

(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 9 月 8 日 (08.09.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/148318 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 311/21 (2006.01) A61P 19/08 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/074372

(22) 国际申请日: 2017 年 2 月 22 日 (22.02.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610125236.7 2016 年 3 月 4 日 (04.03.2016) CN

(71) 申请人: 深圳市塔吉瑞生物医药有限公司 (SHENZHEN TARGETRX, INC.) [CN/CN]; 中国广东省深圳南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 5180057 (CN)。

(72) 发明人: 王义汉 (WANG, Yihan); 中国广东深圳南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, 广东 518057 (CN)。 金剑 (JIN, Jian); 中国广东省深圳市南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (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, DJ, 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, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则 4.17 的声明:

— 关于发明人身份(细则 4.17(i))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: SUBSTITUTED ACRYLAMIDE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF

(54) 发明名称: 一种取代的丙烯酰胺化合物及其药物组合物

(57) Abstract: Disclosed are a substituted acrylamide compound and a pharmaceutical composition thereof, the substituted acrylamide compound being a compound of a formula (I), or a crystalline form, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, stereoisomer, hydrate, or solvate thereof. The compound of the present invention can inhibit activity of a histone deacetylase (HDAC) and also has improved pharmacodynamic/pharmacokinetic properties; the compound has high applicability, is safe to use, and can be used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of HDAC-mediated diseases, thereby having great market potential.

(57) 摘要: 本发明提供了一种取代的丙烯酰胺化合物及其药物组合物, 所述取代的丙烯酰胺化合物如为式(I)所示的化合物, 或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物。本发明的化合物可抑制组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)活性, 同时具有更好药效学/药代动力学性能, 化合物的适用性好、安全性高, 可用于制备治疗由 HDAC 介导病症的药物, 具有良好的市场开发前景。



WO 2017/148318 A1

一种取代的丙烯酰胺化合物及其药物组合物

技术领域

本发明属于医药技术领域，尤其涉及一种取代的丙烯酰胺化合物及其药物组合物，其可用于治疗 HDAC 介导的相关疾病。

背景技术

组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDACs, HDAC）是一类蛋白酶，对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥着重要的作用。一般情况下，组蛋白的乙酰化有利于 DNA 与组蛋白八聚体的解离，核小体结构松弛，从而使各种转录因子和协同转录因子能与 DNA 结合位点特异性结合，激活基因的转录。在细胞核内，组蛋白乙酰化与组蛋白去乙酰化过程处于动态平衡，并由组蛋白乙酰化转移酶（histone acetyltransferase, HAT）和组蛋白去乙酰化酶共同调控。HAT 将乙酰辅酶 A 的乙酰基转移到组蛋白氨基末端特定的赖氨酸残基上，HDACs 使组蛋白去乙酰化，与带负电荷的 DNA 紧密结合，染色质致密卷曲，基因的转录受到抑制。

在癌细胞中，HDACs 的过度表达导致去乙酰化作用的增强，通过恢复组蛋白正电荷，从而增加 DNA 与组蛋白之间的引力，使松弛的核小体变得十分紧密，不利于特定基因的表达，包括一些肿瘤抑制基因。组蛋白去乙酰化酶抑制剂（histone deacetylase inhibitors, HDACi）则可通过提高染色质特定区域组蛋白乙酰化，从而调控细胞凋亡及分化相关蛋白的表达和稳定性，诱导细胞凋亡及分化，成为一类新的抗肿瘤药物。HDACi 不仅对多种血液系统肿瘤和实体瘤具有良好的治疗作用，而且具有肿瘤细胞相对较高选择性和低毒的优点。

在恶性肿瘤的治疗中，HDACi 有效且耐受性好。正常细胞对高浓度的 HDACi 具有高耐受性，因此 HDACi 被认为是无毒性反应的，而且有实验表明低剂量的 HDACi 在缺氧、炎症反应或负荷压力作用下具有神经及肾脏保护作用。非特异性 HDACi 在肿瘤的 I 期及 II 期临床试验中被报道的不良反应有恶心、呕吐、反应血液系统异常及 QT 间期延长，非特异性的 HDACi 如 SAHA、LBH589、ITF-2357 可能造成一过性的血小板减少或是骨髓抑制，而特异性的 HDACi 在用于肿瘤的研究中是否会引起相应的不良反应尚无定论，另外作为低剂量 HDACi 尚无不良反应的报道。因此，具有脏器保护作用且有更好的耐受性的低剂量的 HDACi 越来越多被用来尝试治疗慢性疾病。

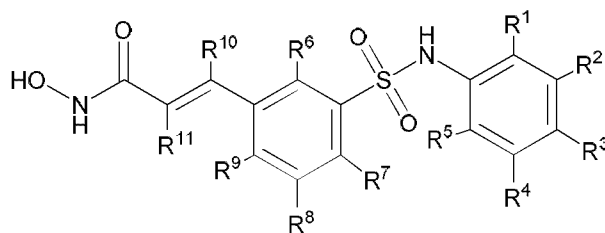
因此，本领域仍需要开发对组蛋白脱乙酰基酶有抑制活性或更好药效学性能的化合物。

发明内容

针对以上技术问题，本发明公开了一种取代的丙烯酰胺化合物及包含该化合物的组合物及其应用，其具有更好的组蛋白脱乙酰基酶抑制活性和/或具有更好药效学/药代动力学性能。

对此，本发明采用的技术方案为：

一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，如式 (I) 所示取代的丙烯酰胺化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物，



式 (1)

其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢、氘或卤素；

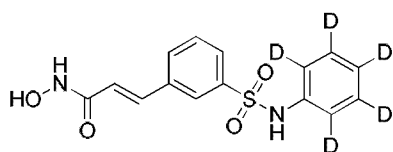
附加条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 中至少一个是氘代的或氘。

作为本发明的进一步改进， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地为氘或氢。

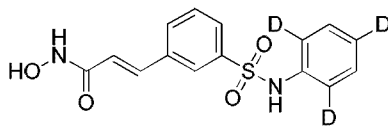
作为本发明的进一步改进， R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氘或氢。

作为本发明的进一步改进， R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氘或氢。

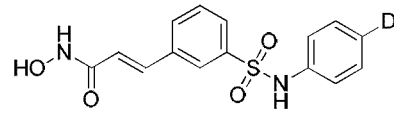
作为本发明的进一步改进，所述化合物可选自下述化合物或其药学上可接受的盐，但不局限于下列化合物：



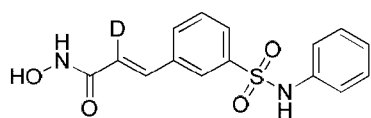
式 (2)



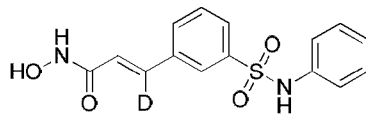
式 (3)



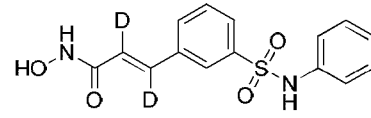
式 (4)



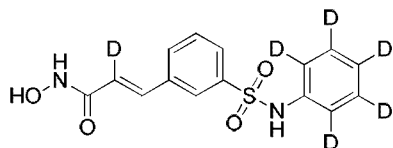
式 (5)



