

(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
2016 年 10 月 27 日 (27.10.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/169422 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2016/079055

(22) 国际申请日:

2016 年 4 月 12 日 (12.04.2016)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201510195879.4 2015 年 4 月 22 日 (22.04.2015) 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: 武乖利 (WU, Guaili); 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)。高晓晖 (GAO, Xiaohui); 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)。张全良 (ZHANG, Quanliang); 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)。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)。吴玉霞 (WU, Yuxia); 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)。

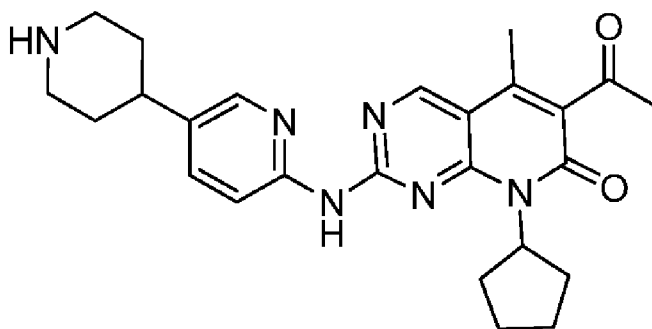
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,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

[见续页]

(54) Title: CRYSTAL FORM OF A CYCLIN-DEPENDENT KINASE INHIBITOR AND THE PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 一种周期素依赖性蛋白激酶抑制剂的结晶形式及其制备方法



(I)

(57) Abstract: Provided are the crystal form of a cyclin-dependent kinase inhibitor (CDK4&6) and a preparation method thereof. In particular, provided are II-type crystals of 6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-((5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl) amino)pyrimidino[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (compound of formula (I)) and the preparation method thereof, the crystal having an X-ray powder diffraction pattern as shown in figure 1, a good chemical stability and crystal form stability, and using a low toxicity, low residual crystallization solvent, so as to be better used for clinical treatment.

(57) 摘要: 提供一种周期素依赖性蛋白激酶 (CDK4&6) 抑制剂的结晶形式及其制备方法。具体地, 提供 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)嘧啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(式(I)化合物)的 II 型结晶及其制备方法, 所述结晶具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱, 其具备良好的化学稳定性和晶型稳定性, 并且使用低毒、低残留的结晶溶剂, 可更好地用于临床治疗。



WO 2016/169422 A1



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))。

一种周期素依赖性蛋白激酶抑制剂的结晶形式及其制备方法

技术领域

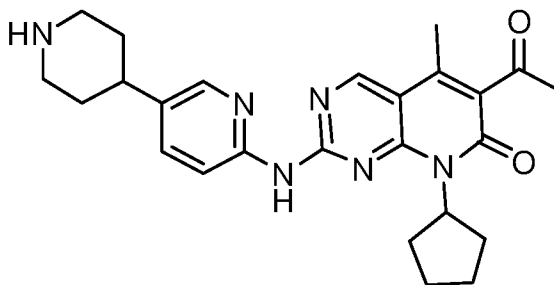
本发明涉及 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮及其 II 晶型。根据本发明的方法制备获得的式 (I) 化合物可用于乳腺癌的治疗。

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，2013 年初 FDA 在审核了这种药物的中期结果后认为这可能是一种突破性的抗癌药物。

WO2014183520 公开了与 PD-0332991 结构相似的 CDK4&6 抑制剂，具有显著的 CDK4&6 的抑制活性和高度选择性，其中包括如下化合物：

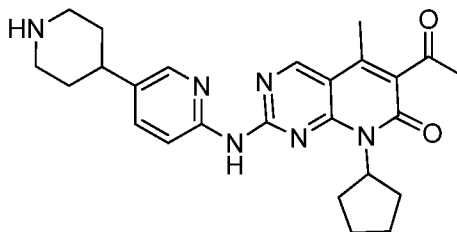


但WO2014183520未深入研究该化合物的结晶形式。本领域技术人员公知，药用的活性成分的晶型结构往往影响到该药物的化学稳定性，结晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物的晶型结构的变化，有时还会伴随着产生其他形态的晶型。一般来说，无定型的药物产品没有规则的晶型结构，往往具有其它缺陷，比如产物稳定性较差，析晶较细，过滤较难，易结块，流动性差等。因此，改善上述化合物的各方面性质是很有必要的，我们需要深入研究找到晶型纯度较高并且具备良好化学稳定性的新晶型。

