

(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
2021 年 9 月 10 日 (10.09.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/175317 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/42* (2006.01)
C07D 413/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/079340

(22) 国际申请日: 2021 年 3 月 5 日 (05.03.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010153435.5 2020年3月6日 (06.03.2020) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 雷茂义 (LEI, Maoyi); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。徐雨 (XU, Yu); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。罗云富 (LUO, Yunfu); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。单振良 (SHAN, Zhenliang); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (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, IT, 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, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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:

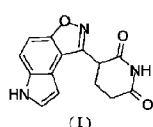
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则 4.17(ii))
- 发明人资格 (细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: CRYSTAL OF TRICYCLIC COMPOUND ACTING ON CRBN PROTEIN AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种作用于 CRBN 蛋白的三并环类化合物的结晶及其制备方法



(57) Abstract: Disclosed are a crystal of a tricyclic compound acting on CRBN protein and a preparation method therefor, specifically relating to a crystal of a compound of formula (I) and a preparation method therefor. An application of the crystal in the preparation of drugs for treating CRBN protein-related diseases is further comprised.

(57) 摘要: 本申请公开了一种作用于 CRBN 蛋白的三并环化合物的结晶及其制备方法, 具体涉及式 (I) 化合物的结晶及其制备方法, 还包括所述结晶在制备治疗与 CRBN 蛋白相关疾病的药物中的应用。



WO 2021/175317 A1

一种作用于 CRBN 蛋白的三并环类化合物的结晶及其制备方法

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2020 年 03 月 06 日向中国国家知识产权局提交的第 202010153435.5 号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本申请属于医药化学领域，涉及一种作用于 CRBN 蛋白的三并环化合物的结晶及其制备方法，具体涉及式 (I) 化合物的结晶及其制备方法，还包括所述结晶在制备治疗与 CRBN 蛋白相关疾病的药物中的应用。

背景技术

沙利度胺，商品名为反应停，首先由德国格兰泰公司合成。20 世纪五十年代后半期到六十年代初期间，在 40 多个国家作为镇静剂销售，也作为孕妇止吐药而广泛应用，最终酿成上万例海豹肢畸形（形态形成障碍）婴儿的惨剧而撤出市场。

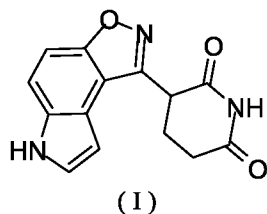
自“反应停”事件后，沙利度胺致畸的作用机制引起了广大科研工作者的浓厚兴趣。已经证实蛋白 Cereblon (CRBN) 是沙利度胺致畸作用的靶蛋白。沙利度胺通过与 CRBN、DNA 损伤结合蛋白 DDB1 (Damaged DNA Binding Protein 1)、CUL4A (Cullin-4A) 和 Cullins 1 调控子 (ROC1) 结合形成 E3 泛素连接酶复合物，将多种底物蛋白泛素化，形成泛素化链，从而使底物蛋白被蛋白酶体识别、水解。度胺类药物被称为免疫调节药物 (Immunomodulatory Drugs, IMiDs)，激活与 CRBN 形成的 E3 泛素连接酶复合物对转录因子 IKZF1 与 IKZF3 的泛素化，然后被蛋白酶体识别与降解，从而对多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma) 产生毒性作用。这两种转录因子的缺失会终止骨髓瘤的增长。现在度胺类药物如来那度胺、泊马度胺是治疗多发性骨髓瘤的一线用药。

CRBN 是从植物到人均保守的 442 个氨基酸的蛋白质，其位于人类 3 号染色体的 p26.3 短臂上，分子量为 51 kDa。在人类中，已将 CRBN 基因鉴别为常染色体隐性遗传非综合征轻型精神发育迟缓 (ARNSMR) 的候选基因。CRBN 广泛地表达在睾丸、脾、前列腺、肝脏、胰腺、胎盘、肾脏、肺、骨骼肌、卵巢、小肠、外周血白细胞、结肠、脑部以及视网膜中，而在脑组织（包括视网膜）以及睾丸中的表达显著高于其他组织。

CRBN 作为抗肿瘤和免疫调节剂药物的重要靶点，已被证实多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病等多种血液性恶性肿瘤、麻风结节性红斑等皮肤病、和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病具有明确的疗效。度胺类药物都有较多副作用，尤其是周围神经病变。当前迫切需要开发无致畸作用、更少周围神经病变、更强免疫调节作用和更高抗肿瘤活性的 CRBN 调节剂药物，来提高临床治疗效果，降低临床副作用，利于患者的长期使用。

发明概述

一方面，本申请提供式 (I) 化合物的结晶，



另一方面，本申请提供了一种式 (I) 化合物的结晶组合物，其中上述式 (I) 化合物的结晶占所述结晶组合物重量的 50% 以上，较好是 75% 以上，更好是 90% 以上，最好是 95% 以上。

另一方面，本申请提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的上述式 (I) 化合物的结晶，或上述式 (I) 化合物的结晶组合物；所述药物组合物可以包含至少一种药学上可接受的载体或其他赋形剂。

另一方面，本申请提供了上述式 (I) 化合物的结晶，上述式 (I) 化合物的结晶组合物，或上述药物组合物在制备治疗与 CRBN 蛋白相关疾病的药物中的应用。

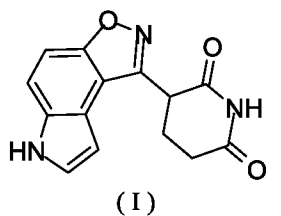
另一方面，本申请提供了上述式 (I) 化合物的结晶，上述式 (I) 化合物的结晶组合物，或上述药物组合物用于治疗与 CRBN 蛋白相关疾病的应用。

另一方面，本申请提供了治疗 CRBN 蛋白相关疾病的方法，其包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的上述式 (I) 化合物的结晶，上述式 (I) 化合物的结晶组合物，或上述药物组合物。

另一方面，本申请提供了用于治疗 CRBN 蛋白相关疾病的上述式 (I) 化合物的结晶，上述式 (I) 化合物的结晶组合物，或上述药物组合物。

发明内容

一方面，本申请提供了式 (I) 化合物的结晶



本申请所述结晶可以是非溶剂合物的形式，也可以是溶剂合物的形式，例如水合物。

在本申请的一个实施方案中，式 (I) 化合物的结晶为结晶 A，其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有衍射峰：10.885 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，16.433 $\pm$ 0.200 $^\circ$ 和 24.417 $\pm$ 0.200 $^\circ$ 。

在本申请的一个实施方案中，上述结晶 A，其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有衍射峰：10.885 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，16.433 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，18.052 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，18.942 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，21.124 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，21.740 $\pm$ 0.200 $^\circ$ ，24.417 $\pm$ 0.200 $^\circ$ 和 29.034 $\pm$ 0.200 $^\circ$ 。

在本申请的一个实施方案中，上述结晶 A，其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ

角处具有衍射峰： $10.885\pm0.200^\circ$ ， $15.303\pm0.200^\circ$ ， $16.433\pm0.200^\circ$ ， $18.052\pm0.200^\circ$ ， $18.942\pm0.200^\circ$ ， $21.124\pm0.200^\circ$ ， $21.740\pm0.200^\circ$ ， $24.417\pm0.200^\circ$ ， $25.766\pm0.200^\circ$ ， $26.189\pm0.200^\circ$ ， $28.741\pm0.200^\circ$ 和 $29.034\pm0.200^\circ$ 。

本申请的一个实施方案中，上述结晶 A，其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有衍射峰： $10.885\pm0.200^\circ$ ， $15.303\pm0.200^\circ$ ， $16.433\pm0.200^\circ$ ， $18.052\pm0.200^\circ$ ， $18.942\pm0.200^\circ$ ， $21.124\pm0.200^\circ$ ， $21.740\pm0.200^\circ$ ， $24.417\pm0.200^\circ$ ， $25.766\pm0.200^\circ$ ， $26.189\pm0.200^\circ$ ， $28.741\pm0.200^\circ$ ， $29.034\pm0.200^\circ$ ， $31.241\pm0.200^\circ$ ， $32.588\pm0.200^\circ$ ， $32.958\pm0.200^\circ$ ， $33.123\pm0.200^\circ$ ， $34.985\pm0.200^\circ$ ， $36.474\pm0.200^\circ$ 和 $37.811\pm0.200^\circ$ 。

在本申请的一些方案中，上述结晶 A，其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有衍射峰： $10.885^\circ\pm0.200^\circ$ ， $14.265^\circ\pm0.200^\circ$ ， $15.303^\circ\pm0.200^\circ$ ， $15.515^\circ\pm0.200^\circ$ ， $16.433^\circ\pm0.200^\circ$ ， $18.052^\circ\pm0.200^\circ$ ， $18.942^\circ\pm0.200^\circ$ ， $21.124^\circ\pm0.200^\circ$ ， $21.740^\circ\pm0.200^\circ$ ， $23.179^\circ\pm0.200^\circ$ ， $23.781^\circ\pm0.200^\circ$ ， $24.417^\circ\pm0.200^\circ$ ， $25.766^\circ\pm0.200^\circ$ ， $26.189^\circ\pm0.200^\circ$ ， $28.741^\circ\pm0.200^\circ$ ， $29.034^\circ\pm0.200^\circ$ ， $31.241^\circ\pm0.200^\circ$ ， $32.081^\circ\pm0.200^\circ$ ， $32.588^\circ\pm0.200^\circ$ ， $32.958^\circ\pm0.200^\circ$ ， $33.123^\circ\pm0.200^\circ$ ， $34.985^\circ\pm0.200^\circ$ ， $36.474^\circ\pm0.200^\circ$ ， $37.811^\circ\pm0.200^\circ$ 和 $39.622^\circ\pm0.200^\circ$ 。