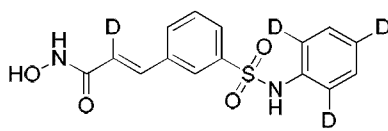
式 (6)



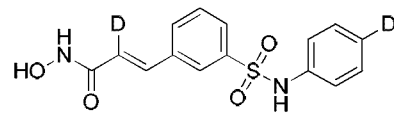
式 (7)



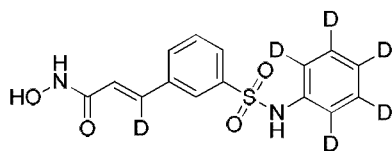
式 (8)



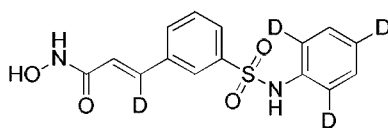
式 (9)



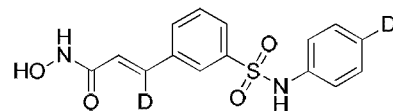
式 (10)



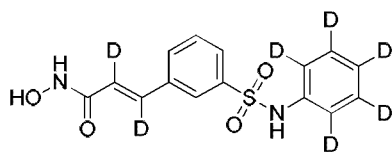
式 (11)



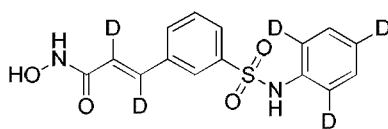
式 (12)



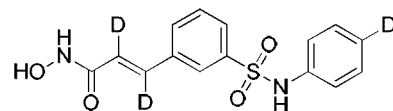
式 (13)



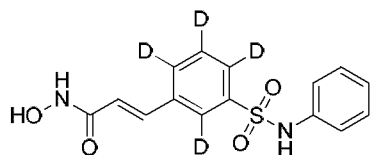
式 (14)



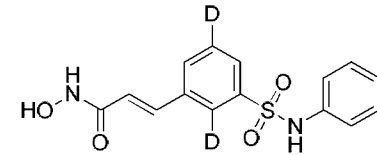
式 (15)



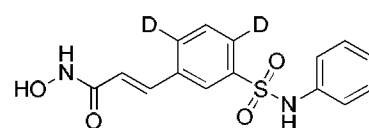
式 (16)



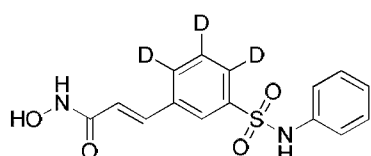
式 (17)



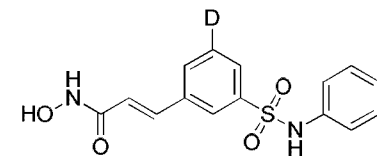
式 (18)



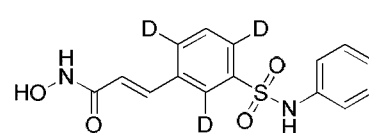
式 (19)



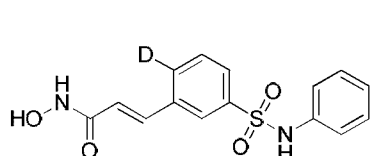
式 (20)



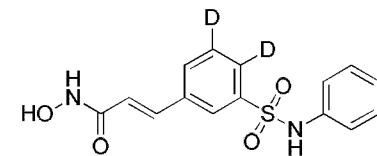
式 (21)



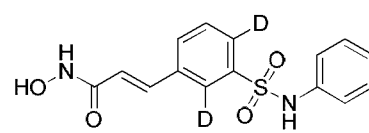
式 (22)



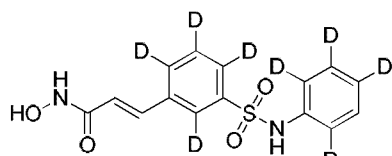
式 (23)



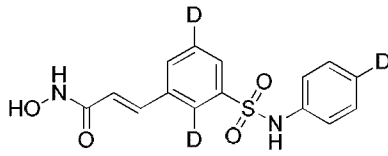
式 (24)



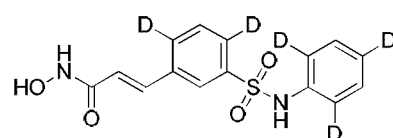
式 (25)



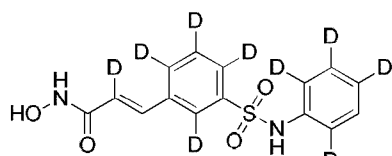
式 (26)



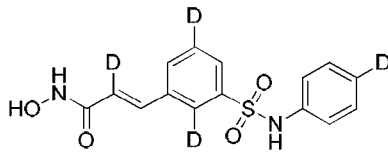
式 (27)



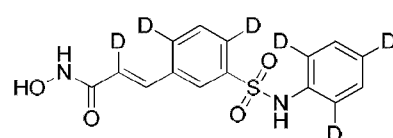
式 (28)



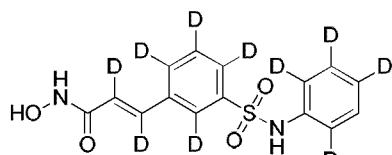
式 (29)



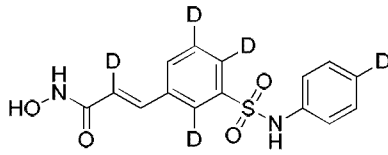
式 (30)



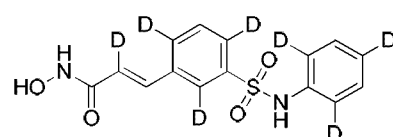
式 (31)



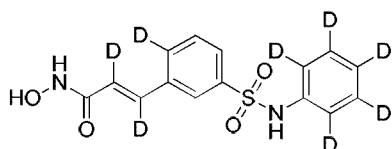
式 (32)



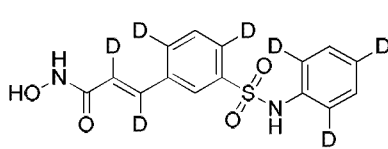
式 (33)



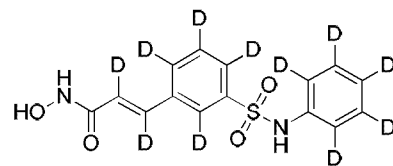
式 (34)



式 (35)



式 (36)



式 (37)

采用此技术方案，氘在药物分子中的形状和体积与氢基本上相同，如果药物分子中氢被选择性替换为氘，氘代药物一般还会保留原来的生物活性和选择性。同时发明人经过实验证实，碳氘键的结合比碳氢键的结合更稳定，可直接影响一些药物的吸收、分布、代谢和排泄等属性，从而提高药物的疗效、安全性和耐受性。

优选的，氘在氘代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量（0.015%），较佳地大于 30%，更佳地大于 50%，更佳地大于 75%，更佳地大于 95%，更佳地大于 99%。

具体地说，在本发明中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各氘代位置中氘同位素含量至少是 5%，较佳地大于 10%，更佳地大于 15%，更佳地大于 20%，更佳地大于 25%，更佳地大于 30%，更佳地大于 35%，更佳地大于 40%，更佳地大于 45%，更佳地大于 50%，更佳地大于 55%，更佳地大于 60%，更佳地大于 65%，更佳地大于 70%，更佳地大于 75%，更佳地大于 80%，更佳地大于 85%，更佳地大于 90%，更佳地大于 95%，更佳地大于 99%。

