

(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
2023年8月24日 (24.08.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/155841 A1

(51) 国际专利分类号:

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

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/076503

(22) 国际申请日: 2023年2月16日 (16.02.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210141771.7 2022年2月16日 (16.02.2022) CN

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

(72) 发明人: 段淑文 (DUAN, Shuwen); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。胡文龙 (HU, Wenlong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。刘迎春 (LIU, Yingchun); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。胡利红 (HU, Lihong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。丁照中 (DING, Charles Z.); 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); 中国上海市徐汇区小木桥路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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ,

LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, CV, 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, ME, 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:

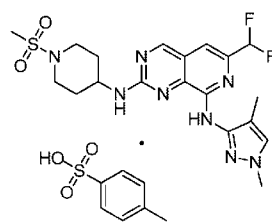
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: SALT FORM AND CRYSTALLINE FORM OF PYRIMIDINE FUSED-RING COMPOUND

(54) 发明名称: 嘧啶并环类化合物的盐型、晶型



(II)

(57) Abstract: A salt form and a crystalline form of a pyrimidine fused-ring compound and a preparation method therefor. Specifically, use of a salt form and a crystalline form of the compound of formula (II) in the preparation of treatment-related medicaments is disclosed.

(57) 摘要: 一类嘧啶并环类化合物的盐型、晶型及其制备方法, 具体公开了式(II)化合物的盐型和晶型在制备治疗相关药物中的应用。

WO 2023/155841 A1

嘧啶并环类化合物的盐型、晶型

本申请主张如下优先权：

CN 202210141771.7，申请日 2022 年 02 月 16 日。

5 技术领域

本发明涉及一类嘧啶并环类化合物的盐型、晶型及其制备方法，具体涉及式 (II) 化合物的盐型和晶型在制备治疗相关药物中的应用。

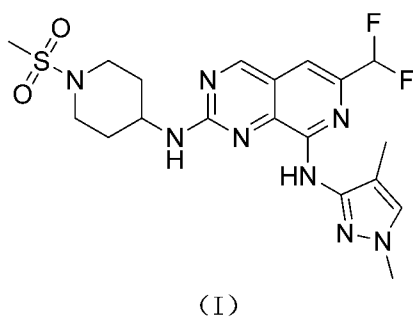
背景技术

细胞周期依赖激酶 (CDKs) 是在调节真核细胞的分裂和增殖过程中发挥重要作用的一类细胞酶它们参与细胞的增殖，转录等生理过程。临床研究表明多种癌症的发生与细胞周期调控密切相关，例如原癌基因的激活或抑癌基因的失活，往往会使细胞周期的调控发生异常，从而导致细胞的无限增殖和肿瘤的形成，因此诱导细胞周期阻滞可有效抑制肿瘤的生长。根据 CDK 功能的不同，可以将其分为两大类：
1) 一类 CDK 参与细胞周期调控，主要包括 CDK1、CDK2、CDK4、CDK6 等；2) 另一类 CDK 参与转录调节，主要包括 CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11 等。这其中，CDK4/6 是细胞周期的关键调节因子，其与周期素 D (cyclin D) 结合形成的 CDK4/6 和 cyclin D 复合物，可使视网膜母细胞瘤蛋白 (Rb) 在内的一系列底物磷酸化后释放并激活预先结合的转录因子 E2F，使细胞由 G1 期向 S 期转变，引起细胞生长增殖，最终导致肿瘤的形成。CDK4/6 在多种肿瘤中存在异常活化，因此抑制 CDK4/6 活性可以抑制肿瘤生长。

作为近些年冉冉兴起的抗癌神药，CDK4/6 抑制剂正在迅速改变激素受体 (HR) 阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性的晚期和转移性乳腺癌的治疗格局，为晚期患者争取更多的生存时间。然而，但与其他激酶一样，随着时间的推移，这些抑制剂的作用可能会受到原发性和继发性耐药发展的限制。其中，Cyclin E 的扩增或高表达是 CDK4/6 抑制剂产生耐药的一个重要原因 (J. Clin. Oncol. 2019, 37, 1148-1150)，且 Cyclin E 的扩增或过表达与乳腺癌的不良预后密切相关 (N. Engl. J. Med, 2002, 347, 1566-1575)。在 HER2+乳腺癌中，同样有报道指出 Cyclin E 的扩增与曲妥珠单抗的耐药相关 (Proc. Natl. Acad. Sci., 2011, 108, 3671-3676)。Cyclin E 的过表达在三阴性乳腺癌 (Breast Care, 2011, 6, 273-278) 或炎性乳腺癌 (Oncotarget, 2017, 8, 14897-14911) 进展中也起到重要作用。因此，开发 CDK2/4/6 抑制剂，可能使得对 CDK4/6 抑制剂原发性和继发性耐药病人获益。

发明内容

本发明提供式 (I) 化合物的晶型 A



其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $18.50\pm 0.20^\circ$ 、 $20.24\pm 0.20^\circ$ 、 $21.58\pm 0.20^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的晶型 A，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $7.78\pm 0.20^\circ$ 、 $9.36\pm 0.20^\circ$ 、 $10.12\pm 0.20^\circ$ 、 $12.12\pm 0.20^\circ$ 、 $12.72\pm 0.20^\circ$ 、 $14.32\pm 0.20^\circ$ 、 $15.44\pm 0.20^\circ$ 、 $18.04\pm 0.20^\circ$ 、 $18.50\pm 0.20^\circ$ 、 $19.74\pm 0.20^\circ$ 、 $20.24\pm 0.20^\circ$ 、 $20.68\pm 0.20^\circ$ 、 $21.58\pm 0.20^\circ$ 、 $22.96\pm 0.20^\circ$ 、 $23.42\pm 0.20^\circ$ 。

5 在本发明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的晶型 A，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $12.72\pm 0.20^\circ$ 、 $14.32\pm 0.20^\circ$ 、 $18.04\pm 0.20^\circ$ 、 $18.50\pm 0.20^\circ$ 、 $19.74\pm 0.20^\circ$ 、 $20.24\pm 0.20^\circ$ 、 $21.58\pm 0.20^\circ$ 、 $22.96\pm 0.20^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的晶型 A，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： 3.279° 、 3.522° 、 7.779° 、 9.357° 、 10.119° 、 12.122° 、 12.719° 、 13.746° 、 14.318° 、 15.439° 、 18.041° 、
10 18.499° 、 19.740° 、 20.239° 、 20.680° 、 21.581° 、 22.960° 、 23.418° 、 24.281° 、 24.618° 、 25.022° 、 25.560° 、 26.340° 、 27.883° 、 30.184° 、 30.878° 、 32.480° 、 33.241° 、 33.620° 、 34.437° 、 35.837° 。

在本发明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的晶型 A，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $18.50\pm 0.20^\circ$ 、 $20.24\pm 0.20^\circ$ ，还在下列 2θ 角处具有衍射峰： $21.58\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $3.28\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $3.52\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $7.78\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $9.36\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $10.12\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $12.12\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $12.72\pm 0.20^\circ$ 、
15 和/或 $13.75\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $14.32\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $15.44\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $18.04\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $19.74\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $20.68\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $22.96\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $23.42\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $24.28\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $24.62\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $25.02\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $25.56\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $26.34\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $27.88\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $30.18\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $30.88\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $32.48\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $33.24\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $33.62\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $34.44\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $35.84\pm 0.20^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的晶型 A，其 X 射线粉末衍射图谱基本上如图 1 所示。

20 在本发明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的晶型 A，其 X 射线粉末衍射图谱的解析数据如表 1 所示：

表 1 式 (I) 化合物的晶型 A 的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ 角 ($^\circ$)	面间距 (\AA)	强度 (计数)	相对强度 (%)
1	3.279	26.9216	136	16.7
2	3.522	25.0642	147	18.0
3	7.779	11.3559	65	7.9
4	9.357	9.4437	71	8.7
5	10.119	8.7344	353	43.2
6	12.122	7.2955	404	49.4
7	12.719	6.9540	447	54.8
8	13.746	6.4371	60	7.3
9	14.318	6.1808	448	54.9
10	15.439	5.7347	171	21.0
11	18.041	4.9131	498	60.9
12	18.499	4.7922	627	76.7
13	19.740	4.4938	485	59.3

14	20.239	4.3841	817	100.0
15	20.680	4.2916	422	51.6
16	21.581	4.1144	673	82.4
17	22.960	3.8704	523	64.0
18	23.418	3.7956	390	47.7
19	24.281	3.6627	159	19.4
20	24.618	3.6133	201	24.6
21	25.022	3.5559	231	28.2
22	25.560	3.4823	184	22.5
23	26.340	3.3808	110	13.5
24	27.883	3.1971	60	7.4
25	30.184	2.9585	48	5.9
26	30.878	2.8936	68	8.3
27	32.480	2.7544	52	6.3
28	33.241	2.6931	55	6.8
29	33.620	2.6635	45	5.5
30	34.437	2.6022	54	6.6
31	35.837	2.5037	45	5.5

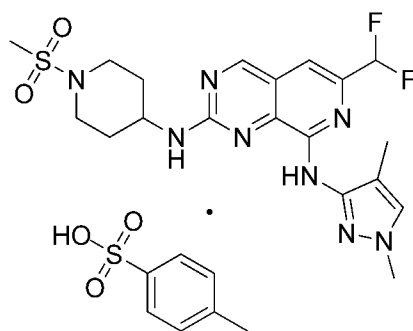
在本发明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的晶型 A，其差示扫描量热曲线在 $173.33\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰，在 $295.00\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有放热峰。

在本发明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的晶型 A，其差示扫描量热曲线基本上如图 2 所示。

5 在本发明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的晶型 A，其热重分析曲线在 $220.000\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处失重达 7.780%。

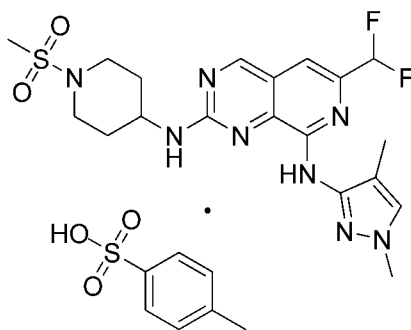
在本发明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的晶型 A，其热重分析曲线基本上如图 3 所示。

本发明提供式 (II) 化合物



(II)

10 本发明提供式 (II) 化合物的晶型 B



(II)

其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $10.32\pm 0.20^\circ$ 、 $10.82\pm 0.20^\circ$ 、 $16.20\pm 0.20^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $6.53\pm 0.20^\circ$ 、 $8.63\pm 0.20^\circ$ 、 $10.32\pm 0.20^\circ$ 、 $10.82\pm 0.20^\circ$ 、 $16.20\pm 0.20^\circ$ 。

5 在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $10.32\pm 0.20^\circ$ 、 $10.82\pm 0.20^\circ$ 、 $15.73\pm 0.20^\circ$ 、 $16.20\pm 0.20^\circ$ 、 $23.62\pm 0.20^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $6.53\pm 0.20^\circ$ 、 $8.63\pm 0.20^\circ$ 、 $10.32\pm 0.20^\circ$ 、 $10.82\pm 0.20^\circ$ 、 $15.73\pm 0.20^\circ$ 、 $16.20\pm 0.20^\circ$ 。

10 在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $6.53\pm 0.20^\circ$ 、 $8.63\pm 0.20^\circ$ 、 $10.32\pm 0.20^\circ$ 、 $10.82\pm 0.20^\circ$ 、 $15.73\pm 0.20^\circ$ 、 $16.20\pm 0.20^\circ$ 、 $23.62\pm 0.20^\circ$ 。

在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $10.32\pm 0.20^\circ$ 、 $10.82\pm 0.20^\circ$ 、 $15.73\pm 0.20^\circ$ 、 $16.20\pm 0.20^\circ$ 、 $18.70\pm 0.20^\circ$ 、 $20.49\pm 0.20^\circ$ 、 $22.89\pm 0.20^\circ$ 、 $23.62\pm 0.20^\circ$ 。

