

(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 8 月 10 日 (10.08.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/133542 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/519 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2017/072213

(22) 国际申请日:

2017 年 1 月 23 日 (23.01.2017)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201610080476.X 2016 年 2 月 4 日 (04.02.2016) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 卢韵 (LU, Yun); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。张新华 (ZHANG, Xinhua); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。丁欢 (DING, Huan); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。张代美 (ZHANG, Daimei); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟, Beijing 100738 (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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING PYRIDOPYRIMIDINE DERIVATIVE OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF

(54) 发明名称: 一种含有吡啶并嘧啶类衍生物或其可药用盐的药物组合物

(57) Abstract: The present invention discloses a pharmaceutical composition comprising a pyridopyrimidine derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Specifically, the composition comprises 6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-([5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl]amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one or a pharmacologically acceptable salt thereof, and a disintegrant. The disintegrant is a disintegrant with no metallic element. The composition dissolves rapidly. The preparation process of the pharmaceutical composition of the present invention is simple and more suitable for industrial-scale production.

(57) 摘要: 本发明公开了一种含有吡啶并嘧啶类衍生物或其可药用盐的药物组合物。具体而言, 所述的组合物包含 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮或其药理学上可接受的盐, 以及崩解剂, 所述崩解剂为不含金属元素的崩解剂, 所述组合物溶出迅速。本发明的药物组合物制备工艺简单, 更适合工艺化大生产。



WO 2017/133542 A1

一种含有吡啶并嘧啶类衍生物或其可药用盐的药物组合物

技术领域

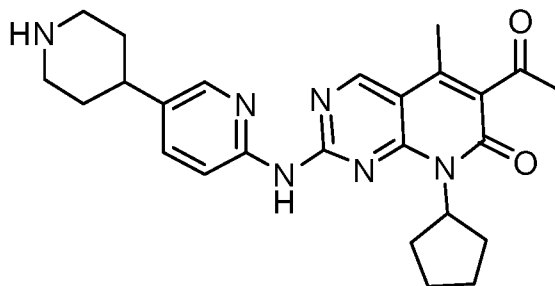
本发明属于药物制剂领域，具体涉及一种含有 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮或其药理学上可接受盐的组合物。

背景技术

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，具有发病率高，颇具侵袭性，但病程进展缓慢，中国人口协会 2010 年 2 月 1 日在北京发布了《中国乳腺疾病调查报告》，报告显示，我国城市地区乳腺癌的死亡率增长了 38.91%，乳腺癌已经成为对妇女健康威胁最大的疾病，目前在研和上市的乳腺癌药物至少有 156 种，其中 68% 为靶向治疗药物，大量研究发现肿瘤与细胞周期反常相关，肿瘤细胞中有丝分裂信号蛋白的大量突变和抗有丝分裂信号蛋白缺陷导致增殖紊乱；同时大部分肿瘤都存在基因组不稳定性(GIN)和染色体组不稳定性(CIN)，这三种基本的细胞周期缺陷都直接或间接由 CDKs 的失控引起。周期素依赖性蛋白激酶 (CDK, Cyclin Dependent Kinase) 抑制剂日益成为热门靶标。

目前开发的一代二代 CDK 抑制剂很多，最受关注的二代药物包括 Pfizer 公司和 Onyx 公司共同开发的 CDK4/6 抑制剂 PD-0332991，其通过抑制 CDK4/6 的活性，抑制 Rb 的磷酸化，使 E2F-Rb 复合物留滞在胞浆中，阻断细胞周期的启动。临床试验结果 (NCT00721409) 显示，来曲唑单药治疗的患者的无进展存活期 (Progression-free survival, PFS) 为 7.5 月，而来曲唑和 PD-0332991 药物联用治疗的患者其无进展存活期则延长至 26.1 月，这一显著优势获得了广泛关注。

WO2014183520 公开了与 PD-0332991 结构相似的一系列满足式 (I) 通式的 CDK4/6 抑制剂，具有显著的 CDK4/6 的抑制活性和高度选择性，并预期这些化合物可能用于一系列肿瘤，并且可以与一系列现有的抗肿瘤剂联合使用，其中包括如下所示的式 A 化合物，其化学名为 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：



申请人在先提交的 PCT/CN2016/070636 记载了上述化合物的羟乙基磺酸盐及其 I 晶型。

然而上述文献均没有公开如何获得溶出迅速且完全的药物组合物，同时，上

述化合物稳定性不佳，因此需要深入研究发现溶出良好的组合物，并解决稳定性问题。

发明内容

5 本发明的目的在于提供一种溶出迅速，且完全的药物组合物，并且该药物组合物制备工艺简单，更适合工艺化大生产。另一方面，本发明还提供了一种稳定性良好的药物组合物。

本发明提供的药物组合物含有作为活性成分的(6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮或其药理学上可接受的
10 盐以及崩解剂，所述崩解剂为不含金属元素的崩解剂。其中所述金属元素为碱金属或碱土金属，例如钠、钾、钙、镁。在本发明优选的实施方案中，组合物中含有的崩解剂为低取代羟丙基纤维素或交联聚维酮中的一种或多种。其含量没有特别限制，以重量计，可以为约 1-30%，优选 8%-15%。