在另一优选例中，式 (I) 中化合物的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} ，至少其中一个 R 含氘，更佳地两个 R 含氘，更佳地三个 R 含氘，更佳地四个 R 含氘，更佳地五个 R 含氘，更佳地六个 R 含氘，更佳地七个 R 含氘，更佳地八个 R 含氘，更佳地九个 R 含氘，更佳地十个 R 含氘，更佳地十一个 R 含氘。

在另一优选例中，所述化合物不包括非氘代化合物。

本发明还公开了一种药物组合物，其含有药学上可接受的载体和如上所述的所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物、立体异构体、前药或同位素变体的药物组合物。

作为本发明的进一步改进，所述药学上可接受的载体包括助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、崩解剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂中的至少一种。

作为本发明的进一步改进，所述药物组合物为片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球或气溶胶。

给予本发明药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、透黏膜、经肠给药，或者局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、

静脉内给药。优选口服给药或注射给药。

本发明的药物组合物可以采用本领域周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

本发明还提供了一种制备药物组合物的方法，包括步骤：将药学上可接受的载体与如上所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物进行混合，形成药物组合物。

本发明的活性成分也可与其他活性成分联合使用。这种组合的选择基于治疗的情况、成份的交叉反应性和联合的药学性质。还可能使本发明的任意化合物联合一种或多种其他活性成分，以单一剂型同时或连续对患者给药。联合治疗可以同时或连续给药方案给药。当连续给药时，联合可以两次或更多次给药施用。联合治疗可提供“增效作用”或“协同作用”，换言之，当活性成分一起使用获得的效果大于分开使用化合物所得效果之和。当活性成分：(1)被共同配制和给药或以组合制剂形式同时递送；(2)作为独立的制剂交替给药或平行给药；或(3)通过一些其他给药方案时，可获得协同作用。当以交替治疗递送时，当化合物序贯给药或释放，例如以独立的片剂、丸剂或胶囊剂，或通过单独注射器的不同注射，可获得协同作用。通常，在交替治疗期间，每种活性成分有效剂量被序贯，即连续地给予，而在联合治疗中，两种或更多种活性成分的有效剂量共同给予。

本发明还公开了一种如上所述的取代的丙烯酰胺组蛋白脱乙酰基酶抑制剂的用途，即本发明化合物可有利地适用作治疗如细胞增殖性疾病的治疗剂。

本发明在治疗病症中所用的术语“治疗”通常涉及治疗人类或动物（例如，被兽医所应用），其中可达到某些预期的治疗效果，例如，抑制病症的发展（包括降低发展速度、使发展停止）、改善病症和治愈病症。还包括作为预防措施（例如预防）的治疗。对还没有发展为病症但有发展为该病症危险的患者的用途，也包括在术语“治疗”中。

如文中所用的术语“有效剂量”指当用所期治疗方案给药时，可产生某些预期的治疗效果，同时有合理的益处 / 风险比的 HDAC 抑制剂的量。

术语“治疗”包括组合治疗，其中例如依次或同时将两种或多种治疗组合使用。例如，文中所述的化合物还可以与其它药物（例如细胞毒性药物）一起用于组合治疗中。治疗的实例包括但不限于化学治疗（将活性药物给药，所述活性药物包括例如，HDAC 抑制剂、抗体（例如，在免疫治疗中）、前药（例如，光动力学治疗、GDEPT、ADEPT 等）、手术、放疗和基因治疗。

在一个实施方案中，治疗为增殖性病症的治疗。

术语“增殖性病症”和“增殖性疾病”在文中可以互换使用，其指过量或异常细

胞（不为所需的）的不希望或失控的细胞增殖，例如肿瘤性或增生性生长。

在一个实施方案中，治疗为具有良性、恶化前或恶化的细胞增殖特征的增殖性病症的治疗，所述增殖性病症包括但不限于肿瘤、增生和瘤（例如，组织细胞瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤 (astrocyoma)、骨瘤）、癌症（参见下面）、银屑病、骨疾病、纤维增生性疾病（例如，结缔组织的）、肺纤维化、动脉粥样硬化、血管平滑肌细胞增殖（例如血管成形术后的狭窄或再狭窄）。

在一个实施方案中，治疗为癌症的治疗。

在一个实施方案中，治疗为下列癌症的治疗，所述癌症例如肺癌、小细胞肺癌、胃 肠癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、肝癌、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、脑癌、肉瘤、骨肉瘤、Kaposi 氏肉瘤、黑素瘤、恶性黑素瘤、基细胞瘤或白血病。

在一个实施方案中，治疗为 HDACs 介导的病症的治疗。

如文中所用，术语“HDACs 介导的病症”指其中 HDAC 和 / 或 HDAC 的作用例如对于该病症的发作、发展、表现等是重要的或必须的病症；或指已知可用 HDAC 抑制剂（例如，曲古抑菌素 A）治疗的病症。对于任何特定细胞类型而言，本领域普通技术人员能够很容易地确定 HDACs 抑制剂候选物是否能治疗 HDACs 介导的病症。例如，在 Watkins 等人，2002 年国际 (PCT) 专利申请 WO02/30879 中描述了可以方便地用于评测特定化合物活性的实验。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

本文中，如无特别说明，“卤素”指 F、Cl、Br、和 I。更佳地，卤原子选自 F、Cl 和 Br。

本文中，如无特别说明，“氘代”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代；氘代可以是一取代、二取代、多取代或全取代。术语“一个或多个氘代的”与“一次或多次氘代”可互换使用。

本文中，如无特别说明，“非氘代的化合物”是指含氘原子比例不高于天然氘同位素含量(0.015%) 的化合物。

术语“溶剂合物”指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

与现有技术相比，本发明的有益效果为：本发明的化合物对组蛋白脱乙酰基酶具有优异的抑制性；通过氘化这一技术改变化合物在生物体中的代谢，使化合物具有更

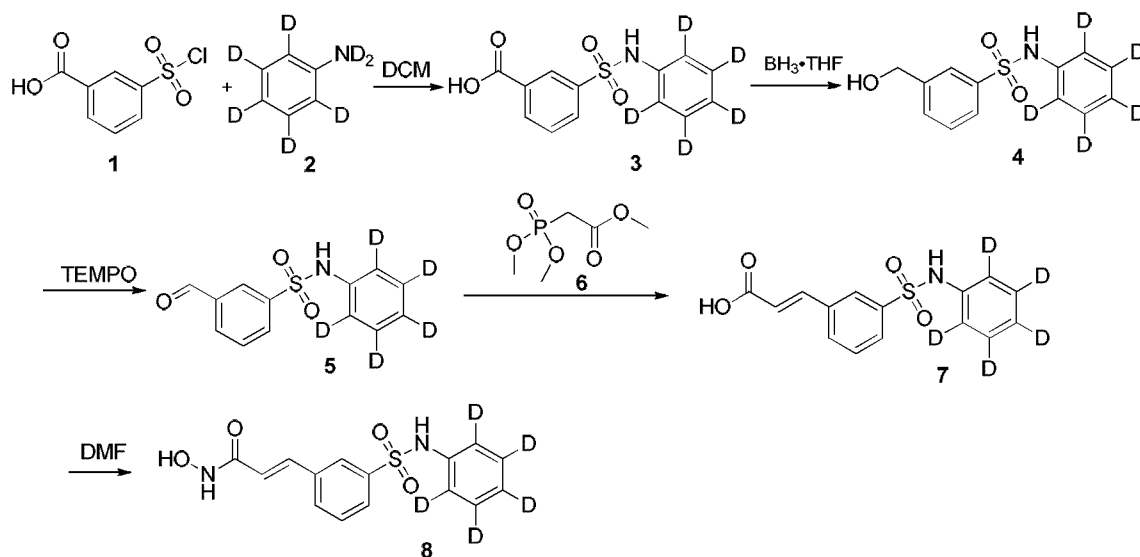
好的药代动力学参数特性。在这种情况下，可以改变剂量并形成长效制剂，改善适用性；用氘取代化合物中的氢原子，由于其氘同位素效应，提高化合物在动物体内的药物浓度，提高了药物疗效；用氘取代化合物中的氢原子，可以抑制某些代谢产物，提高了化合物的安全性。