15 在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $5.39\pm 0.20^\circ$ 、 $6.53\pm 0.20^\circ$ 、 $8.63\pm 0.20^\circ$ 、 $10.32\pm 0.20^\circ$ 、 $10.82\pm 0.20^\circ$ 、 $14.55\pm 0.20^\circ$ 、 $15.73\pm 0.20^\circ$ 、 $16.20\pm 0.20^\circ$ 、 $18.70\pm 0.20^\circ$ 、 $20.49\pm 0.20^\circ$ 、 $22.89\pm 0.20^\circ$ 、 $23.62\pm 0.20^\circ$ 、 $24.46\pm 0.20^\circ$ 、 $26.49\pm 0.20^\circ$ 、 $29.60\pm 0.20^\circ$ 。

20 在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： 3.541° 、 5.390° 、 5.950° 、 6.532° 、 8.633° 、 10.317° 、 10.817° 、 11.338° 、 11.708° 、 12.222° 、 13.021° 、 13.450° 、 14.205° 、 14.548° 、 15.733° 、 16.200° 、 16.457° 、 17.092° 、 17.703° 、 18.267° 、 18.702° 、 19.042° 、 19.215° 、 19.604° 、 19.882° 、 20.263° 、 20.491° 、 20.696° 、 21.018° 、 21.232° 、 21.672° 、 22.056° 、 22.894° 、 23.104° 、 23.615° 、 24.459° 、 24.631° 、 24.969° 、 25.155° 、 25.963° 、 26.485° 、 26.939° 、 27.238° 、 27.568° 、 28.175° 、 29.297° 、 29.604° 、 31.133° 、 32.190° 、 32.440° 、 32.797° 、 33.058° 、 33.402° 、 33.955° 、 35.386° 、 35.953° 、 37.088° 、 38.228° 、 38.628° 、 39.344° 。

25 在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $10.32\pm 0.20^\circ$ 、 $10.82\pm 0.20^\circ$ ，还在下列 2θ 角处具有衍射峰： $16.20\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $3.54\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $5.39\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $5.95\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $6.53\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $8.63\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $11.34\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $11.71\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $12.22\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $13.02\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $13.45\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $14.21\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $14.55\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $15.73\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $16.46\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $17.09\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $17.70\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $18.27\pm 0.20^\circ$ 、和/或 $18.70\pm 0.20^\circ$ 、

和/或 $19.04 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $19.22 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $19.60 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $19.88 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $20.26 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $20.49 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $20.70 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $21.02 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $21.23 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $21.67 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $22.06 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $22.89 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $23.10 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $23.62 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $24.46 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $24.63 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $24.97 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $25.16 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $25.96 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $26.49 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $26.94 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $27.24 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $27.57 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $28.18 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $29.30 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $29.60 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $31.13 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $32.19 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $32.44 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $32.80 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $33.06 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $33.40 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $33.96 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $35.39 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $35.95 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $37.09 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $38.23 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $38.63 \pm 0.20^\circ$ 、和/或 $39.34 \pm 0.20^\circ$ 、和/或

在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其 X 射线粉末衍射图谱基本上如图 4 所示。

10 在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其 X 射线粉末衍射图谱的解析数据如表 2 所示。

表 2 式 (II) 化合物的晶型 B 的 XRPD 图谱解析数据

编号	2 θ 角 ($^\circ$)	面间距 (\AA)	强度 (计数)	相对强度 (%)
1	3.541	24.92868	140.968	2.7
2	5.390	16.38329	132.195	6.3
3	5.950	14.84309	107.309	4.5
4	6.532	13.52051	271.210	20.7
5	8.633	10.23390	153.611	10.2
6	10.317	8.56707	841.484	75.4
7	10.817	8.17240	894.363	80.2
8	11.338	7.79806	85.9535	2.7
9	11.708	7.55239	131.930	7.2
10	12.222	7.23580	193.715	13.4
11	13.021	6.79364	94.3664	4.2
12	13.450	6.57786	97.3659	4.7
13	14.205	6.23008	98.0912	4.6
14	14.548	6.08388	440.773	37.4
15	15.733	5.62829	750.927	66.2
16	16.200	5.46707	1106.97	100.0
17	16.457	5.38228	406.790	32.8
18	17.092	5.18355	91.6364	2.2
19	17.703	5.00598	248.830	16.4
20	18.267	4.85282	313.012	21.9
21	18.702	4.74086	564.433	45.6
22	19.042	4.65695	403.340	29.9
23	19.215	4.61542	282.072	18.1
24	19.604	4.52462	157.002	6.0
25	19.882	4.46205	379.318	27.2

26	20.263	4.37896	196.917	9.7
27	20.491	4.33072	596.031	48.0
28	20.696	4.28841	607.019	49.1
29	21.018	4.22339	353.524	25.0
30	21.232	4.18127	267.885	16.9
31	21.672	4.09728	387.797	28.8
32	22.056	4.02697	144.304	5.9
33	22.894	3.88138	723.845	61.7
34	23.104	3.84654	324.708	23.2
35	23.615	3.76443	762.562	64.8
36	24.459	3.63638	505.414	40.0
37	24.631	3.61150	416.013	31.4
38	24.969	3.56337	192.776	10.1
39	25.155	3.53742	222.039	13.0
40	25.963	3.42911	143.020	5.9
41	26.485	3.36271	401.713	30.8
42	26.939	3.30709	121.941	4.2
43	27.238	3.27143	142.522	6.4
44	27.568	3.23304	153.647	7.8
45	28.175	3.16475	101.339	3.6
46	29.297	3.04603	182.505	11.9
47	29.604	3.01512	239.594	17.6
48	31.133	2.87043	82.7010	3.5
49	32.190	2.77852	73.0763	2.3
50	32.440	2.75775	87.8849	3.6
51	32.797	2.72849	90.4644	3.7
52	33.058	2.70751	85.0015	3.2
53	33.402	2.68042	102.330	4.9
54	33.955	2.63802	87.7524	3.7
55	35.386	2.53461	92.3905	4.5
56	35.953	2.49587	108.217	6.1
57	37.088	2.42206	63.4982	2.1
58	38.228	2.35240	75.7778	3.2
59	38.628	2.32899	77.0022	3.3
60	39.344	2.28822	68.6000	2.7

在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其差示扫描量热曲线在 $94.09\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰，在 $186.92\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰，在 $216.35\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有放热峰。

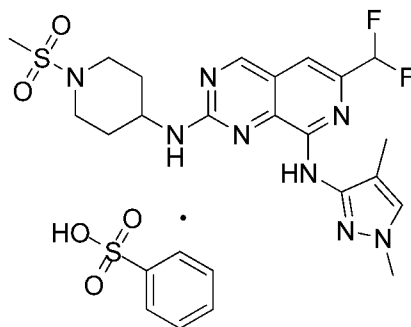
在本发明的一些方案中，上述式 (II) 化合物的晶型 B，其差示扫描量热曲线在 $186.92\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰，在 $216.35\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有放热峰。

在本发明的一些方案中,上述式(II)化合物的晶型B,其差示扫描量热曲线基本上如图5所示。

在本发明的一些方案中,上述式(II)化合物的晶型B,其热重分析曲线在 $196\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处失重达1.094%。

在本发明的一些方案中,上述式(II)化合物的晶型B,其热重分析曲线基本上如图6所示。

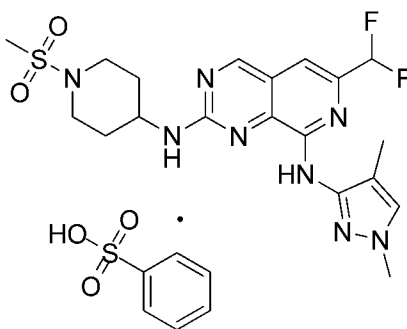
本发明提供式(III)化合物



(III)

5

本发明还提供式(III)化合物的晶型C



(III)

其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $7.10\pm 0.20^{\circ}$ 、 $12.60\pm 0.20^{\circ}$ 、 $24.00\pm 0.20^{\circ}$ 。

在本发明的一些方案中,上述式(III)化合物的晶型C,其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.04\pm 0.20^{\circ}$ 、 $7.10\pm 0.20^{\circ}$ 、 $12.60\pm 0.20^{\circ}$ 、 $16.22\pm 0.20^{\circ}$ 、 $18.08\pm 0.20^{\circ}$ 、 $19.58\pm 0.20^{\circ}$ 、 $21.54\pm 0.20^{\circ}$ 、 $24.00\pm 0.20^{\circ}$ 。

在本发明的一些方案中,上述式(III)化合物的晶型C,其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: 6.040° 、 7.101° 、 12.020° 、 12.600° 、 14.944° 、 15.540° 、 16.219° 、 17.400° 、 18.080° 、 18.840° 、 19.579° 、 20.760° 、 21.539° 、 22.320° 、 23.999° 、 27.500° 、 31.798° 、 34.177° 。

在本发明的一些方案中,上述式(III)化合物的晶型C,其X射线粉末衍射图谱基本上如图8所示。

在本发明的一些方案中,上述式(III)化合物的晶型C,其X射线粉末衍射图谱的解析数据如表3所示。

表3 式(III)化合物晶型C的XRPD图谱解析数据

编号	2θ 角($^{\circ}$)	面间距(\AA)	强度(计数)	相对强度(%)
----	---------------------------	---------------------	--------	---------

1	6.040	14.6209	292	52.7
2	7.101	12.4392	390	70.5
3	12.020	7.3571	211	38.1
4	12.600	7.0197	415	75.0
5	14.944	5.9234	86	15.5
6	15.540	5.6976	146	26.3
7	16.219	5.4606	249	44.9
8	17.400	5.0924	191	34.4
9	18.080	4.9024	332	59.9
10	18.840	4.7064	210	37.9
11	19.579	4.5304	216	38.9
12	20.760	4.2753	214	38.6
13	21.539	4.1223	369	66.6
14	22.320	3.9799	191	34.4
15	23.999	3.7050	554	100.0
16	27.500	3.2409	173	31.3
17	31.798	2.8119	76	13.8
18	34.177	2.6214	34	6.1

在本发明的一些方案中，上述式 (III) 化合物的晶型 C，其差示扫描量热曲线在 $126.90\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰，在 $213.47\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有放热峰，在 $350.02\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有放热峰。

在本发明的一些方案中，上述式 (III) 化合物的晶型 C，其差示扫描量热曲线基本上如图 9 所示。

5 在本发明的一些方案中，上述式 (III) 化合物的晶型 C，其热重分析曲线在 $150.000\pm 3^{\circ}\text{C}$ 处失重达 4.287%。

在本发明的一些方案中，上述式 (III) 化合物的晶型 C，其热重分析曲线基本上如图 10 所示。

在本发明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的晶型 A、和/或式 (II) 化合物的晶型 B、和/或式 (III) 化合物的晶型 C 在制备治疗物在制备治疗乳腺癌药物中的应用。

10 技术效果

本发明对化合物具有较好的 PK 性质及口服吸收率，其晶型稳定、引湿性良好、药效良好。

定义和说明

15 本发明采用下述缩略词：rt.代表室温；THF 代表四氢呋喃；NMP 代表 N-甲基吡咯烷酮； MeSO_3H 代表甲烷磺酸；DME 代表乙二醇二甲醚；DCM 代表二氯甲烷；Xphos 代表 2-双环己基膦-2'4'6'-三异丙基联苯；EtOAc 代表乙酸乙酯；MeOH 代表甲醇；acetone 代表丙酮；2-Me-THF 代表 2-甲基四氢呋喃；IPA 代表异丙醇。

20 Weight loss 代表失重；Weight percent loss 代表失重百分比；Residue 代表残余物；Residue percent 代表残余物百分比；Integral 代表总放热（吸热）量；Normalized 代表标准放热（吸热）量；Peak 代表峰值；Onset 代表初熔温度；Endset 代表终熔温度；Left limit 代表左极限温度；Right limit 代表右极限温度。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名, 市售化合物采用供应商目录名称。

本发明粉末 X-射线衍射 (X-ray powder diffractometer, XRPD) 方法

仪器型号: 布鲁克 D8 advance X-射线衍射仪

测试方法: 大约 10 ~ 20 mg 样品用于 XRPD 检测。

5 详细的 XRPD 参数如下:

光管: Cu, $k\alpha$, ($\lambda=1.54056\text{\AA}$) .