10

发明内容

本发明提供了 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（如式 (I) 所示）的新的结晶形式。



(I)

15

式 (I) 所示化合物在不同结晶条件下得到的一系列结晶产物，对所得结晶产物进行了 X-衍射及 DSC 检测，发现式 (I) 所示化合物在常规的结晶条件下，可以得到一种稳定性良好的晶型，我们称其为 II 型结晶。本申请中的 II 型结晶的 DSC 图谱显示在 294.42℃ 附近有熔融吸热峰，X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示，使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ 角度和晶面间距(d 值)表示的 X-射线粉末衍射图谱，其中在 5.84(15.12)，6.16 (14.35)，10.75 (8.22)，12.56 (7.04)，12.96 (6.82)，16.25 (5.45)，17.24 (5.14)，18.97 (4.67)，20.22 (4.39)，21.74 (4.08)，22.99 (3.87)，和 25.85 (3.44) 有特征峰。

20

本发明还提供了制备 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)-酮的 II 型结晶的方法,所述方法包括下述步骤:

1) 将任意晶型或无定型的式 (I) 所示化合物加入适量的溶剂中, 加入酸, 溶清后加入碱, 析晶, 所述溶剂选自碳原子数小于等于 3 的醇类、酮类、腈类的任意一种或它们与水的混合溶剂;

2) 过滤结晶并洗涤, 干燥。

在优选的实施方案中所述酸为无机酸, 优选为盐酸; 所述碱为无机碱, 优选为氢氧化钠或氢氧化钾。

在优选的实施方案中步骤 1) 中所述的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈或甲醇/水、乙醇/水、丙酮/水、乙腈/水、异丙醇/水; 优选乙醇。

重结晶的方法没有特别限定, 可以用通常的重结晶操作方法进行。例如, 可以用原料式 (I) 所示化合物在有机溶剂加热溶解后慢慢冷却析晶, 结晶完成后, 经过滤干燥, 即可得到所需要的结晶。需特别说明的是, 所滤取的结晶体通常在减压下, 在 30~100℃左右, 优选 40~60℃的加热条件下进行真空干燥, 就能达到去除重结晶溶剂的效果。

通过差示扫描热分析 (DSC)、X-衍射图谱测定, 对得到的式 (I) 所示化合物结晶体进行了晶型研究, 同时对所得结晶的溶剂残留进行了检测。

按照本发明的方法制备的式 (I) 所示化合物 II 型结晶不含有或仅含有较低含量的残留溶剂, 符合国家药典规定的有关医药产品残留溶剂的限量要求, 因而本发明的结晶可以较好地作为医药活性成分使用。

经研究表明, 本发明制备的式 (I) 所示化合物的 II 型结晶在光照、高温、高湿的条件下稳定性良好, 且在研磨、压力和受热等条件下, 晶型稳定性良好, 能够满足生产运输储存的药用要求, 生产工艺稳定可重复可控, 能够适应于工业化生产。

附图说明

图 1 式 (I) 所示化合物 II 型结晶的 X-射线粉末衍射图谱。

图 2 式 (I) 所示化合物 II 型结晶的 DSC 图谱。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非限定本发明的实质和范围。

5 实验所用的测试仪器

1、DSC 谱

仪器型号：MettlerToledo DSC 1 Staree System

吹扫气：氮气

升温速率：10.0 °C/min

10 温度范围：40-350°C

2、X-射线衍射谱

仪器型号： Bruker D8 Focus X-射线粉末衍射仪

射线：单色 Cu-K α 射线（ $\lambda=1.5406$ ）

扫描方式： $\theta/2\theta$ ， 扫描范围：2-40°

15 电压：40KV， 电流：40mA

实施例 1

取（1.0g， 2.24mmol）式（I）所示化合物（按 WO2014183520 提供的方法制备）加入到 250ml 锥形瓶中，加入 40ml 乙醇，室温下搅拌，
20 然后滴入稀盐酸（219mg， 6.01mmol）（溶于 4ml 水），加热至 60°C，溶清，滴入氢氧化钠溶液（576mg， 14.40mmol）（溶于 40ml 水）中，降温至室温搅拌过夜。干燥得固体 0.88g，收率为 88.0%。该结晶样品的 X-射线衍射谱图见图 1。该结晶在约 5.84（15.12），6.16（14.35），10.75（8.22），12.56（7.04），12.96（6.82），16.25（5.45），17.24（5.14），18.97
25 （4.67），20.22（4.39），21.74（4.08），22.99（3.87），和 25.85（3.44）有特征峰。DSC 谱图见图 2，有尖锐熔融吸热峰 294.42°C，将此晶型定义为 II 晶型。