具体实施方式

下面更具体地描述本发明式 (I) 结构化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便地制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

通常，在制备流程中，各反应通常在惰性溶剂中，在室温至回流温度(如 0 °C~100 °C，优选 0 °C~80 °C)下进行。反应时间通常为 0.1 小时-60 小时，较佳地为 0.5-24 小时。

实施例 1 制备 N-羟基-3-(3-d5-苯基氨磺酰基-苯基)-丙烯酰胺 (化合物 8)，采用以下路线进行合成：



步骤 1 化合物 3 的合成。

取 3-氯磺酰基苯甲酸 (化合物 1, 300 mg), d5-苯胺 (化合物 2, 0.30 mL) 溶于 10 mL 无水二氯甲烷中, 氮气保护下室温搅拌过夜。过滤, 滤饼用 10 mL 冰冷的二氯甲烷洗涤三次, 收集滤饼, 真空干燥过夜得白色固体产物化合物 3 (377 mg)。LC-MS: 281.1 [M-1]⁻。

步骤 2 化合物 4 的合成。

氮气保护下, 取化合物 3 (379 mg) 溶于 10 mL 无水四氢呋喃, 缓慢滴加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M, 5.4mL), 滴加完后室温反应过夜。冰水浴冷却下滴加 2 mL 甲醇, 滴完室温搅拌

30 分钟，浓缩蒸干四氢呋喃和甲醇，所得油状物用 10 mL 乙酸乙酯和 5 mL 水溶解并震荡分液，水相用 10 mL 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩蒸干得白色固体产物化合物 4 (343mg)。LC-MS:269.1 $[M+1]^+$ 。

步骤 3 化合物 5 的合成。

取化合物 4 (343 mg) 溶于无水二氯甲烷中，加入 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (TEMPO, 20mg)，分批加入碘苯二乙酸 (436mg)，加完后室温反应 2 小时。浓缩蒸干二氯甲烷，柱层析(石油醚/乙酸乙酯, 4/1)得淡黄色油状液体产物化合物 5 (313 mg)。LC-MS: 266.1 $[M+1]^+$ 。

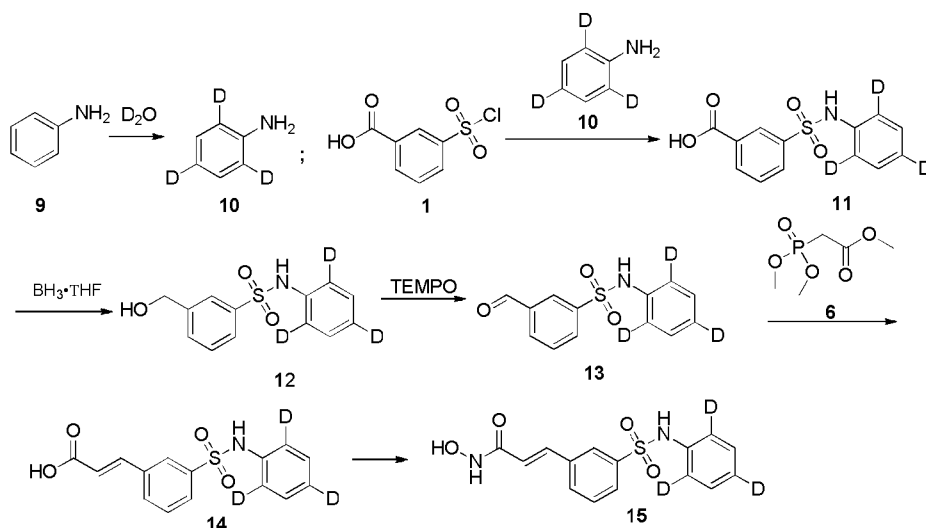
步骤 4 化合物 7 的合成。

取化合物 5 (313 mg)，三甲基磷酰基乙酸酯 (化合物 6, 600 mg) 溶于 7 mL 四氢呋喃，冰水浴下滴加 2.5M NaOH 溶液 2.5 mL，滴完后室温反应 2 小时，加入 7 mL 乙酸乙酯震荡分液，取水相，用 6N 的盐酸溶液调节 pH 约 2~3，析出固体，过滤，55 摄氏度真空干燥过夜得米白色固体产物化合物 7 (253 mg)。LC-MS: 308.0 $[M-1]^-$ 。

步骤 5 化合物 8 合成。

取化合物 7 (253 mg)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (HATU, 344 mg)，加入 5 mL N,N-二甲基甲酰胺溶解，冰水浴下缓慢加入 N,N-二异丙基乙基胺 307 微升，加入盐酸羟胺 63 mg，室温反应 4 小时。将反应液倒入 20 mL 1N 盐酸，加乙酸乙酯萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩柱层析(石油醚/乙酸乙酯, 1/2)得淡黄色固体产物化合物 8 (62 mg)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 15.8 Hz, 1H)。

实施例 2 制备 N-羟基-3-(3-(2,3,5-d3-苯基)氮磺酰基-苯基)-丙烯酰胺(化合物 15)，采用以下路线进行合成：



步骤 1 化合物 10 的合成。

取苯胺 (1.023 g) 加入到 9 mL 氘水中分散均匀, 加入氘代浓盐酸 (1.1 mL) 密封, 180 摄氏度条件下密封微波反应 2 小时。关闭微波反应装置, 自然降温至室温, 加碳酸氢钠固体调节 pH 约 8~9, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得淡黄色油状液体产物化合物 10 (876 mg)。LC-MS: 96.15[M+1]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46 (s, 1H)。

步骤 2 化合物 11 的合成。

取 3-氯磺酰基苯甲酸 (化合物 1, 300 mg), 化合物 10 (0.30 mL) 溶于 10 mL 无水二氯甲烷中, 氮气保护下室温搅拌过夜。过滤, 滤饼用 10 mL 冰冷的二氯甲烷洗涤三次, 收集滤饼, 真空干燥过夜得白色固体产物化合物 11 (379 mg); LC-MS: 280.0 [M+1]⁺。

步骤 3 化合物 12 的合成。

取化合物 11 (379 mg) 溶于 10 mL 无水四氢呋喃, 氮气保护下, 缓慢滴加 BH₃·THF (1M, 5.4mL)。滴加完后室温反应过夜。冰水浴冷却下滴加 2 mL 甲醇, 滴完室温搅拌 30 分钟, 浓缩蒸干四氢呋喃和甲醇, 所得油状物用 10 mL 乙酸乙酯和 5 mL 水溶解并震荡分液, 水相用 10 mL 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩蒸干得化合物 12 为白色固体粉末 (277 mg)。LC-MS: 266.1 [M+1]⁺。