光管电压: 40 kV, 光管电流: 40 mA

发散狭缝: 0.60 mm

探测器狭缝: 10.50 mm

10 防散射狭缝: 7.10 mm

扫描范围: 4-40 deg

步径: 0.02 deg

步长: 0.12 秒

样品盘转速: 15 rpm

15 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 50mL/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

20 仪器型号: TA Q5000IR 热重分析仪

测试方法: 取样品 (2~5mg) 置于 TGA 铂金锅内进行测试, 在 25mL/min N₂ 条件下, 以 10°C/min 的升温速率, 加热样品从室温到 350°C 或失重 20%。

附图说明

图 1 为 (I) 化合物晶型 A 的 XRPD 谱图。

25 图 2 为 (I) 化合物晶型 A 的 DSC 谱图。

图 3 为 (I) 化合物晶型 A 的 TGA 谱图。

图 4 为 (II) 化合物晶型 B 的 XRPD 谱图。

图 5 为 (II) 化合物晶型 B 的 DSC 谱图。

图 6 为 (II) 化合物晶型 B 的 TGA 谱图。

30 图 7 为 (II) 化合物晶型 B 的 DVS 谱图。

图 8 为 (III) 化合物晶型 C 的 XRPD 谱图。

图 9 为 (III) 化合物晶型 C 的 DSC 谱图。

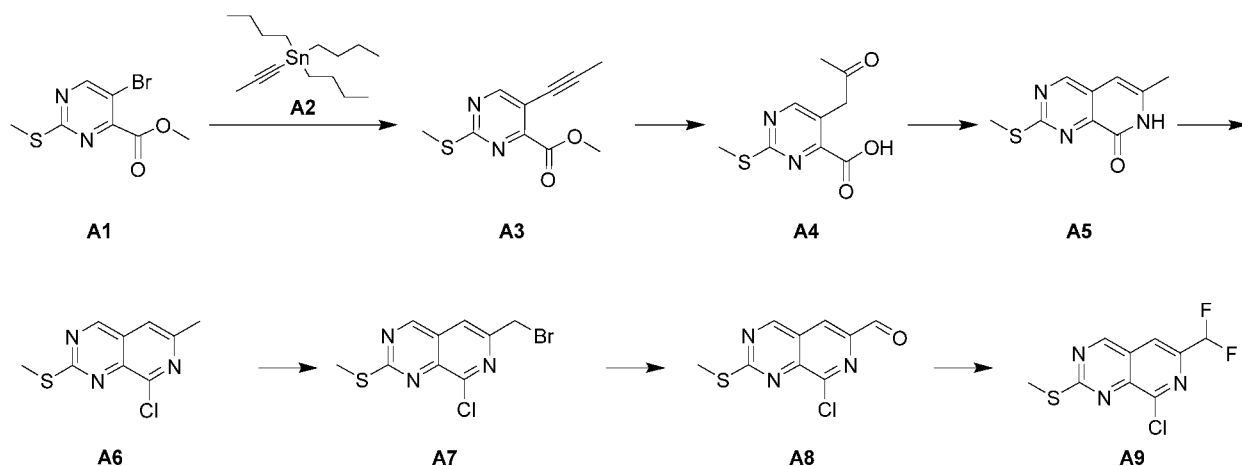
图 10 为 (III) 化合物晶型 C 的 TGA 谱图。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本发明的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。对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

实施例 1：式 (I) 化合物的制备

中间体化合物 A9 的制备：



步骤A：将化合物A1（10克，38.01毫摩尔，1当量），化合物A2（15.01克，45.61毫摩尔，1.2当量），Pd(t-Bu₃P)₂（971.17毫克，1.90毫摩尔，0.05当量）的DMF（100毫升）加热至130℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至20℃并加入氟化钾（7克），得到的混合物在20℃下搅拌15分钟。将反应混合物过滤，向滤液中加水（100毫升），用乙酸乙酯（100毫升*2）萃取。将合并的有机相用饱和食盐水（100毫升*2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液浓缩。得到的残余物通过硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=15/1至5/1）纯化，得到化合物A3。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.66（s, 1H）, 4.04-3.97（m, 3H）, 2.65-2.55（m, 3H）, 2.13（s, 3H）。LCMS（ESI） m/z: 223.4（M+1）。

步骤B：将化合物A3（5克，22.50毫摩尔，1当量），硫酸汞（6.67克，22.50毫摩尔，1当量）和硫酸（12摩尔/升，3.75毫升，2当量）的丙酮（120毫升）和水（30毫升）的混合溶液加热至80℃，搅拌14小时。将反应混合物浓缩，向得到的残余物中加水（100毫升），过滤。滤液用二氯甲烷（100毫升*5）萃取。将合并的有机相用饱和食盐水（200毫升*2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液浓缩。得到的残余物通过制备高效液相色谱（色谱柱：Phenomenex luna C18 250*50mm*10μm；流动相A：水（含0.05%的盐酸）；流动相B：乙腈；梯度洗脱：0%-30%，18分钟）纯化，得到化合物A4。LCMS（ESI） m/z: 227.0（M+1）；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.54（s, 1H）, 4.29-4.13（m, 2H）, 2.64（s, 3H）, 2.39（s, 3H）。

步骤C：在-30℃下，向乙醇（50毫升）中鼓入氨气（5.96克，350.00毫摩尔，31.68当量）得到氨气/乙醇溶液（7摩尔/升，50毫升）。将化合物A4（2.5克，11.05毫摩尔，1当量）加入到上述氨气/乙醇溶液中，将该混合物置于30毫升闷罐中，加热至130℃（油浴温度），搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩，得到化合物A5。LCMS（ESI） m/z: 208.1（M+1）。

步骤D：将化合物A5（1克，4.83毫摩尔，1当量）的POCl₃（10毫升）溶液在50℃下搅拌0.5小时。

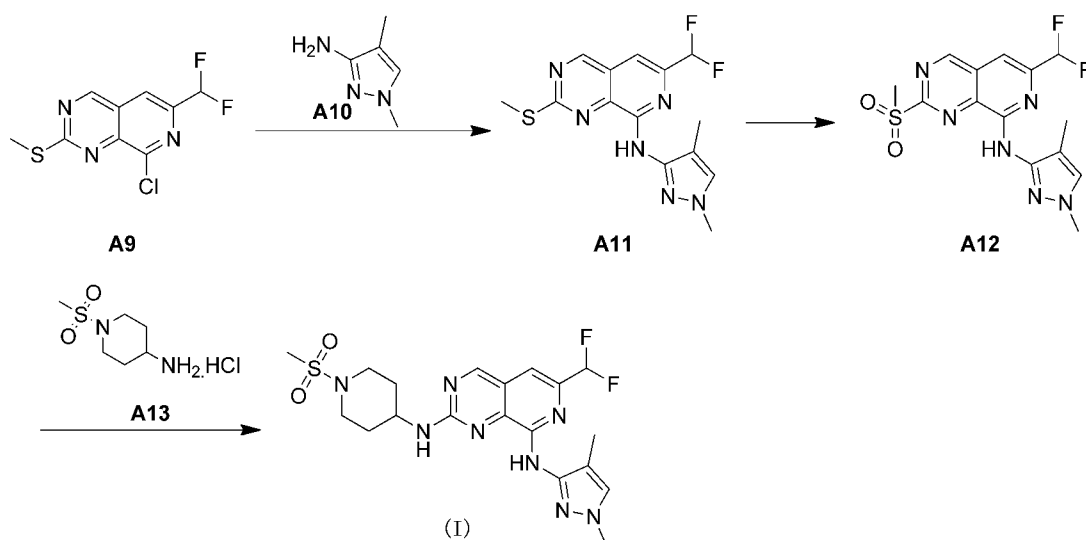
将反应混合物用乙酸乙酯（50毫升）稀释，得到的混合物缓慢滴加至搅拌是饱和碳酸氢钠（100毫升）和乙酸乙酯（50毫升）的混合物中。将有机相用饱和食盐水（100毫升*1）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液浓缩。得到的残余物通过制备薄层色谱硅胶板（石油醚/乙酸乙酯=2/1）纯化，得到化合物A6。LCMS（ESI）m/z: 226.8（M+1）。

5 步骤E：在氮气保护下，将化合物A6（875.83毫克，3.88毫摩尔，1当量），NBS（2.07克，11.64毫摩尔，3当量）和AIBN（63.72毫克，388.05微摩尔，0.1当量）的四氯化碳（10毫升）溶液加热至75°C，搅拌15小时。将反应液浓缩，得到的残余物通过硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=30/1）纯化，得到化合物A7。LCMS（ESI）m/z: 306.0（M+1）；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.22（s, 1H），7.75（s, 1H），4.68（s, 2H），2.78-2.76（m, 3H）。

10 步骤F：向化合物A7（280毫克，919.26微摩尔，1当量）的乙腈（10毫升）溶液中加入NMO（215.37毫克，1.84毫摩尔，194.03微升，2当量），得到的反应液在25°C下搅拌2小时。向上述反应液中加入亚硫酸钠（0.5克），并在25°C下搅拌30分钟。将反应液过滤，滤液减压浓缩，得到的残余物通过制备薄层色谱硅胶板（石油醚/乙酸乙酯=4/1）纯化，得到化合物A8。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 10.06（s, 1H），9.28（s, 1H），8.23（s, 1H），2.71（s, 3H）。LCMS（ESI）m/z: 240.1（M+1）。

15 步骤G：在0°C且在氮气保护下，向化合物A8（50毫克，208.61微摩尔，1当量）的二氯甲烷（1毫升）溶液中缓慢滴加DAST（73.98毫克，458.94微摩尔，60.64微升，2.2当量），得到的混合物在25°C下搅拌1小时。将反应液直接通过制备薄层色谱硅胶板（石油醚/乙酸乙酯=5/1）纯化，得到化合物A9。LCMS（ESI）m/z: 208.1（M+1）；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.22（s, 1H），7.89（s, 1H），6.84-6.49（m, 1H），2.69（s, 3H）。

式（I）化合物的制备：



25 步骤H：在20-30摄氏度下，向化合物A9（120毫克，458.58微摩尔，1当量）的二甲基亚砜（4毫升）溶液中依次加入化合物A10（152.91毫克，138微摩尔，3当量）和二异丙基乙基胺（177.80毫克，138微摩尔，239.62微升，3当量），反应液在氮气保护下于100摄氏度下搅拌12小时。反应液用水（15毫升）淬灭，用乙酸乙酯（20毫升）萃取两次，有机相用饱和食盐水（20毫升）洗涤，无水硫酸钠干

燥，浓缩得到残余物。残余物经柱层析纯化（展开剂：石油醚：乙酸乙酯=1:0 到1:1）得到化合物 A11。

步骤I：向含有化合物A11（38克，112.51毫摩尔，1当量）的乙醇（760毫升）溶液中加入二水合钨酸钠（742.23毫克，2.25毫摩尔，0.02当量）后将体系加热到80摄氏度，在80摄氏度下滴加双氧水（38.27克，337.53毫摩尔，32.43毫升，30%纯度，3当量）并搅拌反应2小时。缓慢降温到0摄氏度并搅拌1小时，得到的混悬液过滤，滤饼用冷的乙醇（50毫升*2次）洗涤，滤饼加入300毫升叔丁基甲基醚搅拌1小时后过滤，滤饼用叔丁基甲基醚（100毫升*2次）洗涤得到化合物A12。

步骤J：将含有化合物A13（31.85克，148.33毫摩尔，1.5当量）和二异丙基乙基胺（19.17克，148.33毫摩尔，25.84毫升，1.5当量）的二甲亚砷（300毫升）溶液搅拌30分钟，将化合物A12（37克，98.88毫摩尔，1当量）的二甲亚砷（300毫升）溶液滴加到反应体系中，升温至80摄氏度搅拌3小时。反应液降温至50摄氏度后缓慢用水（900毫升）稀释并搅拌30分钟，过滤，滤饼用水（100毫升*2次）洗涤后分散在乙醇（150毫升）中并在室温下搅拌2小时后过滤。滤饼用叔丁基甲基醚（50毫升*2次）洗涤，得到式（I）化合物，经XRPD检测为晶型A。晶型A的XRPD、DSC和TGA谱图分别如图1、图2和图3所示。LCMS（ESI） m/z : 467.1 (M+1)⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆）: δ = 9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 4.41-4.28 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.64-1.55 (m, 2H)。