本发明中提供的药物组合物中，所述活性成分的药理学上可接受的盐可以优
15 选自活性成分的羟乙基磺酸盐。基于组合物的总重量，所述活性成分的含量范围可以是基于组合物总重量计 5%-50%；优选 10%-35%，更优选为 25%-35%。

本发明中提供的药物组合物中，还含有填充剂，所述填充剂含有甘露醇。在
20 本发明优选的实施方案中，所述填充剂除甘露醇外，还可以含有微晶纤维素、预胶化淀粉、磷酸氢钙中的一种或几种，优选微晶纤维素。在优选的实施方案中，所述填充剂为甘露醇和微晶纤维素的混合物。

本发明的组合物中，填充剂的含量没有特别限制，可以为所述药物组合物的
总重的 20-90%，优选 30%-70%，更优选为 40%-65%，最优选为 45%-60%。其中甘露醇和微晶纤维素的重量比例为 2:1 至 10:1，优选 2.5:1 至 5:1，最优选
25 2.5:1 至 3:1。在本发明的一个实施例中，所用甘露醇和微晶纤维素的比为 3:1，可以显著提高样品的稳定性以及溶出速度和程度。

本发明中提供的药物组合物中，还可含有粘合剂，例如粘合剂为聚乙烯吡咯
烷酮、预胶化淀粉、羟丙甲纤维素及羟丙基纤维素中的一种或几种，基于组合物的总重量，所述粘合剂含量为约 0.5-10%，优选为 0.5%-5%。

本发明中提供的药物组合物中，本发明提供的药物组合物还可包含一种或多
30 种润滑剂，有助于灌装胶囊或压片。基于组合物的总重量，润滑剂可选自滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸锌、山嵛酸甘油酯等。润滑剂的含量为约为 0.5%-5%。

在本发明特别优选的实施方案中，提供了一种药物组合物，含有以重量计的
如下成分：

1) 10%-35%的(6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡
35 啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮或其药理学上可接受的盐；

2) 20%-70%的甘露醇；

3) 5%-30%微晶纤维素;

4) 8%-15%的崩解剂, 选自低取代羟丙基纤维素或交联聚维酮中的一种或两种;

5) 0.5%-5%的粘合剂, 选自聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、羟丙甲纤维素中的一种或几种;

6) 任选地 0.5%-5%的润滑剂, 选自硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯中的一种或几种。

本发明的药物组合物可以采用本领域常见的方法制备, 例如高剪切湿法制粒、干法制粒、一步制粒等方法制备药物组合物颗粒, 然后压制成片剂。

10 本发明的组合物溶出十分迅速且完全, 根据中国药典 2015 版二部附录溶出度测定第二法(桨法), 以纯化水作为溶出介质, 优选 1000ml 的纯化水, 并在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的桨速对本发明组合物进行溶出试验, 40 分钟或 45 分钟溶出度大于等于 80%, 优选在 45 分钟或 60 分钟溶出度大于等于 95%。

15 另一方面, 本发明提供的药物组合物由于采用了含有甘露醇的填充剂, 提高了其稳定性, 本发明的组合物置于温度 40°C 、相对湿度 75%的环境下, 放置 1 个月, 然后采用 HPLC 法测定, 有关物质含量不超过 1%。

附图说明

图 1 显示实施例 1-5 的片剂在纯化水中的溶出曲线。

20 图 2 显示实施例 6-9 的片剂在纯化水中的溶出曲线。

图 3 显示实施例 1 以及 10-12 的片剂在纯化水中的溶出曲线。

图 4 显示实施例 10 以及 13-14 的片剂在纯化水中的溶出曲线。

具体实施方式

25 通过以下实施例和实验例进一步详细说明本发明。这些实施例和实验例仅用于说明性目的, 而并不用于限制本发明的范围。

实施例 1-5

30 将 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮羧乙基磺酸盐(以下简称化合物 A)、乳糖、微晶纤维素、低取代羟丙纤维素或交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、按表 1 中的比例, 采用高速剪切制粒机进行湿法制粒, 以聚维酮 K30 配制成的 5%的水溶液为润湿剂, 对湿软材进行湿整粒及干燥处理, 然后将干颗粒(水分小于 3%)进行干整粒, 加入处方量的硬脂酸镁, 混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