实施例 2

取（1.0g， 2.24mmol）式（I）所示化合物（按实施例 1 制备）加入
30 到 250ml 锥形瓶中，加入 40ml 甲醇，室温下搅拌，然后滴入稀盐酸（219mg， 6.01mmol）（溶于 4ml 水），加热至 60°C，溶清，滴入氢氧

化钠溶液 (576g, 14.40mmol) (溶于 40ml 水) 中, 降温至室温搅拌过夜。干燥得固体 0.86g, 收率为 86.0%。其 X-衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 II 晶型。

实施例 3

5 取 (1.0g, 2.24mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 250ml 锥形瓶中, 加入 40ml 异丙醇, 室温下搅拌, 然后滴入稀盐酸 (219mg, 6.01mmol) (溶于 4ml 水), 加热至 60℃, 溶清, 滴入氢氧化钠溶液 (576mg, 14.40mmol) (溶于 40ml 水) 中, 降温至室温搅拌过夜。干燥得固体 0.90g, 收率为 90.0%。其 X-衍射和 DSC 图谱经
10 研究比对, 确定产物为 II 晶型。

实施例 4

取 (1.0g, 2.24mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 250ml 锥形瓶中, 加入 40ml 丙酮, 室温下搅拌, 然后滴入稀盐酸 (219mg, 6.01mmol) (溶于 4ml 水), 加热至 60℃, 溶清, 滴入氢
15 氧化钠溶液 (576mg, 14.40mmol) (溶于 40ml 水) 中, 降温至室温搅拌过夜。干燥得固体 0.86g, 收率为 86.0%。其 X-衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 II 晶型。

实施例 5

取 (1.0g, 2.24mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 250ml 锥形瓶中, 加入 40ml 乙腈, 室温下搅拌, 然后滴入稀盐酸 (219mg, 6.01mmol) (溶于 4ml 水), 加热至 60℃, 溶清, 滴入氢氧化钠溶液 (576mg, 14.40mmol) (溶于 40ml 水) 中, 降温至室温搅拌
20 过夜。干燥得固体 0.60g, 收率为 60.0%。其 X-衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 II 晶型。

实施例 6

25 取 (1.0g, 2.24mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 250ml 锥形瓶中, 加入 40ml 四氢呋喃, 室温下搅拌, 然后滴入稀盐酸 (219mg, 6.01mmol) (溶于 4ml 水), 加热至 60℃, 溶清, 滴入氢氧化钠溶液 (576mg, 14.40mmol) (溶于 40ml 水) 中, 降温至室温
30 搅拌过夜。干燥得固体 0.76g, 收率为 76.0%。其 X-衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 II 晶型。

实施例 7

将实施例 1 所得的 II 型结晶产物样品分别敞口平摊放置,考察在光照 (4500Lux), 加热 (40℃, 60℃), 高湿 (RH75%, RH90%) 条件下样品的稳定性。考察取样时间为 5 天和 10 天, HPLC 检测纯度见表 1。

5 表 1、式 (I) 所示化合物 II 晶型样品的稳定性比较

批号	时间(天)	光照	40℃	60℃	RH75%	RH90%
II 型结晶	0	99.48%	99.48%	99.48%	99.48%	99.48%
	5	99.49%	99.41%	99.40%	99.50%	99.50%
	10	99.51%	99.36%	99.25%	99.38%	99.40%

稳定性考察结果表明式 (I) 所示化合物 II 型结晶样品在敞口放置的条件下, 经光照、高温和高湿条件下的稳定性良好。

实施例 8

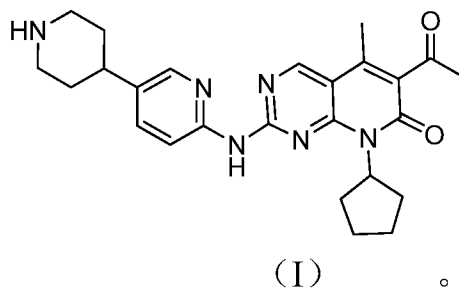
10 将按实施例 1 方法制得的式 (I) 所示化合物 II 型结晶进行研磨、加热及压片处理, 研究结果表明晶型稳定, 详细的实验数据参见下表 2。

