

(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
2020 年 1 月 23 日 (23.01.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/015745 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 271/06 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)

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。

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/096842

(22) 国际申请日: 2019 年 7 月 19 日 (19.07.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810804068.3 2018年7月20日 (20.07.2018) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE
DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京
市南京高新开发区高新路9号商务办公
室218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 赵乐乐(ZHAO, Lele); 中国上海市浦东
新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。
孙建军(SUN, Jianjun); 中国上海市浦东新区
富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 吴凌
云(WU, Lingyun); 中国上海市浦东新区富
特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 陈曙辉
(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中
路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI
BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路
681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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,
JO, 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,

(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:

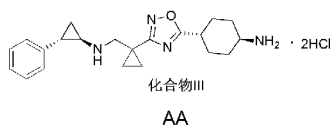
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则
4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: SALT OF LSD1 INHIBITOR AND A POLYMORPH THEREOF

(54) 发明名称: 一种LSD1抑制剂的盐及其晶型



AA Compound III

(57) Abstract: Provided are a compound III serving as an LSD1 inhibitor and a polymorph thereof, as well as an application of the compound and the polymorph thereof in the preparation of drugs for treating LSD1-associated diseases.

(57) 摘要: 提供一种作为LSD1抑制剂的化合物III及其晶型, 以及该化合物及其晶型在制备治疗LSD1相关病症的药物中的应用。

WO 2020/015745 A1

一种 LSD1 抑制剂的盐及其晶型

本申请主张如下优先权：

CN201810804068.3，申请日 2018.07.20。

技术领域

本发明涉及一种作为 LSD1 抑制剂的化合物 III 及其晶型，以及该化合物及其晶型在制备治疗 LSD1 相关病症的药物中的应用。

背景技术

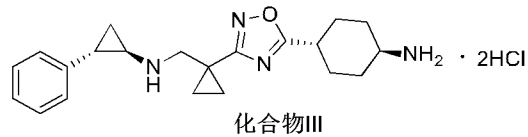
表观遗传通过不同机制调控基因的表达，这些机制包括对组蛋白的共价修饰，比如甲基化或去甲基化；对 DNA 的共价修饰，比如甲基化或羟甲基化；以及对核染色质的重组。尽管这些修饰并不改变 DNA 的基础序列，但这种表观遗传的变化可能通过细胞分裂在整个细胞生命周期或者细胞迭代过程持续存在 [Adrian Bird, Nature, 2007, 396-398]。因此表观遗传功能异常会引发和参与各种疾病病理过程，比如各种实体瘤，血液瘤，病毒感染，神经异常等疾病。因此，表观遗传学现在成为药物研发领域的研究热点。赖氨酸特异性去甲基化酶（LSD1 也称作 KDM1A）是 2004 年发现的第一个去甲基化酶，属于黄素腺嘌呤二核苷酸（FAD）依赖的氨基氧化酶家族。LSD1 结构包括三个主要部分：N-末端的 SWIRM 结构域，C-末端的氨基氧化酶结构域（AOL）和中央突出的 Tower 域。C-末端的氨基氧化酶结构域包括两个活性口袋，一个是 FAD 结合的位点，另一个是用于识别并与底物结合的位点。SWIRM 结构域的功能还没有明确的结论，它不直接参与 FAD 或者底物的结合，但是这个区域的突变或者是去除都会降低 LSD1 的活性，因此推测该区域可能是通过调整构象，影响活性区域的作用。Tower 结构域是 LSD1 与其他蛋白因子的结合域。LSD1 与不同蛋白因子相结合后，作用于不同底物，从而对组蛋白以及基因表达起到不同的调控作用。比如 LSD1 与 CoREST 相结合后，会优先作用于组蛋白 H3K4，通过去甲基化，去除激活相关的组蛋白标记，抑制基因转录；而与雄激素受体蛋白结合后，重组的 LSD1 会优先作用于 H3K9，通过去甲基化激活雄激素受体相关的基因转录。此外，LSD1 还有一些非组蛋白受体，比如 p53, E2F1, DNMT1 和 MYPT1 等等。

LSD1 是 FAD 依赖的氨基氧化酶，其中质子转移被认为是其最可能的氧化机理。首先通过质子转移，将底物的 N-CH₃ 键转化成亚胺键，这个亚胺离子中间体发生水解反应，一边生成去甲基的胺，另一边生成甲醛。在这个催化循环过程中，FAD 被还原成 FADH₂，随后又被一分子的氧气氧化回到 FAD，同时生成一分子 H₂O₂。

LSD1 是表观遗传学中不可缺少的调节器，它通过去甲基化作用修饰组蛋白，也因此被称作生物体内的“橡皮擦”酶。LSD1 能够调控基因表达，进而调控细胞的增殖和分化过程。

发明内容

本发明提供了化合物III:



本发明还提供了化合物III的A晶型,其X射线粉末衍射(XRPD)图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰: $4.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.24 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.78 \pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述A晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰: $4.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.78 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.98 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.96 \pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述A晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰: $4.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.58 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.78 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.96 \pm 0.2^\circ$ 和 $26.22 \pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中,上述A晶型的X射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角处具有特征衍射峰: 4.721° 、 9.479° 、 14.242° 、 16.279° 、 17.141° 、 17.581° 、 18.082° 、 18.702° 、 20.719° 、 21.780° 、 22.278° 、 23.978° 、 24.959° 、 26.22° 、 26.779° 、 27.358° 、 27.978° 、 28.656° 、 29.244° 、 30.738° 、 32.699° 、 33.159° 、 33.940° 、 35.201° 和 37.637° 。

本发明的一些方案中,上述A晶型的XRPD图谱基本如图1所示。

本发明的一些方案中,上述A晶型的XRPD图谱解析数据如表1所示:

表1: A晶型的XRPD图谱解析数据

编号	2 θ ($^\circ$)	面间距 (埃)	背景	强度	相对强度 (%)	面积	面积 %	半峰宽
1	4.721	18.7027	77	776	82.6	11380	67.8	0.249
2	9.479	9.3229	62	46	4.9	418	2.5	0.155
3	14.242	6.2139	75	208	22.2	4345	25.9	0.355
4	16.279	5.4406	73	587	62.4	12072	72	0.35
5	17.141	5.1688	73	364	38.7	7120	42.4	0.333
6	17.581	5.0405	73	196	20.8	6533	38.9	0.567
7	18.082	4.9018	73	99	10.5	1030	6.1	0.177
8	18.702	4.7408	137	249	26.5	5177	30.9	0.353
9	20.719	4.2836	153	231	24.5	3782	22.5	0.279
10	21.78	4.0773	155	940	100	16777	100	0.304
11	22.278	3.9873	115	143	15.2	7131	42.5	0.846

12	23.978	3.7082	121	334	35.6	4100	24.4	0.209
13	24.959	3.5647	153	495	52.7	7533	44.9	0.259
14	26.22	3.3961	168	169	18	4286	25.5	0.432
15	26.779	3.3264	173	130	13.8	2327	13.9	0.305
16	27.358	3.2573	92	71	7.6	2553	15.2	0.61
17	27.978	3.1865	92	85	9.1	1421	8.5	0.284
18	28.656	3.1126	96	89	9.5	1567	9.3	0.299
19	29.244	3.0514	91	62	6.6	2223	13.3	0.613
20	30.738	2.9064	58	79	8.4	1769	10.5	0.381
21	32.699	2.7364	70	83	8.9	4417	26.3	0.902
22	33.159	2.6995	70	88	9.4	4082	24.3	0.786
23	33.94	2.6392	70	106	11.3	2576	15.4	0.412
24	35.201	2.5474	104	111	11.8	1810	10.8	0.278
25	37.637	2.388	68	35	3.7	1058	6.3	0.514