35

表 1

成分	实施例 (mg/片)				
	1	2	3	4	5
化合物 A	160.3	160.3	160.3	160.3	160.3
乳糖	195	220	220	220	220
微晶纤维素 pH101	65	65	65	65	65
低取代羟丙纤维素	50	—	—	—	25
交联聚维酮	—	—	—	25	—
交联羧甲基纤维素钠	—	—	25	—	—
羧甲基淀粉钠	—	25	—	—	—
聚维酮 K30 (5%)	8	8	8	8	8
硬脂酸镁	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
总计	483	483	483	483	483

实验例 1: 溶出实验

根据中国药典 2015 版二部附录溶出度测定第二法 (桨法), 对实施例 1~5 中的片剂进行溶出度测定。使用 1000ml 的纯化水作为溶出介质, 并在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明, 实施例 2 和 3 中, 化合物 A 溶出缓慢且不完全; 实施例 4 中, 化合物 A 完全溶出。实施例 5 中, 化合物 A 完全溶出, 溶出速度较实施例 1 中片剂慢。溶出数据如下表 2 所示, 溶出曲线见图 1

表 2

时间 (min)	溶出度 (%)				
	1	2	3	4	5
5	23.5	21.7	20.6	20.3	19.2
10	73.9	60.5	59.9	70.7	68.6
20	85.3	65.3	64.8	84.2	83.1
30	93.5	70.2	68.4	90.5	90.1
45	96.1	74.5	73.4	94.5	95.4
60	96.7	78.5	77.6	96.5	96.8

实施例 6-9

将 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮羧乙基磺酸盐 (以下简称化合物 A)、甘露醇、微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、按表 3 中的比例, 采用高速剪切制粒机进行湿法制粒, 以羟丙甲纤维素 E5 配制成的 3% 的水溶液为润湿剂, 对湿软材进行湿整粒及干燥处理, 然后将干颗粒 (水分小于 3%) 进行干整粒, 加入处方量的硬脂酸镁, 混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 3

成分	实施例 (mg/片)			
	6	7	8	9
化合物 A	32.1	64.2	160.3	192.4
甘露醇	39.2	78.4	195	163
微晶纤维素 pH101	13	26	65	65
低取代羟丙纤维素	10	20	50	50
羟丙甲纤维素 E5 (3%)	0.8	1.6	4	4
硬脂酸镁	0.96	1.92	4.8	4.8
总计	96	192	480	480

实验例 2: 溶出实验

根据中国药典 2015 版二部附录溶出度测定第二法 (桨法), 对实施例 6~9 的片剂进行溶出度测定。使用 1000ml 的纯化水作为溶出介质, 并在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明, 实施例 6~9 中, 化合物 A 溶出完全。溶出数据见表 4, 溶出曲线见图 2。

表 4

时间 (min)	溶出度 (%)			
	6	7	8	9
5	21.8	20.3	19.8	15.6
10	64.3	68.4	65.3	55.6
20	86.9	84	85.6	85.5
30	92	93.4	93.5	90.6
45	96.1	96	96.3	96.4
60	96.4	96.9	97	96.8

实施例 10~12

将 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮羧乙基磺酸盐 (以下简称化合物 A)、乳糖或甘露醇、微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、按表 5 中的比例, 采用高速剪切制粒机进行湿法制粒, 以聚维酮 K30 配制成的 5% 的水溶液为润湿剂, 对湿软材进行湿整粒及干燥处理, 然后将干颗粒 (水分小于 3%) 进行干整粒, 加入处方量的硬脂酸镁, 混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 5

成分	实施例 (mg/片)			
	1	10	11	12
化合物 A	160.3	160.3	160.3	160.3

甘露醇	—	195	173	130
乳糖	195	—	—	—
微晶纤维素 pH101	65	65	87	130
低取代羟丙纤维素	50	50	50	50
聚维酮 K30 (5%)	8	8	8	9
硬脂酸镁	4.8	4.8	4.8	4.8
总计	483	483	483	484

实验例 2：溶出实验

根据中国药典 2015 版二部附录溶出度测定第二法(桨法),对实施例 1 和 10~12 的片剂进行溶出度测定。使用 1000ml 的纯化水作为溶出介质,并在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明,实施例 1 和 10 中,化合物 A 溶出完全;实施例 11 和 12 中,微晶纤维素的比例逐渐增加,与实施例 1 中的片剂相比较,化合物 A 的溶出速度逐渐变慢且溶出不完全。溶出数据如下表 6 所示,溶出曲线见图 3。