本申请提供了式 (I) 化合物的结晶 A，其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱中，包含选自下述 2 θ 角处的 3、4、5、6、7 或 8 个衍射峰： $10.885\pm0.200^\circ$ ， $16.433\pm0.200^\circ$ ， $18.052\pm0.200^\circ$ ， $18.942\pm0.200^\circ$ ， $21.124\pm0.200^\circ$ ， $21.740\pm0.200^\circ$ ， $24.417\pm0.200^\circ$ 和 $29.034\pm0.200^\circ$ 。

本申请提供了式 (I) 化合物的结晶 A，其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱中，包含选自下述 2 θ 角处的 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个衍射峰： $10.885\pm0.200^\circ$ ， $15.303\pm0.200^\circ$ ， $16.433\pm0.200^\circ$ ， $18.052\pm0.200^\circ$ ， $18.942\pm0.200^\circ$ ， $21.124\pm0.200^\circ$ ， $21.740\pm0.200^\circ$ ， $24.417\pm0.200^\circ$ ， $25.766\pm0.200^\circ$ ， $26.189\pm0.200^\circ$ ， $28.741\pm0.200^\circ$ 和 $29.034\pm0.200^\circ$ 。

本申请提供了式 (I) 化合物的结晶 A，其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱中，包含选自下述 2 θ 角处的 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或更多个衍射峰： $10.885\pm0.200^\circ$ ， $15.303\pm0.200^\circ$ ， $16.433\pm0.200^\circ$ ， $18.052\pm0.200^\circ$ ， $18.942\pm0.200^\circ$ ， $21.124\pm0.200^\circ$ ， $21.740\pm0.200^\circ$ ， $24.417\pm0.200^\circ$ ， $25.766\pm0.200^\circ$ ， $26.189\pm0.200^\circ$ ， $28.741\pm0.200^\circ$ ， $29.034\pm0.200^\circ$ ， $31.241\pm0.200^\circ$ ， $32.588\pm0.200^\circ$ ， $32.958\pm0.200^\circ$ ， $33.123\pm0.200^\circ$ ， $34.985\pm0.200^\circ$ ， $36.474\pm0.200^\circ$ 和 $37.811\pm0.200^\circ$ 。

本申请提供了式 (I) 化合物的结晶 A，其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱中，包含选自下述 2 θ 角处的 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或更多个衍射峰： $10.885^\circ\pm0.200^\circ$ ， $14.265^\circ\pm0.200^\circ$ ， $15.303^\circ\pm0.200^\circ$ ， $15.515^\circ\pm0.200^\circ$ ， $16.433^\circ\pm0.200^\circ$ ， $18.052^\circ\pm0.200^\circ$ ， $18.942^\circ\pm0.200^\circ$ ， $21.124^\circ\pm0.200^\circ$ ， $21.740^\circ\pm0.200^\circ$ ， $23.179^\circ\pm0.200^\circ$ ， $23.781^\circ\pm0.200^\circ$ ， $24.417^\circ\pm0.200^\circ$ ， $25.766^\circ\pm0.200^\circ$ ， $26.189^\circ\pm0.200^\circ$ ， $28.741^\circ\pm0.200^\circ$ ， $29.034^\circ\pm0.200^\circ$ ， $31.241^\circ\pm0.200^\circ$ ， $32.081^\circ\pm0.200^\circ$ ， $32.588^\circ\pm0.200^\circ$ ， $32.958^\circ\pm0.200^\circ$ ， $33.123^\circ\pm0.200^\circ$ ， $34.985^\circ\pm0.200^\circ$ ， $36.474^\circ\pm0.200^\circ$ ， $37.811^\circ\pm0.200^\circ$ 和 $39.622^\circ\pm0.200^\circ$ 。

本申请的一个实施方案中，式 (I) 化合物的结晶 A 的使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射光谱特征峰的峰位置及强度如表 1 所示：

表 1 式 (I) 化合物结晶 A 的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角 ±0.200 (°)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 ±0.200 (°)	相对强度 (%)
1	10.885	34.73	14	26.189	6.04
2	14.265	2.37	15	28.741	14.83
3	15.303	11.98	16	29.034	33.94
4	15.515	2.08	17	31.241	7.52
5	16.433	37.76	18	32.081	2.10
6	18.052	33.10	19	32.588	6.87
7	18.942	32.02	20	32.958	12.57
8	21.124	19.79	21	33.123	9.42
9	21.740	20.73	22	34.985	7.48
10	23.179	2.39	23	36.474	11.44
11	23.781	2.31	24	37.811	4.53
12	24.417	100.00	25	39.622	2.99
13	25.766	5.41	26	/	/

本申请的一个实施方案中，式 (I) 化合物的结晶 A，其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

在本申请的一个实施方案中，式 (I) 化合物的结晶 A，其差示扫描量热曲线在 260.2℃ 处具有吸热峰。

在本申请的一个实施方案中，式 (I) 化合物的结晶 A，其差示扫描量热曲线中吸收峰的起始位置在 256.9℃ 处。

在本申请的一个实施方案中，式 (I) 化合物的结晶 A，其差示扫描量热 (DSC) 图谱如图 2 所示。

在本申请的一个实施方案中，式 (I) 化合物的结晶 A，其热重分析曲线在 120.0℃ 时失重达 0.31%。

在本申请的一个实施方案中，式 (I) 化合物的结晶 A，其热重分析 (TGA) 测量图如图 3 所示。

在本申请的一个实施方案中，式 (I) 化合物的结晶 A，其在有机溶剂中制备得到。

在本申请的一个实施方案中，式 (I) 化合物的结晶 A，其在有机溶剂中析出制备得到。

在本申请的一个实施方案中，式 (I) 化合物的结晶 A，其在 25℃ 和 80 % 相对湿度下的吸湿增重小于 0.2%。

另一方面，本申请提供通过有机溶剂制备得到的式 (I) 化合物的结晶 A，所述式 (I) 化合物的结晶 A 具有上述结晶 A 的晶体特征。

在本申请的一个实施方案中，本申请提供通过有机溶剂中析出制备得到的式 (I) 化合物的结晶 A，

所述式 (I) 化合物的结晶 A 具有上述结晶 A 的晶体特征。

另一方面, 本申请提供一种式 (I) 化合物的结晶 A 的制备方法, 所述方法包括式 (I) 化合物从有机溶剂中析出的步骤。

在本申请的一个实施方案中, 上述有机溶剂选自四氢呋喃、二甲亚砆、乙腈、正庚烷、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯或异丙醇中的一种或几种。

在本申请的一个具体实施方案中, 上述有机溶剂选自四氢呋喃和甲基叔丁基醚的混合溶剂。

在本申请的一个实施方案中, 上述式 (I) 化合物的结晶 A 制备可以在搅拌条件下进行。

另一方面, 本申请提供一种式 (I) 化合物结晶 A 的制备方法, 包括式 (I) 化合物在良溶剂和不良溶剂的混合溶剂中析出的步骤。

在本申请的一个实施方案中, 本申请提供一种式 (I) 化合物结晶 A 的制备方法, 包括:

- (a) 将式 (I) 化合物加入良溶剂中形成式 (I) 化合物的溶液;
- (b) 室温搅拌下缓慢滴加不良溶剂;
- (c) 析出固体。

本申请的一个实施方案中, 上述步骤 (a) 中的良溶剂选自四氢呋喃和二甲亚砆。

本申请的一个实施方案中, 上述步骤 (b) 中的不良溶剂选自乙腈、正庚烷、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯或异丙醇。

本申请的一个具体实施方案中, 上述步骤 (a) 中的良溶剂选自四氢呋喃, 上述步骤 (b) 中的不良溶剂选自甲基叔丁基醚。

本申请的一个实施方案中, 上述步骤 (a) 中式 (I) 化合物与良溶剂的质量体积比为 25~100 mg: 1 mL。

本申请的一个具体实施方案中, 上述步骤 (a) 中式 (I) 化合物与良溶剂的质量体积比为 25 mg: 1 mL。

本申请的一个实施方案中, 上述步骤 (a) 中良溶剂与步骤 (b) 中不良溶剂的体积比为 1: 1~15。

本申请的一个具体实施方案中, 上述步骤 (a) 中良溶剂与步骤 (b) 中不良溶剂的体积比为 1: 10。

在本申请的一个实施方案中, 上述步骤 (c) 还包括将析出的固体过滤离心, 干燥。

另一方面, 本申请还提供一种式 (I) 化合物结晶 A 的制备方法, 包括:

- (1) 将式 (I) 化合物在有机溶剂中打浆;
- (2) 冷却至室温, 过滤, 浓缩, 得到式 (I) 化合物结晶 A。

本申请的一个实施方案中, 上述步骤 (1) 所述溶剂选自乙腈、正庚烷、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯或异丙醇。

另一方面, 本申请还提供一种式 (I) 化合物结晶 A 的制备方法, 包括:

- (i) 将式 (I) 化合物加入有机溶剂中加热溶清;
- (ii) 降温搅拌, 过滤, 得到式 (I) 化合物结晶 A。

本申请的一个实施方案中，上述步骤 (i) 所述有机溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)。