实施例 2：式（II）化合物的晶型 B 的制备

取 24 g 的式（I）化合物（50.71 毫摩尔，1 当量）溶解到 240 毫升四氢呋喃溶液中并在 20 摄氏度下搅拌 10 分钟，过滤除掉不溶物，将含有对甲苯磺酸（9.17 克，53.25 毫摩尔，1.05 当量）的 48 毫升四氢呋喃溶液滴加到体系中后，在 20 摄氏度搅拌 2 小时。然后向体系中加入 480 毫升叔丁基甲基醚并在 20 摄氏度下继续搅拌 12 小时。所得悬浮液过滤，滤饼干燥后得式（II）化合物的晶型 B。晶型 B 的 XRPD、DSC、TGA 和 DVS 谱图分别如图 4、图 5、图 6 和图 7 所示。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ 9.15 (br s, 1H), 8.8-9.1 (m, 2H), 7.97 (br s, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.27 (br s, 1H), 7.12 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 6.5-6.9 (m, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (br d, 2H, *J* = 11.8 Hz), 2.9-3.0 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (br d, 2H, *J* = 10.8 Hz), 1.86 (s, 3H), 1.60 (q, 2H, *J* = 10.4 Hz)

实施例 3：式（III）化合物晶型 C 的制备

称取 300 毫克式（I）化合物（633.43 微摩尔，1 当量）溶解于四氢呋喃（9 毫升）中，该溶液升温至 40 摄氏度搅拌 10 分钟。将含有苯磺酸（105.20 毫克，665.10 微摩尔，1.05 当量）的叔丁基甲基醚（9 毫升）溶液滴加至反应体系中，并在 15 摄氏度搅拌 2 小时。所得悬浮液过滤，滤饼干燥后得式（III）化合物晶型 C。晶型 C 的 XRPD、DSC 和 TGA 谱图分别如图 8、图 9 和图 10 所示。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ 9.14 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.59 (dd, 2H, *J* = 2.0, 7.5 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.5-6.9 (m, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.6-3.6 (m, 2H), 2.9-3.0 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.02 (br d, 2H, *J* = 10.1 Hz), 1.85

(s, 3H), 1.5-1.7 (m, 2H)

生物测试:

实验例1: DMPK性质评价

(1) 大鼠体内药代动力学研究

5 实验目的: 以雄性禁食 SD 大鼠为受试动物, 应用 LC/MS/MS 法测定大鼠静脉和灌胃给与受试化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究受试化合物在大鼠体内的药代动力学行为, 评价其药动学特征。

实验方案:

试验动物: 健康雄性 SD 大鼠 4 只, 按照体重相近的原则分成 2 组, IV 组每组 2 只, PO 组每组 2 只。动物购买自北京维通利华实验动物有限公司。

10 药物配制:

IV 组: 分别称取适量样品, 配制浓度为 0.4 mg/mL, 搅拌超声后达到澄清状态, 溶媒为 10% DMSO, 10% solutol, 80% 水。

PO 组: 取适量样品, 用适量 0.5% 羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 稀释至 0.5 mg/mL, 搅拌超声得到均一混悬液。

15 给药: 禁食一夜后, IV 组进行静脉给药, 受试化合物的给药剂量各为 2 mg/kg; PO 组分别进行灌胃给药, 受试化合物的给药剂量各为 5 mg/kg。

实验操作:

20 雄性 SD 大鼠静脉注射组分别给予受试化合物后, 在 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 及 24 小时从颈静脉采血 200 μ L, 置于预先加有 EDTA-K₂ 的商品化抗凝管中。灌胃给药组分别给予受试化合物后, 分别在 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 及 24 小时从颈静脉采血 200 μ L, 置于预先加有 EDTA-K₂ 的商品化抗凝管中, 随后离心处理 (3,200 g, 4 $^{\circ}$ C, 10 分钟) 后取血浆, 将血浆转移至预冷的离心管, 在干冰中速冻, 并储存在 -60 $^{\circ}$ C 或更低的超低温冰箱中, 直到进行 LC-MS/MS 分析。给药 4 小时后动物可进食。

表 4 本发明实施例化合物在大鼠中的药代动力学结果

受试化合物 (口服: 5 mg/kg)	药代动力学参数
	口服暴露量 AUC ₀₋₂₄ (nM·h)
式 (I) 化合物的晶型 A	14870
式 (II) 化合物的晶型 B	40015

实验结论: 本发明化合物在大鼠体内暴露量高, 展现出良好的药代动力学性质。

25 (2) 犬体内药代动力学研究

实验目的: 以禁食比格犬为受试动物, 应用 LC/MS/MS 法测定比格犬静脉和灌胃给与受试化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究受试化合物在比格犬体内的药代动力学行为, 评价其药动学特征。

实验方案:

试验动物: 健康雌性的比格犬共 4 只, 分成两组, 每组两只。

30 药物配制:

PO-1 组:称取适量样品,用适量 0.5% 羟丙基甲基纤维素(HPMC, 2600-5600 cps)稀释至 0.4 mg/mL, 搅拌超声得到均一混悬液。

PO-2 组:称取适量样品,用适量 0.5% 羟丙基甲基纤维素(HPMC, 2600-5600 cps)稀释至 2.0 mg/mL, 搅拌超声得到均一混悬液。

- 5 给药:禁食一夜后, PO-1 组分别进行灌胃给药, 受试化合物的给药剂量各为 2 mg/kg。PO-2 组分别进行灌胃给药, 受试化合物的给药剂量各为 10 mg/kg。

实验操作:

- 灌胃给药组分别给予受试化合物后, 分别在 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 及 24 小时从外周静脉采血 200 μ L, 置于预先加有 EDTA-K₂ 的商品化抗凝管中, 随后离心处理 (3,200 g, 4 °C, 10 分钟) 后取血浆, 10 将血浆转移至预冷的离心管, 在干冰中速冻, 并储存在 -60°C 或更低的超低温冰箱中, 直到进行 LC-MS/MS 分析。给药 4 小时后动物可进食。用 LC/MS/MS 法测定比格犬灌胃给药后, 血浆中的受试化合物含量。

表 5 本发明实施例化合物在比格犬中的药代动力学结果

受试化合物	给药剂量	药代动力学参数
		口服暴露量 AUC ₀₋₂₄ (nM·h)
式 (II) 化合物的晶型 B	2 mg/kg	2758
式 (II) 化合物的晶型 B	10 mg/kg	7787

实验结论: 本发明化合物在表格犬体内暴露量高, 展现出良好的药代动力学性质。

15

实验例2: 体内药效评价

人卵巢癌 OVCAR-3 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型的体内药效学研究

实验操作:

- 细胞培养: 人卵巢癌 OVCAR-3 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, 100 U/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素, 37 °C 5% CO₂ 孵箱培养。用胰酶-EDTA 进行常规消化处 20 理传代。当细胞饱和度为 80%-90%, 数量到达要求时, 收取细胞, 计数, 接种。

动物: BALB/c 裸小鼠, 雌性, 6-8 周龄, 体重 18-22 克。由上海市计划生育科学研究所实验动物经营部 (原上海西普尔必凯) 提供。

肿瘤接种: 将 0.2 mL (1 \times 10⁷ 个) OVCAR-3 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, 肿瘤平均体积达到约 149 mm³ 时开始分组给药。

- 25 给药剂量和频次: 第 0 天至第 21 天, 20 mg/kg, 每天两次给药; 第 22 天至第 35 天, 20 mg/kg, 每天一次给药;

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: $V = 0.5 a \times b^2$, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

- 30 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%。

表 6 式 (II) 在人卵巢癌 OVCAR-3 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型的药效结果

给药化合物	平均肿瘤体积 (mm ³) 第 0 天	平均肿瘤体积 (mm ³) 第 35 天	TGI %
溶媒	149	2263	--
式 (II) 化合物的晶型 B	149	320	91.9

实验结论：本发明化合物在人卵巢癌 OVCAR-3 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型中有优异的抑瘤效果。

5 人乳腺癌 MCF7 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型的体内药效学研究

本实验的目的是评价本发明化合物在 MCF-7 乳腺癌细胞异种移植 BALB/c 裸小鼠（由上海市计划生育科学研究所实验动物经营部提供，每个实验组的受试动物数为 6）模型中的抗肿瘤效果。给药剂量和频次：第 0 天至第 28 天，每天一次给药，20 mg/kg 或者 40 mg/kg；

小鼠在接种前三天在左侧肩部皮下接种 0.36 mg，60 天缓释雌激素片。当细胞处于对数生长期时，收取细胞并计数，调节细胞浓度至 10×10^7 细胞/mL，加入等体积的 Matrigel 混匀后用于接种。每只小鼠右侧肩部皮下接种 0.2 mL MCF-7 肿瘤细胞混悬液 (10×10^6)。在肿瘤细胞接种后第 8 天，平均肿瘤体积 153-154 mm³，进行分组给药，每天给药一次。自分组后每周进行两次肿瘤体积和体重测量，对分组后第 28 天最后一次量瘤数据进行肿瘤增殖率 (T/C) 及肿瘤生长抑制率 (TGI) 的计算，化合物的抑瘤疗效用 TGI (%) 或相对肿瘤增殖率 T/C (%) 评价。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%，相对肿瘤增殖率 T/C (%) = $T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : 治疗组平均 RTV; C_{RTV} : 阴性对照组平均 RTV)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV)，计算公式为 $RTV = V_t / V_0$ ，其中 V_0 是分组给药时 (即 D_0) 测量所得肿瘤体积， V_t 为某一次测量时的肿瘤体积， T_{RTV} 与 C_{RTV} 取同一天数据。

20 表 7 式 (II) 在人乳腺癌 MCF7 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型的药效结果

给药化合物	给药剂量和频次	平均肿瘤体积 (mm ³) 第 0 天	平均肿瘤体积 (mm ³) 第 28 天	TGI %
溶媒	--, 每天一次	153	852	--
式 (II) 化合物的晶型 B	20 mg/kg 每天一次	153	309	77.7
式 (II) 化合物的晶型 B	40 mg/kg 每天一次	154	137	102.4

实验结论：本发明化合物在人乳腺癌 MCF7 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型中有优异的抑瘤效果。

人乳腺癌 HCC1806 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型的体内药效学研究

实验操作：

25 细胞培养：人乳腺癌 HCC1806 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，100 U/ml 青霉素和 100 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素，37°C 5% CO_2 孵箱培养。用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

动物：BALB/c 裸小鼠，雌性，6 周龄，体重 14-16 克。由上海市计划生育科学研究所实验动物经营部提供。

- 5 肿瘤接种：将 0.2 ml (1×10^6 个) HCC1806 细胞（加基质胶，体积比为 1:1）悬液皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到约 121 mm^3 时开始分组给药。

给药剂量和频次：第 0 天至第 21 天，20 mg/kg，每天两次给药；或按照 40 mg/kg，每天一次给药；

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： $V = 0.5 a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

- 10 TGI (%)，反映肿瘤生长抑制率。TGI (%) = $[1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

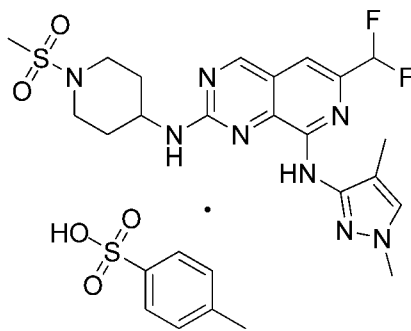
表 8 式 (II) 在人乳腺癌 HCC1806 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型的药效结果

给药化合物	给药剂量和频次	平均肿瘤体积 (mm^3) 第 0 天	平均肿瘤体积 (mm^3) 第 35 天	TGI %
溶媒	--, 每天两次	121	1933	--
式 (II) 化合物的晶型 B	20 mg/kg 每天两次	121	177	96.90
式 (II) 化合物的晶型 B	40 mg/kg 每天一次	121	149	98.45

