(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2017 年 10 月 19 日 (19.10.2017)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2017/177515 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/609 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/083463

(22) 国际申请日: 2016 年 5 月 26 日 (26.05.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610220405.5 2016 年 4 月 11 日 (11.04.2016) CN

(72) 发明人; 及
(71) 申请人: **施菊妹 (SHI, Jumei)** [CN/CN]; 中国上海市闸北区延长中路 301 号上海市第十人民医院, Shanghai 200072 (CN)。

(72) 发明人: **朱维良 (ZHU, Weiliang)**; 中国上海市闸北区延长中路 301 号上海市第十人民医院, Shanghai 200072 (CN)。 **邵吉民 (SHAO, Jimin)**; 中国上海市闸北区延长中路 301 号上海市第十人民医院, Shanghai 200072 (CN)。 **杨洸 (YANG, Guang)**; 中国上海市闸北区延长中路 301 号上海市第十人民医院, Shanghai 200072 (CN)。 **徐志建 (XU, Zhijian)**; 中国上海市闸北区延长中路 301 号上海市第十人民医院, Shanghai 200072 (CN)。 **刘霞 (LIU, Xia)**; 中国上海市闸北区延长中路 301 号上海市第十人民医院, Shanghai 200072 (CN)。 **高露 (GAO, Lu)**; 中国上海市闸北区延长中路 301 号上海市第十人民医院, Shanghai 200072 (CN)。 **李波 (LI, Bo)**; 中国上海市闸北区延长中路 301 号上海市第十人民医院, Shanghai 200072 (CN)。 **陈新焕 (CHEN, Xinhuan)**; 中国上海市闸北区延长中路 301 号上海市第十人民医院, Shanghai 200072 (CN)。

(74) 代理人: **上海卓阳知识产权代理事务所（普通合伙） (SHANGHAI ZHUOYANG INTELLECTUAL PROPERTY AGENT FIRM)**; 中国上海市普陀区陕西北路 1283 弄 9 号玉城大厦 3005 室, Shanghai 200060 (CN)。

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

[见续页]

(54) Title: APPLICATION OF 4-HYDROXY SALICYLANILIDE IN PREPARATION OF ANTI-MYELOMA OR ANTI-LYMPHOMA DRUGS

(54) 发明名称 : 4-羟基水杨酰苯胺在制备抗骨髓瘤、淋巴瘤药物中的应用

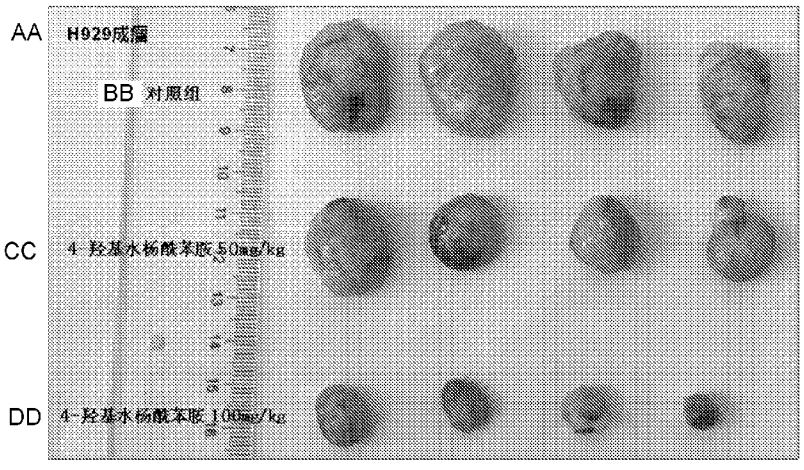


图 6

AA H929 tumor formation
BB Control group
CC 4-hydroxy salicylanilide 50 mg/kg
DD 4-hydroxy salicylanilide 100 mg/kg

(57) Abstract: The present invention provides an application of 4-hydroxy salicylanilide in preparation of drugs for preventing or treating lymphoma or multiple myeloma.

(57) 摘要: 本发明提供了 4-羟基水杨酰苯胺在制备预防或治疗淋巴瘤、多发性骨髓瘤的药物中的应用。

WO 2017/177515 A1

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

(84) **指定国** (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

4-羟基水杨酰苯胺在制备抗骨髓瘤、淋巴瘤药物中的应用

技术领域

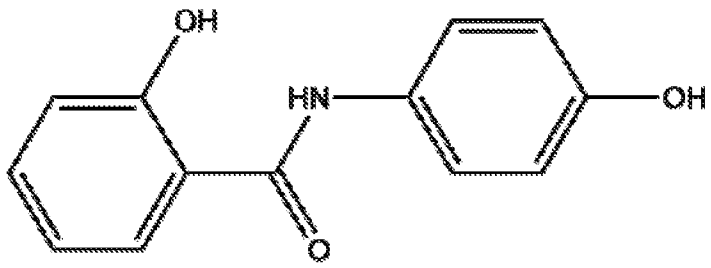
本发明涉及抗肿瘤药物技术领域，具体地说，是 4-羟基水杨酰苯胺在制备抗骨髓瘤和淋巴瘤药物中的应用。

背景技术

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）是一种克隆性浆细胞异常增殖的恶性疾病，是血液系统第二位常见的恶性肿瘤，约占血液系统恶性肿瘤的 10%，多发于中老年人群，目前仍无法治愈，其中位生存时间为 4-5 年。传统治疗多发性骨髓瘤的主要方法是化疗和造血干细胞移植，其临床疗效很难维持。近 10 年来，随着新型药物如蛋白酶体抑制剂硼替佐米、免疫调节剂沙利度胺及来那度胺等的出现，多发性骨髓瘤患者的完全缓解率及总体生存率明显提高。但同时仍存在以下不足：首先，以上这些药物在复发/难治患者中的单药有效率仅为 25%～50%；其次，尽管无疾病生存时间得到延长，但多数患者终将复发，且出现显著的药物抵抗；第三，神经炎等某些严重的副作用限制了药物的应用。因而，研发、检验新的治疗药物仍然是目前多发性骨髓瘤治疗所需面临的重要难题。

淋巴瘤是血液系统最常见的恶性肿瘤之一，在我国常见恶性肿瘤中占第 8 位，并且近年来它的发病率仍在逐渐增加。新的化疗方案、单克隆抗体、细胞免疫治疗等治疗方式已经显著改善了淋巴瘤患者的生存。特别是利妥昔单抗的出现，淋巴瘤的治疗有了突破性的进展，尤其是对 CD20 阳性的 B 细胞淋巴瘤，有效率更高，缓解时间更长，显著改善预后。但是，淋巴瘤患者出现复发或耐药的比例仍然很高。因此仍需进一步研发新药，以提高淋巴瘤的治疗效果与治愈率。

4-羟基水杨酰苯胺，其结构式为：



该化合物的分子式为 $C_{13}H_{11}NO_3$，白色粉末状，分子量为 229.24，CAS 编号为 526-18-1。该化合物的通用名为柳胺酚，目前用于肝胆病用药，作用机制与去氢胆酸相似，能增加肝血流量，改善肝功能，可使胆汁中水分显著增加。利胆作用较去氢胆酸强，能使 Oddi 括约肌松弛。研究已表明，4-羟基水杨酰苯胺为核糖核苷酸还原酶（Ribonucleotide reductase，RR）的抑制剂。

发明内容

本发明提供了4-羟基水杨酰苯胺在制备预防或治疗淋巴瘤药物中的应用。

作为本发明的一个优选例，所述的淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤。

作为本发明的一个优选例，所述的非霍奇金淋巴瘤是B细胞淋巴肿瘤。

作为本发明的一个优选例，所述的B细胞淋巴肿瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤。

作为本发明的一个优选例，所述的药物包含4-羟基水杨酰苯胺和药学上可接受的载体。

作为本发明的一个优选例，所述的药物制备成片剂、颗粒剂、针剂或胶囊剂。

本发明还提供了 4-羟基水杨酰苯胺在制备预防或治疗多发性骨髓瘤的药物中的应用。

作为本发明的一个优选例，所述的药物包含 4-羟基水杨酰苯胺和药学上可接受的载体。

作为本发明的一个优选例，所述的药物制备成片剂、颗粒剂、针剂或胶囊剂。

实验研究发现，在体外，该化合物能有效抑制多发性骨髓瘤及淋巴瘤细胞生长，在体内，该化合物能有效抑制小鼠多发性骨髓瘤及淋巴瘤肿瘤生长，可发展为多发性骨髓瘤及淋巴瘤的预防及治疗药物。该化合物可添加药物可接受的载体，制成常规的剂型如片剂、颗粒剂、针剂等。

