

(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
2015年10月8日 (08.10.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/149435 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 213/36 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/080585
- (22) 国际申请日: 2014年6月24日 (24.06.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410136761.X 2014年4月4日 (04.04.2014) CN
- (71) 申请人: 深圳微芯生物科技有限责任公司 (SHENZHEN CHIPSCREEN BIOSCIENCES, LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新中一道十号深圳生物孵化基地2号楼601-606室, Guangdong 518057 (CN)。
- (72) 发明人: 鲁先平 (LU, Xianping); 中国广东省深圳市南山区高新中一道十号深圳生物孵化基地2号楼601-606室, Guangdong 518057 (CN)。李志斌 (LI, Zhibin); 中国广东省深圳市南山区高新中一道十号深圳生物孵化基地2号楼601-606室, Guangdong 518057 (CN)。徐学奎 (XU, Xuekui); 中国广东省深

圳市南山区高新中一道十号深圳生物孵化基地2号楼601-606室, Guangdong 518057 (CN)。

(74) 代理人: 深圳市深佳知识产权代理事务所(普通合伙) (SHENPAT INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY); 中国广东省深圳市国贸大厦15楼西座1521室, Guangdong 518014 (CN)。

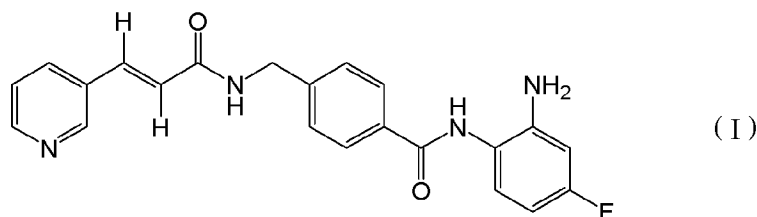
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,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

[见续页]

(54) Title: E-CONFIGURATION BENZAMIDE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL FORMULATION AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种E构型苯甲酰胺类化合物及其药用制剂与应用



(57) Abstract: Disclosed are an E-configuration benzamide compound and pharmaceutical formulation and application thereof. The E-configuration benzamide compound has a structure represented by formula (I), with the chemical name of N-(2-amino-4-fluorophenyl)-4-[N-[(E)-3-(3-pyridine) acryl] aminomethyl] benzamide, and 3-pyridine acryl in the structural formula having E-configuration. The E-configuration benzamide compound represented by formula (I) has subtype selective histone deacetylated enzyme inhibitory activity, mainly inhibiting HDAC1, HDAC2, HDAC3 in type I HDAC and HDAC10 in type IIb HDAC. The E-configuration benzamide compound represented by formula (I) can be used to treat diseases related to abnormal activity of the histone deacetylated enzyme, such as cancer, including lymphoma, solid tumor and blood system tumor and the like.

(57) 摘要: 本发明公开了一种E构型苯甲酰胺类化合物及其药用制剂与应用, 所述E构型苯甲酰胺类化合物具有式(I)所示结构, 其化学名称为N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基甲基]苯甲酰胺, 在其结构式中, 3-吡啶丙烯酰基的构型为E型。所述式(I)所示E构型苯甲酰胺类化合物具有亚型选择性组蛋白去乙酰化酶抑制活性, 主要抑制第I类HDAC中的HDAC1、HDAC2、HDAC3和第IIb类HDAC中的HDAC10。所述式(I)所示E构型苯甲酰胺类化合物E构型苯甲酰胺类化合物可以用于治疗与组蛋白去乙酰化酶活性异常相关的疾病, 如癌症, 包括淋巴瘤、实体肿瘤和血液系统肿瘤等。



WO 2015/149435 A1

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种 E 构型苯甲酰胺类化合物及其药用制剂与应用

本申请要求于 2014 年 4 月 4 日提交中国专利局、申请号为 201410136761.X、发明名称为“一种 E 构型苯甲酰胺类化合物及其药用制剂与应用”的中国专利申请

5 的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明属于化学制药领域，具体涉及一种 E 构型苯甲酰胺类化合物及药用制剂与应用。

背景技术

10 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)是一类催化脱去组蛋白的赖氨酸上乙酰基的酶，在染色质固缩及染色质重塑及所决定的基因调控上起着关键作用，是表观遗传调控的重要组成部分。HDAC 包括四大类 18 个不同的亚型(I 类: HDAC1、2、3、8; II 类: HDAC4、5、6、7、9、10; III 类: Sirt1-7; IV 类: HDAC11)。HDAC 与组蛋白乙酰基转移酶(HAT)共同调节组蛋白的乙酰化修饰，HAT 对组蛋白

15 上特定赖氨酸(Lys)残基进行乙酰化，而 HDAC 负责移除该残基修饰。组蛋白的乙酰化使得染色质结构变得松弛，从而有利于其他 DNA 结合蛋白(如转录因子等)的结合，因此组蛋白的乙酰化可以激活特定基因的转录过程(染色质的重塑)。同时，HDAC 还调节部分非组蛋白类蛋白质底物的乙酰化修饰，如转录调控因子(P53、NF-κB 等)、应激反应蛋白(Hsp70/90 等)以及细胞结构分子(Tubulin 等)等，进一步影响细胞增殖生长及其他生物学过程(Haberland M, Montgomery

20 RL, Olson EN. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat Rev Genet* 2009; 10(1): 32-42; Khan O, La Thangue NB. HDAC inhibitors in cancer biology: emerging mechanisms and clinical applications. *Immunol Cell Biol* 2012; 90(1): 85-94)。

25 组蛋白去乙酰化酶抑制剂是近年来抗肿瘤药物研究领域中的热点之一。研究表明，组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以有效地抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞分化、诱导肿瘤细胞凋亡和抗肿瘤血管生成，对肿瘤细胞的迁移、侵袭和转移具有抑制作用(Kim HJ, Bae SC. Histone deacetylase inhibitors: Molecular mechanisms of action and clinical trials as anti-cancer drugs. *Am J Transl Res* 2011; 3(20):

30 166-179; John RW. Histone-deacetylase inhibitors: Novel drugs for the treatment of

cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1(4): 287-299; Tan J, Zhuang L. Apoptosis signal regulating kinase 1 is a direct target of E2F1 and contributes to histone deacetylase inhibitor induced apoptosis through positive feedback regulation of E2F1 apoptotic activity. *J Biol Chem* 2006; 281(15): 10508-10515; Park KC, Kim SW. Potential anti-cancer activity of N-hydroxy-7-(2-naphthylthio)heptanamide (HNHA), a Histone deacetylase inhibitor, against breast cancer both *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Sci* 2011; 102(2): 343-350)。

5 组蛋白去乙酰化酶抑制剂按化学结构可被分为四大类,即羟肟酸类、环四肽类、短链脂肪酸和苯甲酰胺类。前三大类化合物抑制 I 类和 II 类所有 HDAC 亚型,属于 HDAC 非选择性抑制剂,已知的苯甲酰胺类化合物则显示出靶标作用的选择性,主要抑制第 I 类 HDAC(包括 HDAC 亚型 1、2、3,但不抑制 HDAC8)。

10 由默克公司开发的 Vorinostat(SAHA)是羟肟酸类组蛋白去乙酰化酶抑制剂,在完成 II 期临床试验后,已于 2006 年底被美国 FDA 批准以皮肤 T 淋巴细胞瘤(CTCL)为适应症而上市应用;由美国 Celgene 公司开发的 Romidepsin(FK228)是环四肽类组蛋白去乙酰化酶抑制剂,于 2009 年被美国 FDA 批准上市用于 CTCL 的治疗,于 2011 年被美国 FDA 批准上市用于复发性/难治性 PTCL 的治疗。但由于 SAHA 和 FK228 均属于 HDAC 非选择性抑制剂,同时抑制太多的细胞信号传导通路,因此,其毒副作用较强,例如,SAHA 可导致血栓形成和神经毒性(Duvic M and Vu J. Vorinostat in cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs Today (Barc)* 2007, 43, 585-599), FK228 与用药有关的 3 级以上不良反应的发生率高达 66%,并有心脏毒性(http://www.istodax.com/pdfs/ISTODAX_PackageInsert.pdf)。同时, Vorinostat 和 Romidepsin 这两个药物与临床有效性直接关联的吸收峰浓度(Cmax)明显高于其体外抑制正常或肿瘤细胞生长所需的浓度,从而对正常细胞可能产生直接的细胞毒作用,而非其应该发挥的对肿瘤细胞的表观遗传调控作用,进一步增加了药物使用的毒副作用,严重限制了它们在肿瘤治疗中联合其它不同作用机制药物进行肿瘤综合治疗的应用(Azad N, et al. The future of epigenetic therapy in solid tumors---lessons from the past. *Nat Rev Clin Oncology* 2013; 10(5): 256-266; GI₅₀ Data of SAHA and FK-228 cited from reference dataset: <http://dtp.nci.nih.gov/index.html>; Cmax Cited from prescribing information of ISTODAX® (FK-228) and ZOLINZA® (SAHA))。

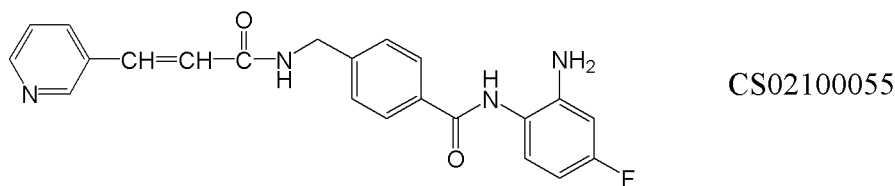
30 由德国 Bayer 和美国 Syndax 开发的 Entinostat (MS-275)是苯甲酰胺类化合

- 3 -

物，临床前动物试验表明，该化合物对血癌、肺癌、直肠癌等具有明显的抗癌活性(Saito A. A synthetic inhibitor of histone deacetylase, MS-275, with marked in vivo antitumor activity against human tumors. *PNAS* 1999, 96(8): 4592-4597)。虽然 MS-275 是 HDAC 选择性抑制剂，但由于其人体内药代动力学特性较差（清除半衰期接近 100 小时、药物暴露量个体差异大），在 I 期临床试验中显示出极差的耐受性，无法提高给药剂量，因而无法保证其单药临床试验的有效性。

因此，开发具有亚型选择性和良好人体药代动力学特性的选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂就显得尤为重要。

本专利申请人在美国专利 US7,244,751B2 实施例 2 中公开了一种新的苯甲酰胺类组蛋白去乙酰化酶抑制剂 CS02100055，其化学名称为 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氨基甲基]苯甲酰胺，该化合物对总组蛋白去乙酰化酶具有抑制活性 (IC₅₀: 8.4μM)，对多种肿瘤细胞的生长具有抑制作用。



N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氨基甲基]苯甲酰胺的结构式中含有亚乙烯基团 (-CH=CH-)，按照 US7,244,751B2 实施 2 的制备方法得到的是 E 构型异构体和 Z 构型异构体的混合物。US7,244,751B2 及其他现有技术均未披露该化合物的 E 构型异构体或 Z 构型异构体的制备方法和理化参数。

申请文件 CN103432077A 申请保护 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氨基甲基]苯甲酰胺与聚乙烯吡咯烷酮（即聚维酮）形成的固体分散体，但本发明申请人发现，申请文件 CN103432077A 并未真正获得这种固体分散体。根据申请文件 CN103432077A 公开的信息，其实例 1 按照所引用的文献（中国新药杂志，2004 年，第 6 期，第 536-538 页）制得的化合物是 N-(2-氨基-5-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氨基甲基]苯甲酰胺，并未获得 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氨基甲基]苯甲酰胺，因此，也就无法获得 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氨基甲基]苯甲酰胺与聚乙烯吡咯烷酮的固体分散体，同时，申请文件 CN103432077A 也未公开 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氨基甲基]苯甲酰胺与聚乙烯吡咯烷酮所形成的固体分散体的任何理化参数（如固体分散体的溶解度数据、溶出度数据或 X-射线粉末衍射图）。

-4-

申请文件 CN103432077A 还申请保护 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺与聚乙烯吡咯烷酮形成的固体分散体,但本发明申请人发现,申请文件 CN103432077A 并未真正获得这种固体分散体。根据申请文件 CN103432077A 公开的信息,其实施例 3 按照所引用的文献

5 (US7,244,751B2) 制得的是 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氨基]苯甲酰胺,并未获得 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺(即 E 型异构体),因此,也就无法获得 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺与聚乙烯吡咯烷酮的固体分散体,同时,申请文件 CN103432077A 也未公开 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-

10 [N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺与聚乙烯吡咯烷酮形成的固体分散体的任何理化参数(如固体分散体的溶解度数据、溶出度数据或 X-射线粉末衍射图)。