- 15 实验结论：本发明化合物在人乳腺癌 HCC1806 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型中有优异的抑瘤效果。

权利要求

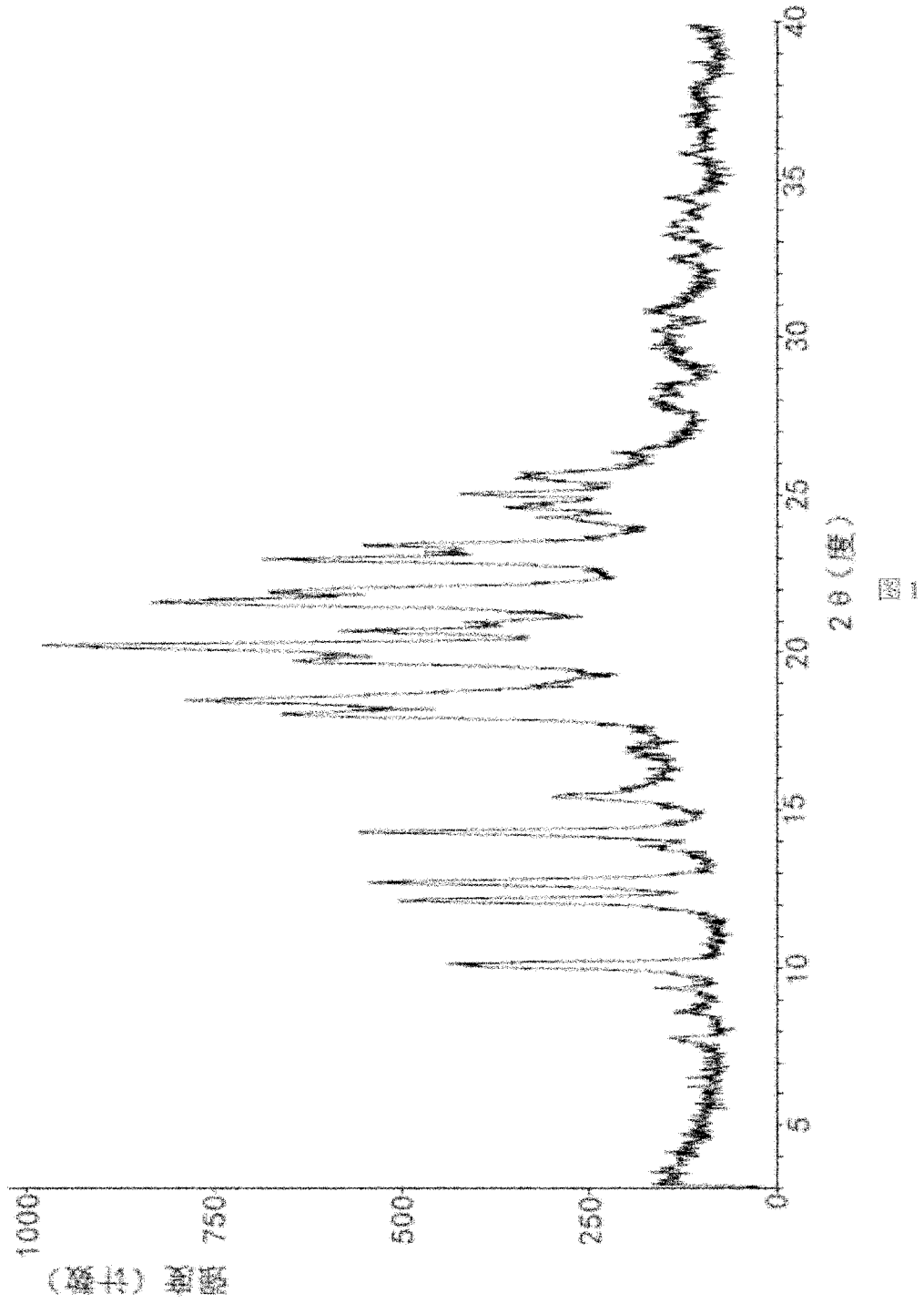
1. 式 (II) 化合物的晶型 B

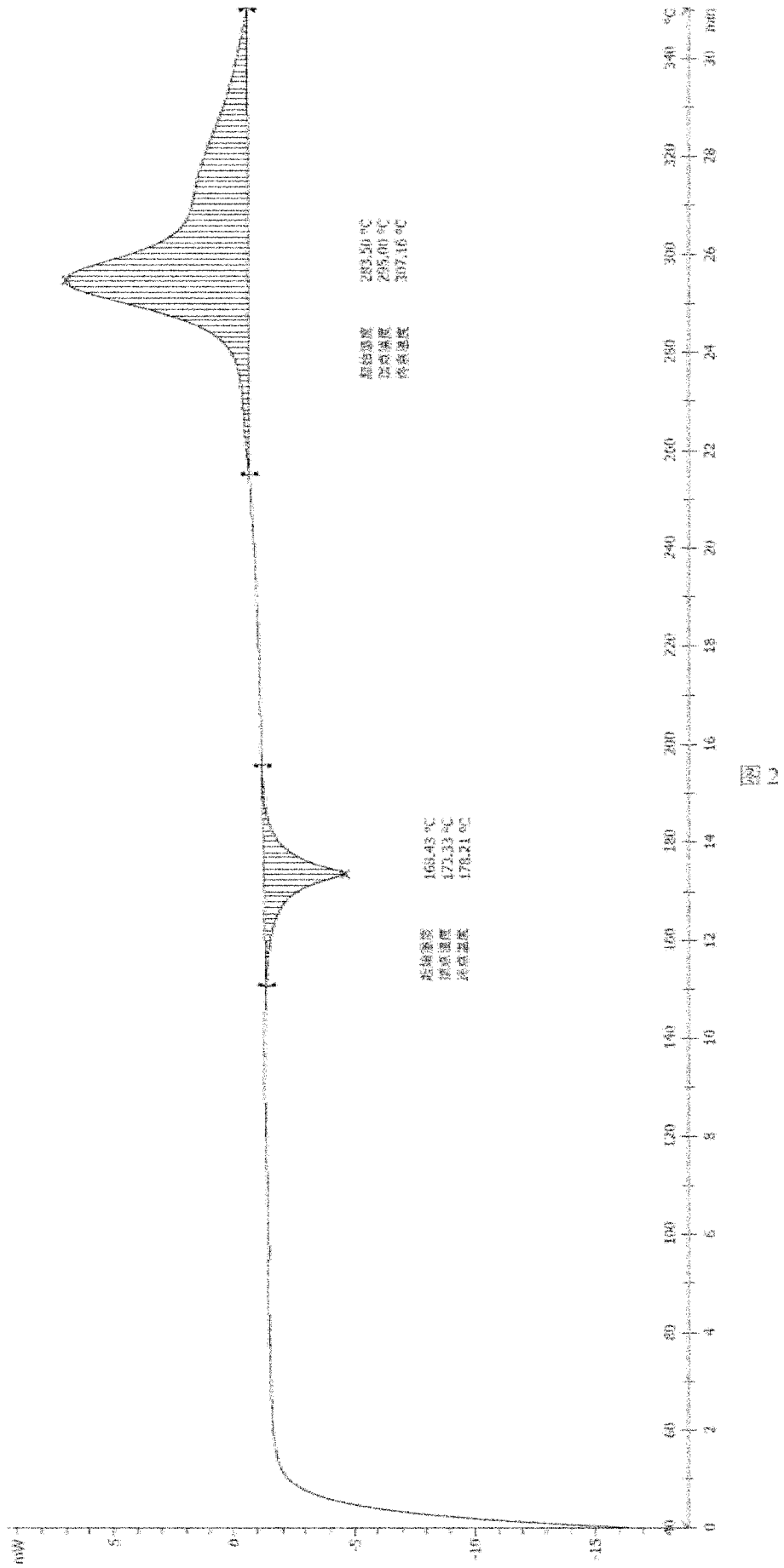


(II)

其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：10.32±0.20°、10.82±0.20°、16.20±0.20°。

- 5 2. 根据权利要求 1 所述的式 (II) 化合物的晶型 B, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：6.53±0.20°、8.63±0.20°、10.32±0.20°、10.82±0.20°、16.20±0.20°；或者，其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：10.32±0.20°、10.82±0.20°、15.73±0.20°、16.20±0.20°、23.62±0.20°。
3. 根据权利要求 2 所述的式 (II) 化合物的晶型 B, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：6.53±0.20°、8.63±0.20°、10.32±0.20°、10.82±0.20°、15.73±0.20°、16.20±0.20°、23.62±0.20°。
- 10 4. 根据权利要求 3 所述的式 (II) 化合物的晶型 B, 其 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰：3.541°、5.390°、5.950°、6.532°、8.633°、10.317°、10.817°、11.338°、11.708°、12.222°、13.021°、13.450°、14.205°、14.548°、15.733°、16.200°、16.457°、17.092°、17.703°、18.267°、18.702°、19.042°、19.215°、19.604°、19.882°、20.263°、20.491°、20.696°、21.018°、21.232°、21.672°、22.056°、22.894°、23.104°、23.615°、24.459°、24.631°、24.969°、25.155°、25.963°、26.485°、26.939°、27.238°、27.568°、28.175°、
- 15 29.297°、29.604°、31.133°、32.190°、32.440°、32.797°、33.058°、33.402°、33.955°、35.386°、35.953°、37.088°、38.228°、38.628°、39.344°。
5. 根据权利要求 4 所述的式 (II) 化合物的晶型 B, 其 X 射线粉末衍射图谱基本上如图 4 所示。
6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的式 (II) 化合物的晶型 B, 其差示扫描量热曲线在 186.92±3°C 处具有吸热峰, 在 216.35±3°C 处具有放热峰。
- 20 7. 根据权利要求 6 所述的式 (II) 化合物的晶型 B, 其差示扫描量热曲线基本上如图 5 所示。
8. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的式 (II) 化合物的晶型 B, 其热重分析曲线在 196±3°C 处失重达 1.094%。
9. 根据权利要求 8 所述的式 (II) 化合物的晶型 B, 其热重分析曲线基本上如图 6 所示。
- 25 10. 根据权利要求 1-9 任意一项所述式 (II) 化合物的晶型 B 在制备治疗物在制备治疗乳腺癌药物中的应用。