表 6

时间 (min)	溶出度 (%)			
	1	10	11	12
5	23.5	28.6	22.2	19.5
10	73.9	77.9	72.1	70.9
20	85.3	85.1	82.4	81.1
30	93.5	94.2	89.4	86.8
45	96.1	97.0	93.6	91.9
60	96.7	97.1	94.2	92.5

实施例 13~14

将 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮羧乙基磺酸盐(以下简称化合物 A)、甘露醇、微晶纤维素、低取代羟丙纤维素,按表 7 中的比例,采用高速剪切制粒机进行湿法制粒,分别以聚维酮 K30 配制成的 5%的水溶液和羟丙甲纤维素 E5 配制成的 3%的水溶液、以预胶化淀粉配制成的 13%的水溶液作为润湿剂,对湿软材进行湿整粒及干燥处理,然后将干颗粒(水分小于 3%)进行干整粒,加入处方量的硬脂酸镁,混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 7

成分	实施例 (mg/片)		
	10	13	14
化合物 A	160.3	160.3	160.3

甘露醇	195	180	196
微晶纤维素 pH101	65	65	65
低取代羟丙纤维素	50	50	50
聚维酮 K30 (5%)	8	—	—
预胶化淀粉 (13%)	—	22	—
羟丙甲纤维素 E5 (3%)	—	—	4
硬脂酸镁	4.8	4.8	4.8
理论片重	483	482	480
润湿性	一般	良好	良好

实验例 4：溶出实验

根据中国药典 2015 版二部附录溶出度测定第二法（桨法），对实施例 10、13、14 的片剂进行溶出度测定。使用 1000ml 的纯化水作为溶出介质，并在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明，实施例 10 中，化合物 A 完全溶出；实施例 14 中，化合物 A 溶出不完全；实施例 13 中，化合物 A 完全溶出。溶出数据如下表 8 所示，溶出曲线见图 4。

表 8

时间 (min)	溶出度 (%)		
	10	13	14
5	28.6	25.3	35.2
10	77.9	78.0	87.4
20	85.1	84.2	87.8
30	94.2	92.5	88.2
45	97.0	96.4	89.5
60	97.1	97.3	90.1

实验例 5：稳定性研究

将实施例 1、10 置于温度 40°C 、相对湿度 75% 的环境下，放置 1 个月、2 个月、3 个月，然后分别采用 HPLC 法测定有关物质的变化。

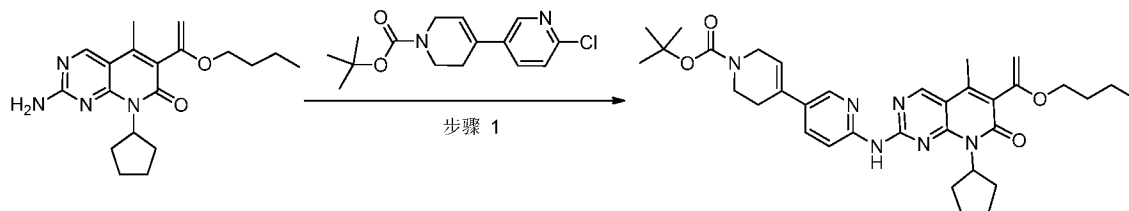
有关物质检测结果表明，实施例 1 中片剂的起始有关物质总量大于实施例 10 中片剂的有关物质总量；实施例 1 中片剂放置 1 个月后，有关物质增加；实施例 10 中片剂放置 1 个月、2 个月、3 个月后，有关物质没有明显变化（见表 9）。

表 9

	起始状态		放置 1 个月		放置 2 个月		放置 3 个月	
	含量 (%)	有关物质 (%)	含量 (%)	有关物质 (%)	含量 (%)	有关物质 (%)	含量 (%)	有关物质 (%)
1	98.02	0.91	98.13	1.02	98.55	1.12	97.25	1.14
10	99.14	0.73	99.24	0.75	99.05	0.74	98.97	0.72

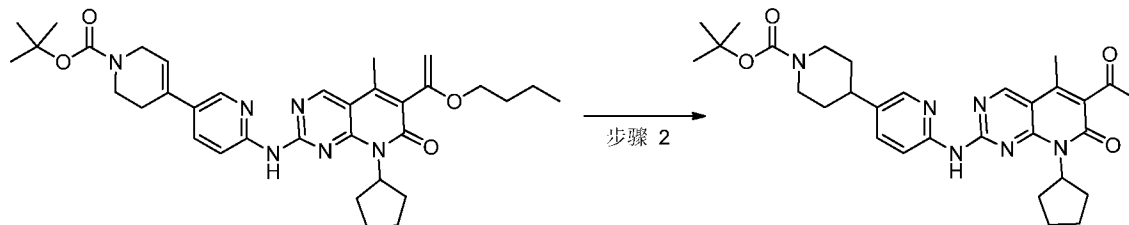
实施例 15: 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮羧乙基磺酸盐的合成