本申请的一个实施方案中，上述步骤 (i) 中式 (I) 化合物与有机溶剂的质量体积比为 0.1g~1g: 1mL，优选 0.2g~0.5g: 1mL，更优选 0.2g~0.33g: 1mL。

在本申请的一个实施方案中，上述步骤 (ii) 还包括将过滤得到的固体进行干燥。

另一方面，本申请提供了一种式 (I) 化合物的结晶组合物，其中上述式 (I) 化合物的结晶占所述结晶组合物重量的 50% 以上，较好是 75% 以上，更好是 90% 以上，最好是 95% 以上。所述结晶组合物中，还可能含有少量的式 (I) 化合物其它结晶或非结晶形式。

另一方面，本申请提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的上述式 (I) 化合物的结晶，或上述式 (I) 化合物的结晶组合物；所述药物组合物可以包含至少一种药学上可接受的载体或其他赋形剂。

在本申请的一个实施方案中，所述药物组合物选自经口服给药、皮下给药、肌肉内给药或静脉内给药的药物组合物。

在本申请的一个实施方案中，所述药物组合物选自经口服给药、肌肉内给药或静脉内给药的药物组合物。

在本申请的一个实施方案中，所述药物组合物选自经口服给药的药物组合物。

另一方面，本申请提供一种口服药物组合物，其包含治疗有效量的上述式 (I) 化合物的结晶，或上述式 (I) 化合物的结晶组合物；所述药物组合物可以包含至少一种药学上可接受的载体或其他赋形剂。

在本申请的一个实施方案中，所述药物组合物选自片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂、粉剂、锭剂、糖浆剂或混悬剂。

在本申请的一个实施方案中，所述药物组合物选自片剂、胶囊剂或颗粒剂。

在本申请的一个实施方案中，所述药物组合物选自水性或非水性的注射用溶液。

在本申请的一个实施方案中，所述药物组合物选自快速释放、延迟释放或调节释放的药物组合物。

在本申请的一个实施方案中，所述药物组合物选自快速释放的药物组合物。

在本申请的一个实施方案中，所述药物组合物选自快速释放的口服药物组合物。

另一方面，本申请提供了上述式 (I) 化合物的结晶，上述式 (I) 化合物的结晶组合物，或上述药物组合物在制备治疗与 CRBN 蛋白相关疾病的药物中的应用。

另一方面，本申请提供了上述式 (I) 化合物的结晶，上述式 (I) 化合物的结晶组合物，或上述药物组合物用于治疗与 CRBN 蛋白相关疾病的应用。

另一方面，本申请提供了治疗 CRBN 蛋白相关疾病的方法，其包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的上述式 (I) 化合物的结晶，上述式 (I) 化合物的结晶组合物，或上述药物组合物。

另一方面，本申请提供了用于治疗 CRBN 蛋白相关疾病的上述式 (I) 化合物的结晶，上述式 (I) 化合物的结晶组合物，或上述药物组合物。

本申请的一个实施方案中，所述哺乳动物为人类。

本申请的一个实施方案中，所述与 CRBN 蛋白相关疾病选自多发性骨髓瘤。

另一方面，本申请还提供了一种在 25℃ 和 80 % RH 下的吸湿增重 $\Delta W\%$ 小于 0.2% 的式 (I) 化合物结晶，所述结晶为上述式 (I) 化合物的结晶 A。

本申请所述式 (I) 化合物的结晶性质稳定，吸湿性小，成药前景良好。本申请所述式 (I) 化合物的结晶还具有优异的细胞增殖抑制作用，显著的抑瘤作用和缩瘤作用，且口服生物利用度高。

本申请中，药物组合物可制成一定的剂型给药途径优选经口服给药、肠胃外给药（包括皮下、肌肉内和静脉内）、直肠给药等。例如，适合经口服给药的剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂、粉剂、锭剂、糖浆剂或混悬剂；适合肠胃外给药的剂型包括水性或非水性的注射用溶液或乳液；适合直肠给药的剂型包括使用亲水性或疏水性载体的栓剂。根据需要，上述剂型还可制成适于活性成分的快速释放、延迟释放或调节释放的剂型。

本申请中，样品的 X-射线粉末衍射光谱在下述条件下测定：仪器：Bruker D8 ADVANCE X 射线衍射仪；靶：Cu: K α ；波长 $\lambda=1.54060\text{\AA}$ ；2 θ 角范围：3-40°；散射狭缝：0.60 mm；探测器狭缝：10.50 mm；防散射狭缝：7.10 mm；扫描速率：10 deg/min；样品旋转速度：15 rpm；Cu 靶管压及管流：40KV，40mA。

本申请中，DSC 光谱在下述条件下测定：仪器：TA Q2000 差示扫描量热仪；温度范围：30~320℃；升温速率：10℃/min。

本申请中，TGA 热重分析在下述条件下测定：仪器：DISCOVERY TGA 5500 热重分析仪；温度范围：25~300℃；升温速率：10℃/min。

本申请中，动态蒸汽吸附分析 (Dynamic Vapor Sorption, DVS) 在下述条件下测定：仪器：SMS DVS Advantage-1 动态蒸汽吸附仪；平衡： $dm/dt=0.01\%$ /min（最短：60 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%。

需要说明的是，在粉末 X-射线衍射光谱中，峰的位置或峰的相对强度可能会因为测定仪器、测定方法/条件等因素而产生差异。对任何特定的晶型，峰的位置可能存在误差，2 θ 值的测定误差为 $\pm 0.2^\circ$ 。因此，在确定每种晶型时，应该将此误差考虑在内，在误差内也属于本申请的范围。

需要说明的是，对于同种晶型，DSC 的吸热峰出现位置可能会因为测定仪器、测定方法/条件等因素而产生差异。对任何特定的晶型，吸热峰的位置可能存在误差，误差可以为 $\pm 5^\circ\text{C}$ ，可以为 $\pm 3^\circ\text{C}$ ，或可以为 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。因此，在确定每种晶型时，应该将此误差考虑在内，在误差内也属于本申请的范围。

需要说明的是，对于同种晶型，TGA 的失重温度的出现位置可能会因为测定仪器、测定方法/条件等因素而产生差异。对任何特定的晶型，失重温度的位置可能存在误差，误差可以为 $\pm 5^\circ\text{C}$ ，可以为 $\pm 3^\circ\text{C}$ ，或可以为 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。因此，在确定每种晶型时，应该将此误差考虑在内，在误差内也属于本申请的范围。

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。

“哺乳动物”包括人和家畜如实验室哺乳动物与家庭宠物（例如猫、狗、猪、羊、牛、绵羊、山羊、马、家兔），及非驯养哺乳动物，如野生哺乳动物等。

术语“药物组合物”是指本申请化合物与本领域中通常接受的用于传递生物活性化合物至哺乳动物例如人的介质的制剂。所述介质包括所有供其使用的药物可接受的载体。药物组合物有利于化合物向生物体的给药。

术语“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

本申请中，“药学上可接受的载体”是指与活性成份一同给药的、对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些载体。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。

本申请中，“室温”是指 20°C~30°C。

词语“包括（comprise）”或“包含（comprise）”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

附图说明

图 1 为式 (I) 化合物的结晶 A 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

图 2 为式 (I) 化合物结晶 A 的差示扫描量热 (DSC) 图。

图 3 为式 (I) 化合物结晶 A 的热重分析 (TGA) 图。

图 4 为式 (I) 化合物结晶 A 的动态蒸汽吸附分析 (DVS) 图。

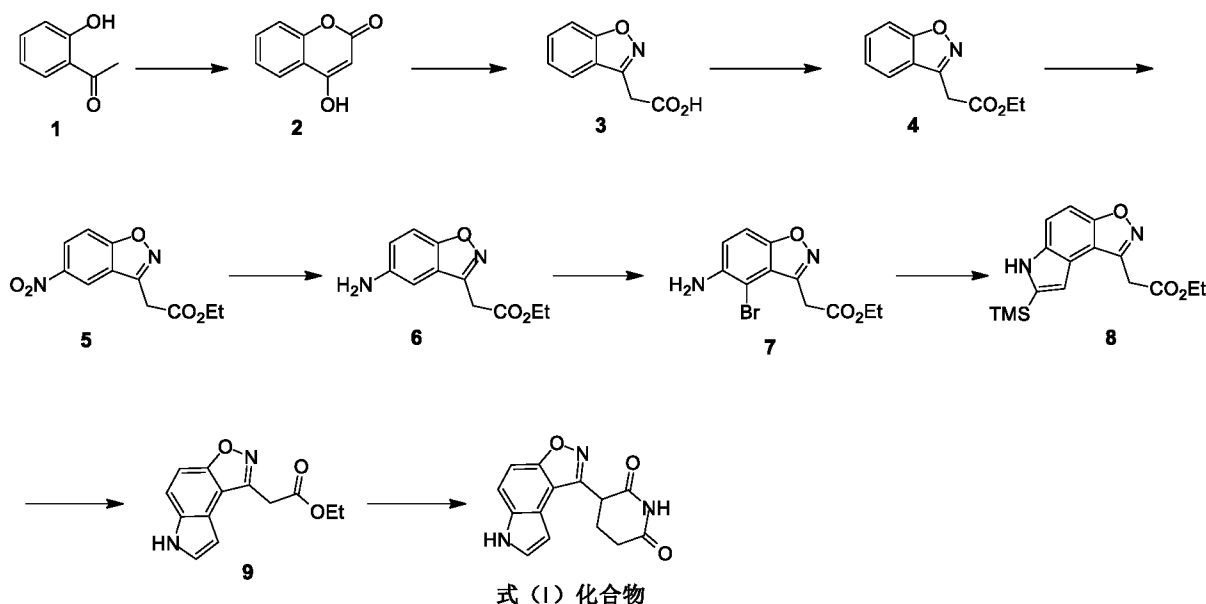
图 5 为式 (I) 化合物在 50 和 500 nM 浓度下处理多发性骨髓瘤细胞 MM.1S 后，WB 检测细胞内 IKZF3 蛋白水平的变化图。