步骤 4 化合物 13 的合成。

取化合物 12 (277 mg) 溶于无水二氯甲烷中, 加入 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (TEMPO) 20 mg, 分批加入碘苯二乙酸 355 mg。加完后室温反应 2 小时。浓缩蒸干二氯甲烷, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 4/1) 得淡黄色油状液体产物化合物 13 (228 mg)。LC-MS: 264.0 [M+1]⁺。

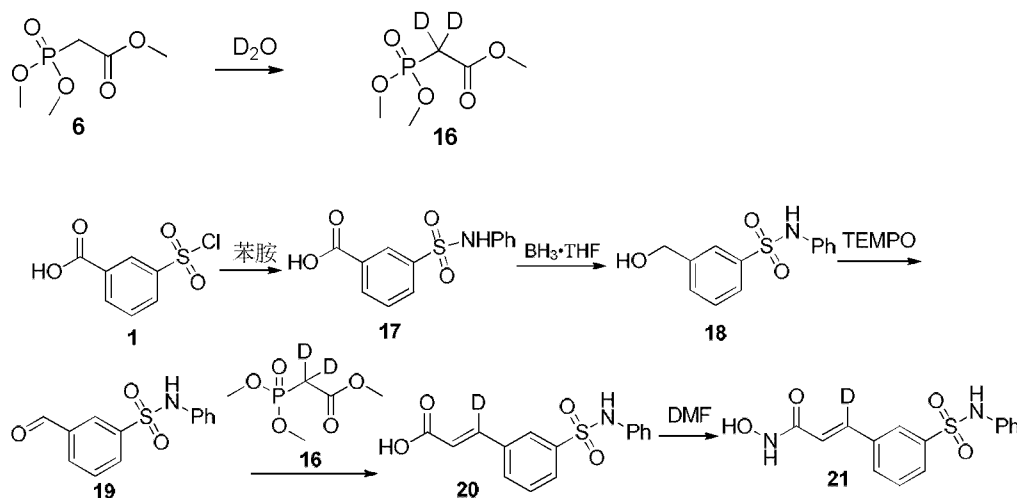
步骤 5 化合物 14 的合成。

取化合物 13 (228mg)，三甲基膦酰基乙酸酯 (化合物 6, 414 mg) 溶于 4 mL 四氢呋喃，冰水浴下滴加 2.5M NaOH 溶液 2.5mL，滴完后室温反应 2 小时，加入 5 mL 乙酸乙酯振荡分液，取水相，用 6N 的盐酸溶液调节 pH 约 2~3，析出固体，过滤，55 摄氏度真空干燥过夜得米白色固体产物化合物 13 (218 mg)。LC-MS: 304.9 [M-1]。

步骤 6 化合物 15 的合成。

取化合物 14 (218 mg)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU, 298 mg)，加入 5 mL N,N-二甲基甲酰胺溶解，冰水浴下缓慢加入 N,N-二异丙基乙基胺 266 微升，加入盐酸羟胺 55 mg，室温反应 4 小时。将反应液倒入 20 mL 1N 盐酸，加乙酸乙酯萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩柱层析(石油醚/乙酸乙酯，1/2)得淡黄色固体产物化合物 15(57 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H)。

实施例 3 制备 N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)-2-d-丙烯酰胺 (化合物 21)，采用以下路线进行合成：



步骤 1 化合物 16 的合成。

取三甲基膦酰基乙酸酯 (化合物 6, 1.54 g) 分散于 6 mL 氘水中，加入 15 mg 碳酸钾密封，80 摄氏度下密封微波反应 30 分钟，关闭微波反应器，自然降温至室温，乙酸乙酯萃取 (10mL×2)，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得无色油状液体产物化合物 16 (1.471 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

步骤 2 化合物 17 的合成。

取 3-氯磺酰基苯甲酸（化合物 1，300 mg），苯胺（0.30 mL）溶于 10 mL 无水二氯甲烷中，氮气保护下室温搅拌过夜。过滤，滤饼用 10 mL 冰冷的二氯甲烷洗涤三次，收集滤饼，真空干燥过夜得白色固体产物化合物 17（380 mg）。LC-MS: 277.0 [M-1]⁻。

步骤 3 化合物 18 的合成。

取化合物 17（380 mg）溶于 10 mL 无水四氢呋喃，氮气保护下，缓慢滴加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ （1M, 5.4 mL）。滴加完后室温反应过夜。冰水浴冷却下滴加 2 mL 甲醇，滴完室温搅拌 30 分钟，浓缩蒸干四氢呋喃和甲醇，所得油状物用 10 mL 乙酸乙酯和 5 mL 水溶解并震荡分液，水相用 10 mL 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩蒸干得白色固体粉末产物化合物 18（276 mg）。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.18 – 7.04 (m, 3H), 4.73 (s, 2H)。

步骤 4 化合物 19 的合成。

取化合物 18（243 mg）溶于无水二氯甲烷中，加入 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物（TEMPO，20 mg），分批加入碘苯二乙酸 315 mg。加完后室温反应 2 小时。浓缩蒸干二氯甲烷，柱层析（石油醚/乙酸乙酯，4/1）得淡黄色油状液体产物化合物 19（200 mg）。LC-MS: 262.1 [M+1]⁺。

步骤 5 化合物 20 的合成。

取化合物 19（264 mg），化合物 16（424 mg）溶于 4.5 mL 四氢呋喃，冰水浴下滴加 2.5M NaOH 溶液 3.0 mL，滴完后室温反应 2 小时，加入 5 mL 乙酸乙酯震荡分液，取水相，用 6N 的盐酸溶液调节 pH 约 2~3，析出固体，过滤，55 摄氏度真空干燥过夜得米白色固体化合物 20（171 mg）。¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H)。

步骤 6 化合物为 21 的合成。

取化合物 20（171mg），2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯（HATU，235 mg）加 5 mL N,N-二甲基甲酰胺溶解，冰水浴下缓慢加入 N,N-二异丙基乙基胺 232 微升，加入盐酸羟胺 43 mg，室温反应 4 小时。将反应液倒入 20 mL 1N 盐酸，加乙酸乙酯（20ml×3）萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩柱层析（石油醚/乙酸乙酯，1/2）得淡黄色固体产物化合物 21（54 mg）。¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.90 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 7.02 (td, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H)。

生物活性测试

(1) 对组蛋白去乙酰化酶抑制活性试验

细胞系：淋巴瘤细胞 JURKAT；CLONE E6-1 购自 CAS；用含 10%胎牛血清、100U/ML 青霉素、100MG/ML 链霉素的 RPMI-1640 培养基培养。

试剂：MTS 试剂盒 (Promega, Cat# G1111), 0.25% 胰蛋白酶(Gibco, Cat# 25200), Rpmi-1640 (Gibco, Cat# A10491-01), 牛血清(Gibco, Cat# 10099141), DMSO(Sigma, Cat# D2650), HDAC 抑制剂药物筛选试剂盒 (Biovision, Cat. No. K340-100); MTS 检测 96 孔板(CORNING CAT. NO. 3599); 96 孔板(GREINER, CAT. NO. 655076)。