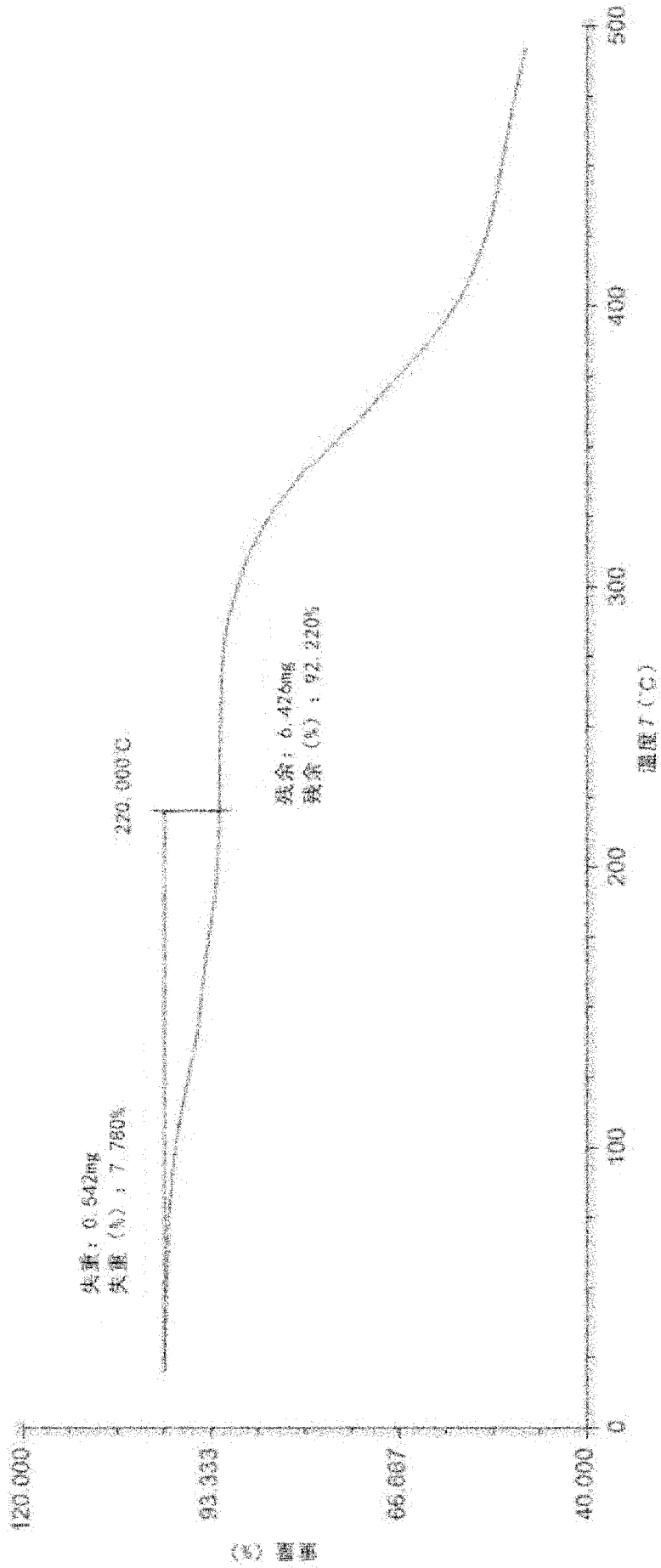
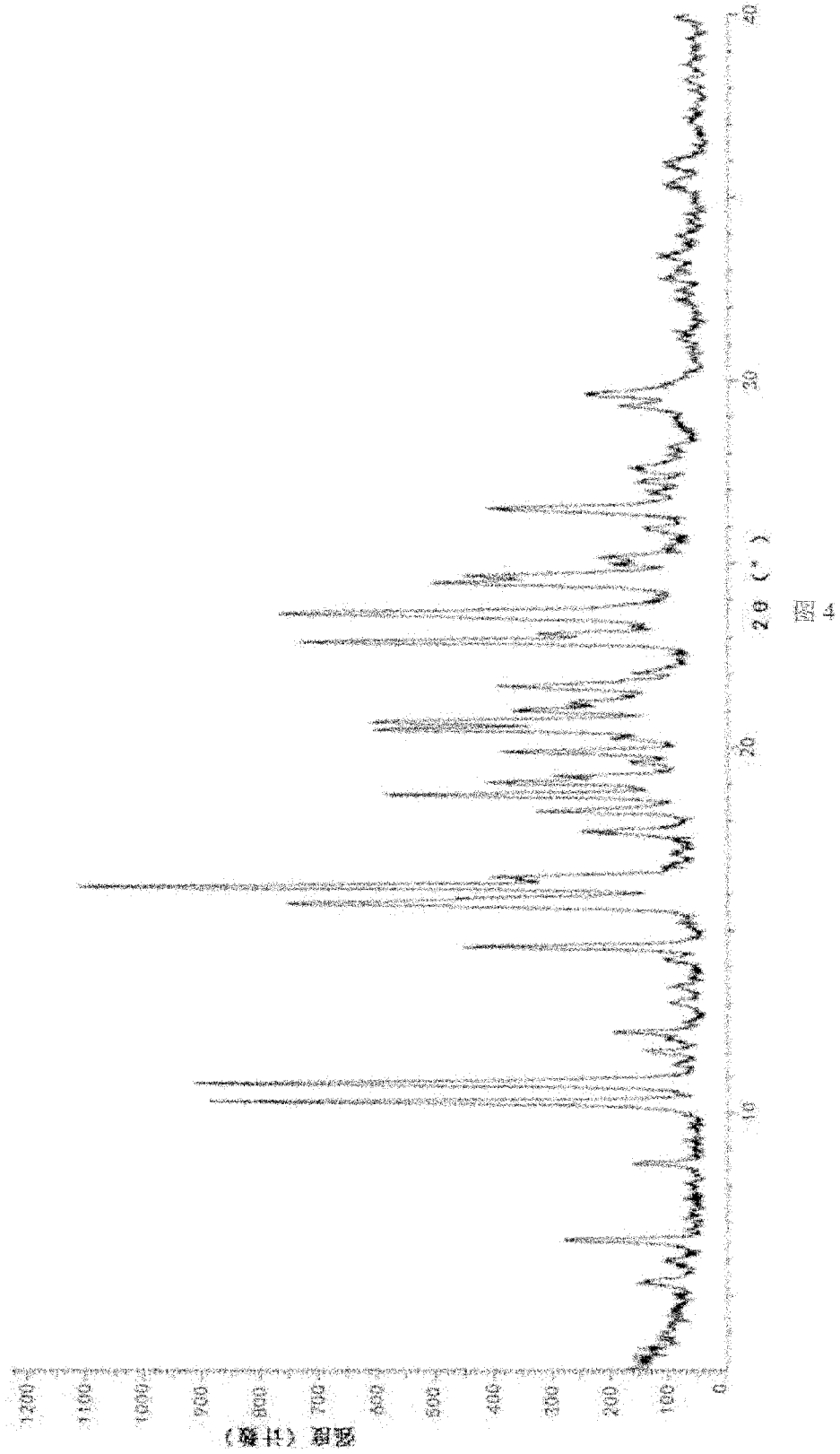
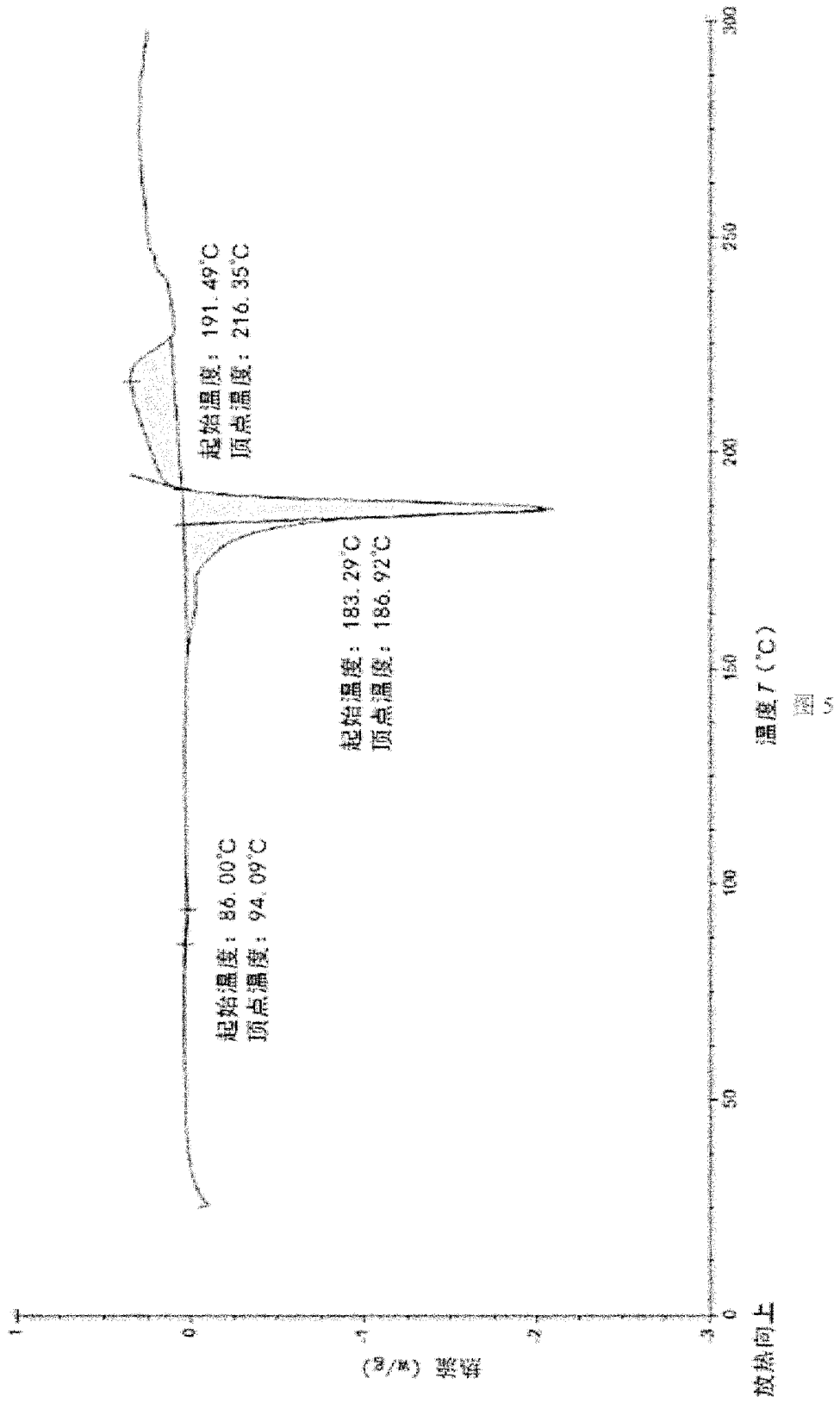
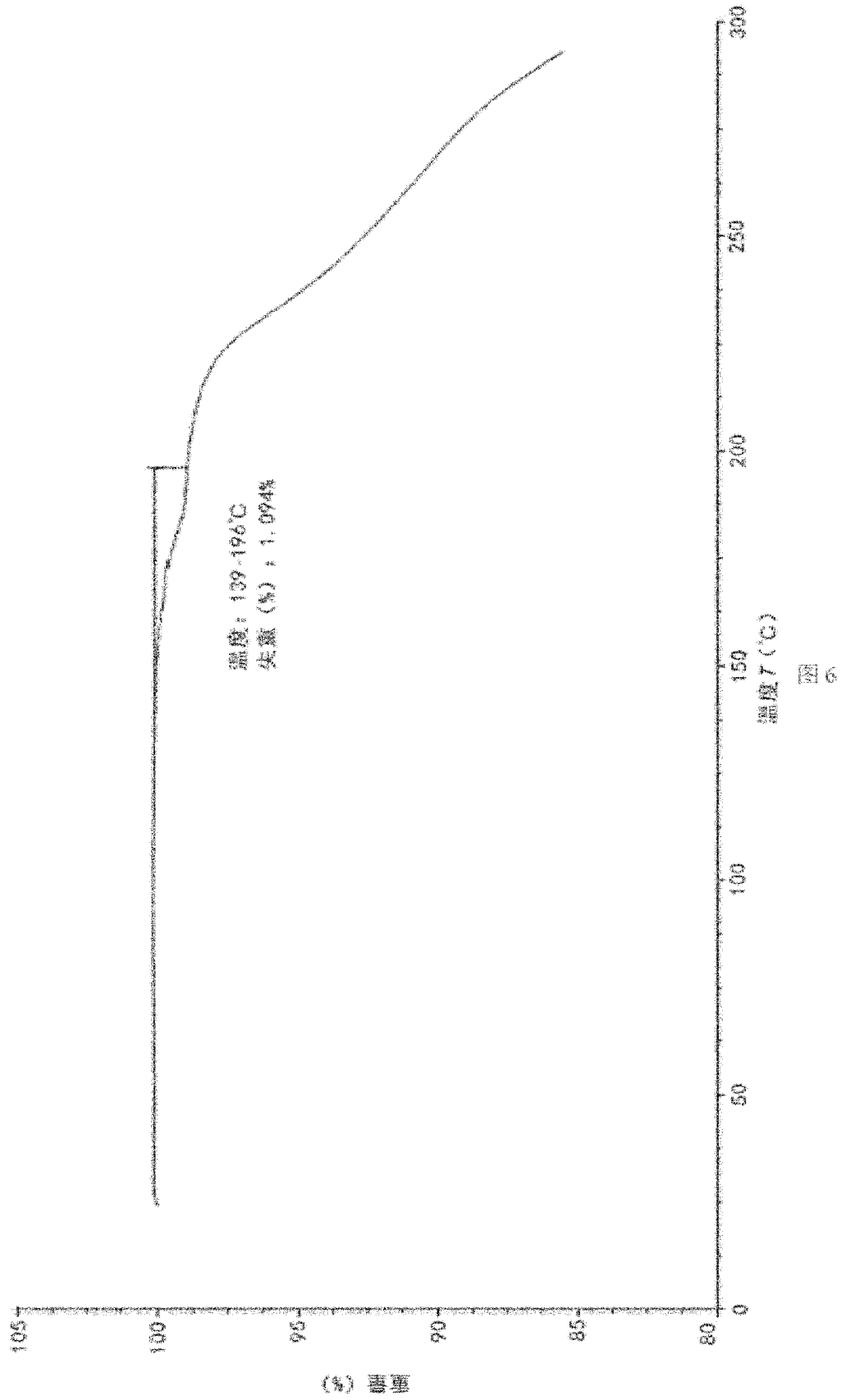
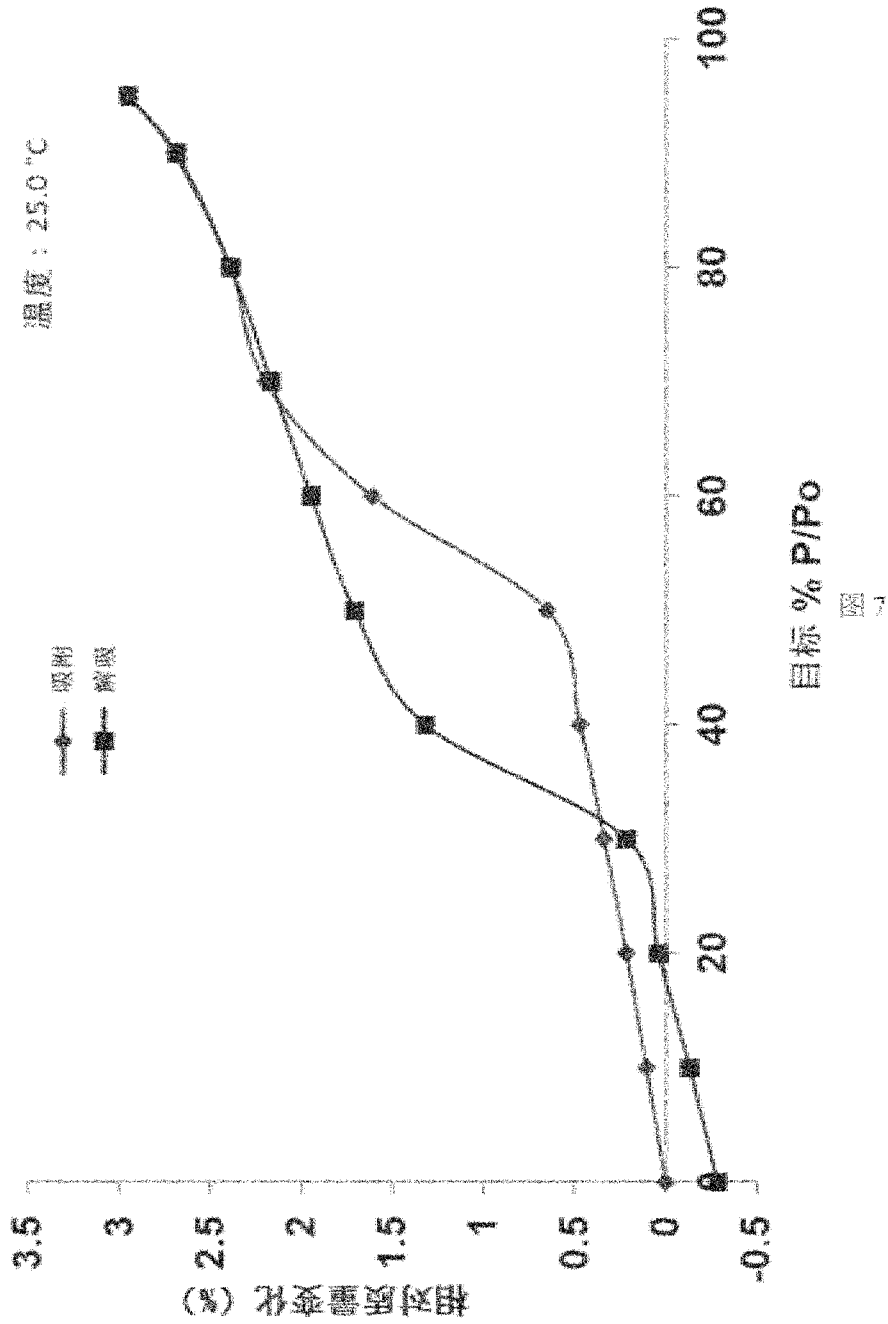