本发明优点在于：

1、本发明对已知药物4-羟基水杨酰苯胺发掘了新的医疗用途，开拓了新的应用领域。

2、4-羟基水杨酰苯胺对多发性骨髓瘤及淋巴瘤细胞具有较高的杀伤活性。

3、4-羟基水杨酰苯胺是保肝老药，安全性高，预示着其在癌症领域有很好的药用前景。

附图说明

图1-图5为4-羟基水杨酰苯胺对多发性骨髓瘤细胞（H929细胞、OPM2细胞、U266细胞、OCI-MY5细胞、RPMI 8266细胞）的抑制曲线；

图6-图7为4-羟基水杨酰苯胺抑制多发性骨髓瘤的动物实验；

图8-图14为4-羟基水杨酰苯胺对淋巴瘤细胞（SUDHL-4细胞、OCI-LY1细胞、OCI-LY8细胞、DB细胞、NU-DUL-1细胞、U2932细胞、TMD8细胞）的抑制曲线；

图15-图16为4-羟基水杨酰苯胺抑制淋巴瘤的动物实验。

具体实施方式

下面结合附图对本发明提供的具体实施方式作详细说明。

实施例 1：针对人多发性骨髓瘤细胞的杀伤活性

1. 实验材料：

（1）细胞株：人多发性骨髓瘤细胞（H929 细胞、OPM2 细胞、U266 细胞、OCI-MY5 细胞、RPMI 8266 细胞）（美国 ATCC，本实验室传代保存），培养于 1640 培养基（含 10% 胎牛血清）。

（2）主要试剂：1640 培养基（美国 Gibco 公司），胎牛血清（美国 Gibco 公司），4-羟基水杨酰苯胺（上海泰坦化学有限公司），Cell Counting Kit-8 试剂盒（CCK8，日本株式会社同仁化学研究所）。

（3）主要仪器：二氧化碳培养箱（美国 Thermo Forma 公司），全自动酶标仪（Bio-TEK，Elx800）。

2. 实验方法：

（1）细胞培养

细胞培养于 1640 培养基（含 10%胎牛血清，pH 7.2），培养基加 2mmol/L 谷氨酰胺，置于细胞培养箱中在 37℃、5% CO_2 环境下培养。

（2）CCK8 试剂盒测定各药物的细胞毒性

取人多发性骨髓瘤细胞（H929 细胞、OPM2 细胞、U266 细胞、OCI-MY5 细胞、RPMI 8266 细胞）的单细胞悬液，计数后调整细胞浓度至 2×10^5 个/mL。取 96 孔培养板每孔加入 95μL 上述细胞悬液，然后加不同浓度的用培养基配制的药物 5μL，对照组加入相应体积的培养基，每组设置 3 个平行孔。连续培养 72 h，培养结束前 2h，每孔加入 CCK8 试剂 10μL，于 CO2 孵箱中继续培养。2 h 后自动酶标仪检测 450nm 各孔 OD 值。计算细胞存活率与抑制率：细胞存活率（%）=(实验孔 OD 均值/对照孔 OD 均值）×100%。细胞抑制率（%）=100%-细胞存活率（%）。拟合函数求出抑制细胞生长达 50%时药物浓度 IC50。实验重复三次。

3. 实验结果

实验结果见图 1-图 5。

结论：4-羟基水杨酰苯胺对人多发性骨髓瘤细胞具有杀伤活性，H929 细胞、OPM2 细胞、U266 细胞、OCI-MY5 细胞和 RPMI 8266 细胞的 IC50 分别为 179μM、84μM、271μM、211μM 和 170μM。

实施例 2：针对多发性骨髓瘤的动物实验

1. 实验材料

（1）细胞株：人多发性骨髓瘤细胞（H929 细胞）（美国 ATCC，本实验室传代保存），培养于 1640 培养基（含 10%胎牛血清）。

（2）实验动物：雄性 BALB/C 裸鼠（4-6 周，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司），置于 SPF 级环境中饲养（上海第十人民医院中心实验室动物房）。

2. 实验方法

（1）细胞培养

细胞培养于 1640 培养基（含 10%胎牛血清，pH 7.2），培养基加 2mmol/L 谷氨酰胺，置于细胞培养箱中在 37℃、5% CO_2环境下培养。

（2）动物实验

将含 3.5×10^6个 H929 细胞的 1640 培养基注射到裸鼠右腋窝皮下，当瘤子长成并可测量时，随机分至对照组和给药组。给药组裸鼠每天尾静脉注射 4-羟基水杨酰苯胺 50mg/kg、100mg/kg，对照组裸鼠注射相同体积的溶剂（200μL，5%DMSO+4%蓖麻油+91%生理盐水）。每两天测量一次瘤子大小（测量瘤子的长和宽，瘤子体积=0.5×（宽）^{2}×长）。给药 22 天后处死老鼠并取瘤子拍照，结果见表 1。

表 1. 4-羟基水杨酰苯胺动物体内实验结果

	给药时间（天） / 体积（cm^3） / 编号	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
对照组	1	0.08	0.17	0.29	0.49	0.72	1.05	1.42	1.91	2.51	3.07	3.73	4.80
	2	0.07	0.12	0.22	0.45	0.78	1.25	1.83	2.22	2.68	3.29	4.15	4.94
	3	0.09	0.18	0.34	0.54	0.74	1.11	1.60	1.92	2.43	3.03	3.43	3.80
	4	0.08	0.15	0.28	0.45	0.68	0.92	1.20	1.65	2.02	2.58	3.20	4.06
	平均值	0.08	0.16	0.28	0.48	0.73	1.08	1.51	1.93	2.41	2.99	3.63	4.40
	标准差	0.01	0.02	0.04	0.03	0.04	0.12	0.23	0.20	0.24	0.26	0.36	0.48
4-羟基水杨酰苯胺(50mg/kg)	1	0.08	0.15	0.24	0.38	0.58	0.77	0.99	1.20	1.53	2.08	2.59	3.39
	2	0.11	0.17	0.25	0.38	0.50	0.63	0.78	1.15	1.47	1.81	2.22	2.44
	3	0.10	0.15	0.22	0.30	0.37	0.64	0.80	0.97	1.31	1.54	1.77	2.19
	4	0.08	0.11	0.14	0.27	0.37	0.49	0.74	1.03	1.35	1.71	2.12	2.89
	平均值	0.10	0.15	0.21	0.33	0.45	0.63	0.83	1.09	1.41	1.79	2.17	2.72
	标准差	0.01	0.02	0.04	0.05	0.09	0.10	0.09	0.09	0.09	0.20	0.29	0.46
4-羟基水杨酰苯胺(100mg/kg)	1	0.10	0.12	0.13	0.17	0.26	0.39	0.53	0.77	0.93	1.20	1.27	1.39
	2	0.08	0.09	0.14	0.15	0.20	0.23	0.31	0.42	0.49	0.57	0.63	0.71
	3	0.04	0.08	0.13	0.17	0.25	0.31	0.39	0.44	0.50	0.57	0.65	0.80
	4	0.07	0.08	0.10	0.13	0.17	0.23	0.25	0.27	0.32	0.31	0.34	0.40
	平均值	0.07	0.09	0.13	0.16	0.22	0.29	0.37	0.47	0.56	0.66	0.72	0.82
	标准差	0.02	0.01	0.01	0.02	0.04	0.07	0.11	0.18	0.22	0.32	0.34	0.36