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的差示扫描量热曲线（DSC）在 $194.66 \pm 3^\circ\text{C}$ 处具有放热峰的起始点。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 DSC 图谱基本如图 2 所示。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的热重分析曲线（TGA）在 $194.21 \pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 1.331%。

在本发明的一些方案中，上述 A 晶型的 TGA 图谱基本如图 3 所示。

本发明还提供了上述的化合物III或上述的 A 晶型在制备治疗 LSD1 相关病症的药物中的应用。

本发明还提供了上述的化合物III或上述的 A 晶型在制备治疗肺癌尤其是小细胞肺癌的药物中的应用。

技术效果

本发明化合物III及其 A 晶型具有良好的 LSD1 抑制活性和优效的体内给药药效；并且与其游离碱及其它盐相比，具有良好的稳定性、受光热湿度影响小、溶解性非常好，成药前景广阔。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在含有下列含义。一个特定的短语或术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文出现商品名时，旨在指代其对应的商品或其活性成分。

本发明的中间体化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换

方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

下面会通过实施例具体描述本发明，这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

本发明所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：DCM 代表二氯甲烷；DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；TFA 代表三氟乙酸；TsOH 代表对甲苯磺酸；mp 代表熔点；EtSO₃H 代表乙磺酸；MeSO₃H 代表甲磺酸；ATP 代表三磷酸腺苷；HEPES 代表 4-羟乙基哌嗪乙磺酸；EGTA 代表乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸；MgCl₂ 代表氯化镁；MnCl₂ 代表氯化锰；DTT 代表二硫苏糖醇；DCC 代表二环己基碳二亚胺；DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶。

本发明 X-射线粉末衍射 (X-ray powder diffractometer, XRPD) 方法

仪器型号：DX-2700BH X-射线衍射仪

测试方法：大约 10 ~ 20 mg 样品用于 XRPD 检测。

详细的 XRPD 参数如下：

射线源：Cu, k-Alpha ($\lambda=1.54184\text{\AA}$)

光管电压：40 kV, 光管电流：30 mA

发散狭缝：1 mm

第一索拉狭缝：28 mm, 第二索拉狭缝：28 mm

接收狭缝：0.3 mm, 防散射狭缝：1 mm

测量时间：0.5 s

扫描角度范围：3-40 deg

步宽角度：0.02 deg

本发明差热分析 (Differential Scanning Calorimeter, DSC) 方法

仪器型号：TA Q2000 差示扫描量热仪

测试方法：取样品 (~ 1 mg) 置于 DSC 铝锅内进行测试，在 50 mL/min N₂ 条件下，以 10°C/min 的升温速率，加热样品从 30°C (室温) 到 300°C (或 350°C)。

本发明热重分析 (Thermal Gravimetric Analyzer, TGA) 方法

仪器型号：TA Q5000 热重分析仪

测试方法：取样品 (2 ~ 5 mg) 置于 TGA 铂金锅内进行测试，在 25 mL/min N₂ 条件下，以 10°C/min 的升温速率，加热样品从室温到 300°C 或失重 20%。

本发明动态蒸汽吸附分析 (Dynamic Vapor Sorption, DVS) 方法

仪器型号：SMS DVS Advantage 动态蒸汽吸附仪

测试条件：取样品 (10 ~ 15 mg) 置于 DVS 样品盘内进行测试。

详细的 DVS 参数如下：

温度：25°C

平衡：dm/dt=0.01 %/min (最短：10 min, 最长：180 min)

干燥：0% RH 下干燥 120 min

RH (%) 测试梯级：10%

RH (%) 测试梯级范围：0% - 90% - 0%

引湿性评价分类如下：

吸湿性分类	$\Delta W\%$
潮解	吸收足量水分形成液体
极具吸湿性	$\Delta W\% \geq 15\%$
有吸湿性	$15\% > \Delta W\% \geq 2\%$
略有吸湿性	$2\% > \Delta W\% \geq 0.2\%$
无或几乎无吸湿性	$\Delta W\% < 0.2\%$

注： $\Delta W\%$ 表示受试品在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 和 $80 \pm 2\% \text{ RH}$ 下的吸湿增重。

附图说明

图 1 为化合物 III 的 A 晶型的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图；

图 2 为化合物 III 的 A 晶型的 DSC 谱图；

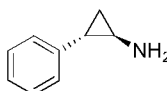
图 3 为化合物 III 的 A 晶型的 TGA 谱图；

图 4 为化合物 III 的 A 晶型的 DVS 等温线。

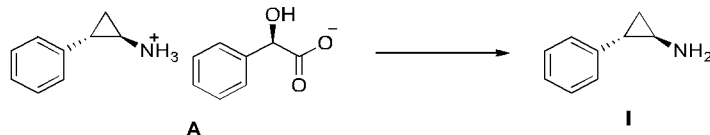
具体实施方式

为了更好的理解本发明的内容，下面结合具体实施例来做进一步的说明，但具体的实施方式并不是对本发明的内容所做的限制。

实施例 1：化合物 I 的制备

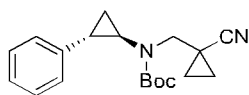


合成路线:

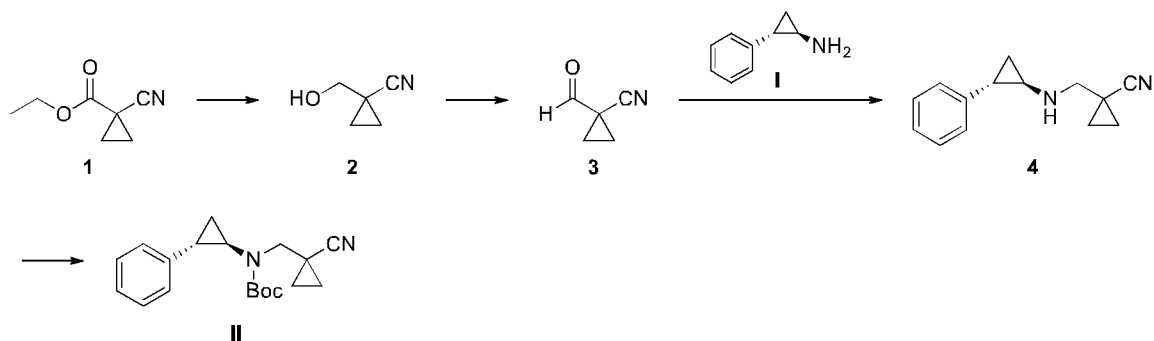


将化合物氢氧化钠 (279 g, 6.99 mol) 溶于水 (3.00 L) 中, 控制温度在 10℃左右分批加入化合物 A (997 g, 3.49 mol), 固体完全溶解, 用乙酸乙酯 (2.00 L x 2) 萃取, 合并有机相, 有机相依次用水 (1.50 L)、饱和食盐水 (1.50 L) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 I。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.14 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 1H)。

实施例 2: 化合物 II 的制备



合成路线:



第一步

将化合物1 (260 g, 1.87 mol) 溶于四氢呋喃 (2.00 L) 和甲醇 (200 mL) 中, 控制温度在20℃下分批加入硼氢化钠 (70.8 g, 1.87 mol), 反应液在20℃下搅拌18小时。在0℃下滴加饱和碳酸氢钠溶液 (2.00L) 淬灭反应, 直到无气泡产生, 有少量固体生成。过滤, 固体残渣用乙酸乙酯 (1.00 L x 2) 洗涤, 向滤液中加入固体氯化钠至过饱和, 分液, 有机相用饱和食盐水 (1.00 L) 洗涤。合并水相用乙酸乙酯和四氢呋喃混合溶液 (乙酸乙酯: 四氢呋喃=10:1, 1.00 L x 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (1.00 L) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.63 (s, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.29 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 2H), 0.99 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 2H)。

第二步

将化合物 2 (101 g, 1.04 mol) 溶于无水二氯甲烷 (1.50 L) 中, 控制温度在 5℃到 10℃之间分批加入戴斯马丁试剂 (486 g, 1.14 mol), 反应液在 25℃下搅拌 12 小时, 控制温度在 15℃下, 向反应液中缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (4.00 L), 再缓慢加入饱和硫代硫酸钠溶液 (4.00 L), 搅拌 30 分钟, 静止分液, 水相

用二氯甲烷 (1.00 L x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相依次用水 (1.00 L x 1)、饱和食盐水 (1.00 L x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **3**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 1.71-1.68 (m, 4H)。

第三步

将化合物**I** (97.5 g, 732 mmol) 和化合物**3** (83.5 g, 878 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (1.50 L) 中, 将乙酸 (4.40 g, 73.2 mmol) 加入反应液中, 反应液在26℃下搅拌4小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (232 g, 1.10 mol), 反应液25℃下搅拌12小时, 向反应液中缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液 (3.50 L) 至无气泡产生, 静置分液, 水相用二氯甲烷 (1.00 L x 1) 萃取, 合并有机相, 减压浓缩除去有机溶剂, 向剩余物中加入水 (800 mL), 用盐酸水溶液 (1 M) 调节 pH 到3, 用叔丁基甲醚 (800 mL x 2) 萃取, 水相用饱和碳酸氢钠调节pH 到8, 用二氯甲烷 (1.00 L x 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物**4**。

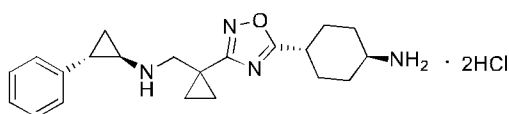
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.26 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.18-1.13 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 1H), 0.88-0.79 (m, 2H)。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 213, 实测值213。

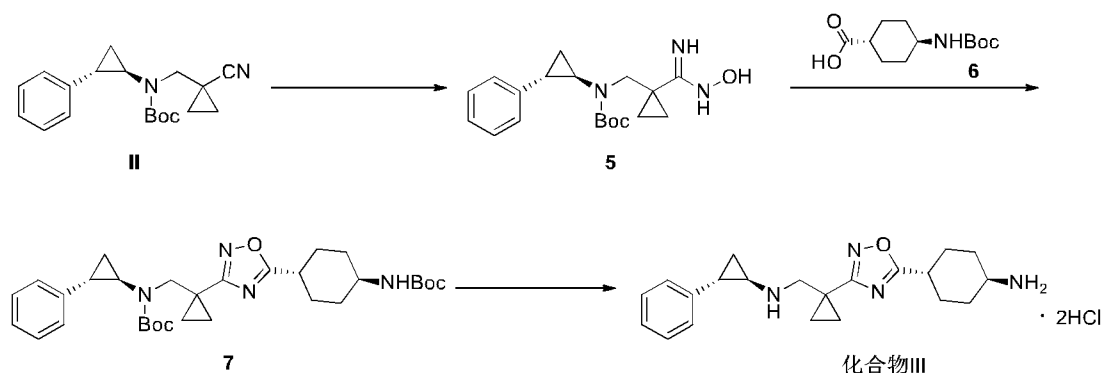
第四步

将化合物**4** (113 g, 534 mmol) 溶于四氢呋喃 (1.20 L) 和水 (300 mL) 中, 将二碳酸二叔丁酯 (128 g, 588 mmol) 和一水合氢氧化锂 (26.9 g, 641 mmol) 加入反应液中, 反应液25℃搅拌12小时, 用盐酸水溶液 (1 M) 调节 pH 到3, 用乙酸乙酯 (800 mL x 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (1.00 L x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 向剩余物中加入正庚烷 (1.00 L), 搅拌12小时, 产生大量白色固体, 过滤, 滤饼减压干燥得到化合物**II**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.21 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.28-1.16 (m, 4H), 1.00-0.90 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 313, 实测值313。

实施例 3: 化合物III及其 A 晶型的制备



合成路线:



第一步

在室温条件下, 将化合物 **II** (202 g, 647 mmol) 溶于无水乙醇 (500 mL) 中, 搅拌下加入二异丙基乙胺 (209 g, 1.62 mol) 和盐酸羟胺 (90.0 g, 1.30 mol)。将反应液升温至 80℃ 搅拌反应 16 小时。反应液冷却到室温, 减压浓缩除去乙醇, 剩余物用乙酸乙酯 (2.00 L) 溶解, 有机相用水 (500 mL x 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 浓缩物用乙酸乙酯 (200 mL) 溶解, 搅拌条件下向混合物中加入正庚烷 (2.00L), 搅拌 12 小时, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用正庚烷 (200 mL) 洗涤, 滤饼在 45℃ 条件下真空干燥 12 小时得到化合物 **5**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.14-1.11 (m, 2H), 0.71-0.59 (m, 4H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 346, 实测值 346。

第二步

将化合物 **6** (126 g, 532 mmol) 溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.40 L) 中, 在 30℃ 氮气保护下加入羰基二咪唑 (88.8 g, 557 mmol) 并搅拌 3 小时, 向反应液中加入化合物 **5** (175 g, 506 mmol), 反应液升温到 110℃ 搅拌反应 12 小时。反应液冷却到室温, 反应液在搅拌条件下缓慢加入到水 (14 L) 中, 有大量白色固体析出, 过滤, 滤饼用水 (3 L x 3) 洗涤, 滤饼在 30℃ 条件下真空干燥得到化合物 **7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.23 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.06-7.05 (m, 2H), 4.43-4.41 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.48-3.47 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 5H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.24-1.00 (m, 7H)。MS-ESI 计算值[M+Na]⁺ 575, 实测值 575。

第三步

将化合物 **7** (240 g, 434 mmol) 溶于乙酸乙酯 (240 mL), 在 0℃, 搅拌条件下加入盐酸乙酸乙酯溶液 (4M, 820 mL), 在 0℃ 到 25℃ 下搅拌反应 3 小时, 有大量白色固体析出, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (500 mL x 5) 洗涤, 滤饼在 40℃ 条件下真空干燥, 得到化合物 **III**; 将化合物 **III** 加入到无水乙醇 (1.20 L) 中, 在搅拌下升温回流至固体全部溶解, 趁热过滤除去机械杂质, 滤液有少量固体析出, 继续回流使固体全部溶解, 停止搅拌, 滤液每 1 到 2 小时降温 10℃ 到 20℃, 降温至 45℃ 后保温 12 小时, 有大量白色固体析出, 滤液再次每 1 到 2 小时降温 10℃ 到 20℃, 降温至 25℃, 搅拌均匀, 过滤, 滤饼用异丙醇 (260 mL x 3) 洗涤, 滤饼在 45℃ 条件下真空干燥, 经 XRPD 检测, 得到化合物 **III** 的 **A 晶型**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD)