注：Negative Control 代表阴性对照。

具体实施方式

为了更好的理解本申请的内容，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申请的内容所做的限制。

实施例1：式 (I) 化合物的制备



步骤 1: 中间体 2 的合成

室温下, 将化合物 **1** (25.00 g, 183.62 mmol) 溶于碳酸二乙酯 (250 mL) 和甲苯 (250 mL) 的混合溶液中, 将反应液降至 0℃, 分批加入钠氢 (36.72 g, 918.12 mmol, 纯度: 60%), 反应混合物加热至 120℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液慢慢倒入冰水 (500 mL) 中, 用乙酸乙酯 (500 mL×2) 萃取, 有机相丢弃, 水相用 3N 的盐酸调节至 pH=3, 用乙酸乙酯 (1 L×3) 萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到中间体 **2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.52 (s, 1H), 7.82 (dd, *J*=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 5.59 (s, 1H)。

步骤 2: 中间体 3 的合成

室温下, 将中间体 **2** (25.00 g, 154.19 mmol) 溶于甲醇 (300 mL) 中, 依次加入醋酸钠 (44.27 g, 539.65 mmol) 和盐酸羟胺 (37.50 g, 539.65 mmol), 反应混合物 15℃ 搅拌 1.5 小时后加热至 80℃ 并搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 用 3N 的盐酸将反应液调至 pH=5 后减压浓缩除去溶剂。加水 (200 mL), 将反应瓶放置在冰水浴中冷却, 同时用 3N 的盐酸调至 pH=3。混合物搅拌 30 分钟后, 过滤, 收集滤饼并减压浓缩除去溶剂。得到中间体 **3**。

步骤 3: 中间体 4 的合成

室温下, 将中间体 **3** (28.00 g, 158.05 mmol) 溶于乙醇 (600 mL) 中, 加入浓硫酸 (28 mL, 纯度: 98%), 反应混合物加热至 90℃ 并搅拌反应 6 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 所得残余物用乙酸乙酯 (300 mL) 和水 (300 mL) 稀释后加碳酸氢钠固体调节至 pH=7, 分液后收集有机相, 水相用乙酸乙酯 (300 mL×2) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0–0/1, 体积比), 得到中间体 **4**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70–7.63 (m, 1H), 7.44–7.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

步骤 4: 中间体 5 的合成

0℃下, 将中间体 4 (24.00 g, 116.95 mmol) 加到发烟硝酸 (180 mL) 中, 反应混合物在 0℃搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 将反应液到入冰水 (500 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (500 mL×3)。合并有机相, 依次用水 (200 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-10/1, 体积比), 得到中间体 5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.93 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J*=2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.2 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步骤 5: 中间体 6 的合成

室温下, 将中间体 5 (5.50 g, 21.98 mmol) 溶于乙醇 (120 mL) 中, 加入氯化锡二水合物 (19.84 g, 87.93 mmol), 反应混合物在 15℃搅拌反应 2 小时。补加氯化锡二水合物 (14.88 g, 65.95 mmol), 继续搅拌反应 5 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去溶剂, 所得残余物用二氯甲烷 (200 mL) 和水 (300 mL) 稀释后加碳酸氢钠固体调节至 pH=7。将所得溶液通过装有硅藻土的漏斗过滤, 硅藻土用 2-甲基四氢呋喃 (1000 mL) 冲洗, 收集滤液, 分液后收集有机相, 水相用 2-甲基四氢呋喃萃取 (200 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (中性氧化铝柱 200-300 目, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯/二氯甲烷=1/0/0-6/3/1, 体积比), 得到中间体 6。

步骤 6: 中间体 7 的合成

室温下, 将中间体 6 (1.50 g, 6.81 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 0℃加入 N-溴代丁二酰亚胺 (1.21 g, 6.81 mmol), 反应混合物 0-15℃搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (15 mL), 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。得到中间体 7。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.51 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.20-4.08 (m, 4H), 1.20 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步骤 7: 中间体 8 的合成

室温下和氮气保护下, 将中间体 7 (1.1 g, 3.68 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入三甲基硅乙炔 (722.38 mg, 7.36 mmol), 三乙胺 (930.30 mg, 9.20 mmol), 碘化钾 (610.46 mg, 3.68 mmol), 碘化亚铜 (70.04 mg, 368.00 μmol), [1,1-双(三苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (300.31 mg, 368.00 μmol), 反应混合物加热至 110℃微波 (3 bar) 反应 3 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用半饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1, 体积比)。所得残余物经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到中间体 8。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.63 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.15 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.20 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.34 (s, 9H)。

步骤 8: 中间体 9 的合成

室温下, 将中间体 8 (300.00 mg, 948.09 μmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入四丁基氟化铵 (1 M, 948.09 μL) 的四氢呋喃溶液, 反应混合物加热至 70℃并搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 冷却至室温,

减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过柱层析分离 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0-2/1, 体积比), 得到中间体 **9**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.69 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步骤 9: 式 (I) 化合物的合成

0℃下, 将中间体 **9** (125.00 mg, 511.78 μ mol) 溶于四氢呋喃 (7 mL) 中, 依次加入丙烯酰胺 (36.38 mg, 511.78 μ mol), 叔丁醇钾 (57.43 mg, 511.78 μ mol), 反应混合物恢复至室温 10℃ 搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (10 mL), 用 2-甲基四氢呋喃萃取 (20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 依次用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂。所得残余物经制备 HPLC 分离 (流动相: 乙腈/水; 酸性体系: 0.05% HCl), 得到目标化合物式 (I) 化合物。MS-ESI *m/z*: 270.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.71 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.69 (dd, *J*=5.0, 11.8 Hz, 1H), 2.90–2.81 (m, 1H), 2.70–2.59 (m, 1H), 2.47–2.37 (m, 1H), 2.28–2.15 (m, 1H)。

实施例 2: 式 (I) 化合物结晶 A 的制备

称取 50 mg 式 (I) 化合物加入玻璃瓶中, 室温下加入 2 mL 四氢呋喃形成式 (I) 化合物的四氢呋喃溶液, 室温搅拌下再缓慢滴加 20 mL 甲基叔丁基醚, 固体析出, 离心过滤。所得固体置于 30℃ 真空干燥箱干燥 2 小时, 得到式 (I) 化合物的结晶 A。

实施例 3: 式 (I) 化合物结晶 A 的制备

称取 2g 式 (I) 化合物, 加入 6mL DMF, 升温至 85~90℃, 然后自然降温至室温, 搅拌 36 小时, 过滤, 用 6mL 正庚烷淋洗滤饼, 40~45℃ 真空干燥 5 小时, 得到式 (I) 化合物的结晶 A。

实验例 1: 式 (I) 化合物结晶 A 的引湿性研究

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 $80 \pm 2\%$ RH 下的吸湿增重。

实验仪器:

SMS DVS Advantage-1 动态蒸汽吸附仪

实验方法:

取 10~15 mg 式 (I) 化合物的结晶 A 置于 DVS 样品盘内进行测试。

实验结果:

式 (I) 化合物结晶 A 的 DVS 谱图如图 4 所示, $\Delta W = 0.13\%$ 。

实验结论:

式 (I) 化合物结晶 A 在 25℃ 和 80% RH 下的吸湿增重为 0.13%, 小于 0.2%, 无或几乎无引湿性, 且其晶型保持不变。

实验例 2: 式 (I) 化合物结晶 A 在不同溶剂中的稳定性实验

称取每份约 50 mg 式 (I) 化合物结晶 A, 分别加入到不同的 2.0 mL 玻璃小瓶中, 分别加入适量的下表中的单一或混合溶剂。加入磁子后, 将上述样品置于磁力搅拌器上 (25℃/50℃, 700 转/分钟) 进行搅拌 (避光)。25℃ 条件下的样品搅拌 1 周, 离心后将所得的固体样品置于 40℃ 真空干燥箱中, 干燥过夜。50℃ 条件下的样品则搅拌 2 天, 用带有滤膜的离心管离心, 弃去下面溶剂, 置于通风橱中放置 1h, 使其自然晾干。得到的干燥样品进行 XRPD 检测其晶型状态。结果见表 2。

表 2 式 (I) 化合物结晶 A 在不同溶剂中的稳定性实验

编号	溶剂 (体积比)	实验现象		XRPD 结果	
		25℃ (1 周后)	50℃ (2 天后)	25℃	50℃
1	甲醇	白色混悬	白色混悬	结晶 A	结晶 A
2	乙醇	白色混悬	白色混悬	结晶 A	结晶 A
3	丙酮	白色混悬	白色混悬	结晶 A	结晶 A
4	乙腈	白色混悬	白色混悬	结晶 A	结晶 A
5	四氢呋喃	白色混悬	白色混悬	结晶 A	结晶 A
6	甲基叔丁基醚	白色混悬	白色混悬	结晶 A	结晶 A
7	乙酸乙酯	白色混悬	白色混悬	结晶 A	结晶 A
8	水	白色混悬	白色混悬	结晶 A	结晶 A
9	乙腈: 水 (1:1, 体积比)	白色混悬	白色混悬	结晶 A	结晶 A
10	丙酮: 水 (1:1, 体积比)	白色混悬	白色混悬	结晶 A	结晶 A