注：表中结果表明，4-羟基水杨酰苯胺能够显著抑制动物体内肿瘤生长，0 天时，各组肿瘤组织体积大小无差异，两两比较，$P>0.05$；22 天时，各组肿瘤组织体积差异显著，对照组与 4-羟基水杨酰苯胺 50mg/kg 组相比，$P<0.01$，4-羟基水杨酰苯胺 50mg/kg 组与 4-羟基水杨酰苯胺 100mg/kg 组相比，$P<0.01$，而且，4-羟基水杨酰苯胺抑制动物体内肿瘤

生长呈剂量依赖，4-羟基水杨酰苯胺 100mg/kg 给药组比 50mg/kg 给药组抑制肿瘤生长明显。

3. 实验结果

实验结果见图 6-图 7。

结论：4-羟基水杨酰苯胺能够有效抑制裸鼠多发性骨髓瘤的生长。

表 1. 4-羟基水杨酰苯胺动物体内实验结果

实施例 3：针对人淋巴瘤细胞的杀伤活性

1. 实验材料

人淋巴瘤细胞（SUDHL-4 细胞、OCI-LY1 细胞、OCI-LY8 细胞、DB 细胞、NU-DUL-1 细胞、U2932 细胞、TMD8 细胞）（美国 ATCC，本实验室传代保存）。IMDM 培养基（美国 Gibco 公司）。DMEM 培养基（低糖）（美国 Gibco 公司）。其他同实施例 1。

2. 实验方法

OCI-LY8 细胞培养于 IMDM 培养基。U2932 细胞培养于 DMEM 培养基（低糖）。其他同实施例 1。

3. 实验结果

实验数据见图 8-图 14。

结论：4-羟基水杨酰苯胺对人淋巴瘤细胞具有杀伤活性，SUDHL-4 细胞、OCI-LY1 细胞、OCI-LY8 细胞、DB 细胞、NU-DUL-1 细胞、U2932 细胞和 TMD8 细胞的 IC50 分别是 73μM、117μM、76μM、178μM、188μM、156μM 和 164μM。

实施例 4：针对淋巴瘤的动物实验

1. 实验材料

（1）细胞株：人淋巴瘤细胞（OCI-LY8 细胞）（美国 ATCC，本实验室传代保存），培养于 IMDM 培养基（含 10%胎牛血清）。

（2）实验动物：参见实施例 2。

2. 实验方法

（1）细胞培养 参见实施例 3。

（2）动物实验

将含 3×10^6 个 OCI-LY8 细胞的 IMDM 培养基注射到裸鼠右腋窝皮下，当瘤子长成并可测量时，随机分至对照组和给药组。给药组裸鼠隔天尾静脉注射 4-羟基水杨酰苯胺 60mg/kg，对照组裸鼠注射相同体积的溶剂（200μL，5%DMSO+4%蓖麻油+91%生理盐水）。每两天测量一次瘤子大小（测量瘤子的长和宽，瘤子体积=4π/3×(宽/2)^2×(长/2)）。给药 18 天后处死老鼠并取瘤子拍照。

3. 实验结果

实验结果见图 15-图 16。

结论：4-羟基水杨酰苯胺能够有效抑制裸鼠淋巴瘤的生长。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员，在不脱离本发明方法的前提下，还可以做出若干改进和补充，这些改进和补充也应视为本发明的保护范围。

权 利 要 求

1. 4-羟基水杨酰苯胺在制备预防或治疗淋巴瘤药物中的应用。

2. 根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述的淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤。

3. 根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于，所述的非霍奇金淋巴瘤是 B 细胞淋巴肿瘤。

4. 根据权利要求 3 所述的应用，其特征在于，所述的 B 细胞淋巴肿瘤是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

5. 4-羟基水杨酰苯胺在制备预防或治疗多发性骨髓瘤的药物中的应用。

6. 根据权利要求 1-5 任一所述的应用，其特征在于，所述的药物包含 4-羟基水杨酰苯胺和药学上可接受的载体。

7. 根据权利要求 6 所述的应用，其特征在于，所述的药物制备成片剂、颗粒剂、针剂或胶囊剂。

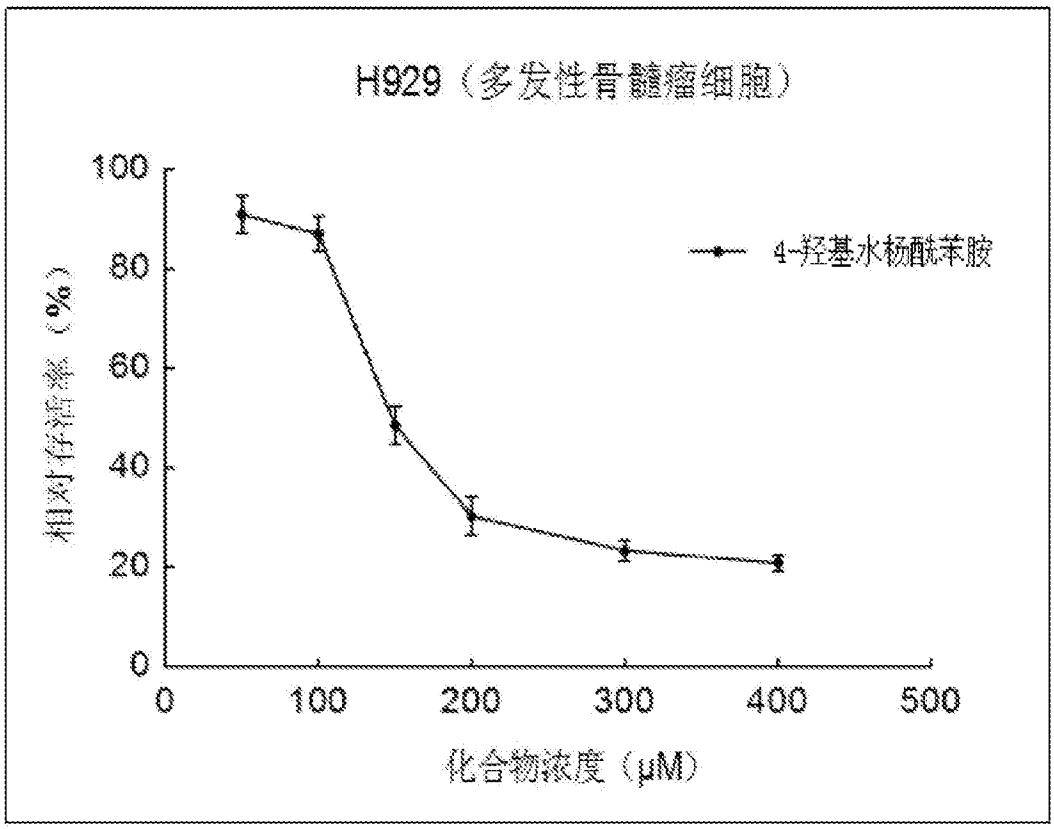

H929（多发性骨髓瘤细胞）
相对存活率（%）
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
化合物浓度（μM）
4-羟基水杨酰苯胺