发明内容

本发明目的之一在于公开一种具有亚型选择性的组蛋白去乙酰化酶抑制活

15 性的 E 构型苯甲酰胺类化合物。

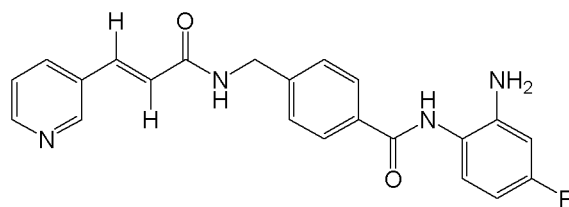
本发明目的之二在于公开所述化合物的制备方法。

本发明目的之三在于公开所述化合物的药用制剂。

本发明目的之四在于公开所述化合物在制备治疗癌症的药物中的应用。

本发明所述的化合物具有式 (I) 所示结构,其化学名称为 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺,在其结构式中,3-吡啶丙烯酰基的构型为 E 型,

20



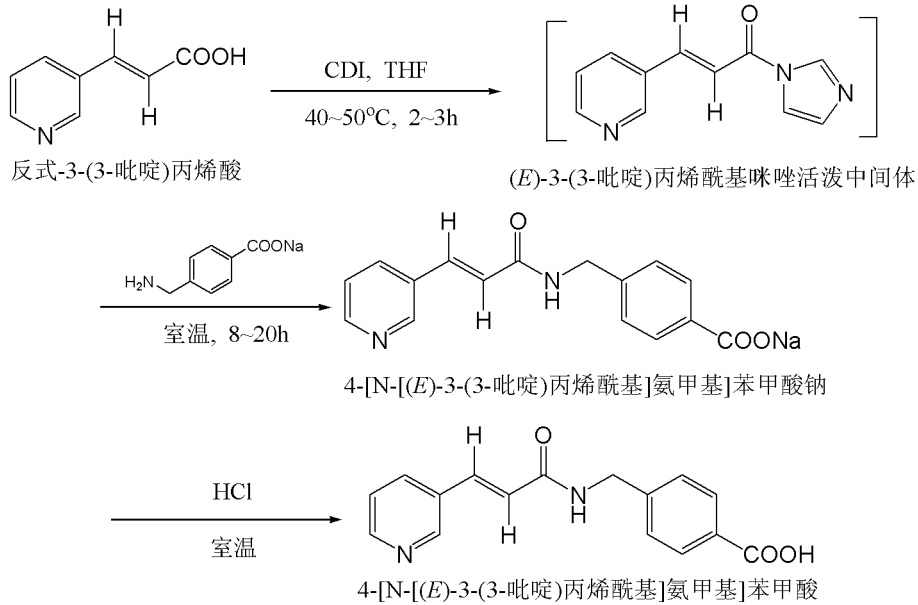
(I)

本发明所述化合物的制备方法如下:

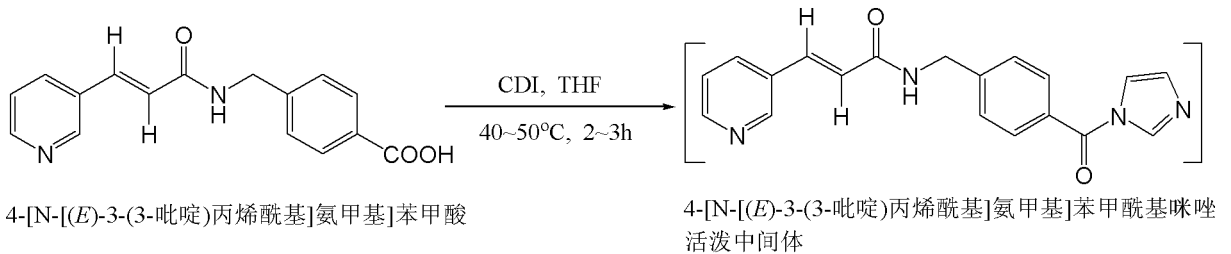
25 (a) 将反式-3-(3-吡啶)丙烯酸与 N,N'-羰基二咪唑(CDI)反应得到(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基咪唑活泼中间体,然后与 4-氨基苯甲酸钠反应得到 4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酸钠,再经盐酸酸化得到

— 5 —

4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酸;



- 5 (b) 将 4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酸与 N, N'-羰基二咪唑 (CDI) 反应得到 4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰咪唑活泼中间体, 然后与 4-氟邻苯二胺反应得到 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺。



10

本发明所述化合物是一种亚型选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 主要抑制第 I 类 HDAC 中的 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和第 IIb 类 HDAC 中的 HDAC10, 不抑制 HDAC6、7 及 9, 对 HDAC8 和 11 的抑制较弱。

本发明所述化合物比 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氮甲基]苯甲酰胺 (即 E 型和 Z 型混合物) 具有更好的组蛋白去乙酰化酶抑制活性。本发明化合物对 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC10 的半数酶活抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 95nM、160nM、67nM 和 78nM, 而 E 型和 Z 型混合物对 HDAC1、HDAC2、
5 HDAC3 和 HDAC10 的半数酶活抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 172nM、345nM、129nM 和 143nM。

本发明所述化合物可以用于治疗与组蛋白去乙酰化酶活性异常相关的疾病, 如癌症, 包括淋巴瘤、实体肿瘤和血液系统肿瘤等。

10 本发明所述化合物被加工成常用的药用制剂, 如片剂、胶囊、针剂等。该制剂可以 1~50% 的式 (I) 化合物以及 50~99% 的药用辅料。所述药用辅料, 包括《药用赋形剂手册》(美国药学会, 1986 年 10 月) 或化学工业出版社出版的《药用辅料手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients, 原著第四版) 所列的载体辅料, 但并不局限于这些药用辅料。

15 本发明所述化合物在临床上可以通过口服或注射方式给药, 其中尤以口服方式最佳。用药剂量为每日 0.01~200 mg/kg 体重, 最佳用药剂量为每日 0.1~50 mg/kg 体重。

口服固体制剂进入体内后, 均需经过溶出过程, 才能透过生物膜被机体吸收。难溶性药物由于其溶出速率受溶解度的限制, 影响了药物吸收, 因此作用缓慢, 生物利用度较低。

20 本发明所述化合物在水中的溶解度极小, 几乎不溶解, 生物利用度较低, 因此, 提高其溶出速率和生物利用度具有重要意义。

本发明提供了一种能改善式 (I) 化合物的水溶性、提高其溶出速率和生物利用度的固体分散体。所述固体分散体由式 (I) 化合物和水溶性载体材料组成, 式 (I) 化合物与水溶性载体材料的重量比为 1:1~1:20。申请人通过研究发现,
25 式 (I) 化合物与水溶性载体材料按重量比 1:1~1:20 进行组合, 式 (I) 化合物可以以分子形式或无定形状高度分散在水溶性载体材料中, 从而大大改善式 (I) 化合物的水溶性, 提高其溶出速率和生物利用度。在一些实施方案中, 式 (I) 化合物与水溶性载体材料的重量比为 1:1; 在一些实施方案中, 式 (I) 化合物与水溶性载体材料的重量比为 1:5; 在另一些实施方案中, 式 (I) 化合物与水溶性
30 载体材料的重量比为 1:20。

作为优选, 本发明所述式 (I) 化合物固体分散体中的水溶性载体材料为聚

维酮、聚乙二醇或泊洛沙姆，更优选为聚维酮 K30。

本发明还提供了所述式 (I) 化合物固体分散体的制备方法。所述方法为：分别称取式 (I) 化合物和水溶性载体材料，加入有机溶剂，加热至式 (I) 化合物和水溶性载体材料完全溶解，然后蒸去有机溶剂，收集固体，干燥，粉碎即得。

5 其中，所述式 (I) 化合物与水溶性载体材料的重量比优选为 1:1~1:20。所述水溶性载体材料优选为聚维酮、聚乙二醇或泊洛沙姆，更优选为聚维酮 K30。所述有机溶剂优选为无水乙醇、95%乙醇、甲醇、乙腈或丙酮。所述式 (I) 化合物与有机溶剂的重量比优选为 1:100~1:1000，更优选为 1:200~1:1000。在一些实施方案中，所述式 (I) 化合物与有机溶剂的重量比为 1:200；在另一些实施方案中，
10 所述式 (I) 化合物与有机溶剂的重量比为 1:250；在另一些实施方案中，所述式 (I) 化合物与有机溶剂的重量比为 1:1000。所述加热优选为 60°C~90°C 加热。所述蒸去有机溶剂包括但不限于用旋转蒸发器减压蒸去有机溶剂。所述干燥优选为于 60°C~80°C 干燥 2 h~8h，在一些实施方案中为 60°C 干燥 8h；在一些实施方案中为 80°C 干燥 2h；在另一些实施方案中为 80°C 干燥 4h。所述粉碎优选为粉
15 碎过 60~100 目筛。

本发明对所述式 (I) 化合物固体分散体在水中的溶解度进行了检测，结果显示式 (I) 化合物在水中的溶解度为 4.64 μ g/mL；而由式 (I) 化合物与聚维酮 K30 按重量比为 1:5 制成的固体分散体在水中的溶解度[按式 (I) 化合物计]为 66.7 μ g/mL，比式 (I) 化合物提高了 14.4 倍，表明本发明所述式 (I) 化合物固
20 体分散体能增加式 (I) 化合物的溶解度，加快其溶出速率。

本发明还采用体外溶出度试验分别测定式 (I) 化合物、实施例 7 由式 (I) 化合物与聚维酮 K30 按重量比为 1:1 制成的固体分散体、实施例 8 由式 (I) 化合物与聚维酮 K30 按重量比为 1:5 制成的固体分散体、实施例 9 由式 (I) 化合物与聚维酮 K30 按重量比为 1:20 制成的固体分散体的溶出情况，四种样品的取
25 样量分别为 100mg、200mg、600mg 和 2100mg。测定方法为：照溶出度测定法（中国药典 2010 年版二部附录 X C 第二法），以水 1000mL 为溶出介质，转速为 50rpm，依法操作，经 45min 时，取溶液 10mL 滤过，取续滤液用水稀释 20 倍作为供试品溶液；另取式 (I) 化合物约 25mg，精密称定，置 100mL 量瓶中，加 95%乙醇适量超声溶解后，稀释至刻度，精密移取 1mL 至 50mL 量瓶，用水
30 稀释成每 1mL 中约含 5 μ g 的溶液，作为对照品溶液；照紫外-可见分光光度法在 258nm 的波长处测定吸光度，计算溶出度。测定结果表明，式 (I) 化合物的

溶出度为 4.71%，而实施例 7 制备的固体分散体、实施例 8 制备的固体分散体和实施例 9 制备的固体分散体的溶出度分别为 60.3%、79.1%和 82.2%，均较式 (I) 化合物有显著改善。

本发明还采用体外溶出度试验分别测定按实施例 11 制得的含式 (I) 化合物固体分散体的片剂以及采用相同处方按实施例 4 制得的含式 (I) 化合物的普通片剂的溶出情况。测定方法为：取样品 6 片，照溶出度测定法（中国药典 2010 年版二部附录 X C 第二法），以水 1000mL 为溶出介质，转速为 50rpm，依法操作，经 45min 时，取溶液 10mL 滤过，取续滤液作为供试品溶液；另取式 (I) 化合物约 25mg，精密称定，置 100mL 量瓶中，加 95%乙醇适量超声溶解后，稀释至刻度，精密移取 1mL 至 50mL 量瓶，用水稀释成每 1mL 中约含 5 μ g 的溶液，作为对照品溶液；照紫外-可见分光光度法在 258nm 的波长处测定吸光度，计算溶出度。测定结果表明，实施例 11 制得的含式 (I) 化合物固体分散体的片剂的溶出度为 99.4%，而实施例 4 制得的普通片剂的溶出度为 57.8%，实施例 11 制得的含式 (I) 化合物固体分散体的片剂的溶出度显著提高，几乎完全溶出。

本发明还采用 X-射线粉末衍射法对所制备的式 (I) 化合物固体分散体进行了考察。在式 (I) 化合物的 X-射线粉末衍射图中，在 3~50° 区域有强衍射峰（图 1）；在实施例 7 制备的固体分散体、实施例 8 制备的固体分散体和实施例 9 制备的固体分散体的 X-射线粉末衍射图中，在 3~50° 区域，无式 (I) 化合物的特征衍射峰，呈现无定形固体的特征弥散峰（图 2、图 3 和图 4）；在聚维酮 K30 的 X-射线粉末衍射图中，在 3~50° 区域，呈现无定形固体的特征弥散峰（图 5）；在式 (I) 化合物与聚维酮 K30 的机械混合物（重量比分别为 1:1、1:5 和 1:20）的 X-射线粉末衍射图中，仍然可以观察到式 (I) 化合物的特征衍射峰（图 6、图 7 和图 8）。试验表明，在本发明所述固体分散体中，式 (I) 化合物高度分散在载体材料中，以分子形式或无定形状态分散在其中。

本发明所述式 (I) 化合物固体分散体可以和常规的药用辅料组合制成具有治疗癌症功能的药物制剂，包括口服固体制剂，如片剂、胶囊剂或颗粒剂等。本发明所述药物制剂可以含 5wt%~50 wt % 的 (I) 化合物固体分散体以及 50 wt %~95 wt % 的药用辅料。其中所述药用辅料，包括助流剂如滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶等，包括崩解剂如羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素等，包括填充剂如乳糖、微晶纤维素、淀粉等。

