl

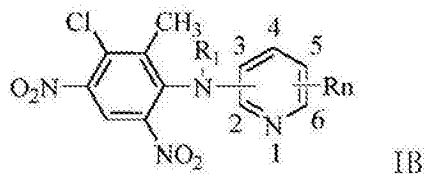
[0069]

IA-318	2	CH ₃	3, 4, 5, 6-4F
IA-319	2	CH ₃	3, 4, 5, 6-4Cl
IA-320	2	CH ₃	3, 4, 5, 6-4Br
IA-321	3	CH ₃	—
IA-322	3	CH ₃	2, 5-2Cl
IA-323	3	CH ₃	2, 6-2F
IA-324	3	CH ₃	2, 6-2Cl
IA-325	3	CH ₃	2, 6-2Br
IA-326	3	CH ₃	2-Cl-4-CF ₃
IA-327	3	CH ₃	2-Br-4-CF ₃
IA-328	3	CH ₃	2-F-5-CF ₃
IA-329	3	CH ₃	2-Cl-5-NO ₂
IA-330	3	CH ₃	2-Cl-5-CF ₃
IA-331	3	CH ₃	5-Cl-6-CN
IA-332	3	CH ₃	5-NO ₂ -6-Cl
IA-333	3	CH ₃	5-NO ₂ -6-Br
IA-334	3	CH ₃	2, 5, 6-3F
IA-335	3	CH ₃	2, 5, 6-3Cl
IA-336	3	CH ₃	2, 5-2F-4-CF ₃

IA-337	3	CH ₃	2, 6-2F-4-CF ₃
IA-338	3	CH ₃	2, 6-2Cl-4-CF ₃
IA-339	3	CH ₃	2, 6-2F-5-Cl
IA-340	3	CH ₃	2, 6-2Cl-5-CN
IA-341	3	CH ₃	4-CF ₃ -5, 6-2F
IA-342	3	CH ₃	2, 4, 6-3Br-5-F
IA-343	3	CH ₃	2, 5, 6-3F-4-Br
IA-344	3	CH ₃	2, 5, 6-3F-4-CN
IA-345	4	CH ₃	—
IA-346	4	CH ₃	2, 6-2F
IA-347	4	CH ₃	2, 6-2Cl
IA-348	4	CH ₃	2, 6-2Br
IA-349	4	CH ₃	2, 6-2NO ₂
IA-350	4	CH ₃	3, 5-2F
IA-351	4	CH ₃	3, 5-2Cl
IA-352	4	CH ₃	3, 5-2Br
IA-353	4	CH ₃	2-Cl-3-NO ₂
IA-354	4	CH ₃	2-Cl-5-CF ₃
IA-355	4	CH ₃	2, 3, 5, 6-4F
IA-356	4	CH ₃	2, 3, 5, 6-4Cl
IA-357	4	CH ₃	3, 5-2F-2, 6-2Cl
IA-358	4	CH ₃	3, 5-2F-2, 6-2Br
IA-359	4	CH ₃	3, 5-2Cl-2, 6-2Br
IA-360	4	CH ₃	2, 5, 6-3F-3-Cl

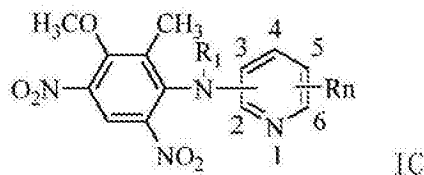
[0070] 表 4 : 当 $R_2 = \text{CH}_3$ 、 $R_3 = \text{Cl}$ 、 $R_4 = R_5 = \text{NO}_2$ 、 $Q = Q_1$ 时, 代表化合物 IB-1 至 IB-360 中键合位置、 R_1 和 R_n 的取代基与表 3 化合物 IA-1 至 IA-360 一致。

[0071]