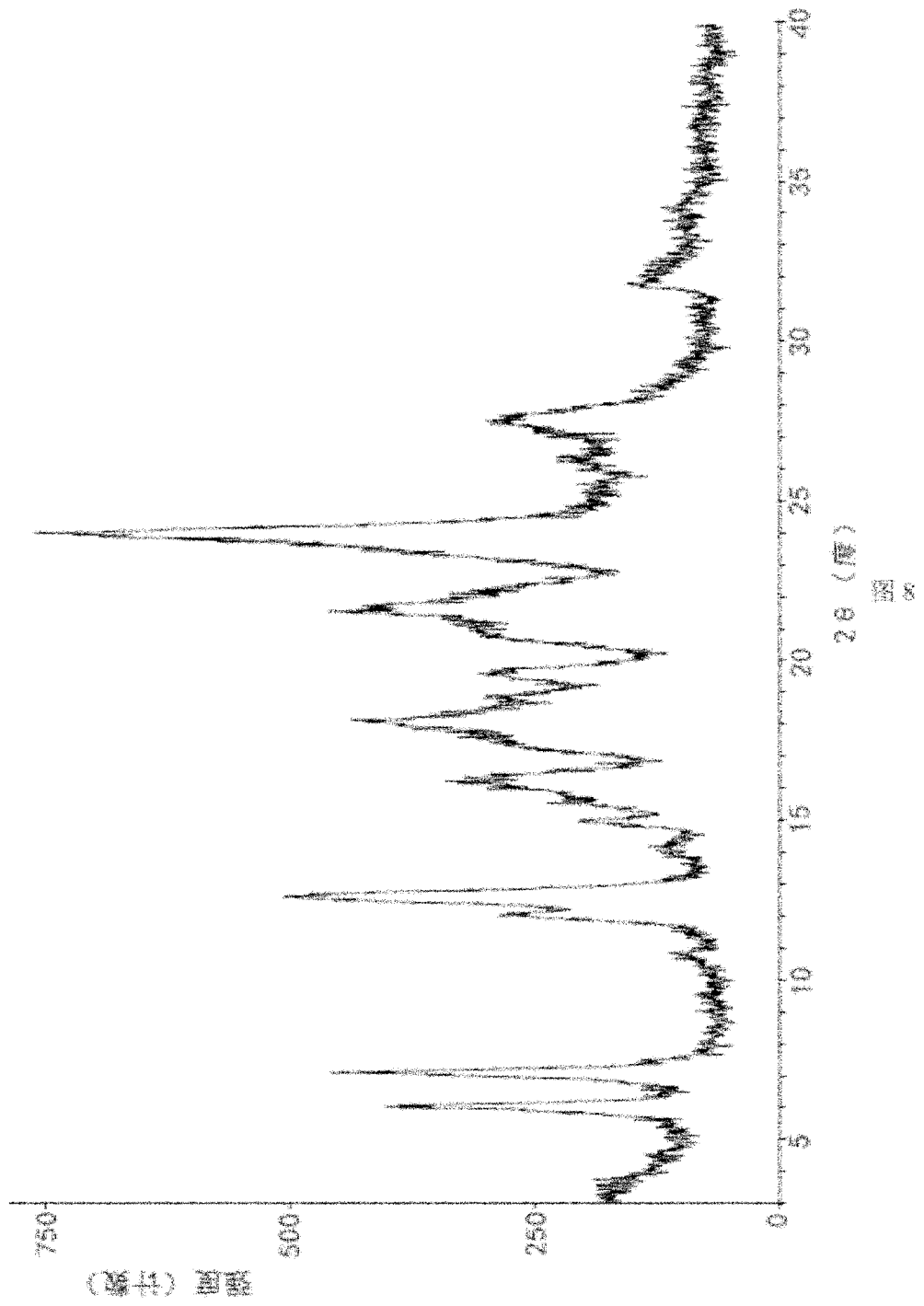
图 3

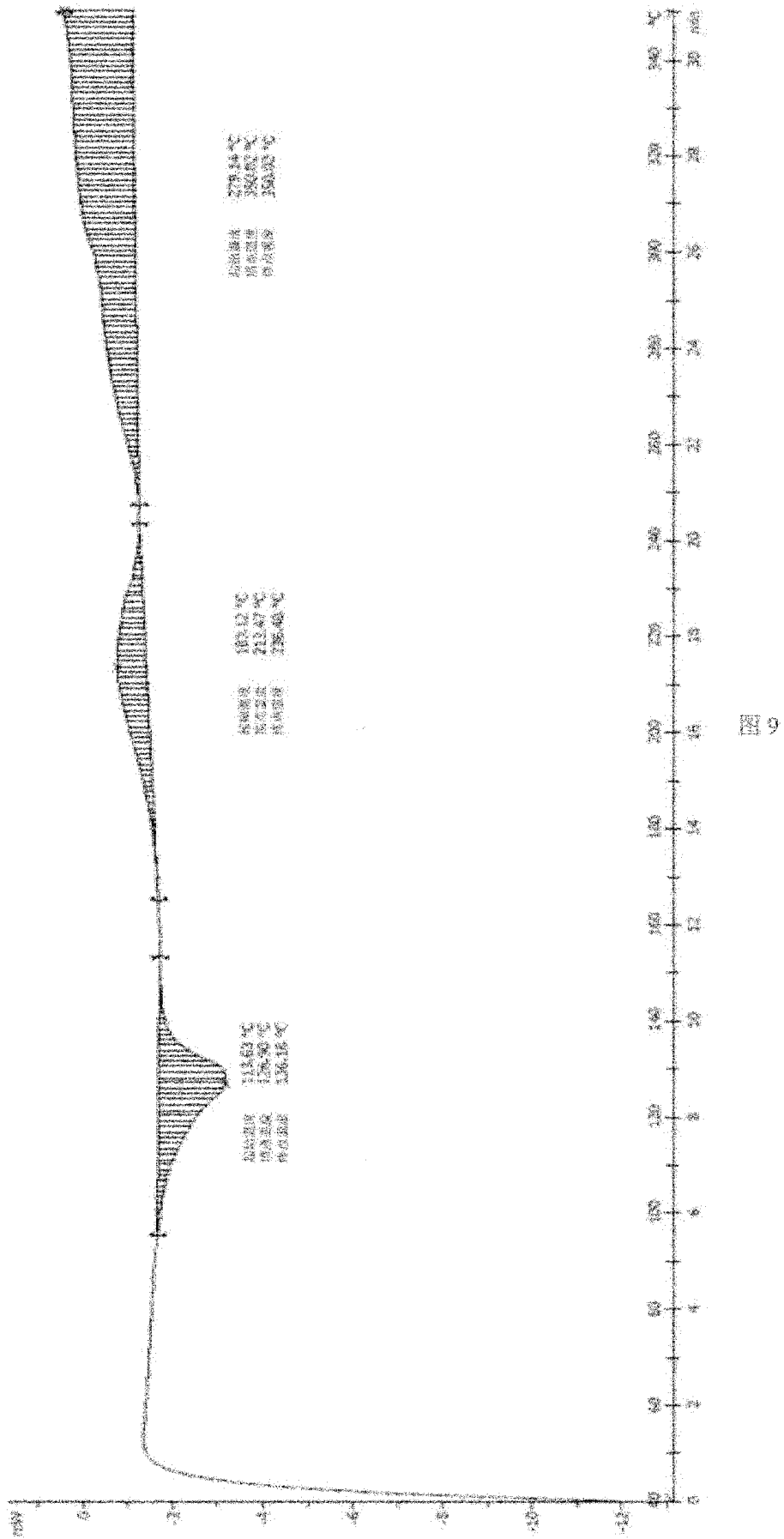












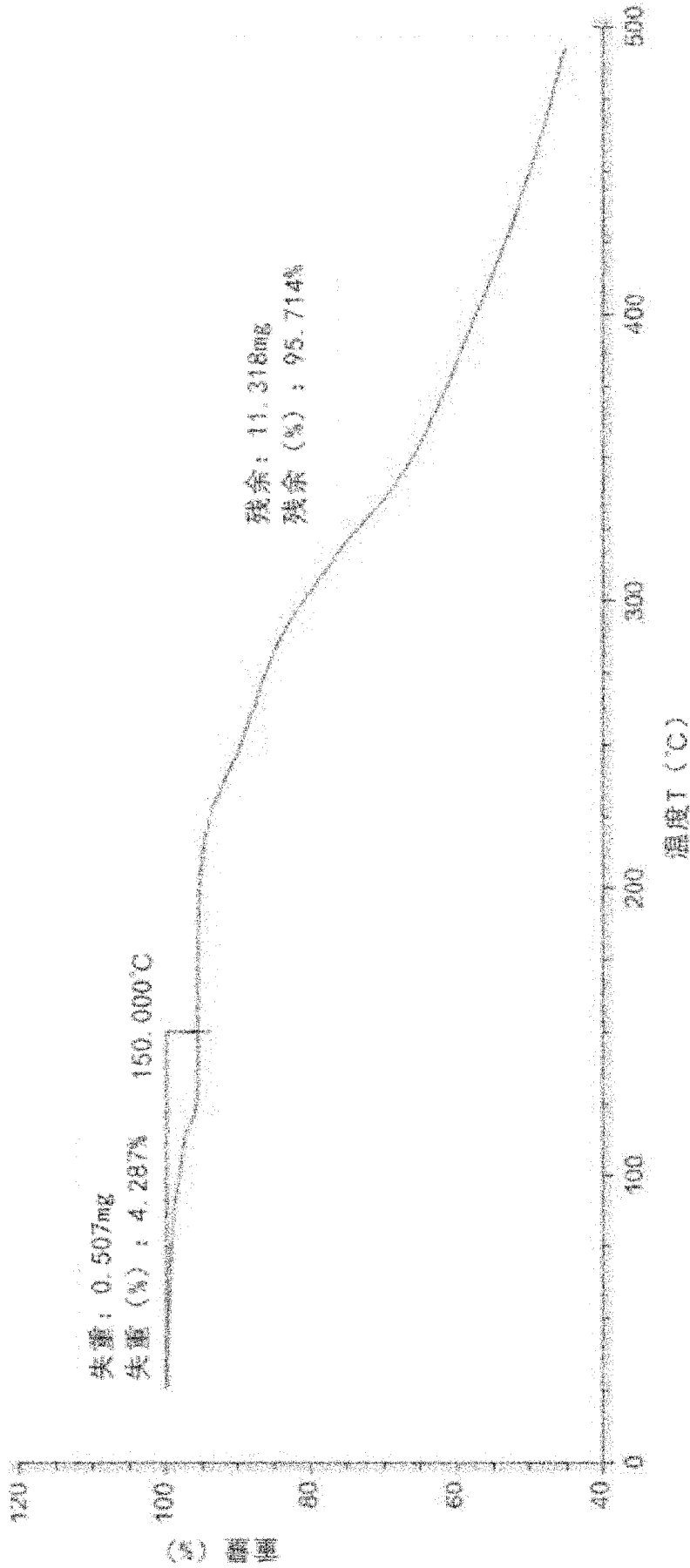


图 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/076503

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D471/04(2006.01)i;A61K31/519(2006.01)i;A61P35/00(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)		
IPC: 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)		
CNTXT, ENTXTC, ENTXT, WPABS, WPABSC, DWPI, CNKI, STN: 南京明德, 嘧啶, 吡啶, 细胞周期依赖激酶, CDK, 抑制, pyrimidin+, pyridine+, cell cycle dependent kinase, inhibit+, 结构检索, structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 107614499 A (TELJIN PHARMA LIMITED) 19 January 2018 (2018-01-19) see abstract, claim 1, and description, tables 4-1 to 4-208	1-10
A	CN 110036012 A (TELJIN PHARMA LIMITED) 19 July 2019 (2019-07-19) see abstract, claim 1, and description, tables 12 to 68	1-10
PA	WO 2022037592 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 24 February 2022 (2022-02-24) see abstract, claim 1, and embodiment 16	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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		Date of mailing of the international search report
09 May 2023		15 May 2023
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/076503

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107614499	A	19 January 2018	SG	11201709837	RA	28 December 2017
				CO	2017012067	A2	28 March 2018
				TW	201713653	A	16 April 2017
				TWI	714590	B	01 January 2021
				DK	3305785	T3	11 October 2021
				PL	3305785	T3	27 December 2021
				SA	517390409	B1	26 July 2021
				JPWO	2016194831	A1	21 December 2017
				JP	6400196	B2	03 October 2018
				CA	2987019	A1	08 December 2016
				MX	2017015277	A	19 February 2018
				HRP	20211360	T1	26 November 2021
				RU	2017141454	A3	29 May 2019
				RU	2017141454	A	23 July 2019
				SI	3305785	T1	30 November 2021
				IL	255488	A	31 January 2018
				IL	255488	B	31 December 2019
				PT	3305785	T	13 October 2021
				MY	192487	A	23 August 2022
				AR	104789	A1	16 August 2017
				AU	2016272258	A1	30 November 2017
				AU	2016272258	B2	12 March 2020
				LT	3305785	T	10 November 2021
				PH	12017502171	A1	04 June 2018
				BR	112017025356	A2	07 August 2018
				HUE	056996	T2	28 April 2022
				ZA	201707499	B	28 September 2022
KR	20180011122	A	31 January 2018				
ES	2893478	T3	09 February 2022				
HK	1249502	A1	02 November 2018				
US	2018161329	A1	14 June 2018				
US	10124004	B2	13 November 2018				
CL	2017003032	A1	09 March 2018				
EP	3305785	A1	11 April 2018				
EP	3305785	A4	21 November 2018				
EP	3305785	B1	25 August 2021				
WO	2016194831	A1	08 December 2016				
<hr/>							
CN	110036012	A	19 July 2019	ZA	201902893	B	29 January 2020
				ES	2852123	T3	13 September 2021
				HUE	053220	T2	28 June 2021
				CO	2019005514	A2	31 July 2019
				PH	12019501171	A1	08 February 2021
				LT	3546458	T	10 May 2021
				PL	3546458	T3	14 June 2021
				PT	3546458	T	25 February 2021
				DK	3546458	T3	22 February 2021
				KR	20190066631	A	13 June 2019
				KR	102290815	B1	18 August 2021
				TW	201831476	A	01 September 2018
				AU	2017364807	A1	16 May 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/076503

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU 2017364807 B2	13 May 2021
		MX 2019005803 A	10 September 2019
		SI 3546458 T1	31 March 2021
		HRP 20210285 T1	02 April 2021
		JPWO 2018097297 A1	24 June 2019
		JP 6785876 B2	18 November 2020
		BR 112019010674 A2	01 October 2019
		SA 519401827 B1	28 July 2022
		CL 2019001419 A1	30 August 2019
		US 2019367510 A1	05 December 2019
		US 11084814 B2	10 August 2021
		AR 110238 A1	13 March 2019
		WO 2018097297 A1	31 May 2018
		RU 2019116137 A	27 November 2020
		RU 2019116137 A3	13 August 2021
		CA 3043561 A1	31 May 2018