本发明利用由式 (I) 化合物与聚维酮 K30 按重量比 1:5 制成的固体分散体

的片剂进行了临床疗效考察。治疗复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 的关键性 II 期临床试验显示,总缓解率为 32.9%,与用药有关的 3 级以上不良反应的发生率为 39%,毒副作用远低于 Romidepsin;治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 的 II 期临床试验显示,总缓解率为 32.0%;联合紫杉醇和卡铂治疗非小细胞肺癌的 Ib 期临床试验显示,总缓解率为 10%,5 例有脑转移病灶的患者经治疗后,有 2 例患者的脑转移灶全部消失。临床试验表明,由式 (I) 化合物固体分散体制成的口服制剂,在临床上对癌症病人有较好的疗效。其中,所述癌症为淋巴瘤、实体肿瘤或血液系统肿瘤,优选外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)、皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 及肺癌。

- 10 本发明利用由式 (I) 化合物与聚维酮 K30 按重量比 1:5 制成的固体分散体的片剂进行了 33 例晚期淋巴瘤患者 (21 例 PTCL、12 例 CTCL) 口服 30mg 上述固体分散片的人体药代动力学研究,在患者可接受的耐受性下,该剂量范围具有如上所述的明确临床治疗功效。其患者体内与临床有效性直接关联的吸收峰浓度,即最大血药浓度 (C_{max}) 明显低于其体外抑制正常或肿瘤细胞生长所需的浓度,从而对正常细胞不产生直接的细胞毒作用,而是具有对肿瘤细胞的表观遗传调控作用。其人体耐受性得以明显提高,显示这一口服固体分散体的片剂在改善用药安全性上的优点。

附图说明:

- 20 图 1 示式 (I) 化合物的 X-射线粉末衍射图;
图 2 示实施例 7 制备的式 (I) 化合物-聚维酮 K30 固体分散体 (重量比为 1:1) 的 X-射线粉末衍射图;
图 3 示实施例 8 制备的式 (I) 化合物-聚维酮 K30 固体分散体 (重量比为 1:5) 的 X-射线粉末衍射图;
- 25 图 4 示实施例 9 制备的式 (I) 化合物-聚维酮 K30 固体分散体 (重量比为 1:20) 的 X-射线粉末衍射图;
图 5 示聚维酮 K30 的 X-射线粉末衍射图;
图 6 示式 (I) 化合物-聚维酮 K30 机械混合物 (重量比为 1:1) 的 X-射线粉末衍射图;
- 30 图 7 示式 (I) 化合物-聚维酮 K30 机械混合物 (重量比为 1:5) 的 X-射线粉末衍射图;

图 8 示式 (I) 化合物-聚维酮 K30 机械混合物 (重量比为 1:20) 的 X-射线粉末衍射图。

具体实施方式

5 本发明实施例公开了一种具有亚型选择性的组蛋白去乙酰化酶抑制活性的 E 构型苯甲酰胺类化合物及其药用制剂与应用。本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的产品及应用已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围
10 对本文所述的产品及应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

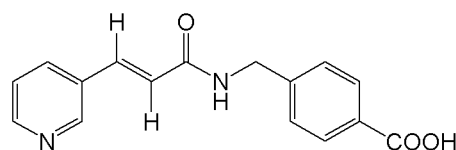
为了进一步理解本发明,下面结合实施例对本发明进行详细说明。本发明所述的百分比除特别注明外,均为重量百分比。本发明实施例中所述式 (I) 化合物除特别注明外,均为 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺,本发明实施例中所述式 (I) 化合物固体分散体除特别注明外,均为 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺固体分散体。说明书中所描述的数值范围,如计量单位或百分比,均是为了提供明白无误的书面参考。本领域熟练技术人员在实践本专利时,使用在此范围之外或有别于
15 单个数值的温度、浓度、数量等,仍然可以得到预期的结果。其中,所述 X-射线粉末衍射和溶出度测定试验方法如下:

X-射线粉末衍射测试条件: 仪器: D/MAX-1200 (日本 Rigaku 公司); 辐射源: Cu-K α (40 kV、40 mA)。

溶出度测定条件: 仪器: RC806 型药物溶出度测定仪; 溶出介质: 水 1000mL; 转速: 50rpm, 温度: 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C。

25

实施例 1: 4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酸的制备



在装有机械搅拌和回流冷凝管的 5 升三口玻璃烧瓶中加入 298g (2.00mol)

反式-3-(3-吡啶)丙烯酸、324g (2.00mol) N, N'-羰基二咪唑及 3000mL 四氢呋喃, 于约 45°C 反应约 3 小时制得(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基咪唑活泼中间体溶液。

- 5 在另一装有机械搅拌的 10 升三口玻璃烧瓶中加入 302g (2.00mol) 对氨基苯甲酸、80g (2.00mol) 氢氧化钠及 2000mL 水, 室温搅拌约 30 分钟, 然后滴加上述(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基咪唑活泼中间体溶液, 室温反应约 8 小时。将反应混合物真空浓缩去除四氢呋喃, 加入 2000mL 饱和氯化钠溶液, 用浓盐酸中和至 pH 值等于 5, 过滤, 滤饼分别用 400mL 水和 400mL 无水乙醇淋洗, 真空干燥得粗产品。将粗产品溶于 2000mL 1 mol/L 氢氧化钠溶液, 用浓盐酸中和至 pH 值等于 4, 过滤, 滤饼分别用 400mL 水和 400mL 无水乙醇淋洗, 真空干燥得
- 10 4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酸, 重量 298g, 收率 52.8%, 含量 99.57% (HPLC 方法测定)。IR (KBr) cm^{-1} : 3269, 3059, 1653, 1624, 1543, 1275, 1226, 976。LC-MS (m/z): 281(M-1)。元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$) 计算值: C 68.08, H 5.00, N 9.92; 实测值: C 67.85, H 5.08, N 9.86。核磁共振 (INOVA 500, DMSO-d_6) 氢谱、碳谱、DEPT 谱、gCOSY 谱、gHMQC 谱、gHMBC 谱的测定数据及解析
- 15 结果见表 1。

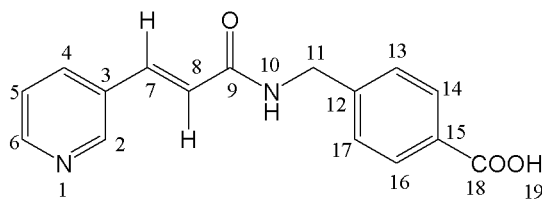


表 1 4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酸核磁共振数据及解析

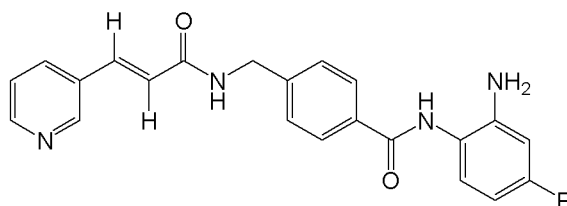
序号	化学位移 δ_{H} (ppm)	化学位移 δ_{C} (ppm)	gCOSY 氢对氢相 关	gHMQC 同碳氢相 关	gHMBC 异碳氢相 关
2	8.77(1H, d, J = 2)	149.02(d)	8.77(7.99)	149.02(8.77)	149.02(7.53, 7.99, 8.56)
3		130.56(s)			130.56(7.43)
4	7.99(1H, dd, J = 2, 8.5)	133.89(d)	7.99(8.77) 7.99(7.43)	133.89(7.99)	133.89(7.53, 8.77)
5	7.43(1H, m)	123.83(d)	7.43(7.99, 8.56)	123.83(7.43)	123.83(8.56)
6	8.56(1H, dd, J = 1.5, 5)	150.06(d)	8.56(7.43)	150.06(8.56)	150.06(7.99, 8.77)
7	7.53(1H, d, J=16)	135.76(d)	7.53(6.81)	135.76(7.53)	135.76(7.99, 8.77, 6.81)
8	6.81(1H, d, J=16)	123.83(d)	6.81(7.53)	123.83(6.81)	123.83(7.56)

- 12 -

9		164.61(s)			164.61(6.81, 7.53)
10	8.71(1H, t, J = 6) 活泼氢, 重水交换信号减弱		8.71(4.49)		
11	4.49(2H, d, J = 6)	42.07(t)	4.49(8.71)	42.07(4.49)	42.07(7.43)
12		144.35(s)			144.35(7.92)
13、17	7.43(2H, m)	127.24(d)	7.43(7.92)	127.24(7.43)	127.24(7.43)
14、16	7.92(2H, d, J = 8)	129.33(d)	7.92(7.43)	129.33(7.92)	129.33(7.92)
15		130.56(s)			130.56(7.43)
18		167.04(s)			167.04(7.92)
19	12.74(1H,s)活泼氢, 重水交换信号消失				

根据 7 位氢、8 位氢的偶合常数 ($J_{7-8}=16$), 确认“3-(3-吡啶)丙烯酰基”的构型为 *E* 型。

实施例 2: N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(*E*)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺的制备



5

在装有机械搅拌和回流冷凝管的 5 升三口玻璃烧瓶中加入 282g (1.00mol) 4-[N-[(*E*)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酸、162g (1.00mol) N, N'-羰基二咪唑及 2820mL 四氢呋喃, 于 45°C 反应约 3 小时, 制得 4-[N-[(*E*)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰活泼中间体溶液。

- 10 在另一装有机械搅拌的 5 升三口玻璃烧瓶中加入 168g (1.33mol) 4-氟邻苯二胺及 800mL 四氢呋喃, 通氮气保护, 室温搅拌约 10 分钟, 滴加上述 4-[N-[(*E*)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰活泼中间体溶液, 室温反应约 24 小时。过滤, 滤饼用 400mL 四氢呋喃淋洗, 真空干燥得粗产品。将粗产品溶于 1200mL 2 mol/L 盐酸, 滴加 960mL 1 mol/L NaOH 溶液, 搅拌约 10 分钟, 过滤,
- 15 滤饼用 400mL 水淋洗, 转入 10 升反应瓶中, 加入 6000mL 水及 1200mL 1 mol/L NaOH 溶液, 搅拌约 30 分钟, 过滤, 滤饼分别用 1200mL 水和 1200mL 乙醇淋洗, 真空干燥得纯 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(*E*)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺, 重量 206g, 收率 52.7%, 含量 99.18% (HPLC 方法测定)。IR (KBr) cm^{-1} :

— 13 —

3412~3197, 3042, 2911, 1653, 1617, 1569, 1516, 1441, 1417, 973, 838, 796。FAB-MS (m/z): 391(M+1), 390(M)。元素分析 (C₂₂H₁₉FN₄O₂) 计算值: C 67.68, H 4.91, N 14.35; 实测值: C 67.68, H 4.88, N 14.25。核磁共振 (INOVA 500, DMSO-d₆) 氢谱、碳谱、DEPT 谱、gCOSY 谱、gHMQC 谱、gHMBC 谱、¹⁹F 谱的测定数据及解析结果见表 2。

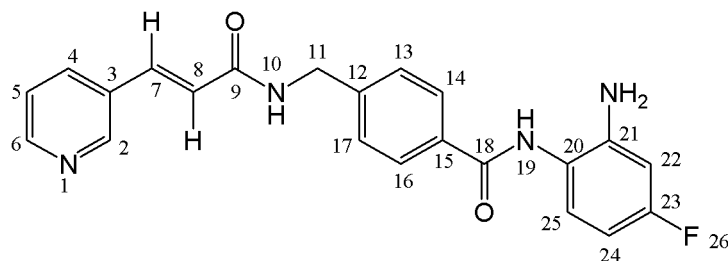


表 2 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氮甲基]苯甲酰胺核磁共振数据及解析

序号	化学位移 δ_{H} (ppm)	化学位移 δ_{C} (ppm)	gCOSY 氢对氢相关	gHMQC 同碳氢相关	gHMBC 异碳氢相关
2	8.77(1H, d, 2.5)	149.02(d)	8.77(7.99)	149.02(8.77)	149.02(7.99, 8.55, 7.53)
3	-	130.58(s)	-	-	130.58(8.77, 7.44, 6.82, 7.53, 8.55)
4	7.99(1H, dt, 8, 1.5)	133.89(d)	7.99(8.77, 7.44, 8.55)	133.89(7.99)	133.89(8.77, 8.55, 7.53)
5	7.44(1H, dd, 8, 4.5)	123.85(d)	7.44(7.99, 8.55)	123.85(7.44)	123.85(8.55, 8.77)
6	8.55(1H, dd, 4.5, 1.5)	150.06(d)	8.55(7.44, 7.99)	150.06(8.55)	150.06(8.77, 7.99, 7.44)
7	7.53(1H, d, 16)	135.70(d)	7.53(6.82)	135.70(7.53)	135.70(8.77, 7.99, 6.82)
8	6.82(1H, d, 16)	123.89(d)	6.82(7.53)	123.89(6.82)	123.89(7.53)
9	-	164.60(s)	-	-	164.60(7.53, 6.82, 8.71)
10	8.71(1H, t, 6)	-	8.71(4.49)	-	-
11	4.49(2H, d, 6)	42.05(t)	4.49(8.71, 7.42)	42.05(4.49)	42.05(7.42, 8.71)
12	-	142.78(s)	-	-	142.78(7.42, 4.49)
13、17	7.42(2H, d, 8)	126.96(d)	7.42(7.95)	126.96(7.42)	126.96(7.95, 4.49)
14、	7.95(2H, d, 8)	127.78(d)	7.95(7.42)	127.78(7.95)	127.78(7.42)