实验结论: 式 (I) 化合物结晶 A 在甲醇、乙醇、丙酮、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、水以及乙腈或丙酮与水的混合溶剂等溶剂中均具有良好的稳定性。

实验例 3: 式 (I) 化合物结晶 A 在高温、高湿及强光条件下的固体稳定性实验

依据《原料药与制剂稳定性试验指导原则》(中国药典 2020 版四部通则 9001), 考察式 (I) 化合物结晶 A 在高温 (60℃, 敞口)、高湿 (室温/相对湿度 92.5%, 敞口) 及强光照 (5000±500 Lux, 90μw/cm², 敞口) 条件下的稳定性。

称取式 (I) 化合物结晶 A 1.5 g, 放入敞口的称量瓶中, 摊成薄薄一层。高温条件下放置的样品放入电热鼓风干燥箱中考察, 高湿条件下放置的样品放入综合药品稳定性试验箱中考察, 于第 5 天、10 天和 30 天取样检测, 检测结果与 0 天的初始检测结果进行比较; 强光照条件下放置的样品敞口放置, 于第 5 天和 10 天取样检测, 检测结果与 0 天的初始检测结果进行比较。实验结果见下表 3 所示。

表3 式(I)化合物结晶A在高温、高湿及强光条件下的固体稳定性实验结果

试验条件	取样时间点	外观	含量	总杂质
-	0 天	浅绿色粉末	98.9%	<0.05%
高温 (60℃, 敞口)	5 天	浅绿色粉末	99.9%	<0.05%
	10 天	浅绿色粉末	100.2%	<0.05%
	30 天	浅绿色粉末	100.2%	<0.05%
	5 天	浅绿色粉末	100.7%	<0.05%
高湿 (室温/相对湿度 92.5%, 敞口)	10 天	浅绿色粉末	100.2%	<0.05%
	30 天	浅绿色粉末	100.4%	<0.05%
	5 天	黄绿色粉末	100.7%	<0.05%
强光照 (5000±500 Lux, 90 μw/cm ² , 敞口)	10 天	黄绿色粉末	100.0%	<0.05%

结论：式(I)化合物结晶A在高温，高湿或强光照条件下均具有良好的稳定性。

实验例4：式(I)化合物结晶A在加速条件下的固体稳定性实验

依据《原料药与制剂稳定性试验指导原则》(中国药典 2020 版四部通则 9001)，考察式(I)化合物结晶A在高温和高湿加速条件(40℃/相对湿度 75%，密封)下的稳定性。

称取式(I)化合物结晶A约 1.5 g，装入双层低密度聚乙烯袋，每层低密度聚乙烯袋分别扎扣密封，再放入铝箔袋中，于第 1 月、2 月、3 月和 6 月取样检测，检测结果与 0 天的初始检测结果进行比较。此实验重复两次，每次采用不同批次式(I)化合物结晶A。实验结果见下表4所示。

表4 式(I)化合物结晶A在加速条件(40℃/相对湿度 75%，密封)下的固体稳定性实验结果

试验条件	批次	取样时间 点	外观	含量	总杂质	晶型（XRPD）
-	1	0 天	浅绿色粉末	98.9%	<0.05%	结晶 A
40℃/相对湿度 75%，密封		1 月	浅绿色粉末	100.1%	0.05%	未检测
		2 月	浅绿色粉末	100.4%	<0.05%	未检测
		3 月	浅绿色粉末	100.4%	<0.05%	结晶 A
		6 月	浅绿色粉末	98.1%	<0.05%	结晶 A
-	2	0 天	白色粉末	100.2%	<0.05%	结晶 A
40℃/相对湿度 75%，密封		1 月	浅绿色粉末	100.0%	0.05%	未检测
		2 月	浅绿色粉末	100.2%	<0.05%	未检测
		3 月	浅绿色粉末	100.2%	<0.05%	结晶 A
		6 月	浅绿色粉末	99.2%	<0.05%	结晶 A

结论：式(I)化合物结晶A在40℃/相对湿度 75%加速条件下具有良好的稳定性。

实验例5：式(I)化合物结晶A在长期条件下的固体稳定性实验

依据《原料药与制剂稳定性试验指导原则》(中国药典 2020 版四部通则 9001)，考察式(I)化合

物结晶 A 在长期条件（25℃/相对湿度 60%，密封）下的稳定性。

称取式 (I) 化合物结晶 A 约 1.5 g，装入双层低密度聚乙烯袋，每层低密度聚乙烯袋分别扎扣密封，再放入铝箔袋中，于第 3 月、6 月取样检测，检测结果与 0 天的初始检测结果进行比较。此实验重复两次，每次采用不同批次式 (I) 化合物结晶 A。实验结果见下表 5 所示。

表 5 式 (I) 化合物结晶 A 在长期条件（25℃/相对湿度 60%，密封）下的固体稳定性实验结果

试验条件	批次	取样时间 点	外观	含量	总杂质	晶型 (XRPD)
-	1	0 天	浅绿色粉末	98.9%	<0.05%	结晶 A
25℃/相对湿度 60%，密封		3 月	浅绿色粉末	99.8%	<0.05%	结晶 A
		6 月	浅绿色粉末	99.2%	<0.05%	结晶 A
-	2	0 天	白色粉末	100.2%	<0.05%	结晶 A
25℃/相对湿度 60%，密封		3 月	白色粉末	100.4%	<0.05%	结晶 A
		6 月	白色粉末	100.4%	<0.05%	结晶 A

结论：式 (I) 化合物结晶 A 在 25℃/相对湿度 60% 长期条件下具有良好的稳定性。

测试例 1：多发性骨髓瘤细胞的 IKZF3 蛋白水平的体外测试

实验目的：

用 WB 的方法，研究式 (I) 化合物在不同浓度条件下对多发性骨髓瘤细胞 MM.1S 内 IKZF3 蛋白水平的调控。

实验方案：

- 1) 将 MM.1S 细胞解冻并传代 2 次；
- 2) 将 MM.1S 细胞以每孔 1×10^6 个细胞接种在 6 孔板中，然后用一定浓度的式 (I) 化合物处理；
- 3) 处理 16 小时后，将培养的细胞样品溶解在置于冰上的拥有完整组蛋白酶抑制剂 (Roche) 的 RIPA 缓冲液 (Sigma-Aldrich) 或 NETN 缓冲液 (150 mM NaCl, 1% NP-40, 50 mM Tris-HCl, pH=8.0) 中，并静置 20 分钟；
- 4) 在离心 (转速：17950 转/分钟) 15 分钟后，收集上层清液并进行蛋白定量测试 (Pierce BCA 蛋白测定试剂盒, Thermo)；
- 5) 通过 SDS-PAGE 分离等量的 20 μ g 蛋白，并转移到 PVDF 或尼龙膜 (Invitrogen) 上；
- 6) 加入 5% 脱脂奶粉，然后在一抗 (anti-IKZF3 (NBP2-24495, Novus Biologicals) 和 anti-Actin (1844-1, Epitomics)) 的 5% BSA 中 4℃ 孵育过夜；
- 7) 最后用 HRP 连接的二抗 (Goat-anti-rabbit IgG (sc-2004, Santa Cruz)) 反应 1 小时后，用化学发光底物 (Thermo Scientific) 检测膜上的条带。

实验结果如图 5 所示。

测试例 2：在多发性骨髓瘤细胞系 MM.1S 与 NCI-H929 中的抗增殖作用评估

实验目的：

本实验通过检测式 (I) 化合物分别在多发性骨髓瘤细胞系 MM.1S 与 NCI-H929 中对细胞增殖的抑制作用。

实验材料:

1. 细胞系及培养方法

细胞系	肿瘤类型	生长特点	培养方法
MM.1S	多发性骨髓瘤	半贴壁	RPMI-1640+10%FBS
NCI-H929	骨髓瘤	悬浮	RPMI-1640+0.05mM 2-mercaptoethanol+10%FBS

2. 培养基及试剂

培养基及试剂	生产商	货号
RPMI 1640	GIBCO	22400-089
Dulbecco's PBS	Hyclone	SH30256.01
FBS	Hyclone	SY30087.03
Antibiotic-antimycotic	GIBCO	15240-062
0.25% Trypsin	GIBCO	25200072
DMSO	SIGMA	D2650
2-mercaptoethanol	SIGMA	60-24-2

3. 多孔板

Greiner CELLSTAR® 96-孔板, 平底黑板(带盖及透明底), # 655090.

4. 细胞活性实验所用试剂及仪器

(1) Promega CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测试剂盒 (Promega-G7573).

(2) 2104 EnVision® 读板器, PerkinElmer.