步骤 1: 6-((6-(1-丁氧基乙烯基)-8-环戊基-5-甲基-7-羰基-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯的制备



氩气保护下, 将(10 g, 29.06mmol)2-氨基-6-(1-丁氧基乙烯基)-8-环戊基-5-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(按 WO2014183520 公开方法制备)、碳酸铯(14.22 g, 43.75mmol)、Pd₂(dba)₃ (2.12 g, 2.31mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(2.69g, 4.69mmol)和 125.00g 二氧六环投入三口反应瓶中, 搅拌均匀后加热至回流, 缓慢滴加原料 4-(6-氯吡啶-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (10.34g, 35.00mmol, 购自盐城市瑞康医药化工有限公司)和二氧六环 (65.62g, 0.74mol) 的混合液 (滴加时间约 5h)。滴毕继续回流搅拌反应 1~1.5h, TLC 监控原料 2-氨基-6-(1-丁氧基乙烯基)-8-环戊基-5-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮反应完全(展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯=2:1, 原料 R_f=0.6, 产物 R_f=0.7), 终止反应。反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼用二氯甲烷 17.19 g×3 洗涤。将滤液于 65℃减压浓缩干。残留物加入 137.50g 二氯甲烷溶解, 加入 56.25g 纯化水, 分液, 水相再用 68.75g 二氯甲烷萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤饼用 23.44g 二氯甲烷洗, 滤液于 45℃减压浓缩至油状液体。加入 150g 丙酮溶解, 室温搅拌约 2 h, 冰水浴搅拌约 3h。过滤, 滤饼用冷丙酮 25g×4 洗涤, 室温减压干燥 8~10h, 得固体约 14.84g, 收率: 80~92%, HPLC 检测纯度不低于 90%。ESI/MS:[M+H]=601.43。

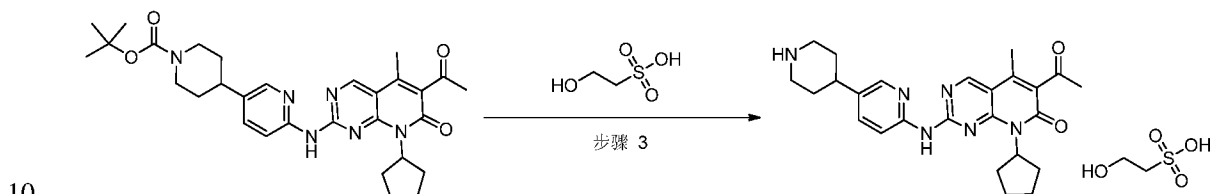
步骤 2: 4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-羰基-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



将 6-((6-(1-丁氧基乙烯基)-8-环戊基-5-甲基-7-羰基-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(14.84g, 24.69mmol)和 75g 乙酸投入三口反应瓶中, 通氩气保护。加入 10% Pd/C (5g), 氢气置换三次, 搅拌下于 50~60℃常压加氢反应 30~32h。HPLC 法监测中间态剩余量 (6-((6-(1-丁氧基乙烯基)-8-环戊基-5-甲基-7-羰基-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5',6'-二

氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯脱掉正丁基保护但双键未被还原的中间体) < 0.3%, 终止反应。反应液冷却至室温, 体系氩气置换后过滤, 滤饼用 37.50g 二氯甲烷洗涤。将滤液于 65℃减压浓缩至干。残留物氩气保护用 50g 无水乙醇回流打浆 0.5h, 搅拌下自然冷却至室温, 冰浴搅拌约 4h。过滤, 滤饼用冷无水乙醇 12.50 g×2 洗涤。所得湿品加入二氯甲烷 31.25g 搅拌, 过滤不溶物, 滤液搅拌下缓慢加入异丙醇 118.75g, 冰浴搅拌约 3h, 过滤后减压干燥 8~10h 得固体约 8.75 g, 产率: 60~72%, HPLC 检测纯度不低于 98%。ESI/MS:[M+H]=547.26。

步骤 3: 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮羧乙基磺酸盐的制备



15 将 4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-羰基-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.75g, 15.94mmol)和 56.25g 无水甲醇投入三口反应瓶中, 搅拌均匀。将 80%羧乙基磺酸(8.81 g, 55.94mmol)和水 0.94g 溶于 13.75 g 无水甲醇中, 滴加到上述溶液中, 溶液变澄清。滴毕加热回流搅拌反应 3~3.5h, TLC 检测原料反应完全(石油醚: 乙酸乙酯=1:1, 原料 Rf=0.3, 产物 Rf=0), 终止反应, 趁热过滤。滤液搅拌下滴加三乙胺(4.00g, 39.38mmol), 滴毕继续搅拌约 1h, 冰浴搅拌约 3h。过滤, 滤饼用冷无水甲醇 7.19g×2 洗涤, 40℃减压干燥 6~8h 得固体约 7.97 g, 收率: 82~93%, HPLC 检测纯度不低于 98%。