- 14 -

16					
15	-	133.06(s)	-	-	133.06(7.95)
18	-	165.30(s)	-	-	165.30(7.95, 9.52, 7.42)
19	9.52(1H, s)	-	-	-	-
20	-	119.27(s)	-	-	119.27(6.55, 6.35, 7.13, 9.52)
21	-	145.30(s)	-	-	145.30(7.13, 6.55, 9.52)
22	6.55(1H, dd, 3, 11.5)	101.43(d)	6.55(6.35)	101.43(6.55)	101.43(6.35)
23	-	160.92(s)	-	-	160.92(7.13, 6.55, 6.35)
24	6.35(1H, td, 8.5, 3)	101.99(d)	6.35(7.13, 6.55)	101.99(6.35)	101.99(6.55)
25	7.13(1H, dd, 8.5, 6.5)	128.37(d) $J_{F-C} = 9.8$	7.13(6.35)	128.37(7.13)	128.37(9.52)
NH ₂	5.17(2H, br s)	-	-	-	-

根据 7 位氢、8 位氢的偶合常数 ($J_{7-8} = 16$), 确认“3-(3-吡啶)丙烯酰基”的的构型为 *E* 型; 根据 25 位 C、19 位 H 之间的 HMBC 相关峰, 确认 25 位 C 处于 20 位 C 的邻位; 根据 25 位 C 与 F 之间的偶合常数 ($J_{CF} = 9.8\text{Hz}$), 确认 F 处于 25 位 C 的间位。

5 实施例 3: 供试化合物对 HDAC 不同亚型的抑制活性的测定

1、实验方案

利用纯化的第 I、II、IV 类 HDAC 共 11 个亚型 (HDAC1~11), 采用 BSP Bioscience 公司生产的去乙酰化酶检测试剂盒测定供试化合物对 HDAC 不同亚型的抑制活性, 并计算其半数酶活抑制浓度 (IC_{50})。

10 2、实验材料和试剂

(1) N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(*E*)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基甲基]苯甲酰胺, 按本发明实施例 2 制备, 将其溶于 DMSO (100mM)。

(2) N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氨基甲基]苯甲酰胺, 按 US7,244,751B2 实施例 2 制备, 将其溶于 DMSO (100mM)。

15 (3) 牛血清白蛋白 (1mg/mL)

(4) 纯化的 HDAC1-11 亚型蛋白 (0.4ng/ μL , N-GST 标记, BSP Biosciences)

(5) 乙酰化修饰的荧光底物 (5 mM)

- (6) 2 x 显色反应液 (50 μ M)
- (7) 乙酰化检测缓冲液
- (8) 96 孔检测板
- (9) 96 孔板荧光检测仪 (BioTek Synergy)

5 3、实验步骤

(1) 将供试化合物以乙酰化检测缓冲液分别稀释为 300、100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01 μ M 的浓度梯度；将乙酰化底物稀释为 200 μ M 的工作液；将纯化的 HDAC 融合蛋白稀释为 0.4 ng/ μ L 的工作液；

10 (2) 在 96 孔板中分别加入下列成份：5 μ L 牛血清白蛋白溶液 (1mg/mL)，5 μ L 纯化的 HDAC 融合蛋白 (0.4ng/ μ L)，5 μ L 乙酰化底物 (200 μ M)，和 30 μ L 乙酰化检测缓冲液，混匀。

(3) 除对照反应孔外，向每个反应孔分别加入 5 μ L 不同浓度梯度的供试化合物溶液；阴性对照孔不加 HDAC 融合蛋白，加入 10 μ L 检测缓冲液；阳性对照孔不加供试化合物，加入 5 μ L 检测缓冲液。每个检测设置三个重复孔。

15 (4) 混匀反应体系后，在常温下孵育 17 小时。

(5) 每孔加入 50 μ L 2 x 显色反应液，室温孵育 20 分钟。

(6) 利用荧光检测仪(BioTek Synergy)分别测量激发波长 (360nm) 和发射波长 (460nm) 时的荧光强度。

20 (7) 加入供试化合物后的 HDAC 酶学活性按照下面的公式计算：活性% = (F-Fb)/(Ft-Fb)。其中 Ft 为阳性对照孔的荧光强度，Fb 为阴性对照孔的信号强度。对不同浓度梯度供试化合物处理后的酶学活性进行计算得到剂量依赖的酶学活性曲线，利用统计计算得到供试化合物抑制不同 HDAC 亚型的半抑制浓度 (IC₅₀)。

4、实验结果

25 实验结果见表 3。

表 3 供试化合物对 HDAC 不同亚型的抑制活性的测定结果

HDAC 大类	HDAC 亚型	半数酶活抑制浓度 (IC ₅₀ , nM)	
		式 (I) 化合物*	CS02100055**
第 I 类	1	95	172
	2	160	345
	3	67	129

— 16 —

	8	733	1320
第 IIa 类	4	>30,000	>30,000
	5	>30,000	>30,000
	7	>30,000	>30,000
	9	>30,000	>30,000
第 IIb 类	6	>30,000	>30,000
	10	78	143
第 IV 类	11	432	813

*式 (I) 化合物: N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺

** CS02100055: N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氨基]苯甲酰胺

表 3 测定结果表明: 本发明所述式 (I) 化合物是一种亚型选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 主要抑制第 I 类 HDAC 中的 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和第 IIb 类 HDAC 中的 HDAC10, 不抑制 HDAC6、7 及 9, 对 HDAC8 和 11 的抑制较弱。此外, 本发明所述式 (I) 化合物比 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-(3-吡啶丙烯酰基)氨基]苯甲酰胺 (即 E 型和 Z 型混合物) 对 HDAC1、2、3 和 10 具有更好的抑制活性。

10 实施例 4: 含式 (I) 化合物的普通片剂的制备

处方 (1000 片):

式 (I) 化合物	5 g
聚维酮 K30	25 g
乳糖	50 g
15 微晶纤维素	30 g
羧甲基淀粉钠	10 g
滑石粉	5 g
硬脂酸镁	0.2 g

20 制备工艺: 将式 (I) 化合物过 100 目筛, 称取处方量的式 (I) 化合物、聚维酮 K30、乳糖、微晶纤维素和羧甲基淀粉钠, 混合均匀, 以适量水为润湿剂制软材, 用 20 目筛制湿颗粒, 于 60°C 干燥至颗粒水分低于 4%, 用 18 目筛整粒, 加入处方量的滑石粉和硬脂酸镁, 混合均匀, 压片即得。

实施例 5: 含式 (I) 化合物的普通胶囊剂的制备

处方 (1000 粒):

	式 (I) 化合物	5 g
	聚维酮 K30	25 g
5	微晶纤维素	55 g
	乳糖	35 g
	羧甲基淀粉钠	5 g
	硬脂酸镁	0.5 g

10 制备工艺: 将式 (I) 化合物过 100 目筛, 称取处方量的式 (I) 化合物、聚维酮 K30、微晶纤维素、乳糖和羧甲基淀粉钠, 混合均匀, 以适量水为润湿剂制软材, 用 20 目筛制湿颗粒, 于 60°C 干燥至颗粒水分低于 4%, 用 18 目筛整粒, 加入处方量硬脂酸镁, 混合均匀, 灌装胶囊即得。

实施例 6: 含式 (I) 化合物的普通颗粒剂的制备

处方 (1000 包):

15	式 (I) 化合物	5g
	聚维酮 K30	25g
	可溶性淀粉	500g
	乳糖	200 g
	微晶纤维素	175 g
20	羧甲基淀粉钠	100 g

制备工艺: 将式 (I) 化合物过 100 目筛, 称取处方量的式 (I) 化合物、聚维酮 K30、乳糖、可溶性淀粉、微晶纤维素和羧甲基淀粉钠, 混合均匀, 以适量水为润湿剂制软材, 用 20 目筛制湿颗粒, 于 60°C 干燥至颗粒水分低于 4%, 用 18 目筛整粒, 分装即得。

25 实施例 7: 式 (I) 化合物-聚维酮 K30 固体分散体 (重量比为 1:1) 的制备

取 4g 式 (I) 化合物和 4g 聚维酮 K30, 加入 800g 无水乙醇, 于 60°C 水浴加

热，使式 (I) 化合物和聚维酮 K30 完全溶解，用旋转蒸发仪减压蒸去无水乙醇，收集固体，置热风循环烘箱中于 60℃ 干燥 8h，粉碎，过 60 目筛，即得式 (I) 化合物固体分散体。该固体分散体的 45min 的溶出度为 60.3%，其 X-射线粉末衍射图见图 2。

5 实施例 8: 式 (I) 化合物-聚维酮 K30 固体分散体 (重量比为 1:5) 的制备

取 4g 式 (I) 化合物和 20g 聚维酮 K30，加入 1000g 无水乙醇，于 90℃ 水浴加热，使式 (I) 化合物和聚维酮 K30 完全溶解，用旋转蒸发仪减压蒸去无水乙醇，收集固体，置热风循环烘箱中于 80℃ 干燥 2h，粉碎，过 100 目筛，即得式 (I) 化合物固体分散体。该固体分散体的 45min 的溶出度为 79.1%，其 X-射线粉末衍射图见图 3。

10

实施例 9: 式 (I) 化合物-聚维酮 K30 固体分散体 (重量比为 1:20) 的制备

取 4g 式 (I) 化合物和 80g 聚维酮 K30，加入 4000g 无水乙醇，于 90℃ 水浴加热，使式 (I) 化合物和聚维酮 K30 完全溶解，用旋转蒸发仪减压蒸去无水乙醇，收集固体，置热风循环烘箱中于 80℃ 干燥 4h，粉碎，过 100 目筛，即得式 (I) 化合物固体分散体。该固体分散体的 45min 的溶出度为 82.2%，其 X-射线粉末衍射图见图 4。

15

实施例 10: 含式 (I) 化合物固体分散体的片剂的制备

处方 (1000 片):

	式 (I) 化合物-聚维酮 K30 固体分散体 (重量比为 1:5)	30 g
20	乳糖	50g
	微晶纤维素	30 g
	羧甲基淀粉钠	10 g
	滑石粉	5 g

25 制备工艺: 称取处方量的固体分散体、乳糖、微晶纤维素和羧甲基淀粉钠，混合均匀，以适量水为润湿剂制软材，用 20 目筛制湿颗粒，于 60℃ 干燥至颗粒水分低于 4%，用 18 目筛整粒，加入处方量的滑石粉，混合均匀，压片即得。

实施例 11: 含式 (I) 化合物固体分散体的片剂的制备

处方 (1000 片):

— 19 —

	式 (I) 化合物-聚维酮 K30 固体分散体 (重量比为 1:5)	30 g
	乳糖	50 g
	微晶纤维素	30 g
	羧甲基淀粉钠	10 g
5	滑石粉	5 g
	硬脂酸镁	0.2 g

10 制备工艺: 称取处方量的固体分散体、乳糖、微晶纤维素和羧甲基淀粉钠, 混合均匀, 以适量水为润湿剂制软材, 用 20 目筛制湿颗粒, 于 60°C 干燥至颗粒水分低于 4%, 用 18 目筛整粒, 加入处方量的滑石粉和硬脂酸镁, 混合均匀, 压片即得。

实施例 12: 含式 (I) 化合物固体分散体的胶囊剂的制备

处方 (1000 粒):

	式 (I) 化合物-聚维酮 K30 固体分散体 (重量比为 1:5)	30 g
	微晶纤维素	55 g
15	乳糖	35 g
	羧甲基淀粉钠	5 g
	硬脂酸镁	0.5 g

20 制备工艺: 称取处方量的固体分散体、微晶纤维素、乳糖和羧甲基淀粉钠, 混合均匀, 以适量水为润湿剂制软材, 用 20 目筛制湿颗粒, 于 60°C 干燥至颗粒水分低于 4%, 用 18 目筛整粒, 加入处方量硬脂酸镁, 混合均匀, 灌装胶囊即得。

实施例 13: 含式 (I) 化合物固体分散体的颗粒剂的制备

处方 (1000 包):