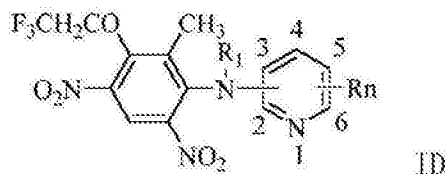
[0072] 表 5 : 当 $R_2 = \text{CH}_3$ 、 $R_3 = \text{OCH}_3$ 、 $R_4 = R_5 = \text{NO}_2$ 、 $Q = Q_1$ 时, 代表化合物 IC-1 至 IC-360 中键合位置、 R_1 和 R_n 的取代基与表 3 化合物 IA-1 至 IA-360 一致。

[0073]



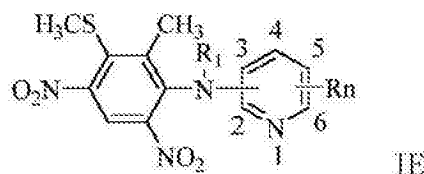
[0074] 表 6 : 当 $R_2 = \text{CH}_3$ 、 $R_3 = \text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $R_4 = R_5 = \text{NO}_2$ 、 $Q = Q_1$ 时, 代表化合物 ID-1 至 ID-360 中键合位置、 R_1 和 R_n 的取代基与表 3 化合物 IA-1 至 IA-360 一致。

[0075]



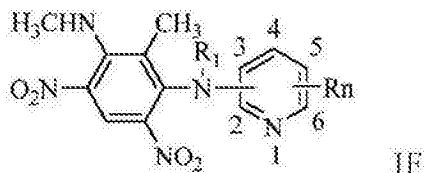
[0076] 表 7 : 当 $R_2 = \text{CH}_3$ 、 $R_3 = \text{SCH}_3$ 、 $R_4 = R_5 = \text{NO}_2$ 、 $Q = Q_1$ 时, 代表化合物 IE-1 至 IE-360 中键合位置、 R_1 和 R_n 的取代基与表 3 化合物 IA-1 至 IA-360 一致。

[0077]



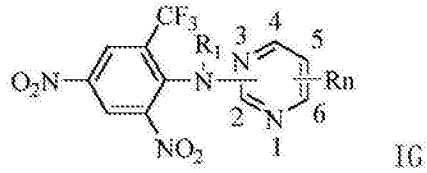
[0078] 表 8 : 当 $R_2 = \text{CH}_3$ 、 $R_3 = \text{NHCH}_3$ 、 $R_4 = R_5 = \text{NO}_2$ 、 $Q = Q_1$ 时, 代表化合物 IF-1 至 IF-360 中键合位置、 R_1 和 R_n 的取代基与表 3 化合物 IA-1 至 IA-360 一致。

[0079]



[0080] 当 $R_2 = \text{CF}_3$ 、 $R_3 = \text{H}$ 、 $R_4 = R_5 = \text{NO}_2$ 、 $Q = Q_2$ 时, 代表化合物 IG-1 至 IG-135 中键合位置、 R_1 和 R_n 的取代基见表 9。

[0081]



[0082] 表 9

[0083]

编号	键合位置	R ₁	R _n
IG-1	2	H	—
IG-2	2	H	4-F
IG-3	2	H	4-Cl
IG-4	2	H	4-Br
IG-5	2	H	4-NO ₂
IG-6	2	H	4-CN
IG-7	2	H	4-CH ₃
IG-8	2	H	4-CF ₃
IG-9	2	H	4-OCH ₃
IG-10	2	H	4-SCH ₃
IG-11	2	H	5-F
IG-12	2	H	5-Cl
IG-13	2	H	5-Br
IG-14	2	H	5-CH ₃
IG-15	2	H	5-CO ₂ C ₂ H ₅
IG-16	2	H	4, 5-2Cl
IG-17	2	H	4, 6-2Cl
IG-18	2	H	4, 6-2Br
IG-19	2	H	4, 6-2CH ₃