20 TOF-MS:[M+H]=447.2503 (6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮结合一个氢离子的离子峰)。

权利要求书:

1. 一种药物组合物, 含有作为活性成分的(6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-
((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮或其药理学上可接受的
5 盐以及崩解剂, 所述崩解剂为不含金属元素的崩解剂。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 所述金属元素为碱金属或碱土金属。
3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 所述崩解剂为低取代羟丙基纤维素或
10 交联聚维酮中的一种或多种。
4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述崩解剂以重量计, 含量为约
1-30%, 优选 8%-15%。
- 15 5. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 还含有填充剂, 所述填充剂含有甘露
醇。
6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物, 所述填充剂还含有选自微晶纤维素、
预胶化淀粉、磷酸氢钙中的一种或几种, 优选微晶纤维素。
20
7. 根据权利要求 5 或 6 所述的药物组合物, 所述填充剂的含量为所述药物组
合物总重的 20-90%, 优选 30%-70%, 更优选为 40%-65%, 最优选为 45%-60%。
- 8 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 其中甘露醇和微晶纤维素的重量比例为
25 2: 1 至 10: 1, 优选 2.5: 1 至 5: 1, 最优选 2.5: 1 至 3: 1。
9. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 还含有粘合剂, 所述粘合剂选自聚乙
烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、羟丙甲纤维素及羟丙基纤维素中的一种或几种。
- 30 10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 还含有润滑剂, 所述润滑剂选自硬脂
酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯中的一种或几种。
11. 根据权利要求 1 至 10 中任意一项所述的药物组合物, 其中所述活性成分
的药理学上可接受的盐为羟乙基磺酸盐。
35
12. 一种药物组合物, 含有以重量计的如下成分:

- 1) 10%-35%的(6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮或其药理学上可接受的盐;
- 2) 20%-70%的甘露醇;
- 3) 5%-30%微晶纤维素;
- 5 4) 8%-15%的崩解剂, 选自低取代羟丙基纤维素或交联聚维酮中的一种或两种;
- 5) 0.5%-5%的粘合剂, 选自聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、羟丙甲纤维素中的一种或几种;
- 6) 任选地 0.5%-5%的润滑剂, 选自硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯中的一种或几种。
- 10