	式 (I) 化合物-聚维酮 K30 固体分散体 (重量比为 1:5)	30 g
	可溶性淀粉	500 g
25	乳糖	200 g

微晶纤维素	175 g
羧甲基淀粉钠	100 g

制备工艺：称取处方量的固体分散体、乳糖、可溶性淀粉、微晶纤维素和羧甲基淀粉钠，混合均匀，以适量水为润湿剂制软材，用 20 目筛制湿颗粒，于 60℃ 干燥至颗粒水分低于 4%，用 18 目筛整粒，分装即得。

5

实施例 14：本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂治疗复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤的关键性 II 期临床试验

1、受试药物的制备

20081020 批本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂：取 180g 式 (I) 化合物和 900g 聚维酮 K30，加入 36000g 无水乙醇，于 90℃ 水浴加热，使固体完全溶解，用旋转蒸发器减压蒸去无水乙醇，收集固体，置热风循环烘箱中于 80℃ 干燥 2h，粉碎，过 100 目筛，即得固体分散体；将所得固体分散体与 1080g 微晶纤维素、1800g 乳糖和 360g 羧甲基淀粉钠，混合均匀，以适量水为润湿剂制软材，用 20 目筛制湿颗粒，于 60℃ 干燥至颗粒水分低于 4%，用 18 目筛整粒，加入 180g 滑石粉，混匀，按 5mg 规格压片，即得。

15

20100322 批本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂：取 160g 式 (I) 化合物和 800g 聚维酮 K30，加入 32000g 无水乙醇，于 90℃ 水浴加热，使固体完全溶解，用旋转蒸发器减压蒸去无水乙醇，收集固体，置热风循环烘箱中于 80℃ 干燥 2h，粉碎，过 100 目筛，即得固体分散体；将所得固体分散体与 960g 微晶纤维素、1600g 乳糖和 320g 羧甲基淀粉钠，混合均匀，以适量水为润湿剂制软材，用 20 目筛制湿颗粒，于 60℃ 干燥至颗粒水分低于 4%，用 18 目筛整粒，加入 160g 滑石粉，混匀，按 5mg 规格压片，即得。

20

20120509 批本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂：取 158g 式 (I) 化合物和 790g 聚维酮 K30，加入 31200g 无水乙醇，于 90℃ 水浴加热，使固体完全溶解，用旋转蒸发器减压蒸去无水乙醇，收集固体，置热风循环烘箱中于 80℃ 干燥 2h，粉碎，过 100 目筛，即得固体分散体；将所得固体分散体与 948g 微晶纤维素、1580g 乳糖和 316g 羧甲基淀粉钠，混合均匀，以适量水为润湿剂制软材，用 20 目筛制湿颗粒，于 60℃ 干燥至颗粒水分低于 4%，用 18 目筛整粒，加入 158g 滑石粉，混匀，按 5mg 规格压片，即得。

25

30 2、试验方案

本试验为本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂治疗复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤的 II 期临床试验。采用单臂、非随机、开放、多中心的 II 期临床试验设计。观察 PTCL 患者在固定给药方式和剂量下的疗效和安全性。治疗直到疾病进展或安全性原因退出为止。整个试验截止至所有入组患者完成 6 周治疗并随访 1 个月或终止治疗或因任何原因死亡。

3、受试药物的名称、规格、批号、用法用量

名称：本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂

规格：5mg/片

批号：20081020, 20100322, 20120509

10 用法用量：患者于早饭后 30 分钟以温开水 200mL 送服药物。每周服药两次（周一四给药或二五给药，依此类推），无停药休息期，每次的服药剂量为 30mg。

4、试验结果

15 在本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂治疗难治性或复发性 PTCL 的关键性 II 期临床试验中，共入组 83 例病人，在全分析集 (FAS) 患者中，总缓解率为 32.9% (26/79)，其中 8 例病人完全缓解 (10.1%)，4 例病人不确定完全缓解 (5.1%)，14 例病人部分缓解 (17.7%)，与用药有关的 3 级以上不良反应的发生率为 39%。

实施例 15：本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的 II 期临床试验

20 1、受试药物的制备

同实施例 14。

2、试验方案

25 本试验为本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的 II 期临床试验。试验分为两个阶段。首先采用多中心、随机、开放设计，初步观察两组患者在不同间隔给药方式（3 周治疗周期组和 6 周治疗周期组）下的疗效和安全性。基于以上两组间隔给药的试验分析结果，设定了连续给药组，观察疗效和安全性。每位患者服药至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应为止。

3、受试药物的名称、规格、批号、用法用量

名称：本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂

规格：5mg/片

批号：20081020，20100322，20120509

用法用量：患者于早饭后30分钟以温开水200mL送服药物。每周服药两次（周一四给药或二五给药，依此类推），每次的服药剂量为30mg。3周治疗周期组患者连续服药2周后停药休息1周，6周治疗周期组患者连续服药4周后停药休息2周，连续给药组患者无停药休息期。

4、试验结果

在本发明所述式(I)化合物固体分散体片剂治疗皮肤T细胞淋巴瘤的II期临床试验中，共入组52例患者，其中3周治疗周期组13例，6周治疗周期组13例，连续给药组26例。在全分析集(FAS)患者中，总缓解率为32.0% (16/50)，三组的缓解率分别为33.3% (4/12)、23.1% (3/13)、36.0% (9/25)，其中连续给药组1例患者为完全缓解，其他获得缓解的患者均为部分缓解。

实施例 16：本发明所述式(I)化合物固体分散体片剂联合紫杉醇和卡铂治疗非小细胞肺癌的Ib期临床试验

15 1、受试药物的制备

同实施例14。

2、试验方案

本试验为本发明所述式(I)化合物固体分散体片剂联合紫杉醇和卡铂治疗非小细胞肺癌的Ib期临床试验。采用开放、单中心、剂量递增设计。受试者为非小细胞肺癌患者，试验中紫杉醇和卡铂剂量固定，只递增式(I)化合物的剂量。

对于缓解或稳定的患者，联合给药最多为4个周期，对于此后仍处于未进展状态者，改为式(I)化合物单药治疗，剂量不变，所有受试者均治疗至疾病进展或出现无法耐受的毒性为止。

3、受试药物的名称、规格、批号、用法用量

25 (1) 本发明所述式(I)化合物固体分散体片剂

规格：5mg/片

批号：20100322，20120509

用法用量：患者于早饭后30分钟以温开水200mL送服药物。每周服药两次(周一四给药或二五给药，依此类推)，无停药歇息期。依据入组顺序，患者每次服用的剂量分别为20mg、30mg和25mg。

(2) 紫杉醇注射液、卡铂注射液

紫杉醇注射液（泰素）和卡铂注射液（伯尔定）通过商业购买途径获得。

用法用量：每个治疗周期为三周，所有患者每周期第5天给予静脉滴注紫杉醇175mg/m²、卡铂AUC=5 mg/mL·min。

5 4、试验结果

本试验共入组 10 例患者，其中 20mg 组 3 例，30mg 组 4 例，25mg 组 3 例。本试验的剂量限制性毒性为血液学毒性反应。20mg 组中有 1 例患者获得部分缓解；5 例有脑转移病灶的患者经治疗后，2 例患者的脑转移灶全部消失。

实施例 17：式 (I) 化合物体外细胞生长抑制试验

10 1、试验方法

用 MTS 法测定生长抑制率。在 96 孔板中接种待测细胞每孔 5000 个（不同生长速度的细胞接种量不同），培养 24 小时后加入不同浓度的式 (I) 化合物，继续培养 48 小时后每孔加入 20μlMTS 检测底物(Promega)，37 °C 孵育 2 小时后在酶标仪上用 490nm 波长读取结果。相对活细胞量以实验组/对照组×100%计算，对细胞生长抑制 50% 的式 (I) 化合物浓度标为 GI₅₀。式 (I) 化合物溶在 DMSO 中，并在加药时进行 1:1000 的稀释，使 DMSO 的终浓度≤0.1%。每个实验都独立重复三次。

15

2、试验结果

试验结果见表 4。

20

表 4 式 (I) 化合物体外细胞生长抑制测定结果

人源细胞系		组织类型	细胞体外生长抑制活性 (GI ₅₀ , μM)	中位 GI ₅₀ (μM)
实体肿瘤	A549	肺癌	8.2±2.9	6.65
	NCI-H292	肺癌	9.0±3.6	
	NCI-H358	肺癌	1.2±0.3	
	NCI-H446	肺癌	13.3±2.8	
	NCI-H661	肺癌	3.2±0.2	
	NCI-H157	肺癌	2.5±0.7	

— 24 —

	NCI-H460	肺癌	1.1±0.05	
	DU-145	前列腺癌	25±6.7	
	LNCaP	前列腺癌	4.0±1.2	
	T47D	乳腺癌	5.0±0.7	
	MDA-MB-468	乳腺癌	7.0±1.5	
	MDA-MB-435	乳腺癌	0.9±0.3	
	BT-549	乳腺癌	1.9±0.2	
	MCF-7	乳腺癌	5.0±1.3	
	MDA-MB-231	乳腺癌	7.9±2.1	
	SK-OV-3	卵巢癌	>50	
	HeLa	宫颈癌	40±8.3	
	SK-N-SH	神经母细胞瘤	>50	
	HCT-8	结肠癌	7.2±1.7	
	SMMC-7721	肝癌	16±3.2	
	HepG2	肝癌	4.0±1.5	
	PANC-1	胰腺癌	6.3±2.1	
	SGC-7901	胃癌	>50	
	U2OS	骨肉瘤	2.0±0.6	
血液肿瘤	Raji	B 细胞淋巴瘤	4.0±0.9	1.21
	HL-60	粒细胞白血病	0.98±0.2	
	28SC	髓系单核细胞白血病	1.2±0.3	
	HuT-78	T 细胞淋巴瘤	1.7±0.5	
	Jurkat	T 细胞淋巴瘤	6.3±0.9	
	K562	红白血病细胞	>8	
	MOLT-4	人急性淋巴母细胞白血病	1.21±0.5	
	THP-1	单核细胞	1.86±0.6	
	U937	白血病	2.4±0.7	
正常细胞	CCC-HEK	人胚胎肾细胞	>60	60
	CCC-HEL	人肝细胞	>60	

表 17 测定结果表明：式 (I) 化合物对正常细胞、实体瘤细胞和血液肿瘤细胞的生长抑制的中位 GI_{50} 值分别为 $60\mu\text{M}$ 、 $6.65\mu\text{M}$ 和 $1.21\mu\text{M}$ ，式 (I) 化合物需要较高的浓度才能对正常细胞产生直接的细胞毒作用。

实施例 18： 本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂的人体药代动力学研究

5 本实施例为本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂在 33 例晚期淋巴瘤患者 (21 例 PTCL、12 例 CTCL) 中进行的人体药代动力学研究。

1、受试药物的制备

同实施例 14。

2、试验方案

10 同实施例 14-15。患者在首次服药后采血时间点均为给药前和给药后 1、2、6、12、24、48 和 72 h (8 个时间点)。

3、受试药物的名称、规格、批号、用法用量

名称：本发明所述式 (I) 化合物固体分散体片剂

规格：5mg/片

15 批号：20081020, 20100322, 20120509

用法用量：患者于早饭后 30 分钟以温开水 200mL 送服药物，剂量为 30mg。

4、实验材料和试剂

20 色谱纯甲醇从 Fisher 公司购置；ACS 级甲酸购自 sigma 公司；自制三蒸水；氦气 ($\geq 99.999\%$) 和液氮 ($\geq 99.999\%$) 购自北京诚为信工业气体销售中心；空白健康人血浆由解放军 307 医院提供。

5、实验仪器和方法

仪器：Surveyor plus 高效液相系统，配有自动进样器、柱温箱和 MS 泵，TSQ Quantum ultra 质谱仪，Xcalibur 2.0 软件，购自 Thermo Electron 公司。

25 色谱条件：hypersil GOLD 色谱柱， $100\text{mm}\times 2.1\text{mm}$ ， $5\mu\text{m}$ ；水 (含 0.1% 甲酸) - 甲醇 (含 0.1% 甲酸) 为流动相，0-2min 5% 甲醇，2-2.5min 5%-95% 甲醇，2.5-5min 95% 甲醇，5-5.5min 95%-5% 甲醇，5.5-7min 5% 甲醇；流速： $0.2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ；进样量： $5\mu\text{L}$ 。

质谱条件：电离方式+ESI；喷雾电压 4500V；鞘气流速 30psi；辅气流速 2psi；毛细管加热温度 300°C ；源诱导电压-10V；碰撞气压力 1.5psi；扫描模式选择反

应监测(SRM), 监测离子反应为 m/z 391.1 \rightarrow 265.1 (式(I)化合物), m/z 377.1 \rightarrow 359.2 (MS275); 运行时间 7min。

储备标准溶液的制备: 称取一定量的式(I)化合物和 MS275, 溶解于甲醇中, 制成 1mg/mL 的储备液, 冰箱 4°C 保存。

5 校正标准曲线样品和质控样品的制备: 式(I)化合物储备液稀释成系列浓度的工作溶液, 10 μ L 工作溶液加入到 90 μ L 血浆中制成 1-1000 ng/mL 的式(I)化合物标准血浆溶液。质量控制样品的制备方法与校正标准曲线样品相同, 质控样品的浓度为 2, 5, 10, 1000 ng/mL。