实验方案:

1. 细胞培养

将肿瘤细胞系按上述培养条件在 37℃, 5% CO₂ 的培养箱中进行培养。定期传代, 取处于对数生长期的细胞用于铺板

2. 细胞铺板

(1). 用台盼兰进行细胞染色并计数活细胞。

(2). 将细胞浓度调整至合适浓度。

Cell line	Density (per 96-well)
MM.1S	4000
NCI-H929	6000

(3). 按上表所示在培养板中每孔加入 90 μL 细胞悬液, 在空白对照空中加入不含细胞的培养液。

(4). 将培养板在 37℃, 5% CO₂, 及 100% 相对湿度的培养箱中培养过夜。

3. 化合物存储板制备

制备式 (I) 化合物起始浓度 400 倍浓度的母液存储板：将式 (I) 化合物用 DMSO 从最高浓度梯度稀释至最低浓度。每次现用现配。

4. 式 (I) 化合物起始浓度 10 倍浓度的工作液的配制及化合物处理细胞

(1). 式 (I) 化合物起始浓度 10 倍浓度的工作液的配制：在 V 形底的 96 孔板中加入 76 μL 细胞培养液，从式 (I) 化合物起始浓度 200 倍浓度的母液存储板中吸取 4 μL 化合物加入 96 孔板的细胞培养液中。在溶媒对照和空白对照中加入 4 μL DMSO。加入式 (I) 化合物或 DMSO 后用排枪吹打混匀在 V 形底的 96 孔板中加入 78 μL 细胞培养液，从式 (I) 化合物起始浓度 400 倍浓度的母液存储板中吸取 2 μL 式 (I) 化合物加入 96 孔板的细胞培养液中。在溶媒对照和空白对照中加入 2 μL DMSO。加入式 (I) 化合物或 DMSO 后用排枪吹打混匀。

(2). 加药：取 10 μL 的式 (I) 化合物起始浓度 10 倍浓度的工作液加入到细胞培养板中。在溶媒对照和空白对照中加入 10 μL DMSO-细胞培养液混合液。

(3). 将 96 孔细胞板放回培养箱中培养 MM.1S (3 倍稀释，加药共孵育 5 天) 与 NCI-H929 (3 倍稀释，加式 (I) 化合物共孵育 5 天)。

5. CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测

以下步骤按照 Promega CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测试剂盒 (Promega-G7573) 的说明书来进行。

(1). 将 CellTiter-Glo 缓冲液融化并放置至室温。

(2). 将 CellTiter-Glo 底物放置至室温。

(3). 在一瓶 CellTiter-Glo 底物中加入 10 mL CellTiter-Glo 缓冲液以溶解底物，从而配制 CellTiter-Glo 工作液。

(4). 缓慢涡旋震荡使充分溶解。

(5). 取出细胞培养板放置 30 分钟使其平衡至室温。

(6). 在每孔中加入 50 μL (等于每孔中细胞培养液一半体积) 的 CellTiter-Glo 工作液。用铝箔纸包裹细胞板以避光。

(7). 将培养板在轨道摇床上振摇 2 分钟以诱导细胞裂解。

(8). 培养板在室温放置 10 分钟以稳定发光信号。

(9). 在 2104 EnVision 读板器上检测发光信号。

6. 数据分析

用下列公式来计算检测式 (I) 化合物的抑制率 (Inhibition rate, IR): $IR (\%) = (RLU_{\text{溶媒对照}} - RLU_{\text{化合物}}) / (RLU_{\text{溶媒对照}} - RLU_{\text{空白对照}}) * 100\%$. 在 Excel 中计算不同浓度式 (I) 化合物的抑制率，然后用 GraphPad Prism 软件作抑制曲线图和计算相关参数，包括最小抑制率，最大抑制率及 IC₅₀。

实验结果：

测试结果见表 6。

表6 本申请化合物在 MM.1S 与 NCI-H929 细胞系中的细胞增殖抑制作用

化合物	MM.1S IC ₅₀ (nM)	NCI-H929 IC ₅₀ (nM)
式 (I) 化合物	0.4	0.5

结论:

式 (I) 化合物在多发性骨髓瘤细胞系 MM.1S 与 NCI-H929 中展现出优异细胞增殖的抑制作用。

测试例3: 小鼠药代动力学评价**实验目的:**

本研究受试动物选用 C57BL 雄性小鼠, 应用 LC/MS/MS 法定量测定小鼠静脉注射或口服给予测试化合物不同时间点的血浆中的药物浓度, 以评价式 (I) 化合物在小鼠体内的药代动力学特征。

实验材料:

C57Balb/c (C57) 小鼠 (雄性, 20-30g, 7~10周龄, 北京维通利华或上海斯莱克)。

实验操作:

将式 (I) 化合物的澄清或悬浮溶液经尾静脉注射到 C57 小鼠体内 (过夜禁食), 或灌胃给予到 C57 小鼠 (过夜禁食)。静脉注射给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从颈静脉穿刺采血 200 μ L, 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管 (江苏康健医疗用品有限公司) 中, 在 4°C, 将混合物充分涡旋混合并在 13000 转/分钟下离心 10 分钟; 口服灌胃给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从颈静脉穿刺采血, 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管 (江苏康健医疗用品有限公司) 中, 将混合物充分涡旋混合并以 13000 转/分钟离心 10 分钟。采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度, 使用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动力学软件, 以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验结果:

测试结果见表 7。

表7 本申请式 (I) 化合物在小鼠中的药代动力学参数

小鼠药代参数	静脉注射 (2 mg/kg)			口服 (10 mg/kg)			
	血浆清除率 (mL/min/kg)	半衰期 (h)	药时曲线下面积 (0-inf, μ M $\cdot$ h)	达峰浓度 (μ M)	达峰时间 (h)	药时曲线下面积 (0-inf, μ M $\cdot$ h)	生物利用度 F (%)
式 (I) 化合物	23.2	0.89	5.34	10.52	0.25	12.29	46.1

测试例4: 大鼠药代动力学评价**实验目的:**

本研究受试动物选用 SD 雄性大鼠, 应用 LC/MS/MS 法定量测定大鼠静脉注射或口服给予式 (I) 化合物不同时间点的血浆中的药物浓度, 以评价式 (I) 化合物在大鼠体内的药代动力学特征。

实验材料:

Sprague Dawley (SD) 大鼠 (雄性, 200-300g, 7~10周龄, 北京维通利华或上海斯莱克)。

实验操作:

将式 (I) 化合物的澄清溶液经尾静脉注射到 SD 大鼠体内 (过夜禁食), 或灌胃给予到 SD 大鼠 (过夜禁食)。静脉注射给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从颈静脉穿刺采血 200 μ L, 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管 (江苏康健医疗用品有限公司) 中, 在 4 $^{\circ}$ C, 将混合物充分涡旋混合并在 13000 转/分钟下离心 10 分钟; 口服灌胃给药于 0 h (给药前) 和给药后 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 从颈静脉穿刺采血, 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管 (江苏康健医疗用品有限公司) 中, 将混合物充分涡旋混合并以 13000 转/分钟离心 10 分钟。采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度, 使用 WinNonlinTM Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动力学软件, 以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验结果:

测试结果见表 8。

表8 本申请式 (I) 化合物在大鼠中的药代动力学参数

大鼠药代参数	静脉注射 (2 mg/kg)			灌胃口服 (10 mg/kg)			
	血浆清除率 (mL/min/kg)	半衰期(h)	药时曲线下面积 (0-inf, μ M·h)	达峰浓度 (μ M)	达峰时间 (h)	药时曲线下面积 (0-inf, μ M·h)	生物利用度 F (%)
式 (I) 化合物	15.9	0.90	7.92	12.75	0.50	26.34	66.5

测试例5: 式 (I) 化合物在人骨髓瘤MM.1S细胞皮下异种移植肿瘤CB-17SCID模型的体内药效学研究

细胞培养: 人多发性骨髓瘤细胞MM.1S (ATCC[®] CRL-2974TM), 体外半悬浮培养, 培养条件为 ATCC-form μ Lated RPMI-1640 Medium培养基中加10%胎牛血清, 100 U/ml 青霉素和100 μ g/ml链霉素, 37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂ 孵箱培养。一周两次处理传代。当细胞数量到达要求时, 收取细胞, 计数, 接种。

动物: CB-17 SCID小鼠, 雌性, 6-8周龄, 体重18-20克。

实验方案:

将 0.2 mL (5×10^6 个) MM.1S细胞 (加基质胶, 体积比为1:1) 皮下接种于每只小鼠的右后背, 肿瘤平均体积达到130 mm³时开始分组给药。七天为一个给药周期, 每天给药两次, 每次间隔12小时, 将式 (I) 化合物口服给药, 一共给药四个周期。式 (I) 化合物给药剂量为5 mg/kg, 肿瘤体积每周两次用二维卡尺测量, 体积以立方毫米计量, 通过以下的公式计算: $V=0.5a \times b^2$, 其中a和b分别是肿瘤的长径和短径。抗肿瘤药效是通过式 (I) 化合物处理过的动物的平均肿瘤增加体积除以未处理过的动物的平均肿瘤增加体积来确定。

实验结果:

测试结果见表 9。

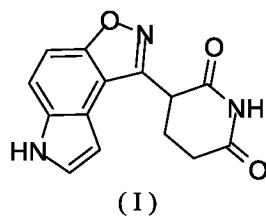
表9 式(I)化合物在人骨髓瘤MM.1S细胞皮下异种移植肿瘤CB-17 SCID模型测试结果

组别	给药剂量	肿瘤体积 (mm ³) (第 0 天)	肿瘤体积 (mm ³) (第 24 天)	TGI (%) (第 24 天)
溶媒对照	0 mg/kg	130±9	2,637±332	/
式(I) 化合物	5 mg/kg	131±12	14±5	105

TGI: Tumor Growth Inhibition (肿瘤增长抑制率)。TGI(%)=[1-(某处理组给药结束时平均瘤体积—该处理组给药时平均瘤体积)/(溶剂对照组结束治疗时平均瘤体积—溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)]×100%。

权利要求

1. 式 (I) 化合物的结晶



2. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的结晶, 其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有衍射峰: $10.885 \pm 0.200^\circ$, $16.433 \pm 0.200^\circ$ 和 $24.417 \pm 0.200^\circ$ 。