IG-20	2	H	4, 6-2OCH ₃
IG-21	2	H	4-F-5-Cl
IG-22	2	H	4-Cl-5-F
IG-23	2	H	4-Cl-5-Br
IG-24	2	H	4-Cl-5-NO ₂
IG-25	2	H	4-Cl-5-CH ₃
IG-26	2	H	4-Cl-5-CF ₃
IG-27	2	H	4-Cl-5-OCH ₃
IG-28	2	H	4-CH ₃ -5-CO ₂ C ₂ H ₅
IG-29	2	H	4-CH ₃ -5-CONH ₂
IG-30	2	H	4-CF ₃ -5-CO ₂ CH ₃
IG-31	2	H	4-OCH ₃ -5-Br
IG-32	2	H	4-Cl-6-CH ₃
IG-33	2	H	4-Cl-6-CH(CH ₃) ₂
IG-34	2	H	4-Cl-6-CF ₃
IG-35	2	H	4-Cl-6-OCH ₃
IG-36	2	H	4-CN-6-CH ₃
IG-37	2	H	4-CH ₃ -6-CF ₃
IG-38	2	H	4-CH ₃ -6-OCH ₃
IG-39	2	H	4-CH ₃ -6-NHCH ₃
IG-40	2	H	4-CH ₃ -6-CO ₂ CH ₃
IG-41	2	H	4-NHCH ₃ -6-OCH ₃
IG-42	2	H	4-Cl-6-CO ₂ CH ₃

[0084]

IG-43	2	H	4, 5-2Cl-6-CH ₃
IG-44	2	H	4, 6-2F-5-Cl
IG-45	2	H	4, 6-2F-5-Br
IG-46	2	H	4, 6-2Cl-5-Br
IG-47	2	H	4-Cl-5-NO ₂ -6-CH ₃
IG-48	4	H	—
IG-49	4	H	2-F
IG-50	4	H	2-Cl
IG-51	4	H	2-OC ₂ H ₅
IG-52	4	H	2-NHCH ₃
IG-53	4	H	2-SCH ₃
IG-54	4	H	2-SOCH ₃
IG-55	4	H	2-SO ₂ CH ₃
IG-56	4	H	5-F
IG-57	4	H	5-Cl
IG-58	4	H	5-Br
IG-59	4	H	6-Cl
IG-60	4	H	6-CH ₃
IG-61	4	H	6-CF ₃
IG-62	4	H	2, 5-2Cl
IG-63	4	H	2, 6-2Cl
IG-64	4	H	2, 6-2Br
IG-65	4	H	5, 6-2F
IG-66	4	H	2-F-5-Cl

IG-67	4	H	2-C1-5-F
IG-68	4	H	2-C1-5-Br
IG-69	4	H	2-C1-5-NO ₂
IG-70	4	H	2-C1-5-CN
IG-71	4	H	2-C1-5-CF ₃
IG-72	4	H	2-C1-5-OCH ₃
IG-73	4	H	2-SCH ₃ -5-Br
IG-74	4	H	2-SCH ₃ -5-CN
IG-75	4	H	2-C1-6-CH ₃
IG-76	4	H	2-C1-6-CO ₂ CH ₃
IG-77	4	H	2-CH ₃ -6-Cl
IG-78	4	H	2-CH ₃ -6-OCH ₃
IG-79	4	H	2-CH ₃ -6-SCH ₃
IG-80	4	H	2-OCH ₃ -6-Cl
IG-81	4	H	5-Cl-6-CH ₃
IG-82	4	H	5-CN-6-CH ₃
IG-83	4	H	5-NO ₂ -6-Cl
IG-84	4	H	2, 5, 6-3Cl
IG-85	4	H	2, 6-2F-5-Cl
IG-86	4	H	2, 6-2Cl-5-NO ₂
IG-87	5	H	—
IG-88	5	H	2-F
IG-89	5	H	2-Cl
IG-90	5	H	2-Br

IG-91	5	H	2-CN
-------	---	---	------

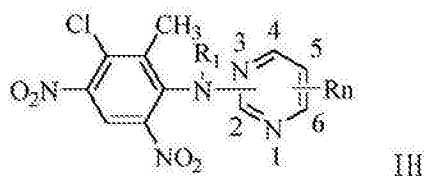
[0085]