图 1

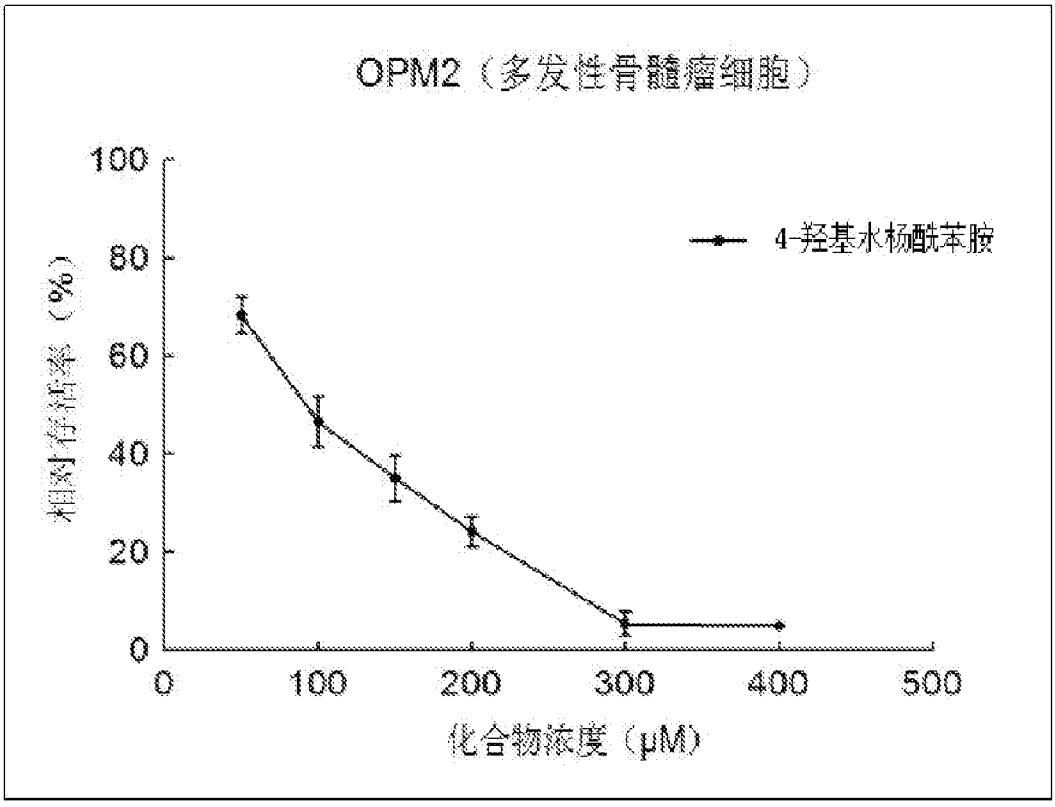

OPM2（多发性骨髓瘤细胞）
相对存活率（%）
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
化合物浓度（μM）
4-羟基水杨酰苯胺

图 2

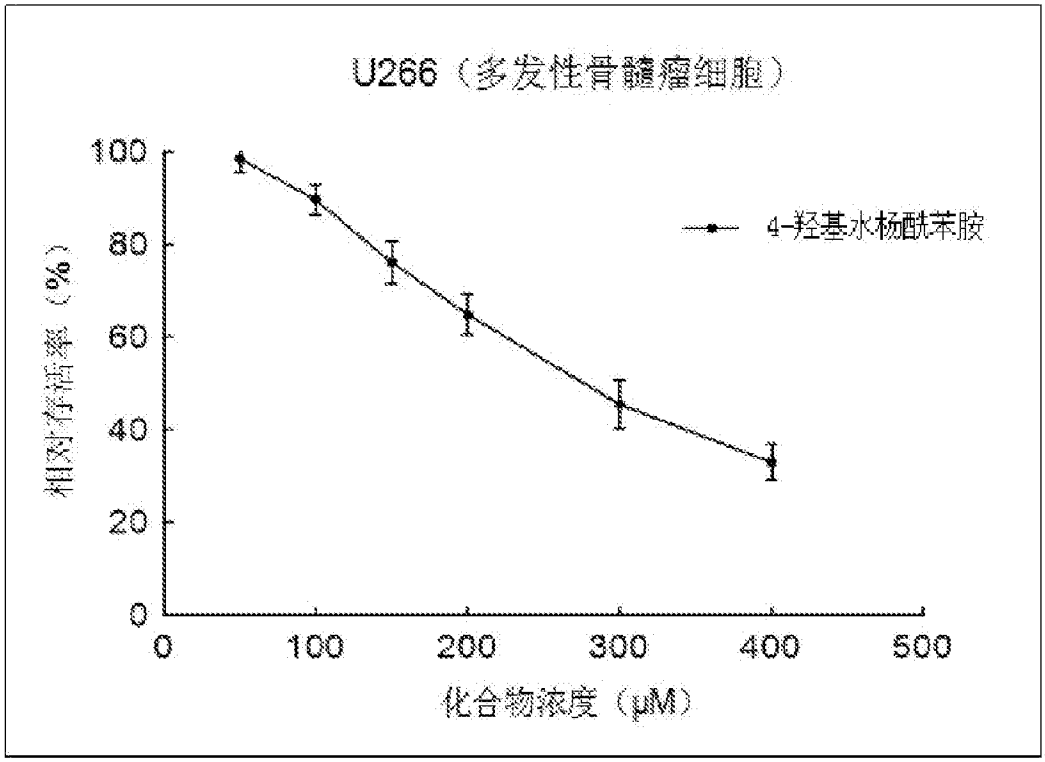

U266（多发性骨髓瘤细胞）
相对存活率（%）
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
化合物浓度（μM）
4-羟基水杨酰苯胺

图 3

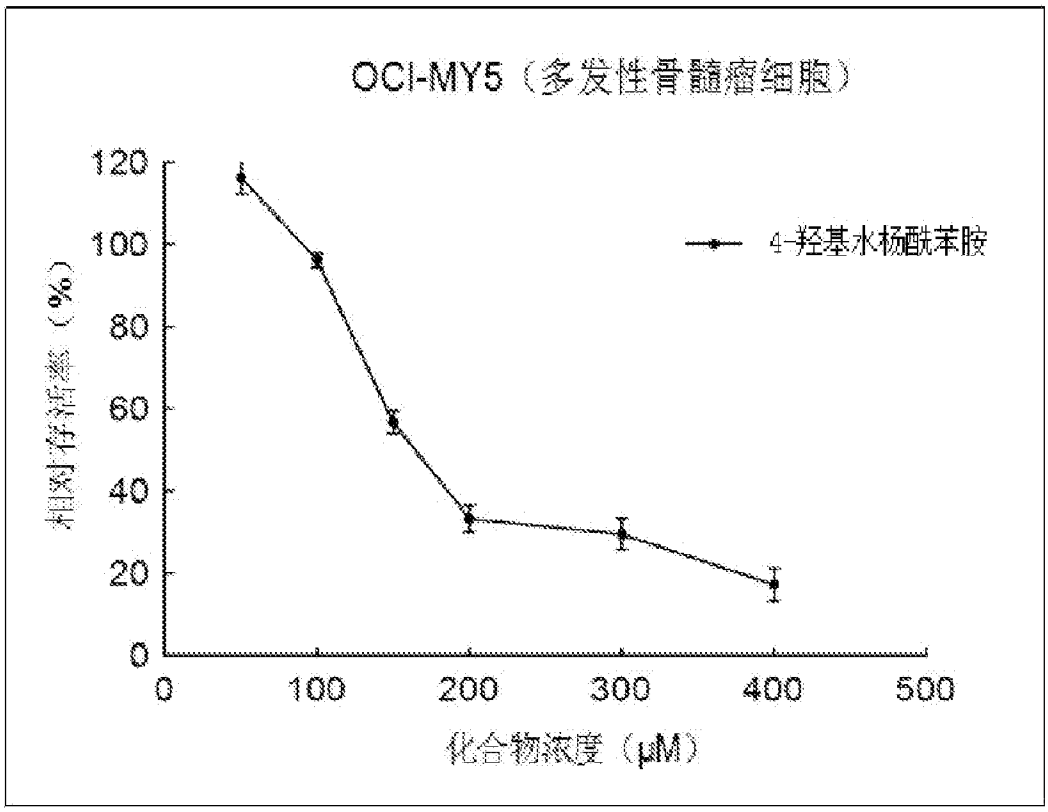

OCI-MY5（多发性骨髓瘤细胞）
相对存活率（%）
120
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
化合物浓度（μM）
4-羟基水杨酰苯胺