10 样品处理方法: 取 100 μ L 血浆样品(标准曲线、质控或临床样品), 加入 150 μ L 乙腈(含 100 ng/mL MS275)沉淀蛋白, 涡旋混合 1min, 17,000 \times g 离心 20min, 吸取上清, 5 μ L 进样。

6、血浆样品采集和保存

患者于给药前及给药后 1, 2, 6, 12, 24, 48 和 72 h 采集全血 3-4mL, 混匀后离心 10 分钟, 取上清血浆, 冷冻于 -20°C 冰箱中。

15 7、试验结果:

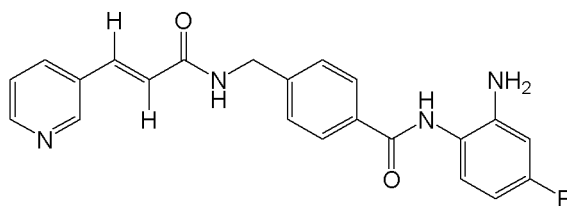
33 例晚期淋巴瘤患者(21 例 PTCL、12 例 CTCL)餐后单次口服 30mg 本发明所述式(I)化合物固体分散体片剂后, 药物在体内呈现明显的吸收和消除过程, 体内吸收存在一定的个体差异性, 但大多数患者的血药达峰时间(T_{max})和最大血药浓度(C_{max})较为接近, 其平均血药达峰时间(T_{max})为 3.9 ± 3.5 h, 最大血药浓度(C_{max})为 59.6 ± 47.0 ng/mL (152.66nM)。

20 显然, 在晚期淋巴瘤患者中, 服用 30mg 剂量的本发明所述式(I)化合物固体分散体片剂, 其患者体内最大血药浓度(C_{max})为 0.153 μ M, 该浓度远远低于体外针对正常细胞、实体瘤细胞和血液肿瘤细胞的生长抑制的中位 GI_{50} 值(分别为 60 μ M, 6.65 μ M 和 1.21 μ M), 表明该制剂不太可能产生直接的细胞毒效应。

25 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明及其核心思想。应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明原理的前提下, 还可以对本发明进行若干改进和修饰, 这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

权 利 要 求

1、一种式 (I) 所示 E 构型苯甲酰胺类化合物，其化学名称为 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基甲基]苯甲酰胺，在其结构式中，3-吡啶丙烯酰基的构型为 E 型，



5

(I)

2、一种固体分散体，其特征在于，由权利要求 1 所述的式 (I) 化合物和水溶性载体材料组成，所述式 (I) 化合物与水溶性载体材料的重量比为 1:1~1:20。

3、如权利要求 2 所述的固体分散体，其特征在于，所述水溶性载体材料为聚维酮、聚乙二醇或泊洛沙姆。

4、如权利要求 2 所述的固体分散体，其特征在于，所述水溶性载体材料为聚维酮 K30。

5、权利要求 2 所述的固体分散体的制备方法，其特征在于，分别称取式 (I) 化合物和水溶性载体材料，加入有机溶剂，加热至式 (I) 化合物和水溶性载体材料完全溶解，然后蒸去有机溶剂，收集固体，干燥，粉碎即得。

6、一种药用制剂，其特征在于，包含权利要求 1 所述的式 (I) 化合物及药用辅料。

7、如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物在制备用于治疗癌症的药物中的应用。

8、如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物在制备用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤和肺癌的药物中的应用。

9、一种药用制剂，其特征在于，包含权利要求 2 所述的固体分散体及药用辅料。

10、如权利要求 2 所述的固体分散体在制备用于治疗癌症的药物中的应用。

11、如权利要求 2 所述的固体分散体在制备用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤和肺癌的药物中的应用。