IG-92	5	H	2-OCH ₃
IG-93	5	H	2-SCH ₃
IG-94	5	H	4-Cl
IG-95	5	H	4-Br
IG-96	5	H	2, 4-2F
IG-97	5	H	2, 4-2Cl
IG-98	5	H	2, 4-2Br
IG-99	5	H	2, 4-OCH ₃
IG-100	5	H	4, 6-2F
IG-101	5	H	4, 6-2Cl
IG-102	5	H	4, 6-2Br
IG-103	5	H	4, 6-OCH ₃
IG-104	5	H	2-Cl-4-OCH ₃
IG-105	5	H	2-OCH ₃ -4-Cl
IG-106	5	H	2-OCH ₃ -4-Br
IG-107	5	H	2-SCH ₃ -4-Cl
IG-108	5	H	2-SCH ₃ -4-CO ₂ CH ₃
IG-109	5	H	2-SCH ₃ -4-CONH ₂
IG-110	5	H	2-SO ₂ CH ₃ -4-Cl
IG-111	5	H	2, 4, 6-3F
IG-112	5	H	2, 4, 6-3Cl
IG-113	5	H	2-CH ₃ -4, 6-2Cl

IG-114	5	H	2-NHCH ₃ -4, 6-2Cl
IG-115	5	H	2-SCH ₃ -4, 6-2Cl
IG-116	2	CH ₃	4, 5-2Cl
IG-117	2	CH ₃	4, 6-2Cl
IG-118	2	CH ₃	4, 6-2Br
IG-119	2	CH ₃	4, 6-2CH ₃
IG-120	2	CH ₃	4, 6-2OCH ₃
IG-121	2	CH ₃	4-Cl-6-CH ₃
IG-122	2	CH ₃	4-Cl-6-OCH ₃
IG-123	4	CH ₃	2, 5-2Cl
IG-124	4	CH ₃	2, 6-2Cl
IG-125	4	CH ₃	2, 6-2Br
IG-126	4	CH ₃	2-Cl-6-CH ₃
IG-127	4	CH ₃	2-CH ₃ -6-Cl
IG-128	4	CH ₃	2-CH ₃ -6-OCH ₃
IG-129	4	CH ₃	2-OCH ₃ -6-Cl
IG-130	5	CH ₃	2, 4-2F
IG-131	5	CH ₃	2, 4-2Cl
IG-132	5	CH ₃	2, 4-2Br
IG-133	5	CH ₃	4, 6-2F
IG-134	5	CH ₃	4, 6-2Cl
IG-135	5	CH ₃	4, 6-OCH ₃

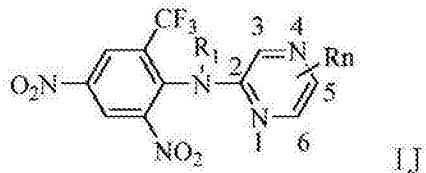
[0086] 表 10 : 当 $R_2 = \text{CH}_3$ 、 $R_3 = \text{Cl}$ 、 $R_4 = R_5 = \text{NO}_2$ 、 $Q = Q_2$ 时, 代表化合物 IH-1 至 IH-135 中键合位置、 R_1 和 R_n 的取代基与表 9 化合物 IG-1 至 IG-135 一致。

[0087]



[0088] 当 $R_2 = CF_3$ 、 $R_3 = H$ 、 $R_4 = R_5 = NO_2$ 、 $Q = Q_3$ 时,代表化合物 IJ-1 至 IG-50 中键合位置、 R_1 和 R_n 的取代基见表 11。

[0089]



[0090] 表 11

[0091]

编号	R_1	R_n
IJ-1	H	—
IJ-2	H	3-CN
IJ-3	H	3-CO ₂ H
IJ-4	H	3-CO ₂ CH ₃
IJ-5	H	3-CO ₂ C ₂ H ₅
IJ-6	H	3-CONHCH ₃
IJ-7	H	3-CON(CH ₃) ₂
IJ-8	H	5-Br
IJ-9	H	5-CN
IJ-10	H	5-SCH ₃
IJ-11	H	5-SOCH ₃
IJ-12	H	5-SO ₂ CH ₃
IJ-13	H	5-NHCOCH ₃
IJ-14	H	5-CO ₂ H
IJ-15	H	5-CO ₂ CH ₃