表 2. 式 (I) 所示化合物 II 晶型特殊稳定性研究

批号	处理方法	实验过程	晶型	DSC 峰值
20150123G	研磨处理 10min	取式 (I) 所示化合物 II 晶型样品 1g, 在氮气保护下, 在研钵中研磨 10min。	II 晶型	294.36℃
20150123H	80℃加热处理 3h	取式 (I) 所示化合物 II 晶型样品 1g, 平铺, 在 80℃加热 3h。	II 晶型	294.13℃
20150123P	压片处理	用式 (I) 所示化合物 II 晶型样品压制成片。	II 晶型	294.14℃

权利要求书:

1、如式 (I) 所示化合物的 II 型结晶，其特征在于：使用 Cu-K α 辐射，得到以 2θ 角度和晶面间距表示的 X-射线粉末衍射图谱，所述结晶具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱，其中在约 5.84 (15.12)，6.16 (14.35)，10.75 (8.22)，12.56 (7.04)，12.96 (6.82)，16.25 (5.45)，17.24 (5.14)，18.97 (4.67)，20.22 (4.39)，21.74 (4.08)，22.99 (3.87)，和 25.85 (3.44) 有特征峰，



2、一种制备根据权利要求 1 所述的如式 (I) 所示化合物的 II 型结晶的方法，所述方法包括下述步骤：

1) 将任意晶型或无定型的式 (I) 所示化合物加入适量的溶剂中，加入酸，溶清后加入碱，析晶，所述溶剂选自碳原子数小于等于 3 的醇类、酮类、腈类的任意一种或它们与水的混合溶剂；

2) 过滤结晶并洗涤，干燥。

3、根据权利要求 2 所述的制备方法，其中所述酸为无机酸，优选为盐酸。

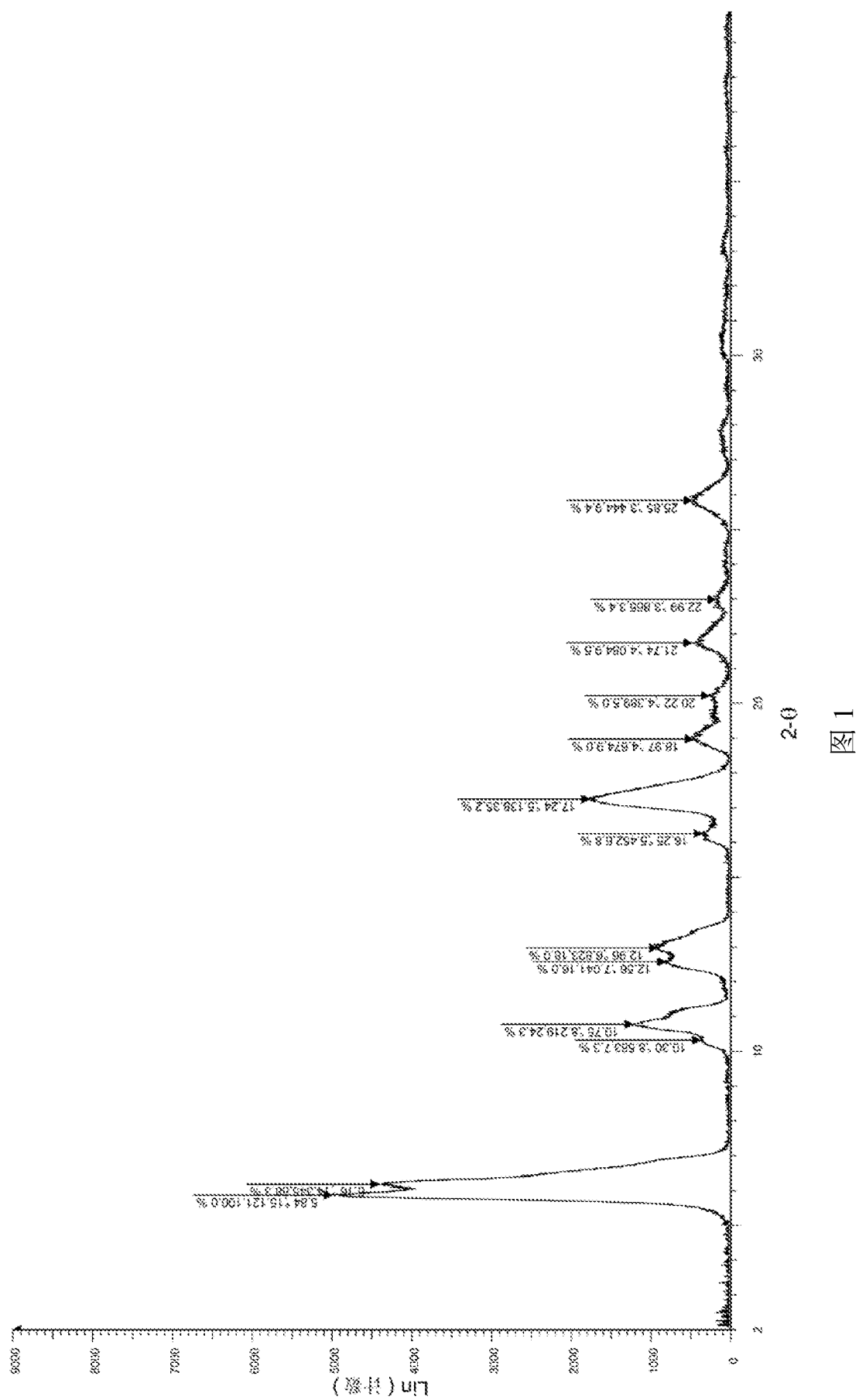
4、根据权利要求 2 所述的制备方法，其中所述碱为无机碱，优选为氢氧化钠或氢氧化钾。