25

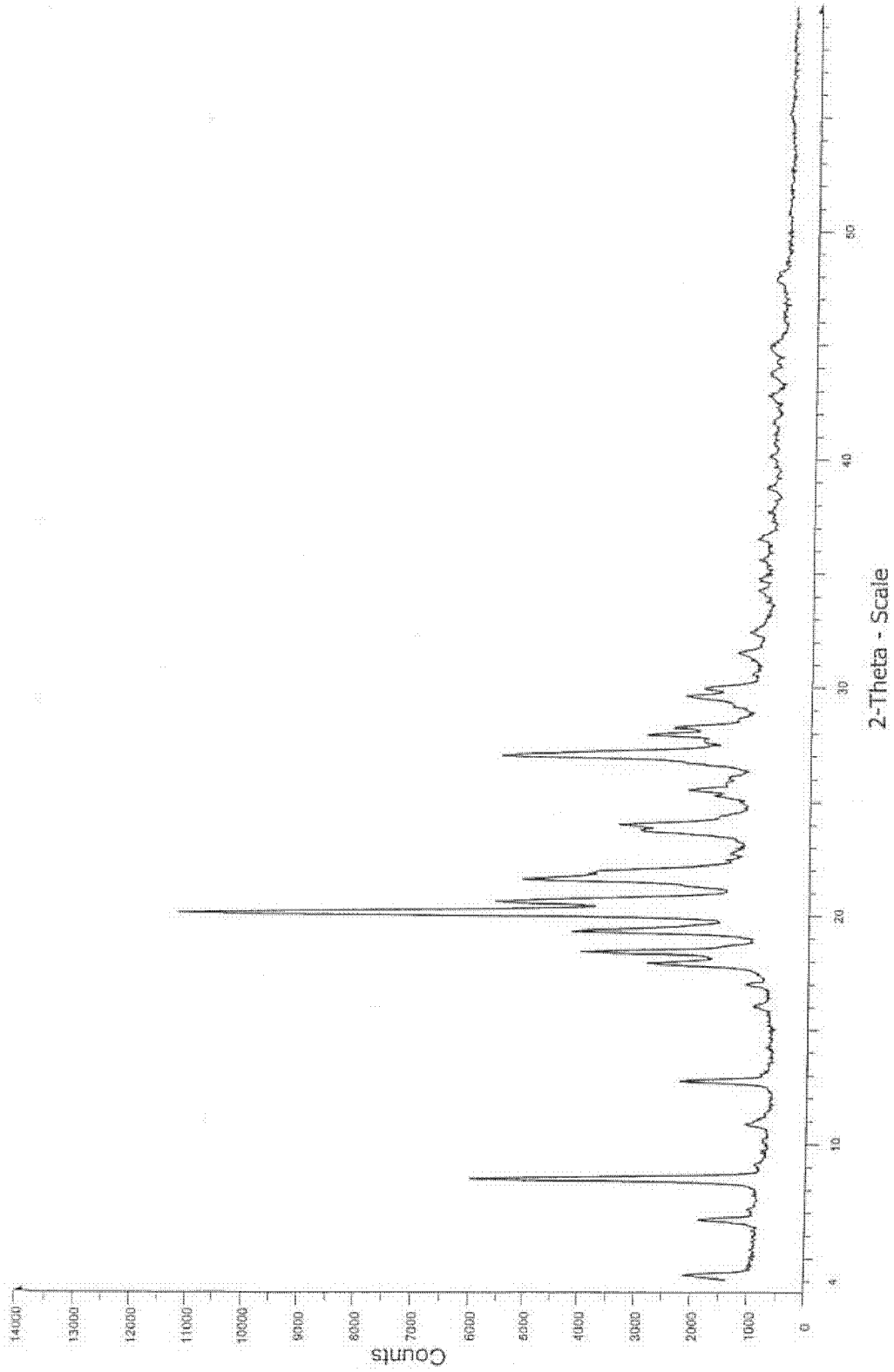


图 1

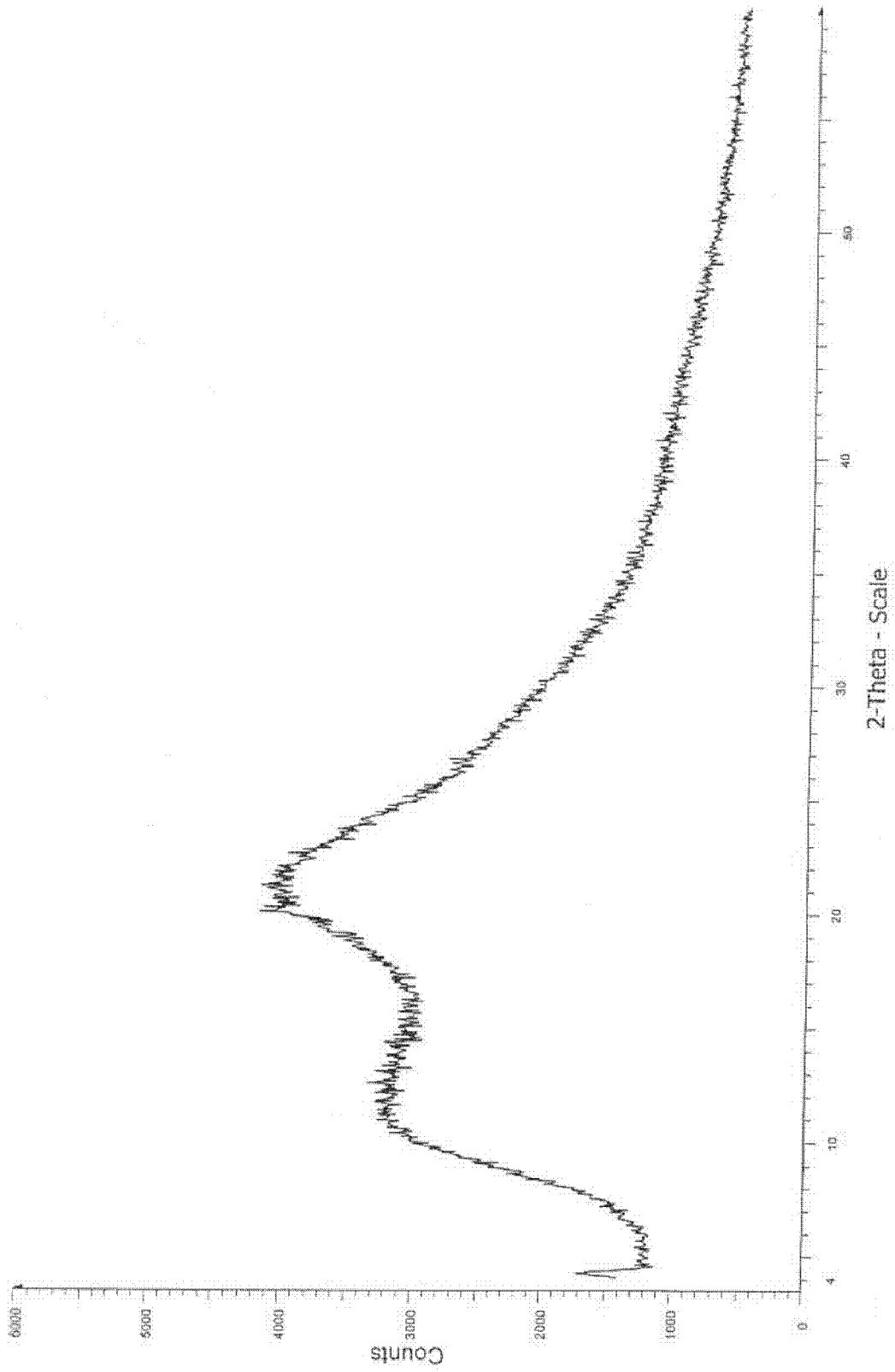


图 2

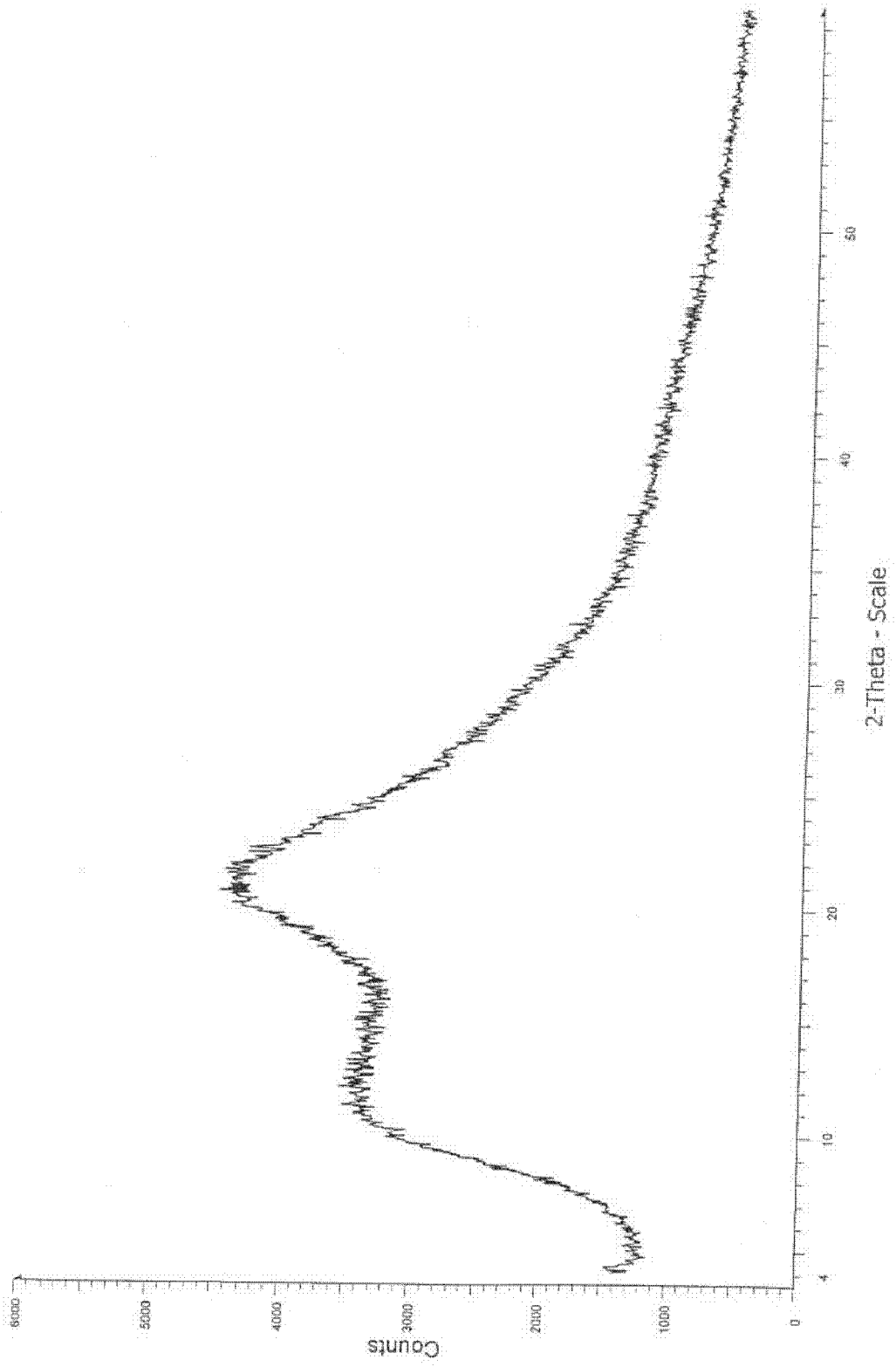


图 3

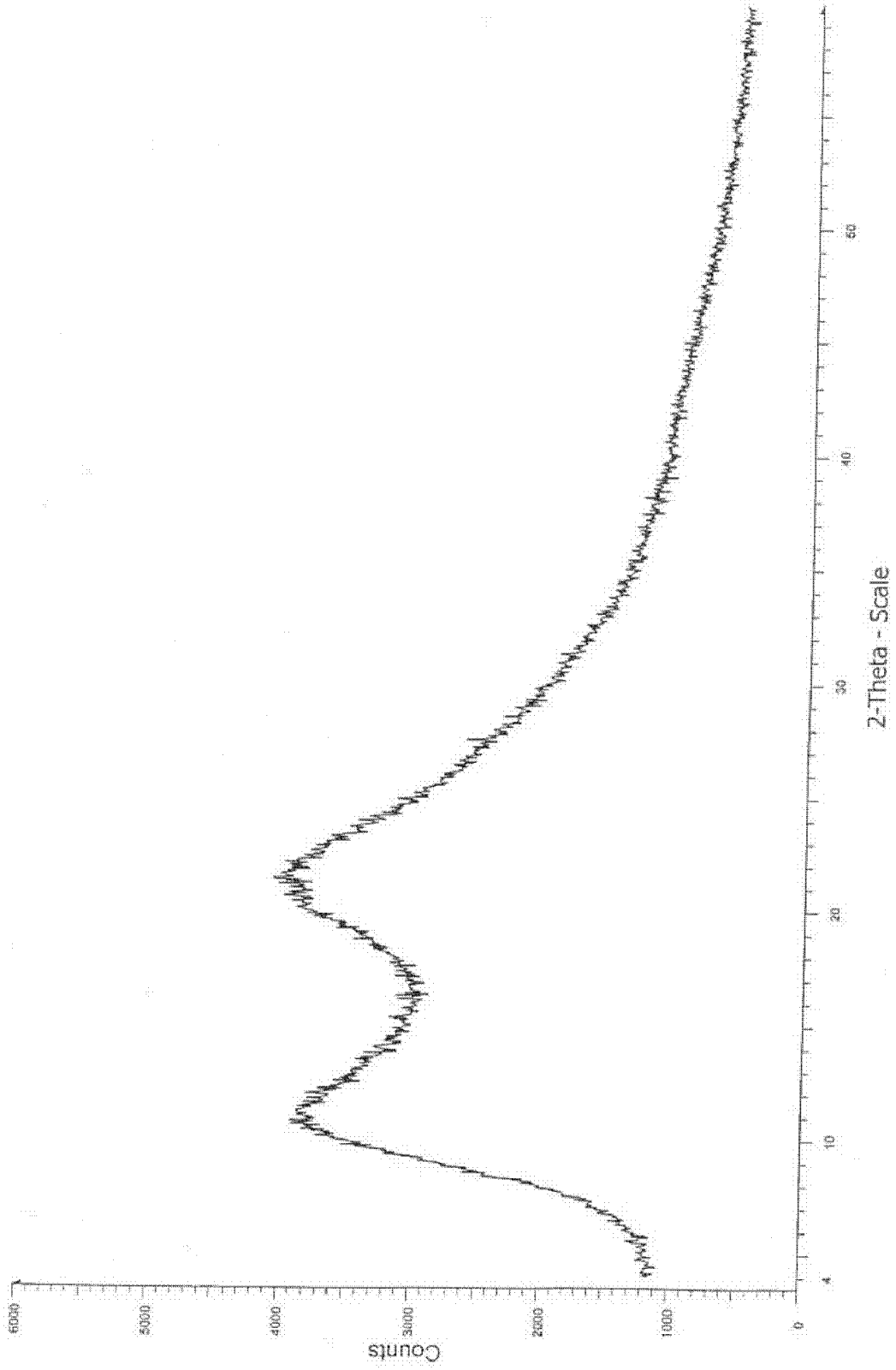


图 4

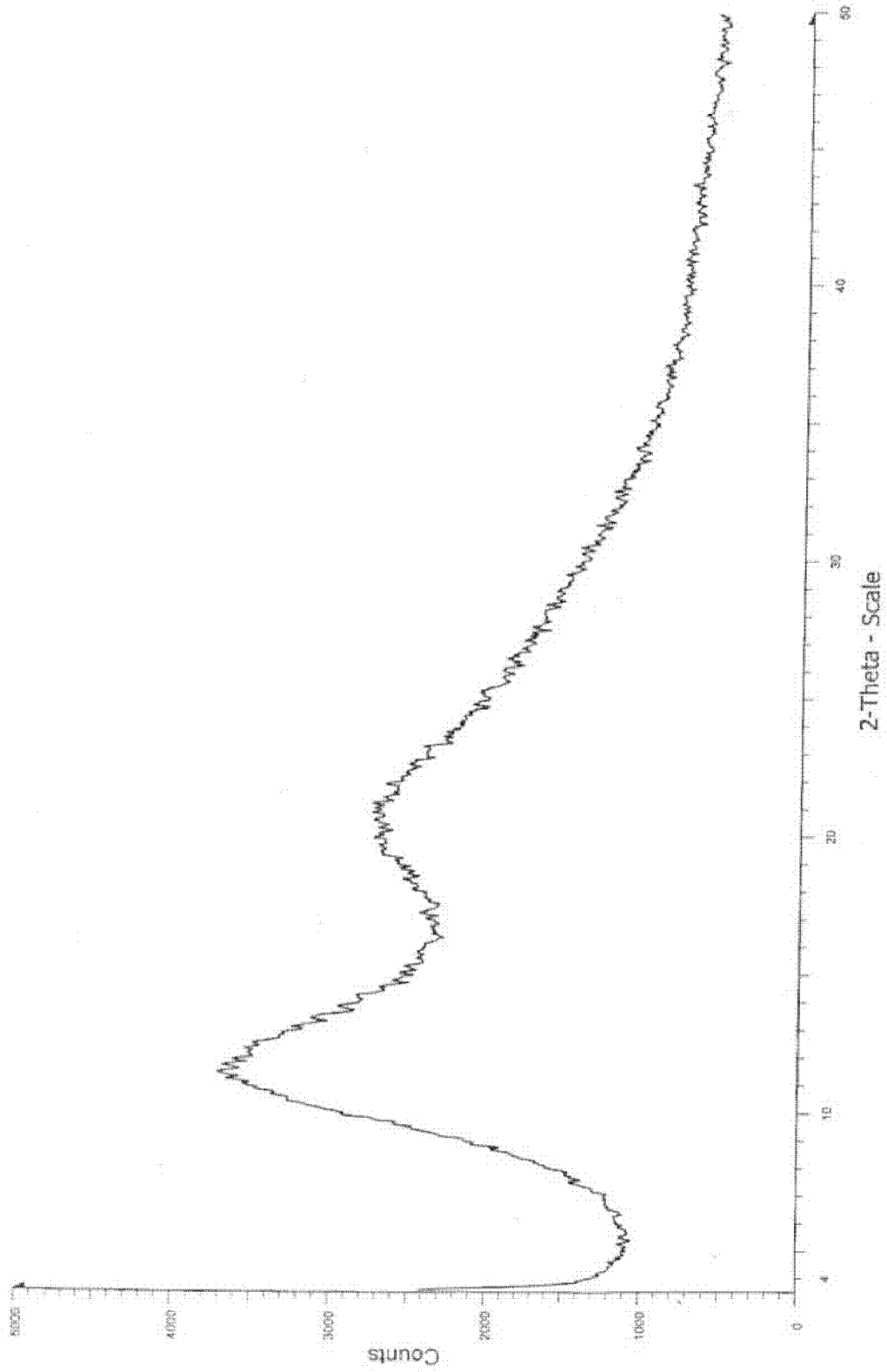


图 5

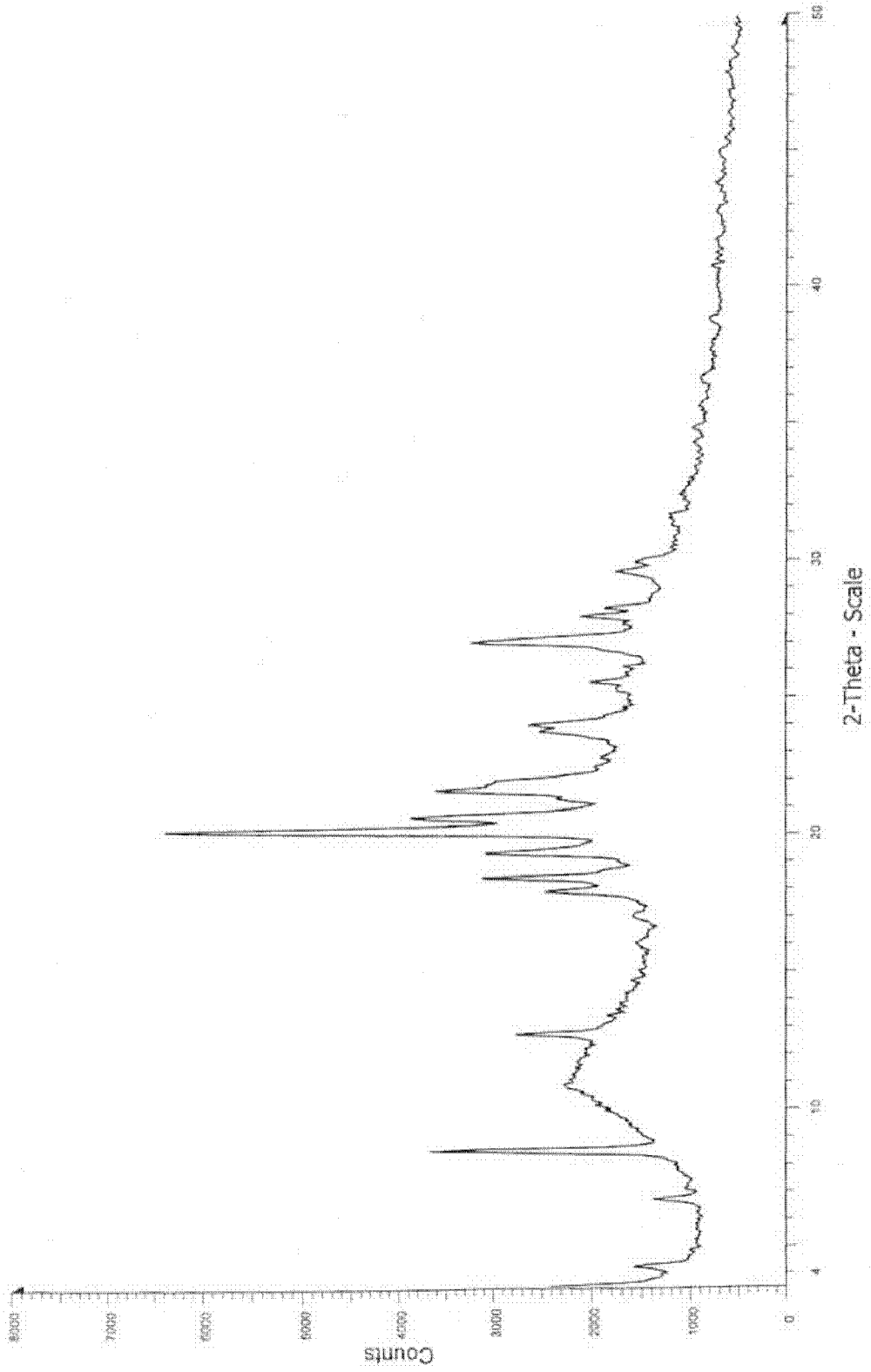


图 6

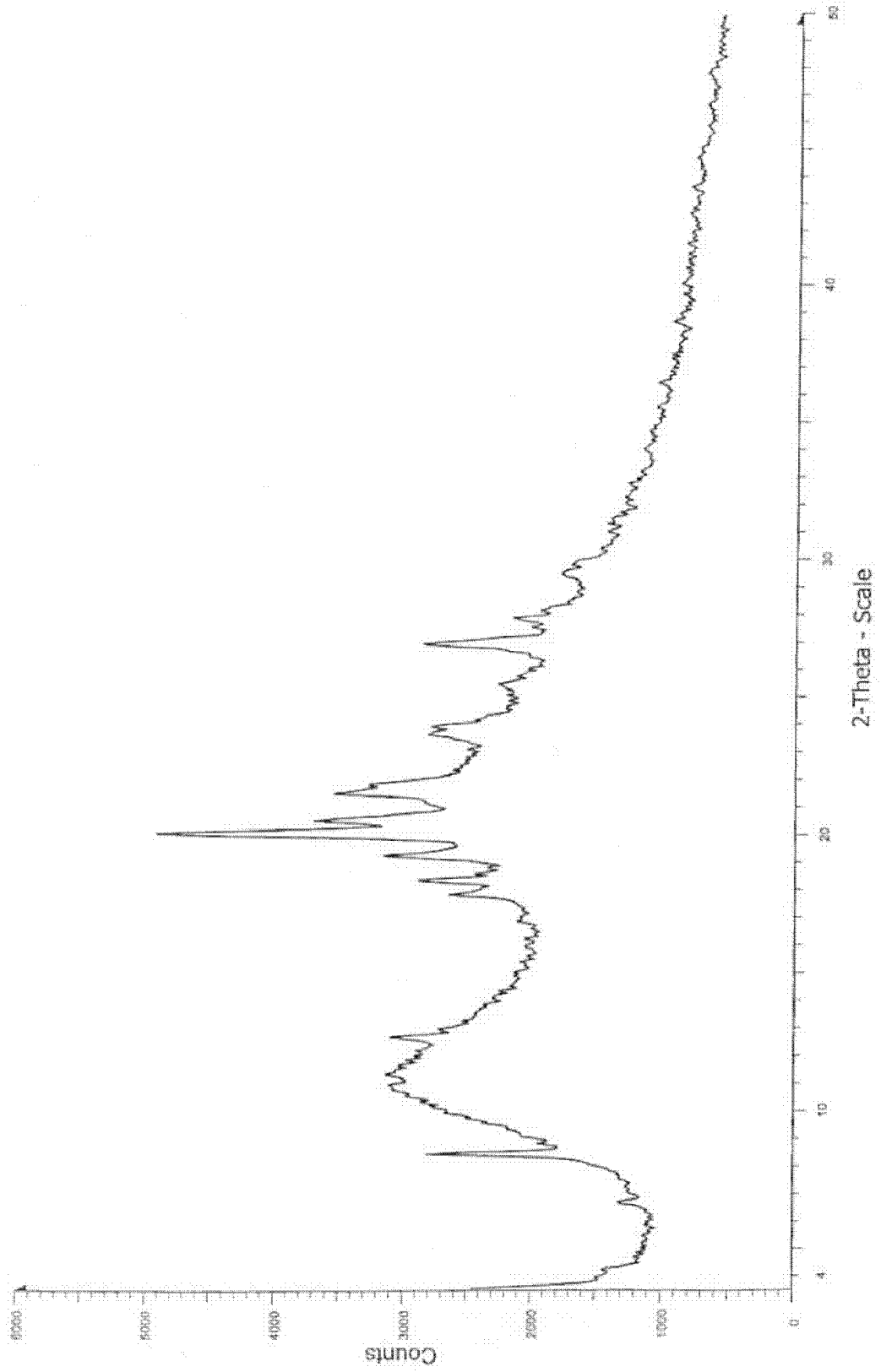


图 7

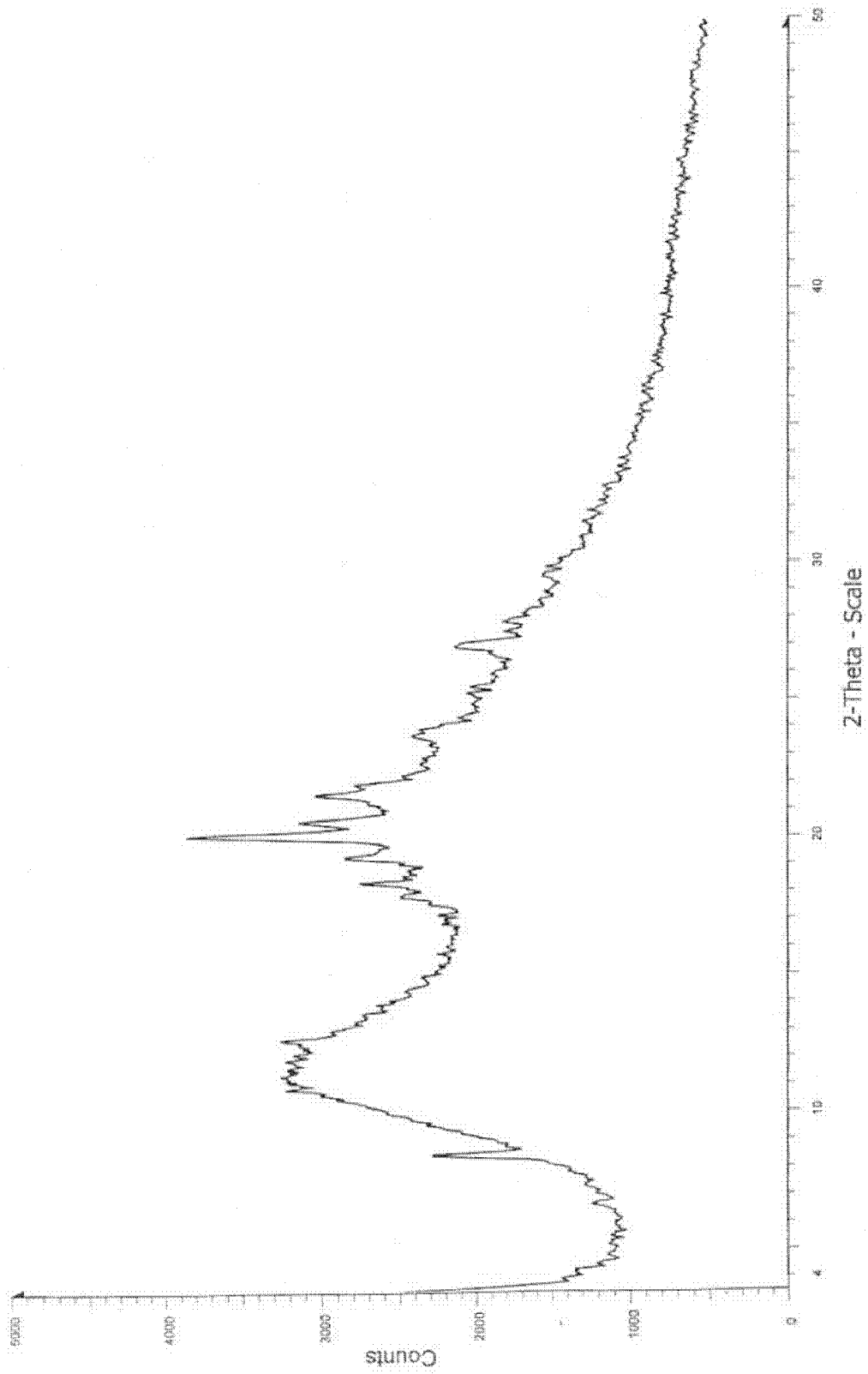


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/080585

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/56 (2006.01) i; A61K 31/4406 (2006.01) i; A61K 9/14 (2006.01) i; A61K 9/20 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 35/02 (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)

C07D 213/-

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)

CNKI, CNPAT, EPODOC, WPI, CA: fluorobenzene, pyridine, acryloyl, benzamide, fluorophenyl, oxo, pyridinyl, propen, chidamide, 1616493-44-7

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103432077 A (BEIJING GANHANG MEDICINE SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.), 11 December 2013 (11.12.2013), see claims 1 and 8, and description, page 1, paragraph 0005, and page 3, lines 5-6 and 10, paragraphs 0014 and 0016	1-11
A	WO 2004071400 A2 (SHENZHEN CHIPSCREEN BIOSCIENCE), 26 August 2004 (26.08.2004), see the whole document	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
22 December 2014 (22.12.2014)

Date of mailing of the international search report
05 January 2015 (05.01.2015)

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
XIE, Jiaye
Telephone No.: (86-10) **62086348**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/080585

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103432077 A	11 December 2013	None	
WO 2004071400 A2	26 August 2004	RU 2364589 C2	20 August 2009
		WO 2004071400 A3	16 June 2005
		EP 1592665 A2	09 November 2005
		JP 2007527362 A	27 September 2007
		CA 2511479 A1	26 August 2004
		EP 1592665 A4	18 July 2007
		US 2008039509 A1	14 February 2008
		AU 2004212345 A1	26 August 2004
		RU 2005128550 A	20 January 2006
		US 7244751 B2	17 July 2007
		CA 2511479 C	24 April 2012
		US 2004224991 A1	11 November 2004
		US 7550490 B2	23 June 2009
		AU 2004212345 B2	23 July 2009
		JP 4637821 B2	23 February 2011

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/080585