IJ-16	H	5-CONH ₂
IJ-17	H	3, 5-2Cl
IJ-18	H	3, 5-2Br
IJ-19	H	3, 5-2CH ₃
IJ-20	H	3, 5-2OCH ₃
IJ-21	H	3, 5-2SCH ₃
IJ-22	H	3, 5-2NHCH ₃
IJ-23	H	3-Cl-5-NO ₂
IJ-24	H	3-Cl-5-CF ₃
IJ-25	H	3-Cl-5-CN
IJ-26	H	3-Br-5-CF ₃
IJ-27	H	3-Br-5-CN
IJ-28	H	3-Br-5-OCH ₃
IJ-29	H	3-Br-5-SCH ₃
IJ-30	H	3-Br-5-SOCH ₃
IJ-31	H	3-Br-5-SO ₂ CH ₃

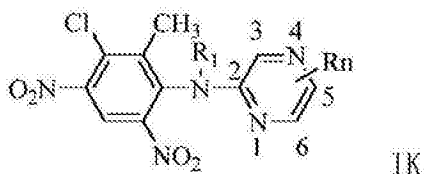
[0092]

IJ-32	H	3-Br-5-CO ₂ CH ₃
IJ-33	H	3-Br-5-CONHCH ₃
IJ-34	H	3-CN-5-Cl
IJ-35	H	3-CN-5-Br
IJ-36	H	3-OCH ₃ -5-Br
IJ-37	H	3-OCH ₃ -5-CO ₂ CH ₃
IJ-38	H	3-OCH ₃ -5-CONHCH ₃

IJ-39	H	3-SCH ₃ -5-Br
IJ-40	H	3-SCH ₃ -5-CO ₂ CH ₃
IJ-41	H	3-SCH ₃ -5-CONHCH ₃
IJ-42	H	3-SOCH ₃ -5-Br
IJ-43	H	3-SOCH ₃ -5-CO ₂ CH ₃
IJ-44	H	3-SOCH ₃ -5-CONHCH ₃
IJ-45	H	3-SO ₂ CH ₃ -5-CO ₂ CH ₃
IJ-46	H	3-SO ₂ CH ₃ -5-CONHCH ₃
IJ-47	CH ₃	—
IJ-48	CH ₃	3, 5-2Cl
IJ-49	CH ₃	3-CN-5-Br
IJ-50	CH ₃	3-Br-5-CN

[0093] 表 12 :当 R₂ = CH₃、R₃ = Cl、R₄ = R₅ = NO₂、Q = Q₃ 时,代表化合物 IK-1 至 IK-50 中键合位置、R₁ 和 R_n 的取代基与表 11 化合物 IJ-1 至 IJ-50 一致。

[0094]



[0095] 本发明最为优选的化合物为 :化合物 IA-64、化合物 IB-28 和化合物 IB-263。

[0096] 本发明所涉及的通式 I 化合物在现有技术中已有报道,可以方便地获得。具体制备方法可参考专利 EP31257、CN102827072、US4694009 等。

[0097] 本发明包括上述通式 I 所包含的化合物为活性成分配制成的制剂成分以及其制剂组成的配制。制剂制备方法为 :将本发明所涵盖的化合物溶解到水溶性的有机溶剂、非离子性的表面活性剂、水溶性的类脂、各种环糊精、脂肪酸、脂肪酸酯、磷脂或其组合溶剂中而制得制剂溶液 ;加入生理盐水获 1-20% 的碳水化合物。所述有机溶剂包括聚乙二醇 (PEG), 乙醇, 丙二醇或这些溶剂的组合溶剂。

[0098] 本发明所述通式 I 中所涵盖的化合物及其盐和前药用于制备治疗、预防或缓解抗肿瘤药物或药物制剂,药物活性成分为一种或两种以上通式 I 所示的 N-杂芳基苯胺类化合物。尤其适用于治疗或缓解人体组织或器官肿瘤细胞引起的癌症。所指癌症优选结肠癌、肝癌、淋巴瘤、肺癌、食管癌、乳腺癌、中枢神经系统肿瘤、黑色素瘤、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、白血病、前列腺癌、胰腺癌、膀胱癌、直肠癌或胃癌等。