3. 如权利要求 2 所述的式 (I) 化合物的结晶, 其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有衍射峰: $10.885 \pm 0.200^\circ$, $16.433 \pm 0.200^\circ$, $18.052 \pm 0.200^\circ$, $18.942 \pm 0.200^\circ$, $21.124 \pm 0.200^\circ$, $21.740 \pm 0.200^\circ$, $24.417 \pm 0.200^\circ$ 和 $29.034 \pm 0.200^\circ$ 。

4. 如权利要求 3 所述的式 (I) 化合物的结晶, 其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有衍射峰: $10.885 \pm 0.200^\circ$, $15.303 \pm 0.200^\circ$, $16.433 \pm 0.200^\circ$, $18.052 \pm 0.200^\circ$, $18.942 \pm 0.200^\circ$, $21.124 \pm 0.200^\circ$, $21.740 \pm 0.200^\circ$, $24.417 \pm 0.200^\circ$, $25.766 \pm 0.200^\circ$, $26.189 \pm 0.200^\circ$, $28.741 \pm 0.200^\circ$ 和 $29.034 \pm 0.200^\circ$ 。

5. 如权利要求 4 所述的式 (I) 化合物的结晶, 其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角处具有衍射峰: $10.885 \pm 0.200^\circ$, $15.303 \pm 0.200^\circ$, $16.433 \pm 0.200^\circ$, $18.052 \pm 0.200^\circ$, $18.942 \pm 0.200^\circ$, $21.124 \pm 0.200^\circ$, $21.740 \pm 0.200^\circ$, $24.417 \pm 0.200^\circ$, $25.766 \pm 0.200^\circ$, $26.189 \pm 0.200^\circ$, $28.741 \pm 0.200^\circ$, $29.034 \pm 0.200^\circ$, $31.241 \pm 0.200^\circ$, $32.588 \pm 0.200^\circ$, $32.958 \pm 0.200^\circ$, $33.123 \pm 0.200^\circ$, $34.985 \pm 0.200^\circ$, $36.474 \pm 0.200^\circ$ 和 $37.811 \pm 0.200^\circ$ 。

6. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的结晶, 其使用 Cu K α 辐射的 X 射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

7. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的结晶, 其差示扫描量热曲线在 260.2°C 处具有吸热峰。

8. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的结晶, 其在 25°C 和 80% 相对湿度下的吸湿增重小于 0.2%。

9. 权利要求 1-8 中任一项所述的式 (I) 化合物的结晶的制备方法, 所述方法包括式 (I) 化合物从有机溶剂中析出的步骤。

10. 结晶组合物, 其中权利要求 1 所述式 (I) 化合物的结晶占所述结晶组合物重量的 50% 以上, 较好是 75% 以上, 更好是 90% 以上, 最好是 95% 以上。

11. 药物组合物, 其包含权利要求 1-9 任一项所述的式 (I) 化合物的结晶或权利要求 10 所述的结晶组合物, 所述药物组合物包含至少一种药学上可接受的载体。

12. 如权利要求 11 所述的药物组合物, 所述药物组合物选自经口服给药、皮下给药、肌肉内给药或静脉内给药的药物组合物。

13. 如权利要求 11 或 12 所述的药物组合物, 所述药物组合物选自片剂、胶囊剂或颗粒剂; 或者水性或非水性的注射用溶液。

14. 权利要求 1-9 任一项所述的式 (I) 化合物的结晶、权利要求 10 所述的结晶组合物, 或权利要求

11-13 任一项所述的药物组合物在制备治疗与 CRBN 蛋白相关疾病的药物中的应用；任选地，所述与 CRBN 蛋白相关疾病选自多发性骨髓瘤。

15. 用于治疗 CRBN 蛋白相关疾病的权利要求 1-9 任一项所述的式 (I) 化合物的结晶，权利要求 10 所述的结晶组合物，或权利要求 11-13 任一项所述的药物组合物；任选地，所述与 CRBN 蛋白相关疾病选自多发性骨髓瘤。