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 213/56(2006.01)i; A61K 31/4406(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i</p> <p>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</p>											
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D213/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNKI, CNPAT, EPODOC, WPI, CA: 苯甲酰胺, 氟苯, 吡啶, 丙烯酸酯, 西达苯胺, benzamide, fluorophenyl, oxo, pyridinyl, propen, chidamide, 1616493-44-7</p>											
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 103432077 A (北京淦航医药科技有限公司) 2013年 12月 11日 (2013 - 12 - 11) 参见权利要求1, 8, 说明书第1页第0005段和第3页5-6, 10行, 第0014和0016段</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2004071400 A2 (SHENZHEN CHIPSCREEN BIOSCIENCE) 2004年 8月 26日 (2004 - 08 - 26) 参见全文</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 103432077 A (北京淦航医药科技有限公司) 2013年 12月 11日 (2013 - 12 - 11) 参见权利要求1, 8, 说明书第1页第0005段和第3页5-6, 10行, 第0014和0016段	1-11	A	WO 2004071400 A2 (SHENZHEN CHIPSCREEN BIOSCIENCE) 2004年 8月 26日 (2004 - 08 - 26) 参见全文	1-11
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
X	CN 103432077 A (北京淦航医药科技有限公司) 2013年 12月 11日 (2013 - 12 - 11) 参见权利要求1, 8, 说明书第1页第0005段和第3页5-6, 10行, 第0014和0016段	1-11									
A	WO 2004071400 A2 (SHENZHEN CHIPSCREEN BIOSCIENCE) 2004年 8月 26日 (2004 - 08 - 26) 参见全文	1-11									
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>											
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>											
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2014年 12月 22日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 1月 05日</p>										
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>解佳桦</p> <p>电话号码 (86-10)62086348</p>										

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/080585

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	103432077	A	2013年 12月 11日	无			
WO	2004071400	A2	2004年 8月 26日	RU	2364589	C2	2009年 8月 20日
				WO	2004071400	A3	2005年 6月 16日
				EP	1592665	A2	2005年 11月 09日
				JP	2007527362	A	2007年 9月 27日
				CA	2511479	A1	2004年 8月 26日
				EP	1592665	A4	2007年 7月 18日
				US	2008039509	A1	2008年 2月 14日
				AU	2004212345	A1	2004年 8月 26日
				RU	2005128550	A	2006年 1月 20日
				US	7244751	B2	2007年 7月 17日
				CA	2511479	C	2012年 4月 24日
				US	2004224991	A1	2004年 11月 11日
				US	7550490	B2	2009年 6月 23日
				AU	2004212345	B2	2009年 7月 23日
				JP	4637821	B2	2011年 2月 23日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)