图 4

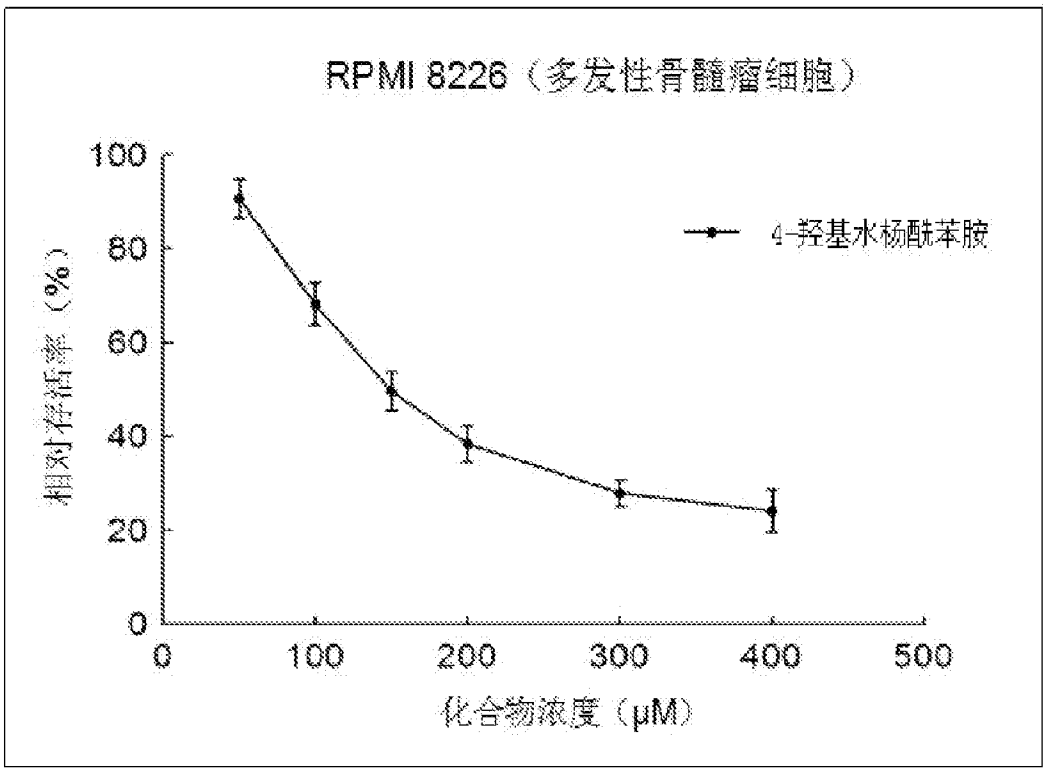

RPMI 8226（多发性骨髓瘤细胞）
4-羟基水杨酰苯胺
相对存活率（%）
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
化合物浓度（μM）

图 5

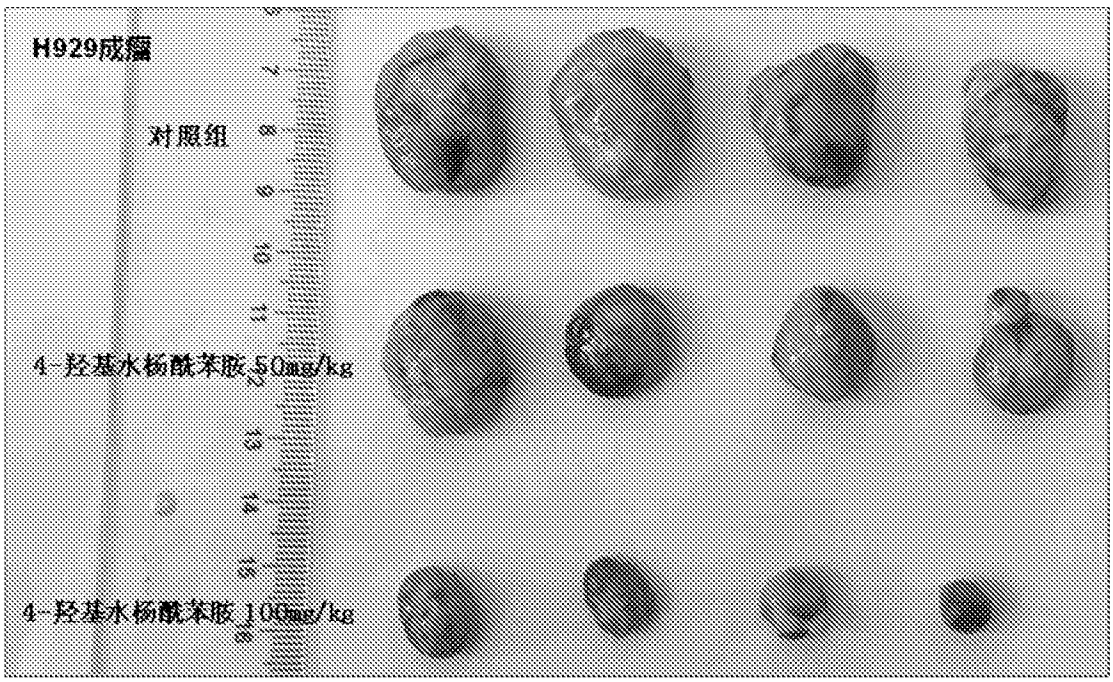

H929成瘤
对照组
4-羟基水杨酰苯胺 50mg/kg
4-羟基水杨酰苯胺 100mg/kg

图 6

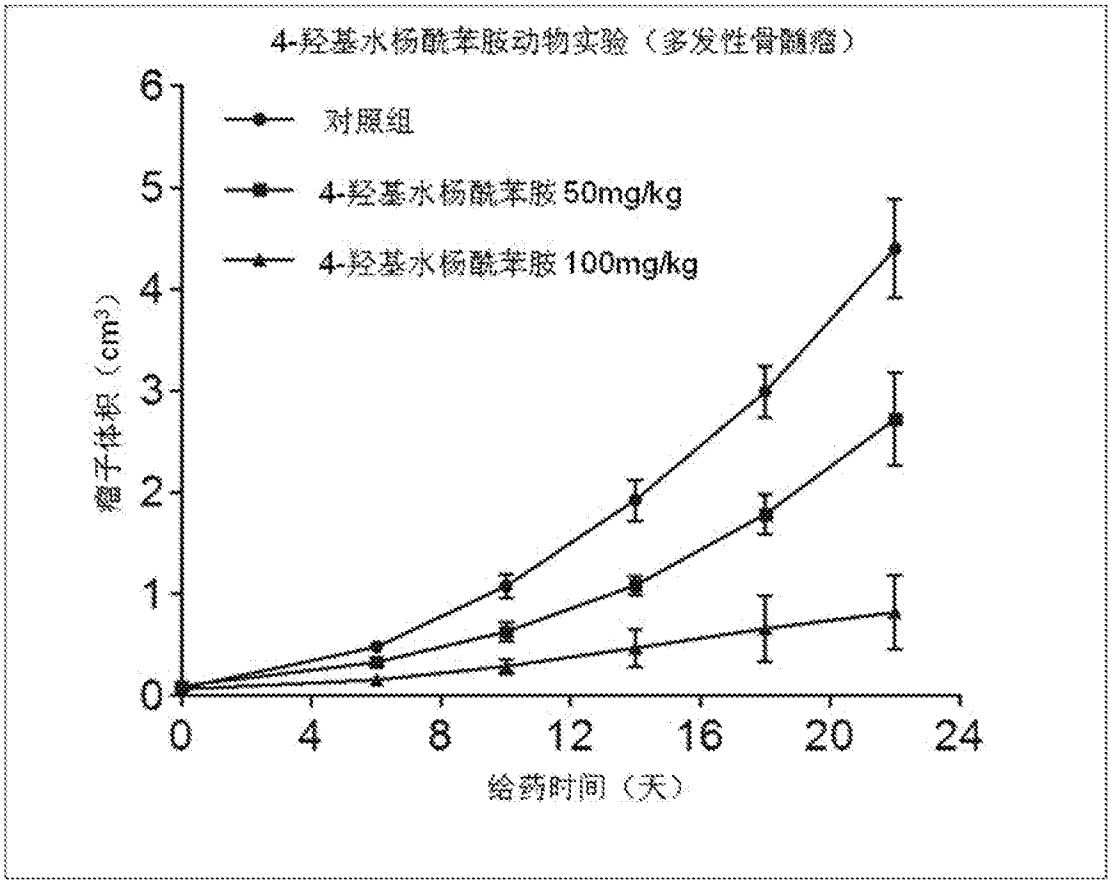

4-羟基水杨酰苯胺动物实验（多发性骨髓瘤）
对照组
4-羟基水杨酰苯胺 50mg/kg
4-羟基水杨酰苯胺 100mg/kg
瘤子体积（cm³）
给药时间（天）
0
1
2
3
4
5
6
0
4
8
12
16
20
24