5、根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于步骤 1) 中所述的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈、四氢呋喃；或甲醇/水、乙醇/水、丙酮/水、乙腈/水、异丙醇/水、四氢呋喃/水；优选乙醇。

6、一种药物组合物，其含有权利要求 1 所述的如式 (I) 所示化合

物的 II 型结晶以及药学上可接受的载体。

- 7、根据权利要求 1 所述的如式 (I) 所示化合物的 II 型结晶或权利要求 6 所述的药物组合物在制备治疗与周期素依赖性蛋白激酶
5 (CDK4&6) 有关的疾病的药物中的用途；所述疾病优选乳腺癌。



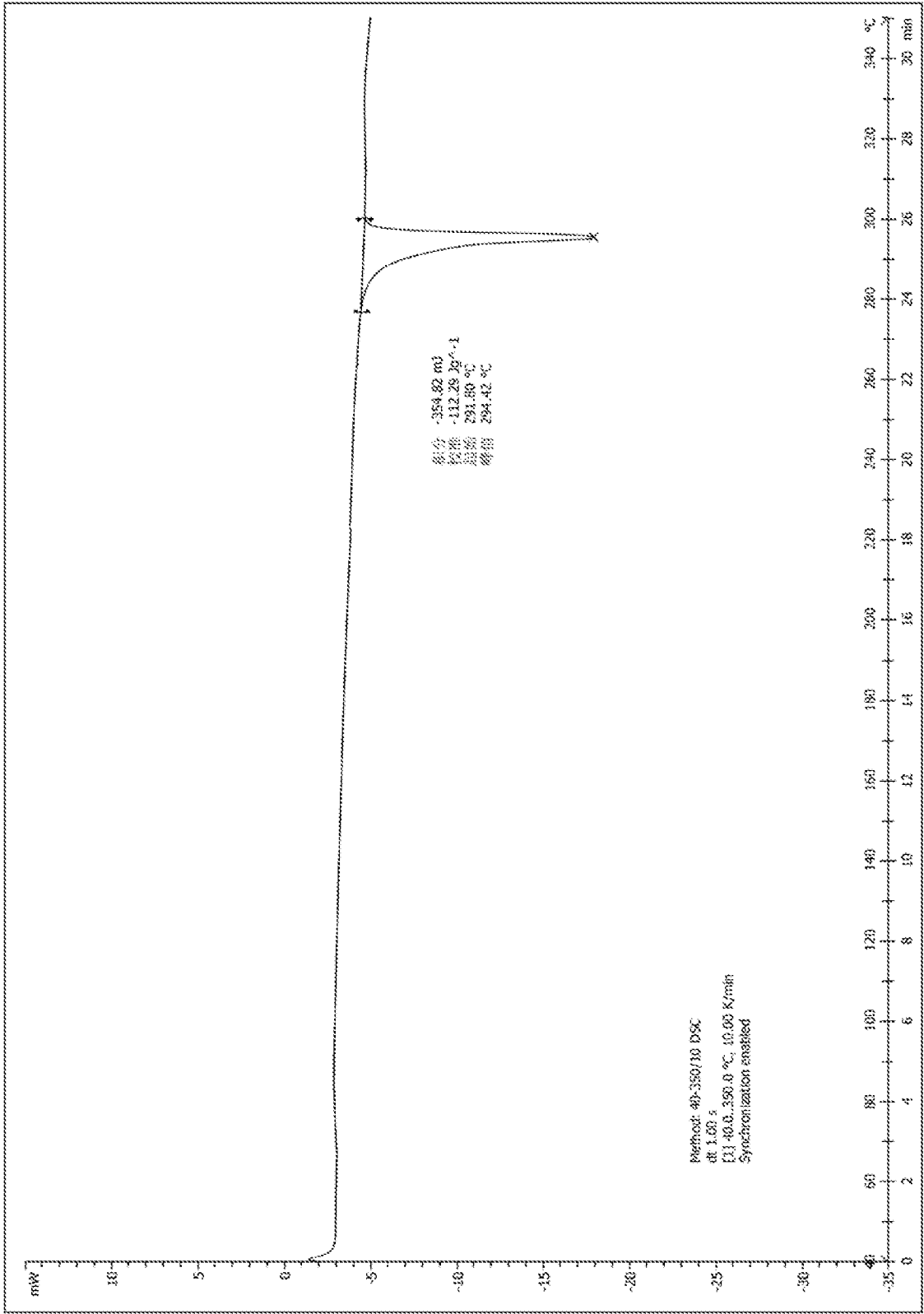


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/079055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61K 31/55 (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)

C07D471; 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)

USTXT; EPTXT; WOTXT; WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI; STN: cancer, tumor, cyclopentyl, pyrid+, pyrimid+, piperid+, oxo, +tone,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014183520 A1 (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.), 20 November 2014 (20.11.2014), embodiment 6, and claims 1 and 14-17	1-7
PX	CN 105130986 A (GUANGZHOU KEQIN NEW MEDICINE DEVELOPMENT CO., LTD.), 09 December 2015 (09.12.2015), description, page 11, paragraph [0075], compound 110	1-5
A	CN 101001857 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.), 18 July 2007 (18.07.2007), the whole description	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 23 May 2016 (23.05.2016)	Date of mailing of the international search report 30 June 2016 (30.06.2016)