13. 根据权利要求 1-12 中任意一项所述的药物组合物的制备方法, 所述方法选自湿法制粒、干法制粒工艺和粉末直接压片中的一种, 优选湿法制粒。

- 15 14. 根据权利要求 1-12 中任意一项所述的药物组合物在制备治疗癌症的药物中的用途; 所述癌症优选乳腺癌, 更优选雌激素受体阳性的乳腺癌。

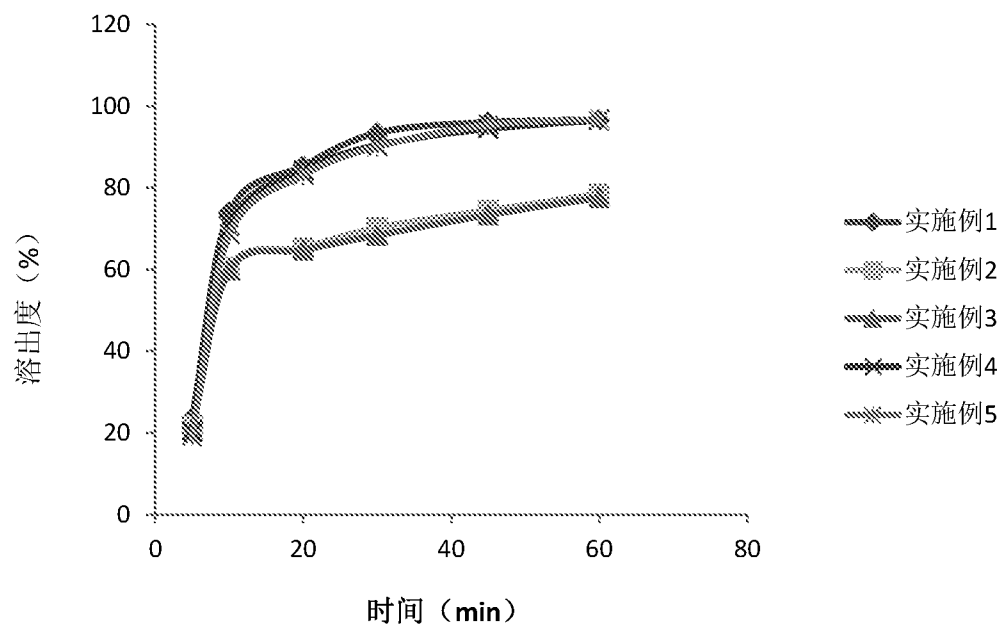


图 1

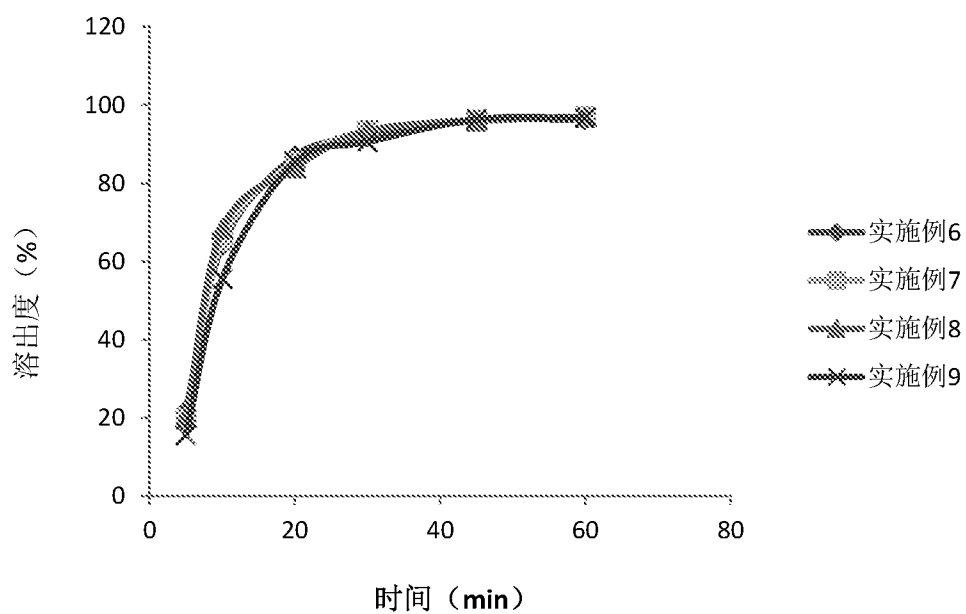


图 2

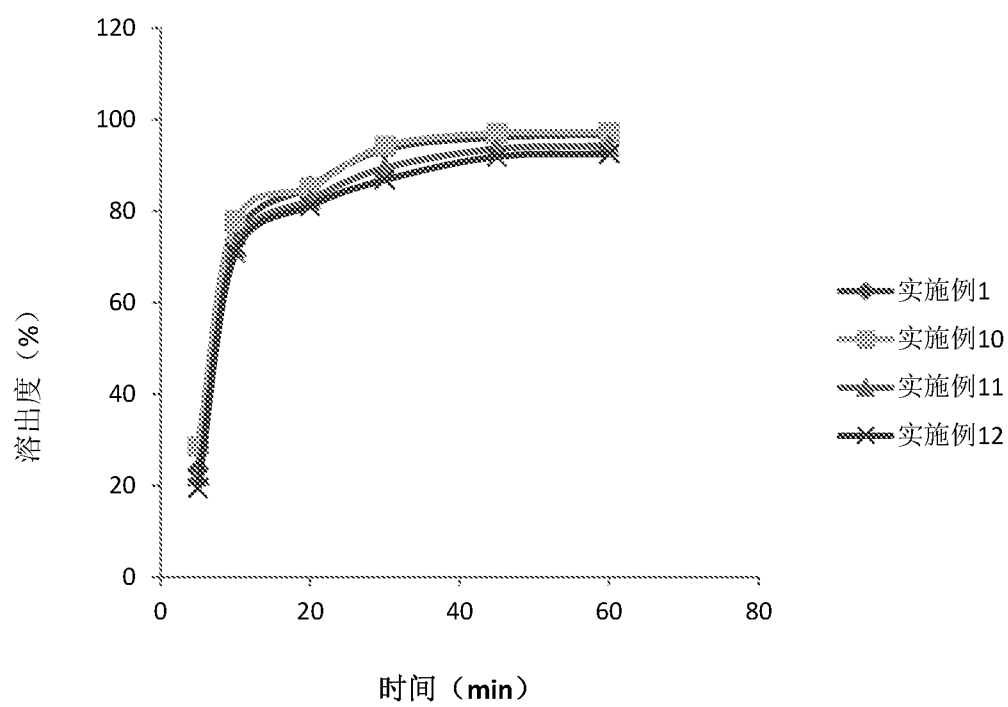


图 3

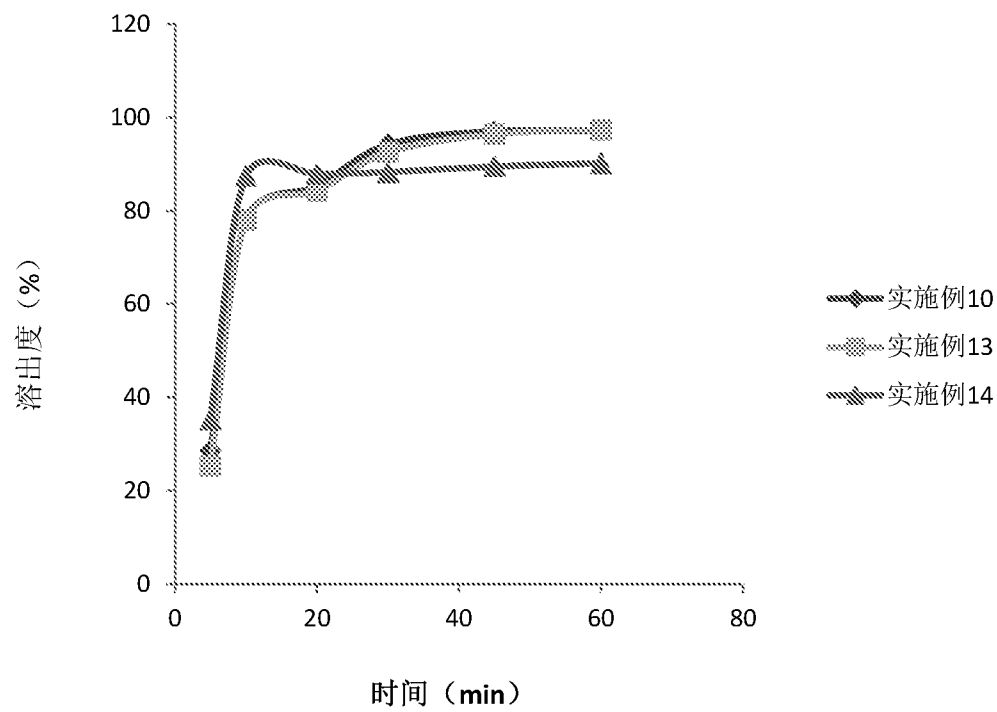


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/072213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/519 (2006. 01) i; A61K 9/20(2006.01) i; A61K 47/38 (2006. 01) i; A61K 47/32 (2006. 01) i; A61P 35/00(2006. 01) i; A61P 35/04 (2006. 01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI (CN), S SYSTEM, CPA (CN), REGISTRY, CAPLUS: pyridopyrimidine, cyclopentyl, piperidyl, pyridyl, hydroxypropyl cellulose, povidone, Cropsovidone, cancer, breast cancer, RN: 1637781-04-4, polyvinylpolypyrrolidone,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2016169422 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 27 October 2016 (27.10.2016) the abstract ,description, page 1	1-14
X	WO 2014183520 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 20 November 2014 (20.11.2014) description, pages 7, 14 and 37	1-14

☐ 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 05 April 2017	Date of mailing of the international search report 27 April 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer HUANG, Yijie Telephone No. (86-10) 62411202