δ 7.32-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 3H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 1H), 1.34-1.32 (m, 2H)。MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 353, 实测值 353。

实施例 4：化合物 III 的 A 晶型氯离子含量试验

实验仪器：

离子色谱 ICS5000

色谱参数：

保护柱 Dionex IonPac AG11-HC, 4 x 50 mm Guard column

色谱柱 Dionex IonPac AS11-HC, 4 x 250 mm Guard column

柱温 30℃

检测模式 电导检测

流速 1.0 mL/min

ASRS-4mm 抑制器 18 mA

进样体积 25 μ L

分析时间 20 min

流动相 7 mM KOH

样品配制：

准确称取 3 份 50 mg 化合物 III 的 A 晶型样品，分别标记为样品 1；样品 2；样品 3。用去离子水溶解并定容，配置成 0.2 mg/mL 的三份溶液。

实验结果：

表 2：化合物 III 的 A 晶型氯离子含量测试结果

氯离子含量 (%)		
计算值	实测值 (三次平均值)	误差
16.7	17.0	0.3

实验结论：

化合物 III 的 A 晶型氯离子含量的实测值与理论值相符，实测值与理论值的误差小于 0.3%，本品含两个盐酸盐。

实施例 5：化合物 III 的 A 晶型的吸湿性研究

实验材料：

SMS DVS Advantage 动态蒸汽吸附仪

实验方法

取化合物III的 A 晶型 10~15 mg 置于 DVS 样品盘内进行测试。

实验结果：

化合物III的 A 晶型的 DVS 谱图如图 4 所示, $\Delta W = 1.14\%$ 。

实验结论：

化合物III的 A 晶型在 25°C 和 80 % RH 下的吸湿增重为 1.14%, 略有吸湿性。

实施例 6：化合物III的 A 晶型的固体稳定性试验

依据《原料药与制剂稳定性试验指导原则》(中国药典 2015 版四部通则 9001), 考察化合物III的 A 晶型在高温 (60°C, 敞口), 高湿 (室温/相对湿度 92.5%, 敞口) 及光照 (总照度=1.2×10⁶Lux•hr/近紫外=200w•hr/m², 敞口) 条件下的稳定性。

分别称取化合物III的 A 晶型 10 mg, 置于玻璃样品瓶的底部, 摊成薄薄一层。高温 (60 °C) 及高湿 (相对湿度 92.5%RH) 条件下放置的样品用铝箔纸封瓶口, 并在铝箔纸上扎些小孔, 保证样品能与环境空气充分接触, 放置于相应的恒温恒湿箱中; 光照样品 (敞口, 不用铝箔纸覆盖) 及光照对照品 (整个样品瓶用铝箔纸覆盖) 放置于光照箱中。每个时间点分别称量 2 份, 作为正式供试样品。另外称取化合物 III 的 A 晶型大约 50 mg, 用于 XRPD 测试, 样品瓶用铝箔纸包好并扎小孔, 同样至于对应的恒温恒湿箱中。样品于第 5 天, 10 天取样检测 (XRPD), 检测结果与 0 天的初始检测结果进行比较, 试验结果见下表 3 所示:

表 3: 化合物III的 A 晶型的固体稳定性试验结果

试验条件	时间点	晶型
-	0 天	A 晶型
高温 (60°C, 敞口)	5 天	A 晶型
	10 天	A 晶型
高湿 (相对湿度 92.5%, 敞口)	5 天	A 晶型
	10 天	A 晶型
光照 (总照度=1.2×10 ⁶ Lux•hr/近紫外=200w•hr/m ² , 敞口)	5 天	A 晶型
	10 天	A 晶型

结论：化合物III的 A 晶型在高温、高湿、强光照条件下具有良好的稳定性。

实施例 7：化合物 III 的 A 晶型的溶剂稳定性试验

称取适量的化合物III分别加入到不同的玻璃小瓶中，分别加入适量的溶剂或溶剂混合物，使其成悬浊液。加入磁子置于室温后，将上述样品置于恒温混匀仪上 (40℃) 进行振荡2天 (避光)。为确保样品尽量混悬，实验过程中，会根据试验现象调整化合物量和溶剂量甚至换实验所用的容器。(溶清的样品自然挥干)。试验结果见下表4所示：

表 4：化合物III的A晶型的溶剂稳定性试验结果

编号	溶剂	重量 (mg)	溶剂体积 (μL)	状态	晶型
1	乙腈	32	300+200	混悬液	A 晶型
2	四氢呋喃	31	200+200	混悬液	A 晶型
3	醋酸异丙酯	30	200+400	混悬液	A 晶型
4	异丙醇	31	200+200	混悬液	A 晶型
5	甲醇	20	100	溶清后析出	A 晶型

结论：化合物 III 的 A 晶型在溶剂中具有良好的稳定性。

实验例 1：化合物 III 的 A 晶型对 LSD1 抑制作用研究

1.1 实验目的：

本实验的目的是评价化合物 III 的 A 晶型在 10 个浓度下对 LSD1 抑制的 IC₅₀，两复孔，起始浓度 10μM，3 倍梯度稀释，在不同的日期重复两次。

1.2 测试条件：

LSD1 缓冲液成分：50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0.05% CHAPS, 1% DMSO。

反应时间：室温反应 1 小时

反应过程：

1.2.1 将酶加入新鲜制备的缓冲液中

1.2.2 使用纳升级的 Acoustic Technology (Echo 550, LabCyte Inc. Sunnyvale, CA)，将化合物的 DMSO 溶液加入酶混合物中，室温孵育 30 分钟

1.2.3 将底物加入新鲜制备的缓冲液中

1.2.4 室温孵育 1 小时

1.2.5 准备检测混合液

1.2.6 使用 Perkin Elmer Envision 读取数据

1.2.7 使用 Excel 和 GraphPad Prism 软件分析数据

1.3 测试结果：

表 5. 化合物 III 的 A 晶型对 LSD1 的抑制作用

化合物	IC ₅₀ (nM) 平均值±标准差
化合物 III 的 A 晶型	8.0±0.6

结论：本实验用酶荧光偶联法分析了化合物 III 的 A 晶型对 LSD1 的抑制作用，结果显示化合物 III 的 A 晶型对 LSD1 有显著抑制作用，IC₅₀=8 nM。

实验例 2：化合物 III 的 A 晶型对人小细胞肺癌 NCI-H1417 细胞皮下异种移植肿瘤 CB-17 SCID 小鼠模型的体内药效学研究

2.1 实验目的：

本实验的目的是研究本发明化合物 III 的 A 晶型对人小细胞肺癌 NCI-H1417 细胞皮下异种移植瘤在 CB-17 SCID 小鼠模型体内药效进行评估。

2.2 实验动物：

种属：小鼠

品系：CB-17 SCID 小鼠

周龄及体重：6—8 周龄，体重：16-21 克

性别：雌性

供应商：上海灵畅生物科技有限公司

2.3 实验方法与步骤

2.3.1 细胞培养

人小细胞肺癌 NCI-H1417 细胞体外单层培养，培养条件为 RPMI-1640 培养基中加 10%胎牛血清，37 °C 5% CO₂ 培养传代。当细胞饱和度为 80 %-90 %时，用胰酶-EDTA 消化收取细胞，计数，调整 10×10⁷ 个细胞/mL 重悬于 PBS。

2.3.2 肿瘤细胞接种

0.2 mL (10×10⁶个) NCI-H1417细胞（加基质胶，体积1：1）皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到约100-150 mm³时开始分组给药采用随机分组，开始给药。