图 7

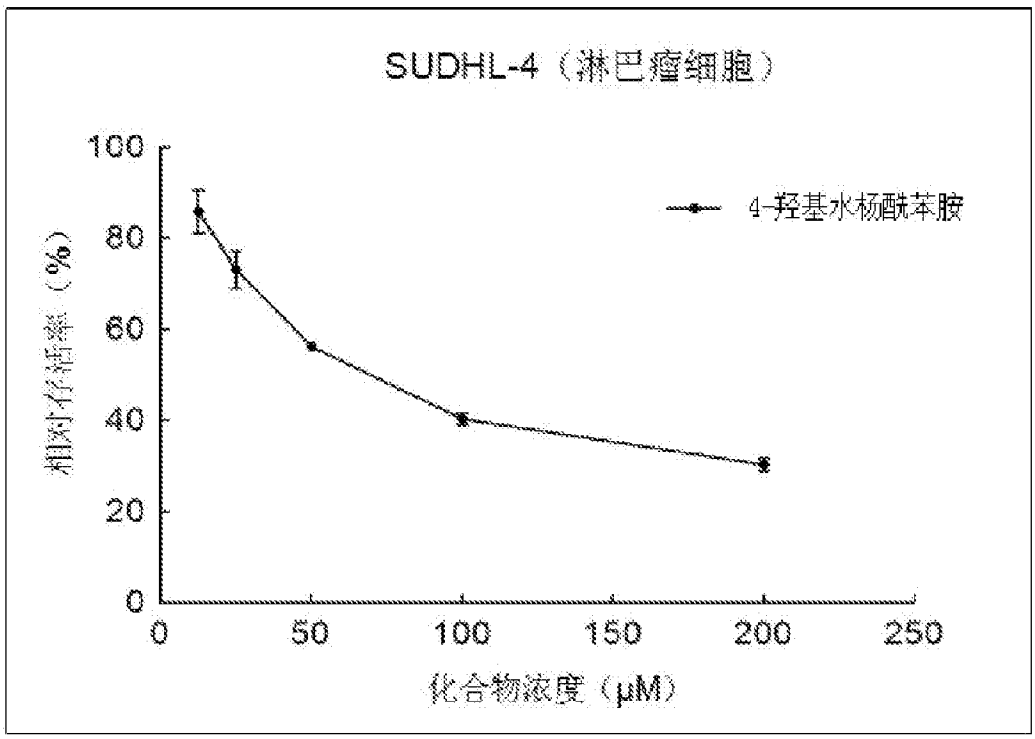

SUDHL-4（淋巴瘤细胞）
4-羟基水杨酰苯胺
相对存活率（%）
化合物浓度（μM）
0
20
40
60
80
100
0
50
100
150
200
250

图 8

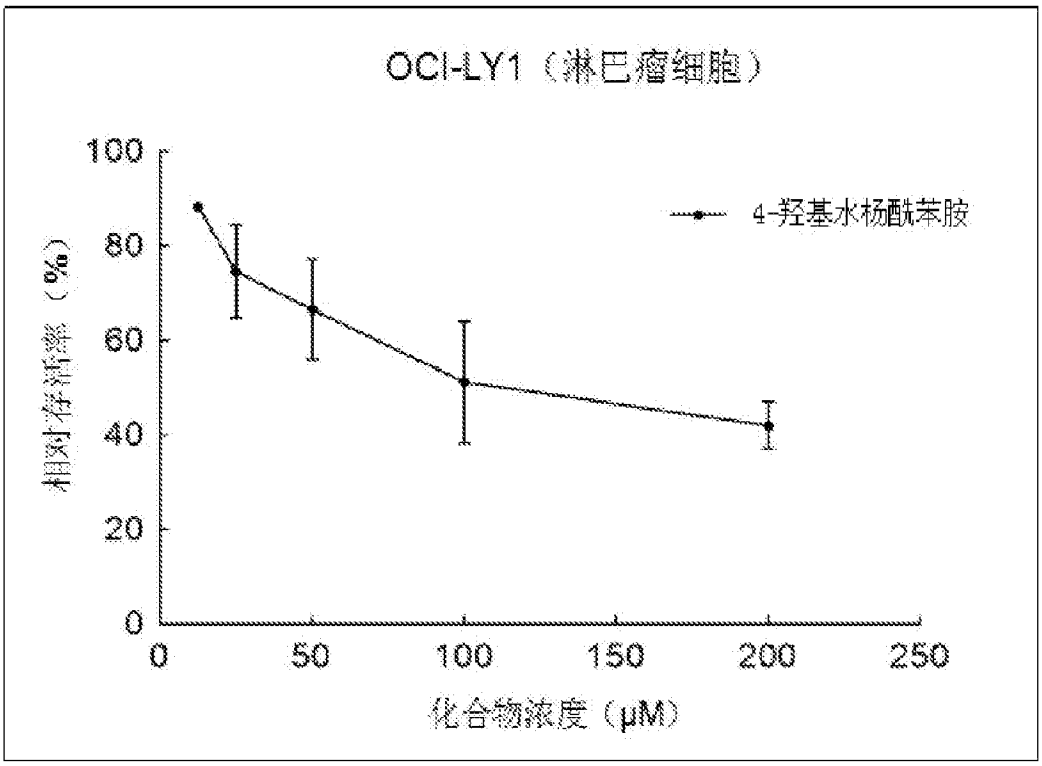

OCI-LY1（淋巴瘤细胞）
4-羟基水杨酰苯胺
相对存活率（%）
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
200
250
化合物浓度（μM）

图 9

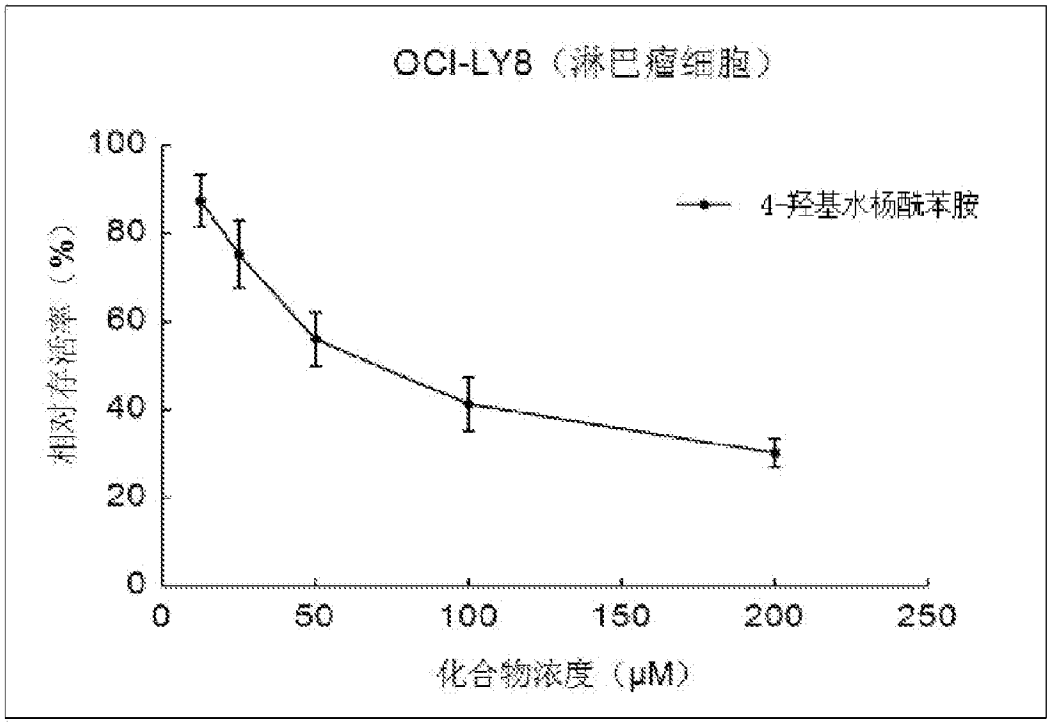

OCI-LY8（淋巴瘤细胞）
4-羟基水杨酰苯胺
相对存活率（%）
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
200
250
化合物浓度（μM）