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 DAI, Nianzhen Telephone No.: (86-10) 82246703

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/079055

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2014183520 A1	20 November 2014	CN 104470921 A	25 March 2015
		TW 201444838 A	01 December 2014
		HK 1206025 A1	31 December 2015
CN 105130986 A	09 December 2015	None	
CN 101001857 A	18 July 2007	AT 314370 T	15 January 2006
		AR 038814 A1	26 January 2005
		US 7456168 B2	25 November 2008
		DO P2003000561 A	15 September 2003
		GE P20063909 B	25 August 2006
		WO 03062236 A8	24 December 2003
		KR 20040077759 A	06 September 2004
		HR P20040660 A2	31 December 2004
		CN 102295643 B	04 December 2013
		US 2005137214 A1	23 June 2005
		PL 218692 B1	30 January 2015
		ZA 200404840 A	27 July 2005
		CN 101001857 B	22 June 2011
		KR 100669578 B1	15 January 2007
		CN 102295643 A	28 December 2011
		UY 27617 A1	29 August 2003
		BR 0307057 A	26 October 2004
		IS 2423 B	15 October 2008
		NI 200300008 A	03 December 2004
		EA 007395 B1	27 October 2006
		CN 101906104 B	05 June 2013
		IL 198243 A	30 May 2013
		CA 2473026 A1	31 July 2003
		CN 101906104 A	08 December 2010
		HN 2003000039 A	12 November 2005
		DE 60303009 T2	13 July 2006
		AU 2003237009 B2	02 October 2008
		US 7208489 B2	24 April 2007
		MY 134818 A	31 December 2007
		PL 372046 A1	11 July 2005
		US 2007179118 A1	02 August 2007
		UA 79444 C2	25 June 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/079055