2.3.3 受试物的配制

实验用溶媒为 0.5% 甲基纤维素溶液，称取 5 g 甲基纤维素，溶解于 800 mL 超纯水中，搅拌均匀后用超纯水定容至 1000 mL。受试物用溶媒溶解，配制成一定浓度均一溶液，于 4℃ 保存。

2.3.4 肿瘤测量和实验指标

实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为：V = 0.5a × b²，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)=[1- (某处理组给药结束时平均

瘤体积－该处理组开始给药时平均瘤体积))/(溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积－溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)]×100%。溶媒对照组：Vehicle (0.5% 甲基纤维素溶液)。

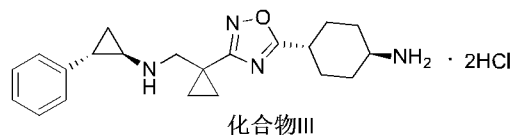
表 6：化合物 III 的 A 晶型对人小细胞肺癌 NCI-H1417 异种移植瘤模型的抑瘤药效评价
(基于给药后第 35 天肿瘤体积计算得出)

组别	肿瘤体积 (mm ³)	TGI (%)
	(第 35 天)	(第 35 天)
Vehicle	443±41	--
化合物 III 的 A 晶型 (1 mg/kg, PO, QD)	178±17	81.9
化合物 III 的 A 晶型 (1.5 mg/kg, PO, QD)	121±15	99.2
化合物 III 的 A 晶型 (3 mg/kg, PO, QD)	68±13	115.6

结论：本发明化合物 III 的 A 晶型对人小细胞肺癌 NCI-H1417 异种移植瘤模型具有优异的抑瘤效果。

权利要求

1. 化合物III:



2. 化合物III的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: $4.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.24 \pm 0.2^\circ$ 和 $21.78 \pm 0.2^\circ$ 。

3. 根据权利要求 2 所述的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: $4.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.78 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.98 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.96 \pm 0.2^\circ$ 。

4. 根据权利要求 3 所述的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: $4.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.58 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.78 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.96 \pm 0.2^\circ$ 和 $26.22 \pm 0.2^\circ$ 。

5. 根据权利要求 4 所述的 A 晶型, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有特征衍射峰: 4.721° 、 9.479° 、 14.242° 、 16.279° 、 17.141° 、 17.581° 、 18.082° 、 18.702° 、 20.719° 、 21.780° 、 22.278° 、 23.978° 、 24.959° 、 26.22° 、 26.779° 、 27.358° 、 27.978° 、 28.656° 、 29.244° 、 30.738° 、 32.699° 、 33.159° 、 33.940° 、 35.201° 和 37.637° 。

6. 根据权利要求 5 所述的 A 晶型, 其 XRPD 图谱基本如图 1 所示。

7. 根据权利要求 2~6 任意一项所述的 A 晶型, 其差示扫描量热曲线 (DSC) 在 $194.66 \pm 3^\circ\text{C}$ 处有一个放热峰的起始点。

8. 根据权利要求 7 所述的 A 晶型, 其 DSC 图谱基本如图 2 所示。

9. 根据权利要求 2~6 任意一项所述的 A 晶型, 其热重分析曲线 (TGA) 在 $194.21 \pm 3^\circ\text{C}$ 时失重达 1.331%。

10. 根据权利要求 9 所述的 A 晶型, 其 TGA 图谱基本如图 3 所示。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物III或权利要求 2~10 任一项所述的 A 晶型在制备治疗 LSD1 相关病症的药物中的应用。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物III或权利要求 2~10 任一项所述的 A 晶型在制备治疗肺癌尤其是小细胞肺癌的药物中的应用。