图 10

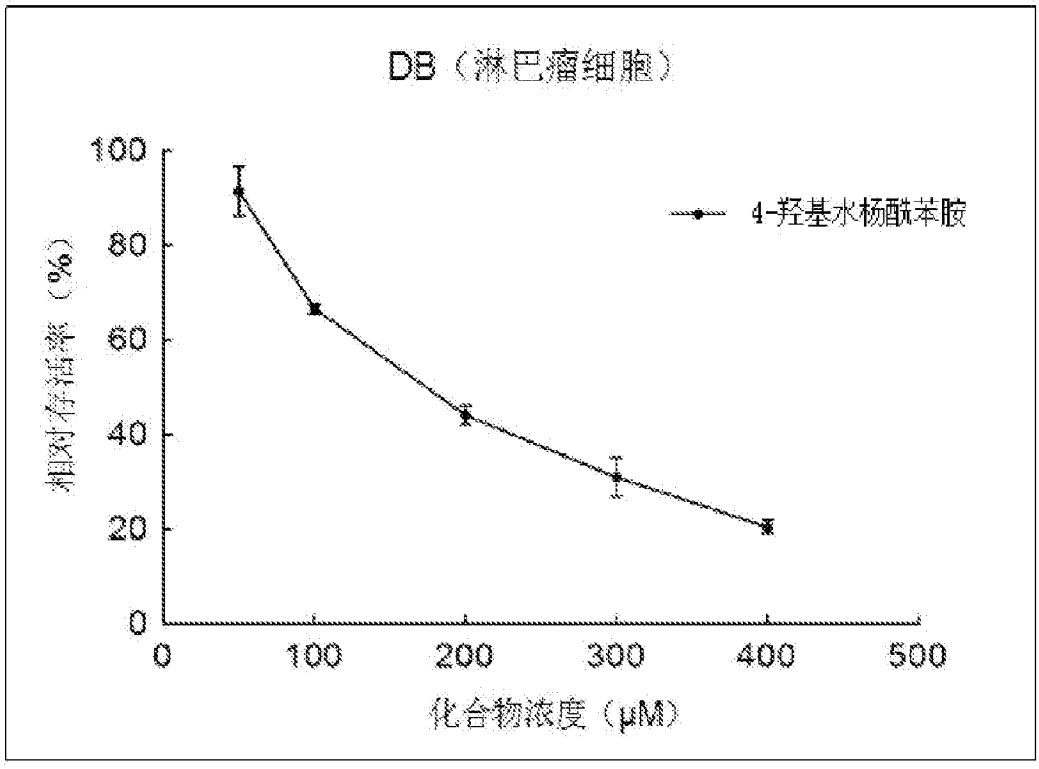

DB（淋巴瘤细胞）
100
80
60
40
20
0
相对存活率（%）
4-羟基水杨酰苯胺
0
100
200
300
400
500
化合物浓度（μM）

图 11

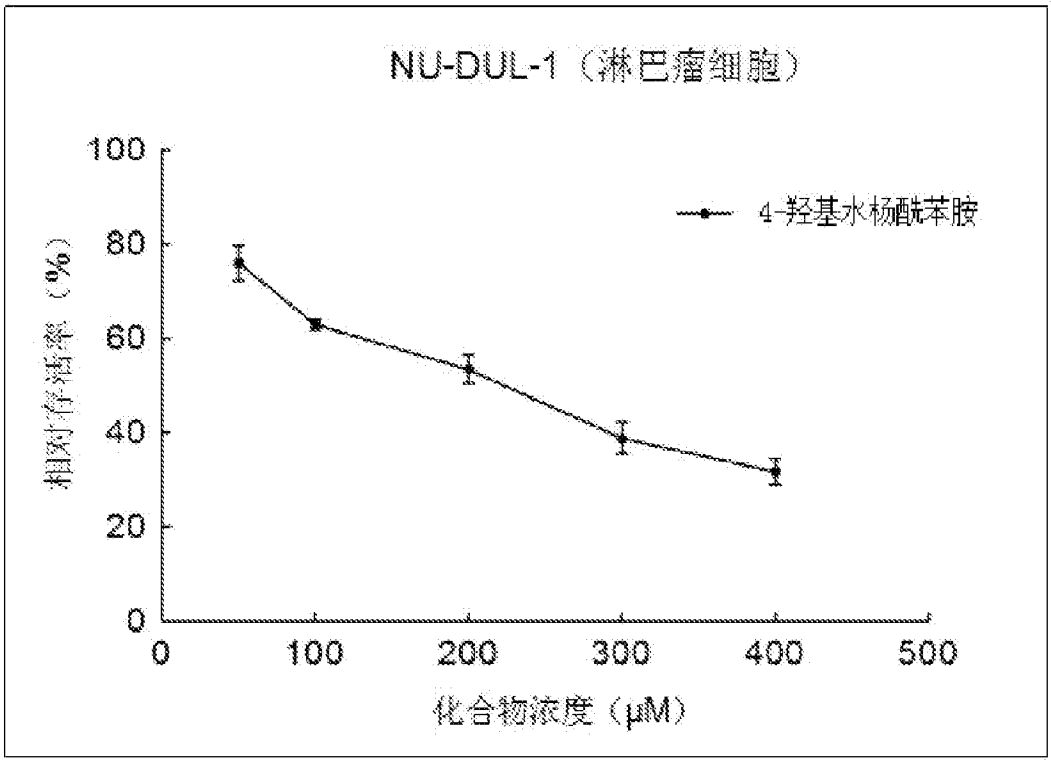

NU-DUL-1（淋巴瘤细胞）
100
80
60
40
20
0
相对存活率（%）
4-羟基水杨酰苯胺
0
100
200
300
400
500
化合物浓度（μM）

图 12

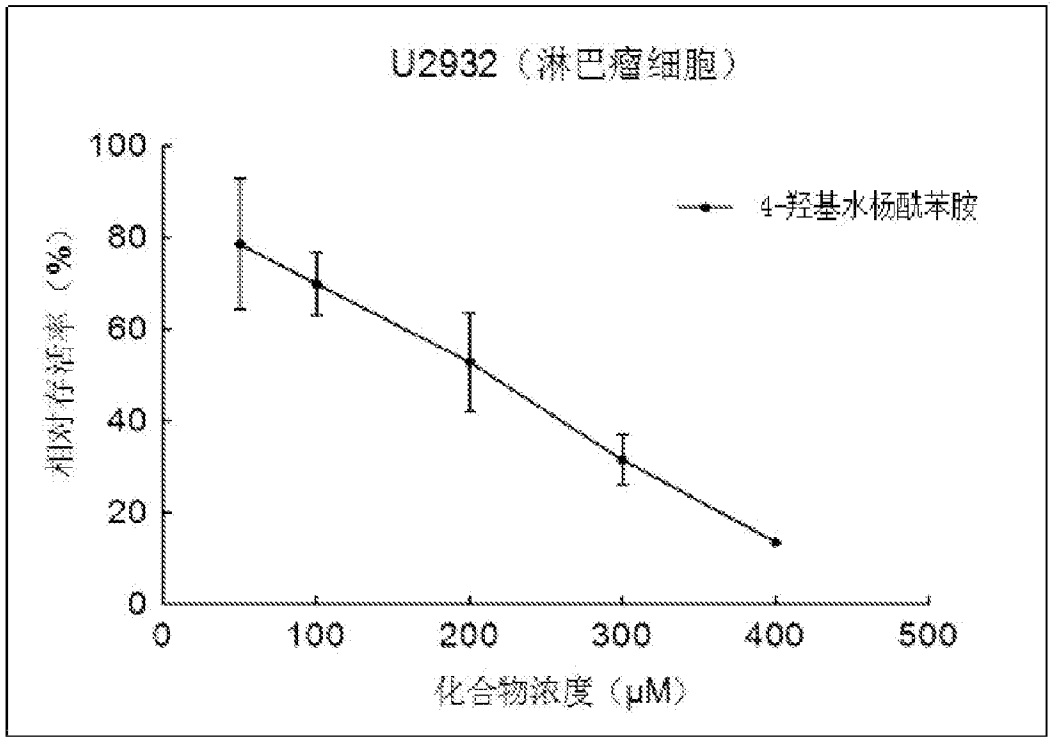

U2932（淋巴瘤细胞）
相对存活率（%）
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
化合物浓度（μM）
4-羟基水杨酰苯胺