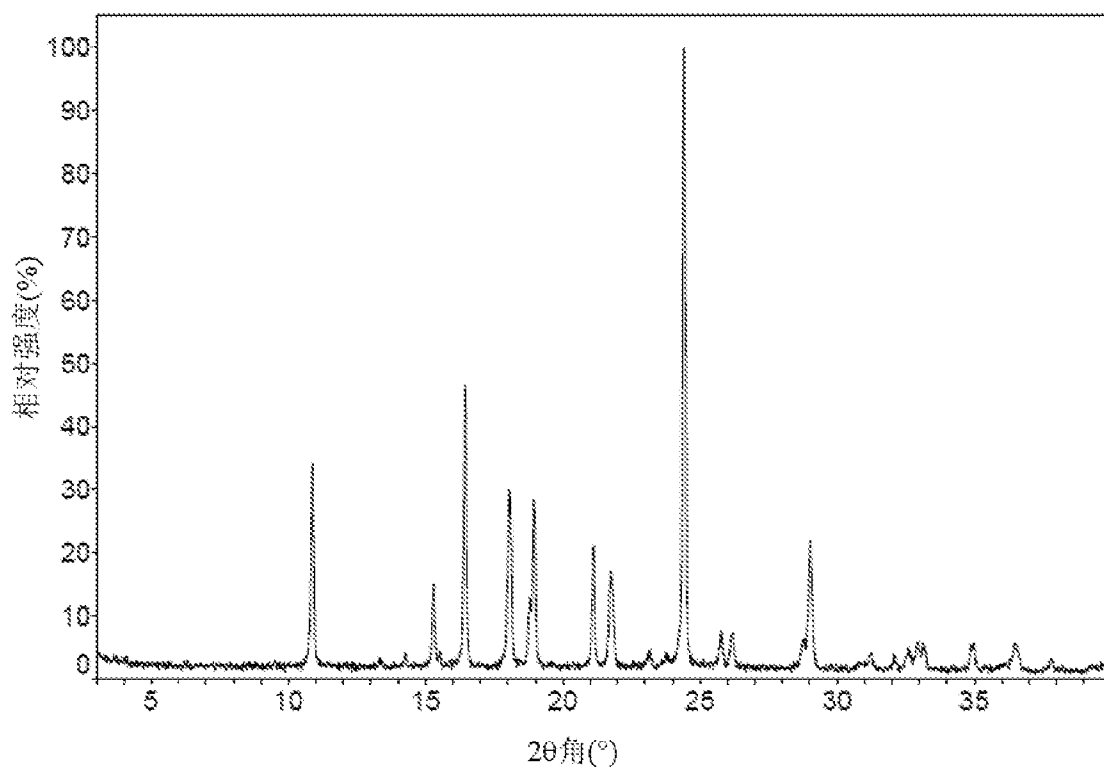


图 1

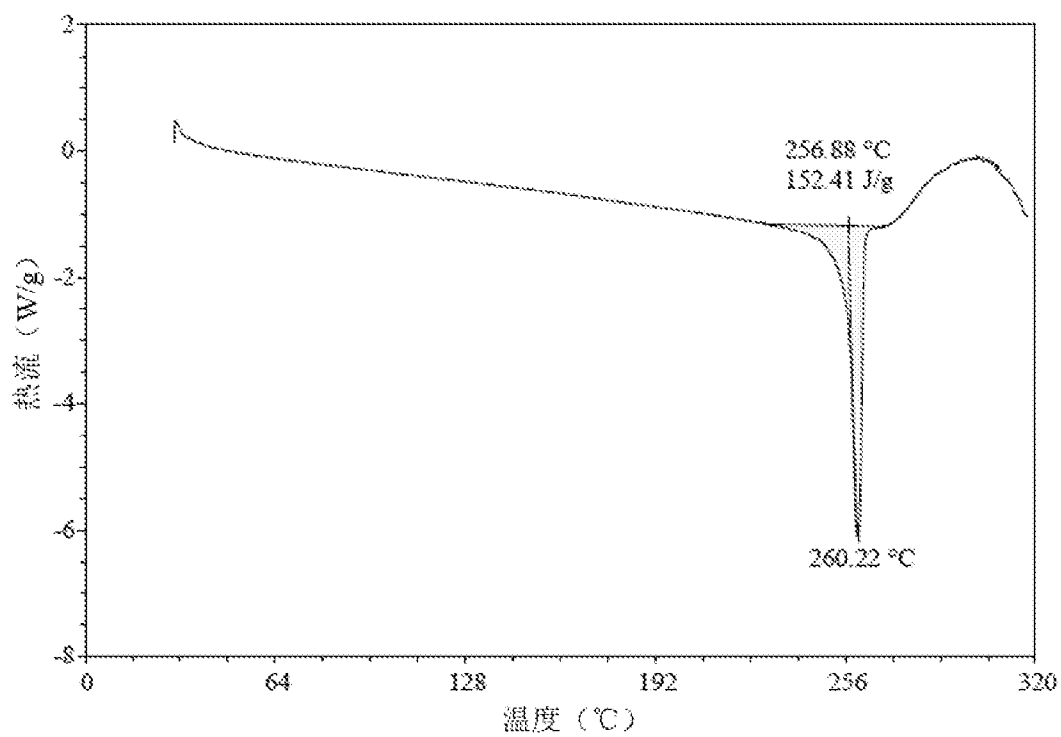


图 2

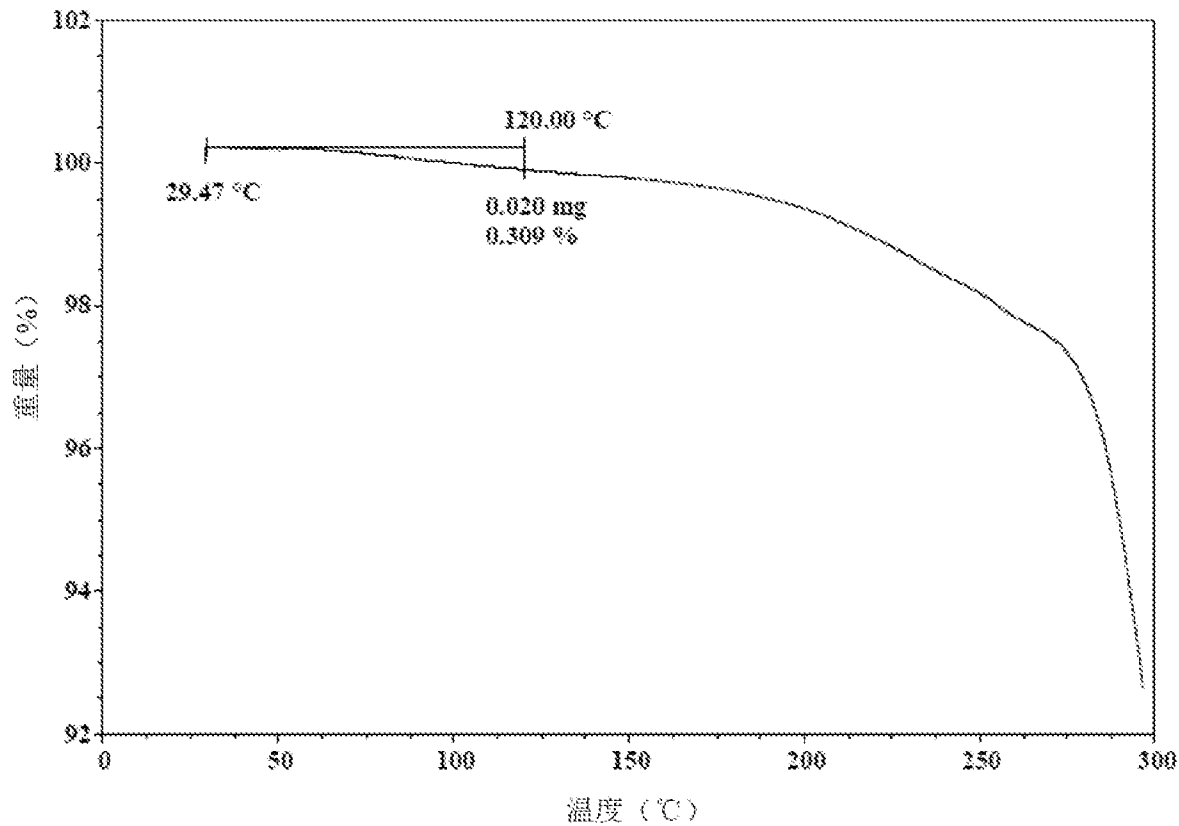


图 3

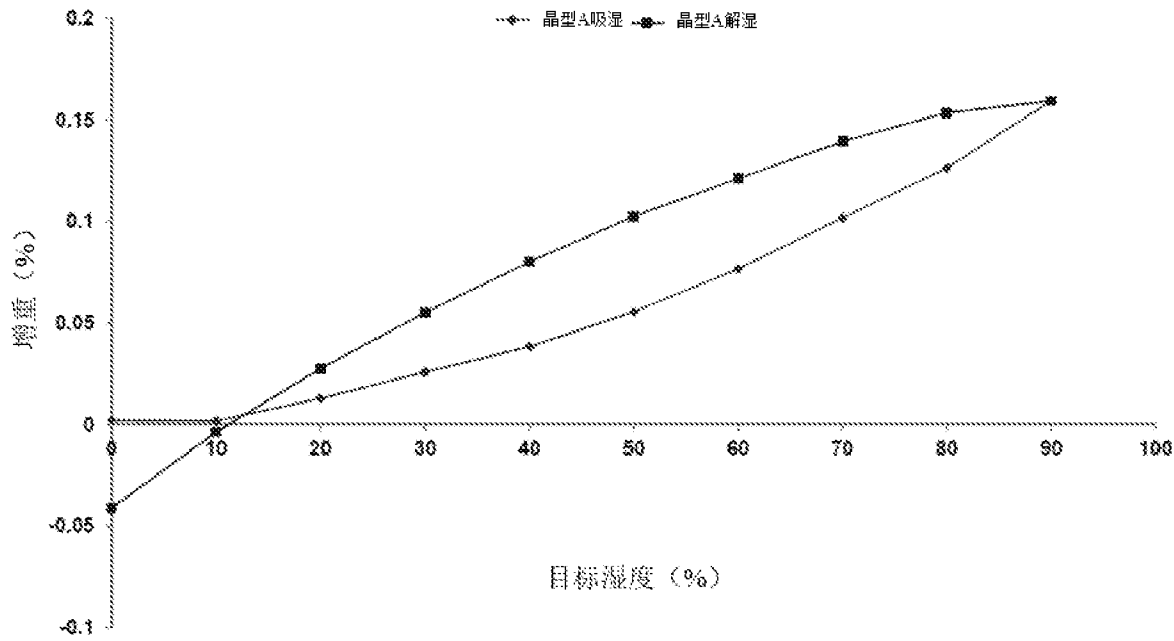


图 4

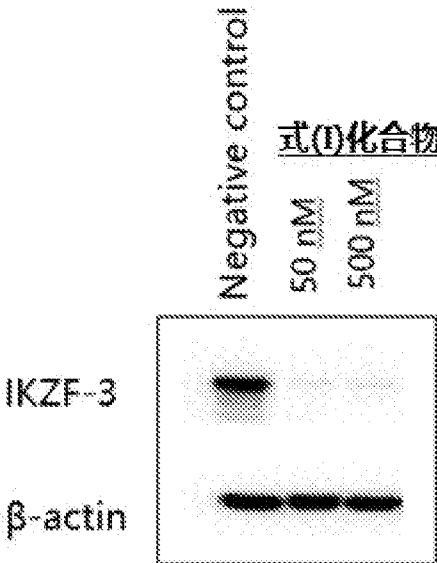


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/079340

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/14(2006.01)i; C07D 413/00(2006.01)i; A61K 31/42(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)n

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)

C07D413/-; A61K31/-; A61P35/-

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)

CNABS, CNKI: 正大天晴药业集团股份有限公司, 南京明德新药研发有限公司, CRBN; VEN: CRBN, cereblon; REGISTRY (STN系统), CAPLUS (STN系统): 2412744-97-7, 基于权利要求1的structural formula search based on claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2020048548 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 12 March 2020 (2020-03-12) description, page 24, paragraphs 2-7, description, page 47, embodiment 9	1-15
A	CN 110372669 A (ZHEJIANG ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 25 October 2019 (2019-10-25) description, page 2, paragraphs 0009-0011	1-15
A	CN 110621664 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 27 December 2019 (2019-12-27) description, pages 1-2 paragraphs 0008-0018	1-15



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

06 May 2021

Date of mailing of the international search report

02 June 2021

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/CN2021/079340

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020048548	A1	12 March 2020	None			
CN	110372669	A	25 October 2019	CN	110372669	B	24 November 2020
CN	110621664	A	27 December 2019	KR	20190100139	A	28 August 2019
				KR	20180124694	A	21 November 2018
				EP	3623366	A4	28 October 2020
				US	2020062730	A1	27 February 2020
				JP	2020519582	A	02 July 2020
				EP	3623366	A1	18 March 2020
				KR	102014478	B1	26 August 2019
				WO	2018208123	A1	15 November 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/079340

A. 主题的分类

C07D 413/14(2006.01)i; C07D 413/00(2006.01)i; A61K 31/42(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)n

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)

C07D413/-; A61K31/-; A61P35/-

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))

CNABS, CNKI: 正大天晴药业集团股份有限公司, 南京明德新药研发有限公司, CRBN; VEN: CRBN, cereblon; REGISTRY (STN系统), CAPLUS (STN系统): 2412744-97-7, 基于权利要求1的结构式检索

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	WO 2020048548 A1 (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2020年 3月 12日 (2020 - 03 - 12) 说明书第24页2-7段, 说明书第47页实施例9	1-15
A	CN 110372669 A (浙江省医学科学院) 2019年 10月 25日 (2019 - 10 - 25) 说明书第2页0009-0011段	1-15
A	CN 110621664 A (韩国化学研究院) 2019年 12月 27日 (2019 - 12 - 27) 说明书第1-2页0008-0018段	1-15

☐ 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

2021年 5月 6日

国际检索报告邮寄日期

2021年 6月 2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

授权官员

赵凤阁

电话号码 62086334

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/079340

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	2020048548	A1	2020年 3月 12日	无			
CN	110372669	A	2019年 10月 25日	CN	110372669	B	2020年 11月 24日
CN	110621664	A	2019年 12月 27日	KR	20190100139	A	2019年 8月 28日
				KR	20180124694	A	2018年 11月 21日
				EP	3623366	A4	2020年 10月 28日
				US	2020062730	A1	2020年 2月 27日
				JP	2020519582	A	2020年 7月 2日
				EP	3623366	A1	2020年 3月 18日
				KR	102014478	B1	2019年 8月 26日
				WO	2018208123	A1	2018年 11月 15日