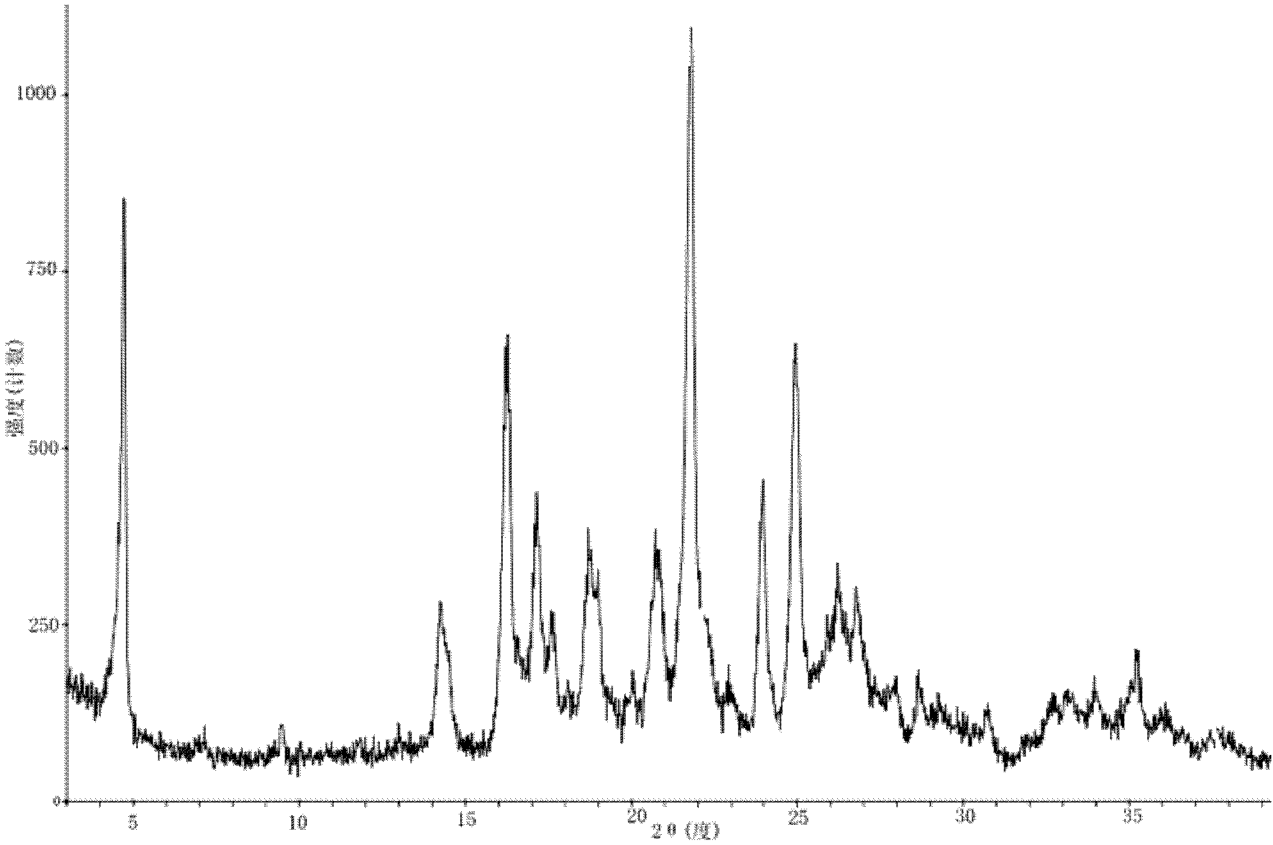


图 1

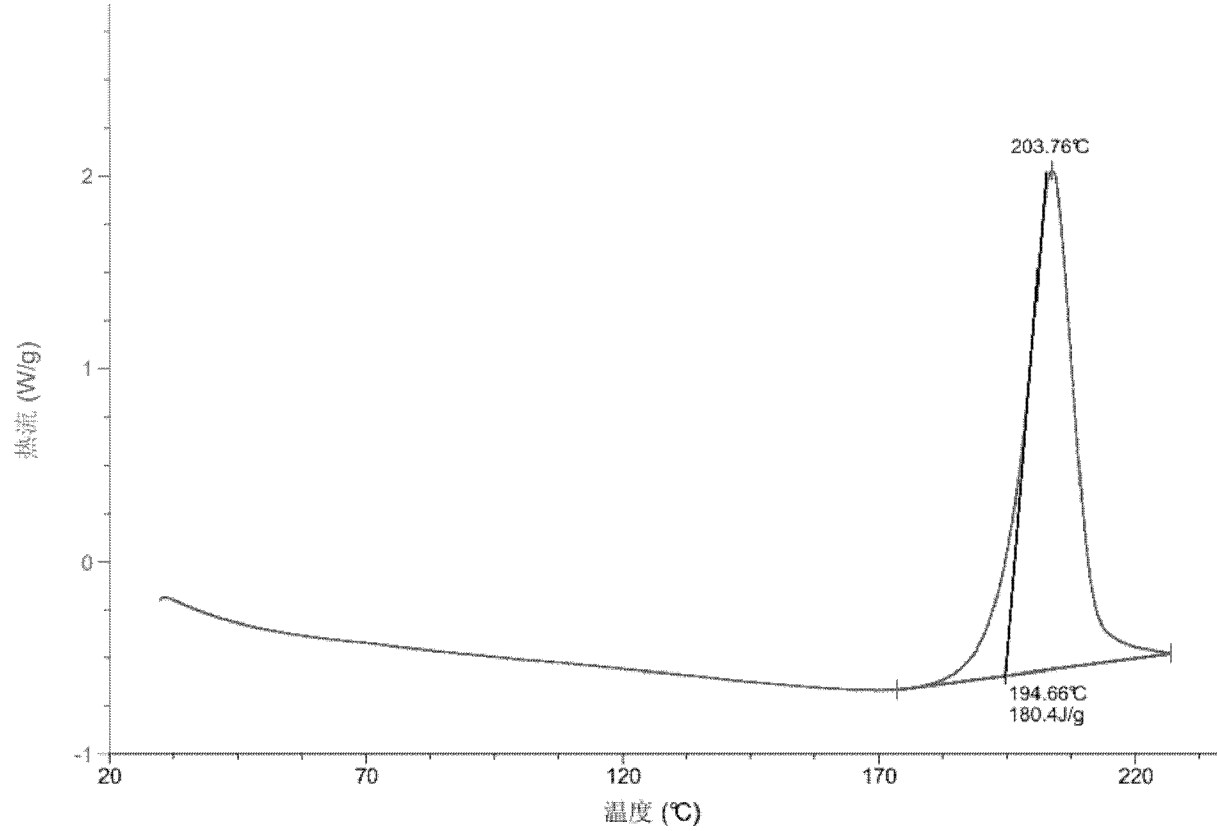


图 2

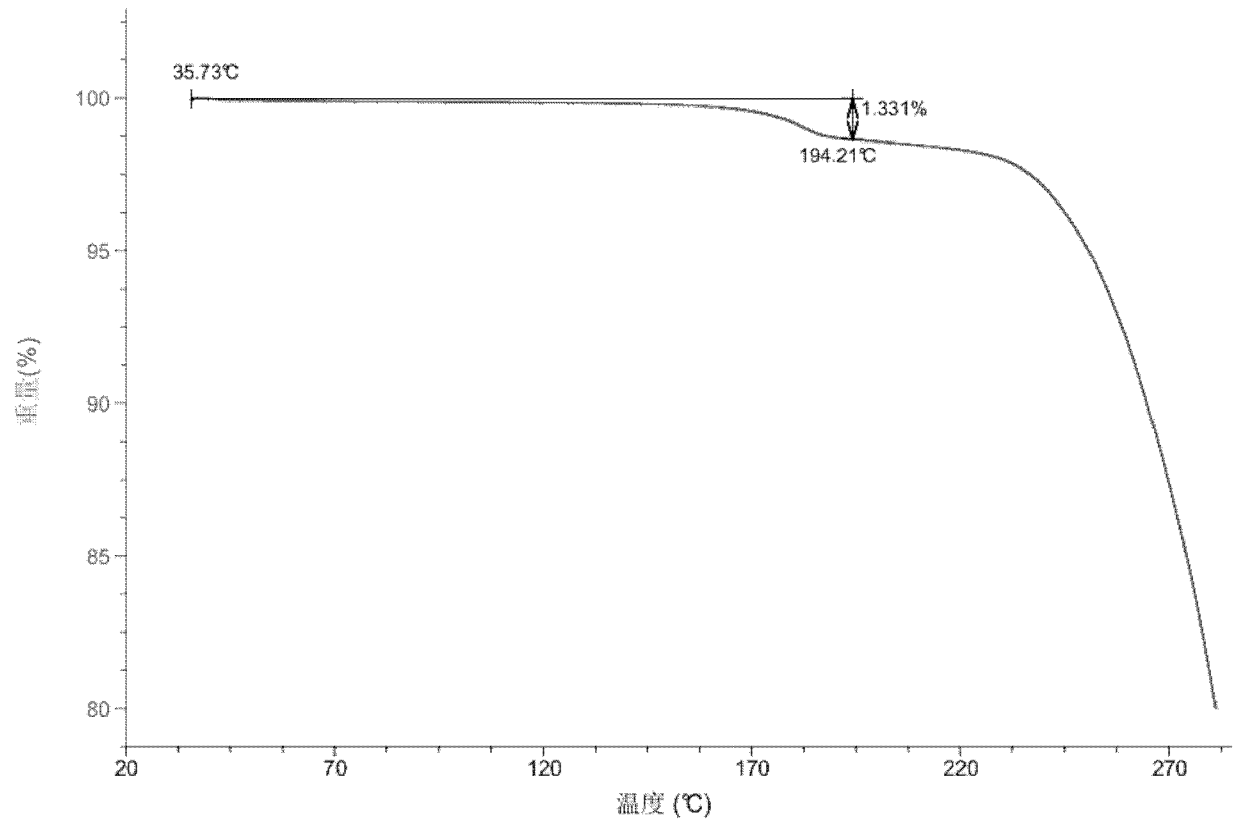


图 3

DVS 等温线

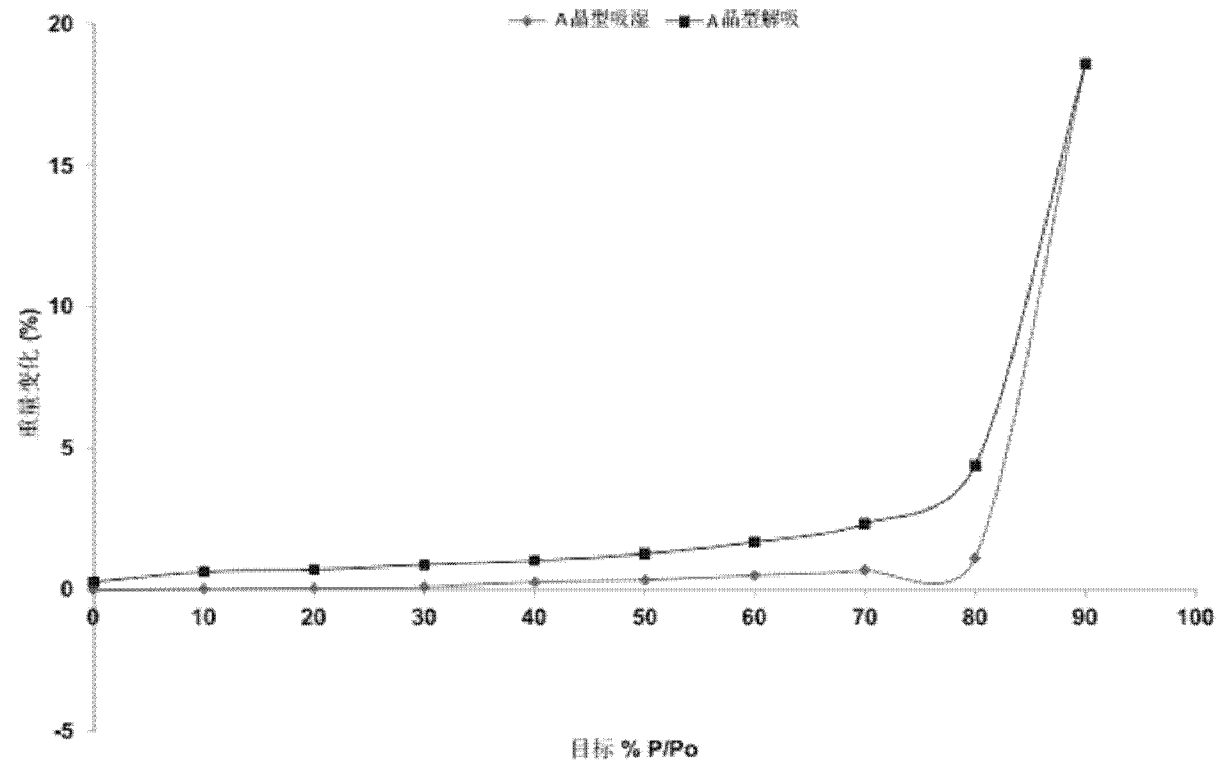


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/096842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 271/06(2006.01)i; A61K 31/13(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)

C07D, 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, CNKI, CNPAT, CNTXT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), MARPAT(STN); 南京明德, 赵乐乐, 孙建军, 吴凌云, 陈曙辉, 赖氨酸特异性脱甲基酶, 癌, 肿瘤, 恶二唑, 环丙烷, lysine 1w specific 1w demethylase, LSD?, tumor?, cancer?, oxadiazol?, cycloprop

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2018/137644 A1 (NANJING MEDSHINE DISCOVERY INC.) 02 August 2018 (2018-08-02) see description, pages 38 and 275-278	1-12
A	CN 103857393 A (GLAXOSMITHKLINE LLC) 11 June 2014 (2014-06-11) see description, pages 1-3, and embodiment 10	1-12
A	CN 102947265 A (ORYZON GENOMICS S.A.) 27 February 2013 (2013-02-27) see description, page 3, and embodiments 12-14	1-12
A	WO 2017/195216 A1 (JUBILANT BIOSYS LIMITED) 16 November 2017 (2017-11-16) see description, pages 3-5, and embodiment 41	1-12
A	WO 2017/184934 A1 (INCYTE CORPORATION) 26 October 2017 (2017-10-26) see description, page 4, and figure 1	1-12

☐ 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

23 September 2019

Date of mailing of the international search report

22 October 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/096842

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018/137644	A1	02 August 2018	None			
CN	103857393	A	11 June 2014	WO	2012135113	A2	04 October 2012
				NZ	616918	A	26 June 2015
				SG	193241	A1	30 October 2013
				US	8853408	B2	07 October 2014
				IL	228248	A	29 September 2016
				MY	165620	A	18 April 2018
				WO	2012135113	A3	01 May 2014
				EP	2688568	A2	29 January 2014
				JP	2014515013	A	26 June 2014
				DO	P2013000211	A	31 January 2014
				MX	347913	B	17 May 2017
				EP	2688568	A4	06 May 2015
				CO	6771447	A2	15 October 2013
				US	2016220547	A1	04 August 2016
				KR	101884493	B1	01 August 2018
				AU	2012236868	A1	18 April 2013
				JP	5813855	B2	17 November 2015
				KR	20140036163	A	25 March 2014
				CR	20130550	A	24 March 2014
				US	2014371176	A1	18 December 2014
				US	9346840	B2	24 May 2016
				MA	35096	B1	02 May 2014
				CA	2831143	A1	04 October 2012
				ZA	201306580	B	28 May 2014
				EP	2688568	B1	19 June 2019
				MX	2013010969	A	27 March 2014
				AU	2012236868	B2	17 September 2015
				US	2018000805	A1	04 January 2018
				PE	13222014	A1	05 October 2014
				CL	2013002737	A1	28 March 2014