实验方法

用于 HDACs 实验的化合物配制：受试化合物溶于 DMSO 配成 20 mM 母液。在 DMSO 中梯度稀释成 50 倍终浓度的稀释液。加药时用超纯水稀释成 2 倍终浓度的稀释液。

化合物 IC₅₀ 检测：将预先稀释配制的不同浓度化合物加入 96 孔板，每个浓度设立双复孔。随后加入 HeLa Nuclear Extract 和 HDAC Substrate 的混合液。混匀后，经过 37℃ 孵育 30 分钟，加入 Lysine Developer。再混匀后，经过 37℃ 孵育 30 分钟，通过酶标仪 (BioTek, Synergy2) 在 330nm 激发光和 440nm 发射光进行荧光检测，采集数据。此外设立阴性和阳性对照，并以 Trichostatin A 作为阳性参照。

用于 MTS 实验的化合物配制：受试化合物溶于 DMSO 配成 20 mM 保存液。在 DMSO 中梯度稀释成 200 倍终浓度的保存液。加药时用再用细胞培养基稀释成 4 倍终浓度的保存液（取 4μL200 倍的梯度化合物到 196μL 的完全培养基中），取 50 μL 的 4 倍终浓度的化合物加入 150 μL 含细胞中的培养板中。

MTS 细胞活力检测：收集对数生长期的细胞悬液，离心收集细胞，按已优化的密度接种 150 μL 于 96 孔板，24 小时后加入培养基稀释的 4 倍浓度化合物 50 μL/孔。以加入同样体积的 2% DMSO 的孔作为对照，DMSO 终浓度为 0.5%。细胞继续培养 72 小时后，MTS 检测细胞活力。具体方法如下：每孔加入 20 μLMTS，放入培养箱继续培养 1-4 小时后检测 OD₄₉₀，以 OD₆₅₀ 值作为参考。GraphPad Prism 软件制作量效曲线并计算 IC₅₀。A 表示 IC₅₀ < 100 nM, B 表示 100 nM ≤ IC₅₀ ≤ 200 nM, C 表示 200 nM < IC₅₀ ≤ 300 nM, D 表示 IC₅₀ > 300 nM。（如下表 1 所示）。

表 1 实施例化合物对组蛋白去乙酰化酶抑制活性

编号	HDACs IC ₅₀ (nM)	Jurkat IC ₅₀ (nM)
贝利司他	C	C
8	C	B
15	C	C
21	B	A

如上表所示, 与 Spectrum 生物医药公司开发的一种用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 的新药贝利司他相比, 本发明实施例化合物 15 与贝利司他活性相当, 实施例化合物 21 的活性优于贝利司他, 说明本发明化合物能够显著抑制组蛋白去乙酰化酶 (HDAC), 进而更适于制备治疗与组蛋白去乙酰化酶相关的疾病, 如淋巴瘤等。

(2) 肝微粒体代谢实验

微粒体实验: 人肝微粒体: 0.5mg/mL, Xenotech; 大鼠肝微粒体: 0.5mg/mL, Xenotech; 辅酶(NADPH/NADH): 1mM, Sigma Life Science; 氯化镁: 5mM, 100 mM 磷酸盐缓冲剂 (pH 为 7.4)。

储备液的配制: 精密称取一定量的实施例化合物粉末, 并用 DMSO 分别溶解至 5mM。

磷酸盐缓冲液 (100mM, pH7.4) 的配制: 取预先配好的 0.5M 磷酸二氢钾 150 mL 和 700mL 的 0.5M 磷酸氢二钾溶液混合, 再用 0.5M 磷酸氢二钾溶液调节混合液 pH 值至 7.4, 使用前用超纯水稀释 5 倍, 加入氯化镁, 得到磷酸盐缓冲液 (100 mM), 其中含 100 mM 磷酸钾, 3.3 mM 氯化镁, pH 为 7.4。

配制 NADPH 再生系统溶液 (含有 6.5mM NADP, 16.5mM G-6-P, 3U/mL G-6-P D, 3.3mM 氯化镁), 使用前置于湿冰上。

配制终止液: 含有 50ng/mL 盐酸普萘洛尔和 200ng/mL 甲苯磺丁脲 (内标) 的乙腈溶液。取 25057.5 μ L 磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 至 50 mL 离心管中, 分别加入 812.5 μ L 人肝微粒体, 混匀, 得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的肝微粒体稀释液。取 25057.5 μ L 磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 至 50 mL 离心管中, 分别加入 812.5 μ L SD 大鼠肝微粒体, 混匀, 得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的肝微粒体稀释液。

样品的孵育: 用含 70%乙腈的水溶液将相应化合物的储备液分别稀释至 0.25 mM, 作为工作液, 备用。分别取 398 μ L 的人肝微粒体或者大鼠肝微粒体稀释液加入 96 孔孵育板中 (N=2), 分别加入 2 μ L 0.25 mM 的工作液中, 混匀。

代谢稳定性的测定: 在 96 孔深孔板的每孔中加入 300 μ L 预冷的终止液, 并置于冰上, 作为终止板。将 96 孔孵育板和 NADPH 再生系统置于 37°C 水浴箱中, 100 转/

分钟震荡, 预孵 5 min。从孵育板每孔取出 80 μL 孵育液加入终止板, 混匀, 补充 20 μL NADPH 再生系统溶液, 作为 0 min 样品。再向孵育板每孔加入 80 μL 的 NADPH 再生系统溶液, 启动反应, 开始计时。相应化合物的反应浓度为 1 μM , 蛋白浓度为 0.5 mg/mL。分别于反应 10、30、90 min 时, 各取 100 μL 反应液, 加入终止板中, 涡旋 3 min 终止反应。将终止板于 5000 $\times g$, 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下离心 10 min。取 100 μL 上清液至预先加入 100 μL 蒸馏水的 96 孔板中, 混匀, 采用 LC-MS/MS 进行样品分析。

数据分析: 通过 LC-MS/MS 系统检测相应化合物及内标的峰面积, 计算化合物与内标峰面积比值。通过化合物剩余量的百分率的自然对数与时间作图测得斜率, 并根据以下公式计算 $t_{1/2}$ 和 CL_{int} , 其中 V/M 即等于 1/蛋白浓度。

$$t_{1/2} = -\frac{0.693}{\text{斜率}}, \quad CL_{\text{int}} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}$$

表 2 实施例化合物的肝微粒体代谢评价

编号	人肝微粒体实验		大鼠肝微粒体实验	
	$t_{1/2}(\text{min})$	CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}(\text{min})$	CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)
贝利司他	>145	<9.6	13.8	100.4
8	-	-	15.9	87.4
15	>145	<9.6	16.0	86.7
21	>145	<9.6	16.5	84.0

实验结果如上表 2 所示, 同贝利司他相比, 本发明化合物的半衰期显著增长, 清除率较小, 在人肝微粒体与大鼠肝微粒体实验中都表现出较优的代谢稳定性, 更适合作为抑制组蛋白去乙酰化酶的药物。

(3) 大鼠药代动力学实验

实验目的: 研究大鼠给予 N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)丙烯酰胺、实施例 1-6 化合物后, 考察本发明化合物的药代动力学行为。

实验动物:

种类及品系: SD 大鼠等级: SPF 级

性别及数量: 雄性, 6 只

体重范围: 180 ~ 220g(实际体重范围为 187 ~ 197g)

来源: 上海西普尔必凯实验动物有限公司

实验过程:

在血样采集之前，预先在 EDTA-K2 抗凝管中加入 20 L 的 2M 氟化钠溶液（酯酶抑制剂），于 80 度烘箱内烘干后，置于 4 度冰箱存放。

大鼠，雄性，体重 187 ~ 197 g，随机分为 2 组，于实验前一天下午开始禁食过夜但可自由饮水，给药后 4 h 给食物。A 组给予 N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)丙烯酰胺 3mg/kg，B 组给予实施例 1-6 化合物 3mg/kg，分别于给药后 15 min、30 min、1、2、3、5、8、10 h 从大鼠眼眶静脉取血 100-200 L 左右，置于经 EDTA-K2 抗凝的 0.5 mL 的 Eppendorf 管中，立即混匀，抗凝后，尽快将试管轻轻颠倒混匀 5-6 次后，血取好后放置在冰盒中，30 min 内把血样本在 4000 rpm，10 min，4 °C 条件下离心分离血浆，收集全部血浆后立即于 -20 °C 保存。所有时间点样品采集后测定每个时间点的血浆中的血药浓度。

根据上述所得的给药后平均血药浓度 - 时间数据，采用 Winnonin 软件，按非房室统计矩理论求算雄性 SD 大鼠分别 i.g 给予 9N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)丙烯酰胺(3mg/kg)、实施例 1-6 化合物 (3mg/kg) 后的药代动力学相关参数。

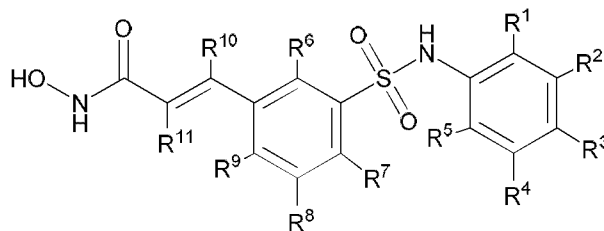
实验表明，与 N-羟基-3-(3-苯基氨磺酰基-苯基)丙烯酰胺相比，本发明化合物具有更优的活性，并且具有优异的药代动力学性质，因此更适合作为抑制组蛋白脱乙酰基酶的化合物，进而适合制备治疗细胞增殖性疾病、癌症的药物。

应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围，实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明的保护范围。

权利要求书

1. 一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，其特征在于：如式（I）所示的丙烯酰胺化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物，



式（1）

其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢、氘或卤素；

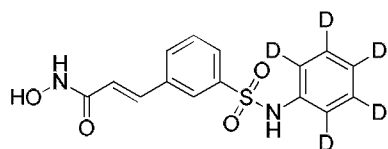
附加条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 中至少一个是氘代的或氘。

2. 根据权利要求 1 所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，其特征在于： R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地为氘或氢。

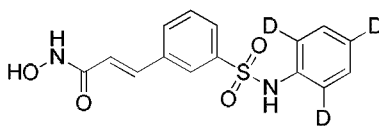
3. 根据权利要求 1 所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，其特征在于： R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地为氘或氢。

4. 根据权利要求 1 所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，其特征在于： R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氘或氢。

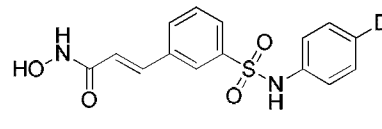
5. 根据权利要求 1 所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，其特征在于：所述化合物可选自下述化合物或其药学上可接受的盐：



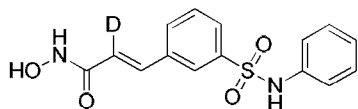
式（2）



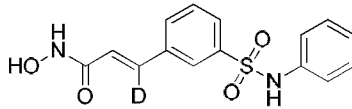
式（3）



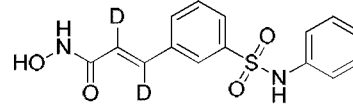
式（4）



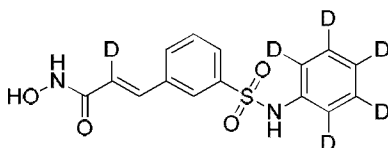
式（5）



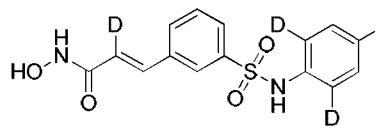
式（6）



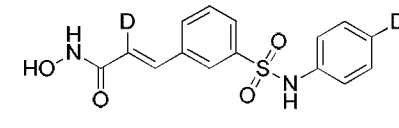
式（7）



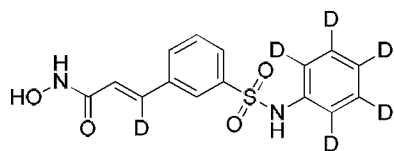
式（8）



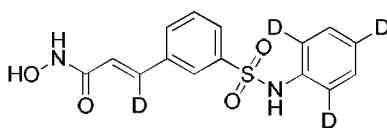
式（9）



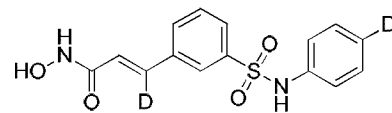
式（10）



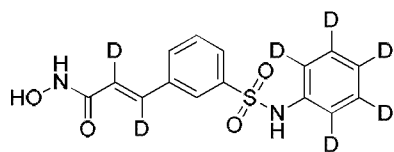
式 (11)



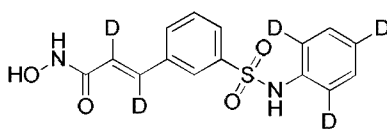
式 (12)



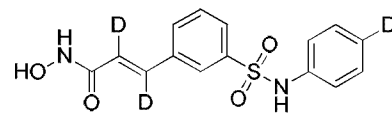
式 (13)



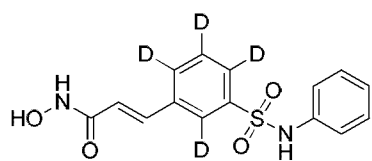
式 (14)



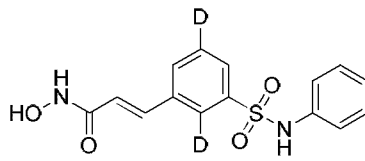
式 (15)



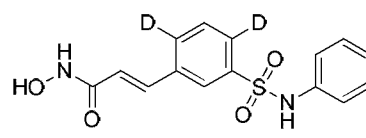
式 (16)



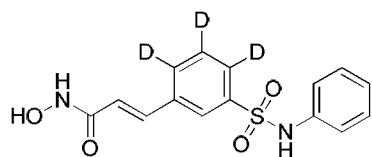
式 (17)



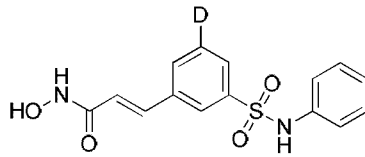
式 (18)



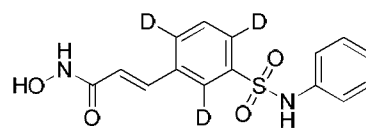
式 (19)



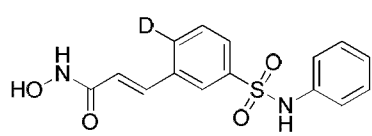
式 (20)



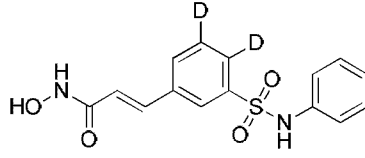
式 (21)