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/072213

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2016169422 A1	27 October 2016	TW 201638090 A	01 November 2016
WO 2014183520 A1	20 November 2014	CN 104470921 A	25 March 2015
		TW 201444838 A	01 December 2014
		HK 1206025 A1	31 December 2015

A. 主题的分类		
A61K 31/519(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
A61K, A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI, EPDOC, CNKI(CN), S系统, 中国药学文摘库(CN), REGISTRY, CAPLUS:吡啶并嘧啶, 环戊基, 吡啶, 哌啶, 羟丙基纤维素, 聚维酮, 交联聚维酮, 癌症, 乳腺癌, pyridopyrimidine, cyclopentyl, piperidyl, pyridyl, hydroxypropyl cellulose, povidone, Crospovidone, cancer, breast cancer, RN:1637781-04-4		
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 2016169422 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2016年 10月 27日 (2016 - 10 - 27) 摘要, 说明书第1页	1—14
X	WO 2014183520 A1 (上海恒瑞医药有限公司 等) 2014年 11月 20日 (2014 - 11 - 20) 说明书第7、14、37页	1—14
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2017年 4月 5日		2017年 4月 27日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		黄轶洁
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62411202

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/072213

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	2016169422	A1	2016年 10月 27日	TW	201638090	A	2016年 11月 1日
WO	2014183520	A1	2014年 11月 20日	CN	104470921	A	2015年 3月 25日
				TW	201444838	A	2014年 12月 1日
				HK	1206025	A1	2015年 12月 31日