				US	10064854	B2	04 September 2018
				EA	023143	B1	29 April 2016
				CN	103857393	B	17 August 2016
				BR	112013024502	A2	27 December 2016
				EA	201391390	A1	30 January 2014
				CA	2831143	C	21 May 2019
				US	2014018393	A1	16 January 2014
				US	9795597	B2	24 October 2017
CN	102947265	A	27 February 2013	EP	2560947	A1	27 February 2013
				WO	2011131697	A1	27 October 2011
				US	8722743	B2	13 May 2014
				IL	222361	D0	31 December 2012
				BR	112012026694	A2	12 July 2016
				SI	EP 2560947	T1	31 January 2017
				JP	2013525331	A	20 June 2013
				US	2015368186	A1	24 December 2015
				JP	5868948	B2	24 February 2016
				RU	2599248	C2	10 October 2016
				PT	2560947	T	24 November 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/096842

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				EP	3133059	A1	22 February 2017
				SI	2560947	T1	31 January 2017
				AU	2011244325	B2	17 December 2015
				KR	20130059347	A	05 June 2013
				MX	2012012111	A	30 May 2013
				EP	2560947	B1	12 October 2016
				US	2014213657	A1	31 July 2014
				LT	2560947	T	27 December 2016
				DK	2560947	T3	21 November 2016
				US	10202330	B2	12 February 2019
				US	9149447	B2	06 October 2015
				US	2013090386	A1	11 April 2013
				HR	P20161748	T1	10 February 2017
				CN	102947265	B	29 July 2015
				CY	1118344	T1	28 June 2017
				RS	55348	B1	31 March 2017
				ES	2607081	T3	29 March 2017
				IL	222361	A	31 August 2015
				RU	2012148758	A	27 May 2014
				KR	101794020	B1	06 November 2017
				PL	2560947	T3	28 April 2017
				AU	2011244325	A1	06 December 2012
				CA	2796726	A1	27 October 2011
				HU	E030938	T2	28 June 2017
WO	2017/195216	A1	16 November 2017	WO	2017195216	A4	22 February 2018
				EP	3455204	A1	20 March 2019
				KR	20190005838	A	16 January 2019
				IL	262538	D0	31 December 2018
				CA	3022561	A1	16 November 2017
				JP	2019521082	A	25 July 2019
				AU	2017263361	A1	04 October 2018
WO	2017/184934	A1	26 October 2017	CN	109153636	A	04 January 2019
				AR	109452	A1	12 December 2018
				IL	262488	D0	31 December 2018
				EA	201892395	A1	30 April 2019
				BR	112018071585	A2	12 February 2019
				CR	20180553	A	01 February 2019
				AU	2017252328	A1	06 December 2018
				TW	201737912	A	01 November 2017
				US	10166221	B2	01 January 2019
				US	2017304282	A1	26 October 2017
				SG	11201809299Q	A	29 November 2018
				JP	2019514881	A	06 June 2019
				EP	3445339	A1	27 February 2019
				CL	2018002991	A1	22 February 2019
				CN	109414410	A	01 March 2019
				CA	3021678	A1	26 October 2017
				KR	20190018628	A	25 February 2019
				CO	2018012482	A2	08 February 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/096842