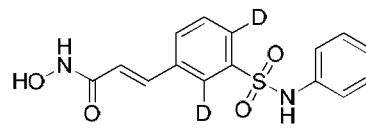
式 (22)



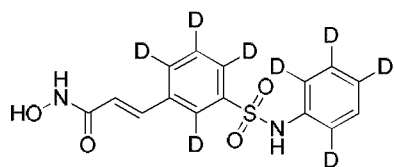
式 (23)



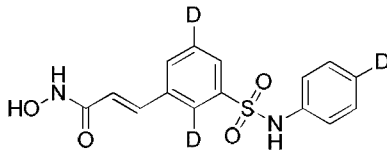
式 (24)



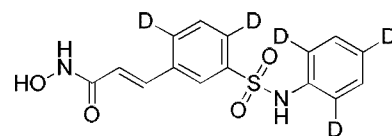
式 (25)



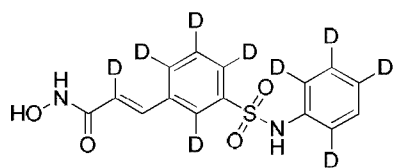
式 (26)



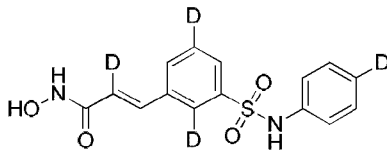
式 (27)



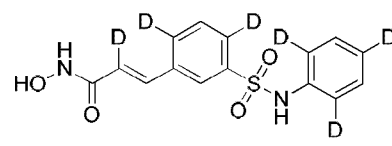
式 (28)



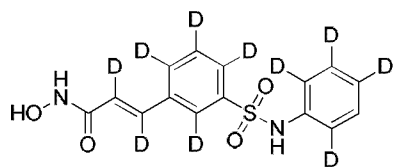
式 (29)



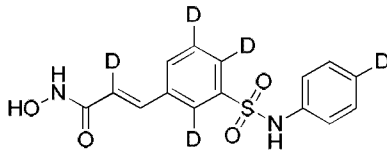
式 (30)



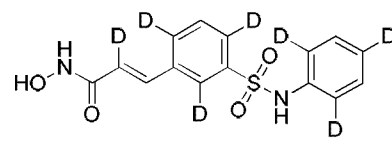
式 (31)



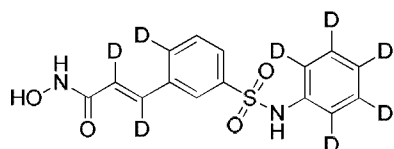
式 (32)



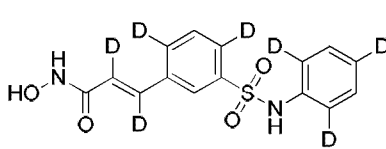
式 (33)



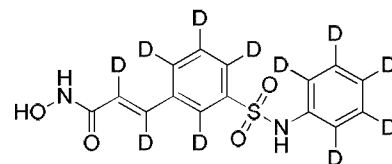
式 (34)



式 (35)



式 (36)



式 (37)

6. 一种药物组合物，其特征在于：其含有药学上可接受的载体和如权利要求 1~5 任意一项所述的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物、立体异构体、前药或同位素变体的药物组合物。
7. 如权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物可以用于治疗、预防或消除由 HDACs 介导的相关病症。包含这些化合物的药物组合物用于在不同治疗领域诸如癌症中治疗、预防疾病或障碍或减慢所述疾病或障碍进程。
8. 一种治疗疾病的方法，包括给需要这种治疗的患者施用权利要求 1 所述的化合物或权利要求 6 所述的组合物，所述疾病与 HDACs 表达异常相关，如增殖性疾病、癌症。
9. 一种在受试者中治疗和/或预防与 HDACs 表达相关的疾病的方法，所述方法包括向所述受试者给药如权利要求 1~5 任意一项所述的式(I)化合物或其多晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、同位素变体、水合物或溶剂化合物，或者权利要求 6 或 7 中任一项的药物组合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/074372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

35/00 (2006.01) i; A61P 17/06 (2006.01) i; A61P 19/08 (2006.01) i; A61P 11/00 (2006.01) i; A61P 9/10 (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)

C07C 311/-; A61K 31/-; A61P 35/-; A61P 17/-; A61P 19/-; A61P 11/-; A61P 9/-

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)

VEN, CNABS, CNKI, STN (REG, CAPLUS); TARGETRX, acrylamide, histone deacetylase inhibitor, PXD101; Belinostat; N-Hydroxy-3-(3-phenylsulfamoylphenyl) acrylamide; PX 105684; PXD 101; PX105684; PXD-101; PX-105684deuterium substituted, histone deacetylase, HDAC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FINN, P.W. et al. "Novel sulfonamide derivatives as inhibitors of histone deacetylase", <i>HELVETICA CHIMICA ACTA</i> , vol. 88, no. 7, 31 December 2005 (31.12.2005), pages 1630-1657, particularly scheme 2	1-7
A	CN 105237444 A (SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY), 13 January 2016 (13.01.2016), claims 1-9, and embodiments	1-7
PA	CN 105481736 A (SHANDONG UNIVERSITY), 13 April 2016 (13.04.2016), claims 1-8	1-7

☐ 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 02 May 2017 (02.05.2017)	Date of mailing of the international search report 01 June 2017 (01.06.2017)
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 WANG, Ying Telephone No.: (86-10) 6286304

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/074372

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] relating to a method of treatment of the human or animal body by therapy, and is a subject matter for which an international search is not required (PCT Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

International application No.
PCT/CN2017/074372

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

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/074372

A. 主题的分类

C07C 311/21(2006.01)i; A61K 31/18(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 19/08(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 9/10(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)

C07C311/-;A61K31/-;A61P35/-;A61P17/-;A61P19/-;A61P11/-;A61P9/-

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))

VEN, CNABS, CNKI, STN (REG, CAPLUS) 塔吉瑞, 丙烯酰胺, 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂, 组蛋白去乙酰基酶抑制剂, 贝利司他, PXD101; Belinostat; N-Hydroxy-3-(3-phenylsulfamoylphenyl)acrylamide; PX 105684; PXD 101; PX105684; PXD-101; PX-105684deuterium substituted, histone deacetylase, HDAC

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	FINN, Paul W. 等. "Novel sulfonamide derivatives as inhibitors of histone deacetylase" Helvetica Chimica Acta, 第88卷, 第7期, 2005年 12月 31日 (2005 - 12 - 31), 第1630-1657页, 尤其是scheme 2	1-7
A	CN 105237444 A (沈阳药科大学) 2016年 1月 13日 (2016 - 01 - 13) 权利要求1-9, 实施例	1-7
PA	CN 105481736 A (山东大学) 2016年 4月 13日 (2016 - 04 - 13) 权利要求1-8	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

2017年 5月 2日

国际检索报告邮寄日期

2017年 6月 1日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10) 62019451

受权官员

王颖

电话号码 (86-10) 6286304

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 8-9
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 涉及对人体/动物体实施的治疗方法，属于不需要国际检索单位进行检索的主题（细则39.1(iv) PCT）。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/074372

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	105237444	A	2016年 1月 13日	无	
CN	105481736	A	2016年 4月 13日	无	