[0099] 本发明合成的化合物可用于抗肿瘤药物的活性成分,可以单独使用,也可以与其它抗肿瘤、抗病毒药物联合用药。本发明所指的联合用药治疗过程中,包括运用至少一种本发明化合物以及其活性衍生物与其他一种或多种抗肿瘤抗病毒药物一起使用以增加总体疗效。联合用药时的药量和给药时间应根据不同的情况下所取得的最合理治疗效果而定。

[0100] 所涵盖的药剂配伍包括通式 I 中的化合物的有效剂量。此处的“有效剂量”指的是对于所治疗对象能产生治疗效果所需要该化合物的用量。该有效剂量或剂量可以由有经验者根据不同情况的建议而不同。比如,所治疗的肿瘤种类不同,药物的用法不同;是否与其它的治疗方法如其他抗肿瘤药物或抗病毒药物共用等,剂量均可发生改变。可以制成任何可使用的制剂剂型。如果某些具有碱性或酸性化合物并可形成无毒性的酸或盐,可以使用该化合物的盐的形式。药学中可使用的有机酸盐包括生理上可使用的负离子盐,如对甲基苯磺酸盐、甲基磺酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐或甘油磷酸盐等;可使用的无机盐包括氯化物、溴化物、氟化物、碘化物、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐或磷酸盐等;如有像胺这样的碱性的化合物与合适的酸可以制成所述的盐的形式;羧酸类的化合物可以与碱金属或碱土金属形成可使用的盐。

[0101] 本发明中通式 I 中涵盖的化合物一般易溶解到有机溶剂、水溶性溶剂以及有机溶剂和水溶性溶剂与水的混合溶剂中。水溶性溶剂优选醇、多聚乙二醇、N-甲基-2-吡咯啉酮、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈以及其合用。所述的醇优选甲醇,乙醇,异丙醇,丙三醇或乙二醇。本发明化合物可以与常用的制剂载体混合而制成制剂。化合物溶解到水溶性的有机溶剂、非质子性溶剂、水溶性类脂、环糊精、脂肪酸、磷脂中或这些溶剂的混合溶剂中而制得药物溶液;再加入生理盐水或 1-20% 的碳水化合物,如葡萄糖的水溶液。由此而制得的制剂稳定并用于动物和临床。

[0102] 以上述通式 I 中化合物为活性成分制备成的产品药物,可以通过口服或非肠道途径给药,也可通过体内移植药物泵以及其它方法给药,此处所指的非肠道途径给药是指皮下皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心房内、滑膜内、胸骨内、鞘内、创伤部位内、颅内注射或滴注技术等。由技术人员运用常规的方法配比,混合最终成为所需要的药物剂型。可以是片剂、丸剂、胶囊、冲剂、糖浆、注射液、冻干粉针剂型、乳剂、粉剂、冻干粉、滴丸、乳悬液、水悬溶液、水溶液、胶体、胶体溶液、缓释制剂、纳米制剂或以其他形式的剂型用于动物或临床。

[0103] 本发明通式 I 中的化合物用于治疗或缓解某一组织或器官的癌症药物的制备。所指癌症包括但不只限于结肠癌、肝癌、淋巴瘤、肺癌、食管癌、乳腺癌、中枢神经系统肿瘤、黑色素瘤、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、白血病、前列腺癌、胰腺癌、膀胱癌、直肠癌或胃癌等。

具体实施方式

[0104] 以下具体实施例用来进一步说明本发明,但本发明并非限于这些例子。

[0105] 抗肿瘤活性测定

[0106] 体外对肿瘤细胞抑制作用的检测实验如下:

[0107] 所用人癌肿瘤细胞株:膀胱癌 J82、T24,前列腺癌 LNCap、PC-3,人肺癌 A549、H460 等。

[0108] 实施例 1:对人膀胱癌细胞 J82、T24,前列腺癌细胞 LNCap、PC-3,肺癌细胞 A549、H460 的生长抑制率,采用体外细胞培养技术,将约 1000 到 3000 个上述不同癌细胞种入 24