A. 主题的分类

C07D 271/06(2006.01)i; A61K 31/13(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)

C07D, 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, EPDOC, CNKI, CNPAT, CNTXT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), MARPAT(STN): 南京明德, 赵乐乐, 孙建军, 吴凌云, 陈曙辉, 赖氨酸特异性脱甲基酶, 癌, 肿瘤, 恶二唑, 环丙烷, lysine 1w specific 1w demethylase, LSD?, tumor?, cancer?, oxadiazol?, cycloprop

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
PX	W0 2018/137644 A1 (南京明德新药研发股份有限公司) 2018年 8月 2日 (2018 - 08 - 02) (参见说明书第38, 275-278页)	1-12
A	CN 103857393 A (葛兰素史密斯克莱知识产权第2 号有限公司) 2014年 6月 11日 (2014 - 06 - 11) (参见说明书第1-3页, 实施例10)	1-12
A	CN 102947265 A (奥瑞泽恩基因组学股份有限公司) 2013年 2月 27日 (2013 - 02 - 27) (参见说明书第3页, 实施例12-14)	1-12
A	W0 2017/195216 A1 (JUBILANT BIOSYS LIMITED) 2017年 11月 16日 (2017 - 11 - 16) (参见说明书第3-5页, 实施例41)	1-12
A	W0 2017/184934 A1 (INCYTE CORPORATION) 2017年 10月 26日 (2017 - 10 - 26) (参见说明书第4页, 图1)	1-12

☐ 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

2019年 9月 23日

国际检索报告邮寄日期

2019年 10月 22日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(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

迟丽娜

电话号码 86-(10)-53962330

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/096842

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)
WO	2018/137644	A1	2018年 8月 2日	无			
CN	103857393	A	2014年 6月 11日	WO	2012135113	A2	2012年 10月 4日
				NZ	616918	A	2015年 6月 26日
				SG	193241	A1	2013年 10月 30日
				US	8853408	B2	2014年 10月 7日
				IL	228248	A	2016年 9月 29日
				MY	165620	A	2018年 4月 18日
				WO	2012135113	A3	2014年 5月 1日
				EP	2688568	A2	2014年 1月 29日
				JP	2014515013	A	2014年 6月 26日
				DO	P2013000211	A	2014年 1月 31日
				MX	347913	B	2017年 5月 17日
				EP	2688568	A4	2015年 5月 6日
				CO	6771447	A2	2013年 10月 15日
				US	2016220547	A1	2016年 8月 4日
				KR	101884493	B1	2018年 8月 1日
				AU	2012236868	A1	2013年 4月 18日
				JP	5813855	B2	2015年 11月 17日
				KR	20140036163	A	2014年 3月 25日
				CR	20130550	A	2014年 3月 24日
				US	2014371176	A1	2014年 12月 18日
				US	9346840	B2	2016年 5月 24日
				MA	35096	B1	2014年 5月 2日
				CA	2831143	A1	2012年 10月 4日
				ZA	201306580	B	2014年 5月 28日
				EP	2688568	B1	2019年 6月 19日
				MX	2013010969	A	2014年 3月 27日
				AU	2012236868	B2	2015年 9月 17日
				US	2018000805	A1	2018年 1月 4日
				PE	13222014	A1	2014年 10月 5日
				CL	2013002737	A1	2014年 3月 28日
				US	10064854	B2	2018年 9月 4日
				EA	023143	B1	2016年 4月 29日
				CN	103857393	B	2016年 8月 17日
				BR	112013024502	A2	2016年 12月 27日
				EA	201391390	A1	2014年 1月 30日
				CA	2831143	C	2019年 5月 21日
				US	2014018393	A1	2014年 1月 16日
				US	9795597	B2	2017年 10月 24日
CN	102947265	A	2013年 2月 27日	EP	2560947	A1	2013年 2月 27日
				WO	2011131697	A1	2011年 10月 27日
				US	8722743	B2	2014年 5月 13日
				IL	222361	D0	2012年 12月 31日
				BR	112012026694	A2	2016年 7月 12日
				SI	EP2560947	T1	2017年 1月 31日
				JP	2013525331	A	2013年 6月 20日
				US	2015368186	A1	2015年 12月 24日
				JP	5868948	B2	2016年 2月 24日
				RU	2599248	C2	2016年 10月 10日
				PT	2560947	T	2016年 11月 24日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/096842

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)
				EP 3133059 A1	2017年 2月 22日
				SI 2560947 T1	2017年 1月 31日
				AU 2011244325 B2	2015年 12月 17日
				KR 20130059347 A	2013年 6月 5日
				MX 2012012111 A	2013年 5月 30日
				EP 2560947 B1	2016年 10月 12日
				US 2014213657 A1	2014年 7月 31日
				LT 2560947 T	2016年 12月 27日
				DK 2560947 T3	2016年 11月 21日
				US 10202330 B2	2019年 2月 12日
				US 9149447 B2	2015年 10月 6日
				US 2013090386 A1	2013年 4月 11日
				HR P20161748 T1	2017年 2月 10日
				CN 102947265 B	2015年 7月 29日
				CY 1118344 T1	2017年 6月 28日
				RS 55348 B1	2017年 3月 31日
				ES 2607081 T3	2017年 3月 29日
				IL 222361 A	2015年 8月 31日
				RU 2012148758 A	2014年 5月 27日
				KR 101794020 B1	2017年 11月 6日
				PL 2560947 T3	2017年 4月 28日
				AU 2011244325 A1	2012年 12月 6日
				CA 2796726 A1	2011年 10月 27日
				HU E030938 T2	2017年 6月 28日
WO	2017/195216	A1	2017年 11月 16日	WO 2017195216 A4	2018年 2月 22日
				EP 3455204 A1	2019年 3月 20日
				KR 20190005838 A	2019年 1月 16日
				IL 262538 D0	2018年 12月 31日
				CA 3022561 A1	2017年 11月 16日
				JP 2019521082 A	2019年 7月 25日
				AU 2017263361 A1	2018年 10月 4日
				CN 109153636 A	2019年 1月 4日
WO	2017/184934	A1	2017年 10月 26日	AR 109452 A1	2018年 12月 12日
				IL 262488 D0	2018年 12月 31日
				EA 201892395 A1	2019年 4月 30日
				BR 112018071585 A2	2019年 2月 12日
				CR 20180553 A	2019年 2月 1日
				AU 2017252328 A1	2018年 12月 6日
				TW 201737912 A	2017年 11月 1日
				US 10166221 B2	2019年 1月 1日
				US 2017304282 A1	2017年 10月 26日
				SG 11201809299Q A	2018年 11月 29日
				JP 2019514881 A	2019年 6月 6日
				EP 3445339 A1	2019年 2月 27日
				CL 2018002991 A1	2019年 2月 22日
				CN 109414410 A	2019年 3月 1日
				CA 3021678 A1	2017年 10月 26日
				KR 20190018628 A	2019年 2月 25日
				CO 2018012482 A2	2019年 2月 8日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)