图 13

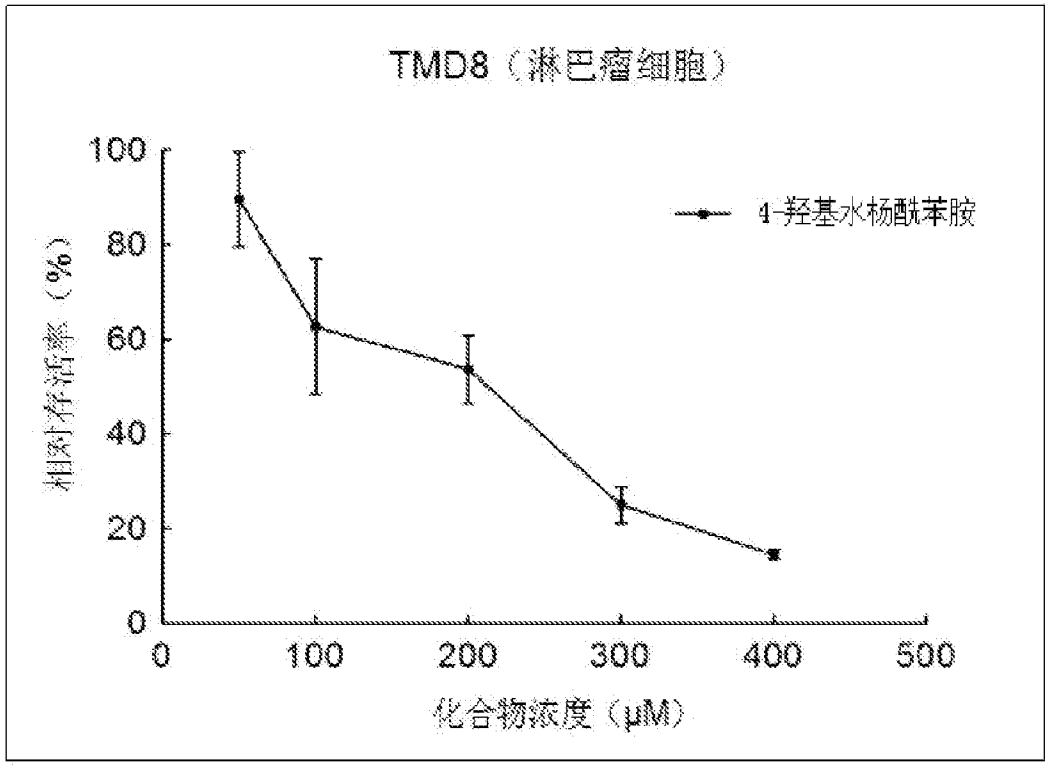

TMD8（淋巴瘤细胞）
相对存活率（%）
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
化合物浓度（μM）
4-羟基水杨酰苯胺

图 14


OCI-LY8皮层
对照组
4-羟基水杨酰苯胺

图 15

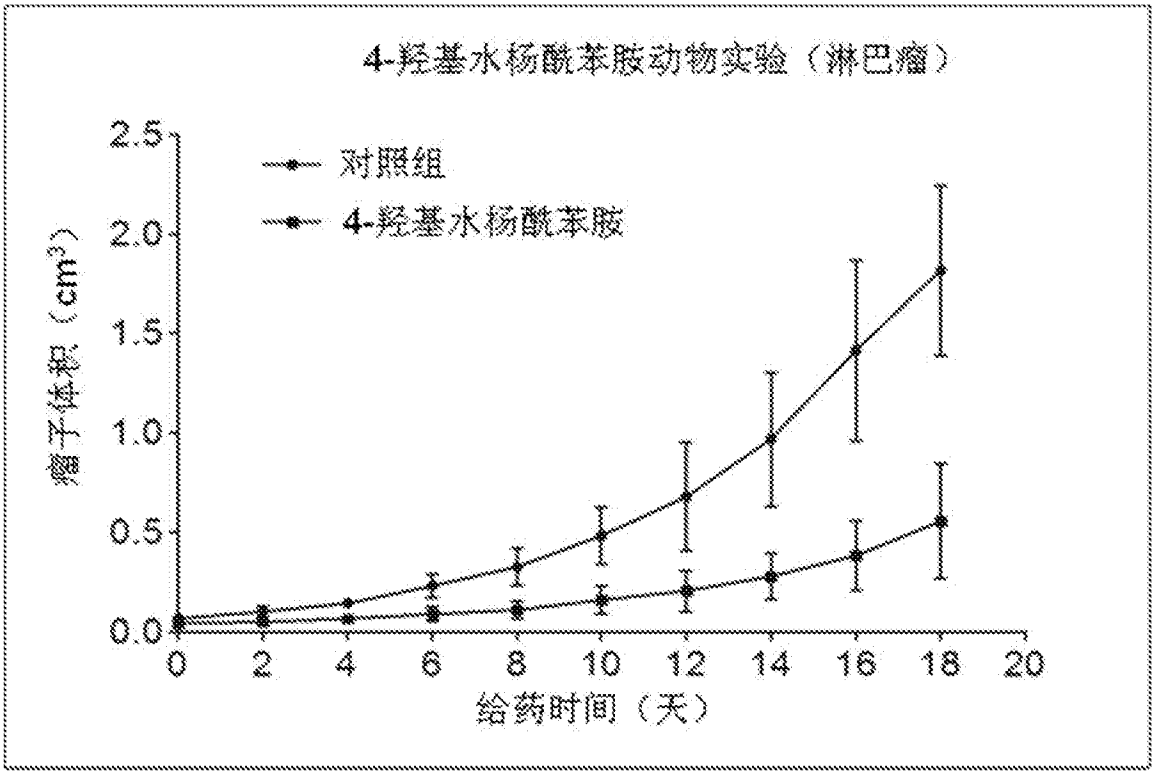

4-羟基水杨酰苯胺动物实验（淋巴瘤）
对照组
4-羟基水杨酰苯胺
瘤子体积（cm³）
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
给药时间（天）

图 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/083463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/609 (2006.01) i; A61P 35/00 (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)

A61K; 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: Oxaphenamidum, Osalmide, multiple myeloma, tumour, lymphocytoma etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Xia Liu et al. "Inhibition of hepatitis B virus replication by targeting ribonucleotide reductase M2 protein." Biochemical Pharmacology., vol. 103, 13 January 2016 (13.01.2016), 118-128	1-7

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

* Special categories of cited documents:

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 January 2017	16 January 2017
Name and mailing address of the ISA 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 XIAO, Ying Telephone No. (86-10) 62089320

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/083463

A. 主题的分类

A61K 31/609(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; A61P

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: 柳胺酚, 羟基水杨酰苯胺, Osalmide, 多发性骨髓瘤, multiple myeloma, 淋巴瘤, lymphocytoma 等

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
A	Xia Liu 等. "Inhibition of hepatitis B virus replication by targeting ribonucleotide reductase M2 protein." Biochemical Pharmacology., 第103卷，2016年 1月 13日 (2016-01-13), 118-128	1-7

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2017年 1月 6日	2017年 1月 16日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	肖瑛
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62089320

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)