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		PA 8563701 A1	17 September 2003
		KR 20060111716 A	27 October 2006
		RS 51044 B	31 October 2010
		EP 1470124 B1	28 December 2005
		HK 1162026 A1	15 August 2014
		PL 220952 B1	29 January 2016
		JP 4291696 B2	08 July 2009
		IS 7323 A	16 June 2004
		GT 200300005 A	22 August 2003
		RS 59804 A	15 December 2006
		ME P46108 A	10 February 2011
		US 2003149001 A1	07 August 2003
		SI 1470124 T1	30 April 2006
		PL 391191 A1	11 July 2005
		OA 12755 A	03 July 2006
		DK 1470124 T3	18 April 2006
		SV 2004001459 A	07 July 2004

A. 主题的分类		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/55(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)		
C07D471; 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))		
USTXT;EPTXT;WOTXT;WPI;EPDOC;CNPAT;CNKI;STN;cancer, tumor, cyclopentyl, pyrid+, pyrimid+, piperid+, oxo, +tone, 吡啶, 嘧啶, 哌啶, 酮, 氧代, 环戊基, 癌, 肿瘤		
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
X	WO 2014183520 A1 (上海恒瑞医药有限公司 等) 2014年 11月 20日 (2014 - 11 - 20) 实施例6, 权利要求1, 14-17	1-7
PX	CN 105130986 A (广州科擎新药开发有限公司) 2015年 12月 9日 (2015 - 12 - 09) 说明书第11页第[0075]段, 化合物110	1-5
A	CN 101001857 A (沃尼尔 朗伯有限责任公司) 2007年 7月 18日 (2007 - 07 - 18) 说明书全文	1-7
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2016年 5月 23日		2016年 6月 30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		戴年珍
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)82246703

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/079055

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	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
CN	105130986	A	2015年 12月 9日	无			
CN	101001857	A	2007年 7月 18日	AT	314370	T	2006年 1月 15日
				AR	038814	A1	2005年 1月 26日
				US	7456168	B2	2008年 11月 25日
				DO	P2003000561	A	2003年 9月 15日
				GE	P20063909	B	2006年 8月 25日
				WO	03062236	A8	2003年 12月 24日
				KR	20040077759	A	2004年 9月 6日
				HR	P20040660	A2	2004年 12月 31日
				CN	102295643	B	2013年 12月 4日
				US	2005137214	A1	2005年 6月 23日
				PL	218692	B1	2015年 1月 30日
				ZA	200404840	A	2005年 7月 27日
				CN	101001857	B	2011年 6月 22日
				KR	100669578	B1	2007年 1月 15日
				CN	102295643	A	2011年 12月 28日
				UY	27617	A1	2003年 8月 29日
				BR	0307057	A	2004年 10月 26日
				IS	2423	B	2008年 10月 15日
				NI	200300008	A	2004年 12月 3日
				EA	007395	B1	2006年 10月 27日
				CN	101906104	B	2013年 6月 5日
				IL	198243	A	2013年 5月 30日
				CA	2473026	A1	2003年 7月 31日
				CN	101906104	A	2010年 12月 8日
				HN	2003000039	A	2005年 11月 12日
				DE	60303009	T2	2006年 7月 13日
				AU	2003237009	B2	2008年 10月 2日
				US	7208489	B2	2007年 4月 24日
				MY	134818	A	2007年 12月 31日
				PL	372046	A1	2005年 7月 11日
				US	2007179118	A1	2007年 8月 2日
				UA	79444	C2	2007年 6月 25日
				PA	8563701	A1	2003年 9月 17日
				KR	20060111716	A	2006年 10月 27日
				RS	51044	B	2010年 10月 31日
				EP	1470124	B1	2005年 12月 28日
				HK	1162026	A1	2014年 8月 15日
				PL	220952	B1	2016年 1月 29日
				JP	4291696	B2	2009年 7月 8日
				IS	7323	A	2004年 6月 16日
				GT	200300005	A	2003年 8月 22日
				RS	59804	A	2006年 12月 15日
				ME	P46108	A	2011年 2月 10日
				US	2003149001	A1	2003年 8月 7日
				SI	1470124	T1	2006年 4月 30日
				PL	391191	A1	2005年 7月 11日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/079055

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)
		OA 12755 A	2006年 7月 3日
		DK 1470124 T3	2006年 4月 18日
		SV 2004001459 A	2004年 7月 7日