孔板中,而后再每孔加入 1 毫升本领域技术人员熟知的能够培养试验用肿瘤细胞株的细胞培养液,在细胞培养箱中(CO_2 5%, 37°C)培养 24 小时后,再将适当浓度的对照药和上述制备所得物质待测药加入孔中,注意,加入液的体积不超过总体积的 0.5%。让细胞继续在细胞培养箱中生长,一个星期后,将细胞培养液吸出,用冷的 1 毫升 PBS 洗一次。然后,用 1% 的福尔马林室温固定 10 分钟,再用冷的 1 毫升 PBS 洗一次。加入 0.1% 的结晶紫染色 30 分钟。结晶紫回收再利用。染好色的细胞用去离子水慢慢冲洗,室温晾干后,保存。按每个浓度处理的所剩细胞与无药处理的对照组的所剩细胞计算细胞抑制率。对照药剂分别为氟啶胺 (fluazinan)、司美替尼 (AZD6244)、吉非替尼 (Gefitinib) 和顺铂 (Cisplatin)。

[0109] 抑制率 = 每个浓度处理的所剩细胞 / 无药处理的对照组的所剩细胞 $\times 100\%$

[0110] 部分化合物测试结果如下:

[0111] 在 $2.0 \mu\text{M}$ 浓度下,化合物 IA-64、IB-263 等对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率为 100%;化合物 IB-28、IB-29、IB-71、IB-150、IB-174、IB-181、IB-241 等对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率为 99%;化合物 IB-1、IB-19、IB-24、IB-25、IB-147、IB-149、IB-173、IK-1 等对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率不低于 90%;化合物 IB-231、IH-1 等对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率为 85%;IB-18、IB-64、IH-20 等对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率不低于 70%。

[0112] 在 $1.0 \mu\text{M}$ 浓度下,化合物 IA-64、IB-263 等对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率为 100%;化合物 IB-71、IB-147、IB-150、IB-174 等对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率不低于 90%;化合物 IB-1、IB-19、IB-24、IB-29、IB-149、IB-173、IB-181、IB-231、IB-241 等对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率不低于 80%。

[0113] 在 $0.5 \mu\text{M}$ 浓度下,化合物 IA-64、IB-263 等对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率为 100%;化合物 IB-28、IB-147、IB-149、IB-150、IB-174 等对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率不低于 80%;化合物 IB-147、IB-231 等对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率为 70%。

[0114] 部分化合物和对照药剂的测试结果对比数据见表 13 和 14:

[0115] 表 13 化合物 IA-64 和对照药剂对人癌细胞的生长抑制率

[0116]

癌细胞种类	化合物编号	浓度(μM) / 抑制率(%)					
		2.5	1.0	0.5	0.25	0.125	0.0625
J82	IA-64	100	100	100	100	100	95
T24	IA-64	100	100	100	100	90	90
LNCap	IA-64	100	100	100	100	100	100
PC-3	IA-64	100	100	100	100	100	100
A549	IA-64	100	100	100	100	100	70
	氟啶胺	/	90	10	/	/	/
	司美替尼	/	0	0	/	/	/
H460	IA-64	100	100	100	100	95	70
	司美替尼	0	/	/	/	/	/
	吉非替尼	10	/	/	/	/	/

[0117] 注:“/”表示无数据。膀胱癌 J82、T24,前列腺癌 LNCap、PC-3,人肺癌 A549、H460 所有菌株培养基均为 RPMI-1640。

[0118] 表 14 部分化合物及对照药剂对人肺癌细胞 A549 的生长抑制率 (%)

[0119]

编号	浓度(μM)/抑制率(%)		
	2.0	1.0	0.5
1B-28	99	90	90
1B-147	95	90	70
1B-149	90	85	80
1B-150	99	90	80
1B-174	99	95	80
1B-231	85	85	70
1B-241	99	80	40
1B-263	100	100	100
氟啶胺	100	90	10
司美替尼	0	0	0
吉非替尼	0	0	0
顺铂	30	5	0

[0120] 注：“/”表示无数据。