		IL 266312 A	30 June 2019
		IL 266312 B	31 August 2021
		EP 3546458 A1	02 October 2019
		EP 3546458 A4	09 October 2019
		EP 3546458 B1	06 January 2021
WO 2022037592 A1	24 February 2022	CN 115942937 A	07 April 2023

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D471/04 (2006. 01) i; A61K31/519 (2006. 01) i; A61P35/00 (2006. 01) i</p> <p>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</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNXTX, ENTXT, ENTXT, WPABS, WPABSC, DWPI, CNKI, STN: 南京明德, 嘧啶, 吡啶, 细胞周期依赖激酶, CDK, 抑制, pyrimidin+, pyridine+, cell cycle dependent kinase, inhibit+, 结构检索</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 107614499 A (帝人制药株式会社) 2018年1月19日 (2018 - 01 - 19) 参见摘要、权利要求1、说明书表4-1至4-208</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110036012 A (帝人制药株式会社) 2019年7月19日 (2019 - 07 - 19) 参见摘要、权利要求1、说明书表12至68</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>WO 2022037592 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2022年2月24日 (2022 - 02 - 24) 参见摘要、权利要求1、实施例16</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 107614499 A (帝人制药株式会社) 2018年1月19日 (2018 - 01 - 19) 参见摘要、权利要求1、说明书表4-1至4-208	1-10	A	CN 110036012 A (帝人制药株式会社) 2019年7月19日 (2019 - 07 - 19) 参见摘要、权利要求1、说明书表12至68	1-10	PA	WO 2022037592 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2022年2月24日 (2022 - 02 - 24) 参见摘要、权利要求1、实施例16	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	CN 107614499 A (帝人制药株式会社) 2018年1月19日 (2018 - 01 - 19) 参见摘要、权利要求1、说明书表4-1至4-208	1-10												
A	CN 110036012 A (帝人制药株式会社) 2019年7月19日 (2019 - 07 - 19) 参见摘要、权利要求1、说明书表12至68	1-10												
PA	WO 2022037592 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2022年2月24日 (2022 - 02 - 24) 参见摘要、权利要求1、实施例16	1-10												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2023年5月9日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年5月15日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>孙丽丽</p> <p>电话号码 (+86) 010-53962159</p>												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/076503

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	107614499	A	2018年1月19日	SG	11201709837	RA	2017年12月28日
				CO	2017012067	A2	2018年3月28日
				TW	201713653	A	2017年4月16日
				TWI	714590	B	2021年1月1日
				DK	3305785	T3	2021年10月11日
				PL	3305785	T3	2021年12月27日
				SA	517390409	B1	2021年7月26日
				JPWO	2016194831	A1	2017年12月21日
				JP	6400196	B2	2018年10月3日
				CA	2987019	A1	2016年12月8日
				MX	2017015277	A	2018年2月19日
				HRP	20211360	T1	2021年11月26日
				RU	2017141454	A3	2019年5月29日
				RU	2017141454	A	2019年7月23日
				SI	3305785	T1	2021年11月30日
				IL	255488	A	2018年1月31日
				IL	255488	B	2019年12月31日
				PT	3305785	T	2021年10月13日
				MY	192487	A	2022年8月23日
				AR	104789	A1	2017年8月16日
				AU	2016272258	A1	2017年11月30日
				AU	2016272258	B2	2020年3月12日
				LT	3305785	T	2021年11月10日
				PH	12017502171	A1	2018年6月4日
				BR	112017025356	A2	2018年8月7日
				HUE	056996	T2	2022年4月28日
				ZA	201707499	B	2022年9月28日
				KR	20180011122	A	2018年1月31日
				ES	2893478	T3	2022年2月9日
				HK	1249502	A1	2018年11月2日
				US	2018161329	A1	2018年6月14日
				US	10124004	B2	2018年11月13日
				CL	2017003032	A1	2018年3月9日
				EP	3305785	A1	2018年4月11日
				EP	3305785	A4	2018年11月21日
				EP	3305785	B1	2021年8月25日
				WO	2016194831	A1	2016年12月8日

CN	110036012	A	2019年7月19日	ZA	201902893	B	2020年1月29日
				ES	2852123	T3	2021年9月13日
				HUE	053220	T2	2021年6月28日
				CO	2019005514	A2	2019年7月31日
				PH	12019501171	A1	2021年2月8日
				LT	3546458	T	2021年5月10日
				PL	3546458	T3	2021年6月14日
				PT	3546458	T	2021年2月25日
				DK	3546458	T3	2021年2月22日
				KR	20190066631	A	2019年6月13日
				KR	102290815	B1	2021年8月18日
				TW	201831476	A	2018年9月1日
				AU	2017364807	A1	2019年5月16日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/076503

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)
		AU 2017364807 B2	2021年5月13日
		MX 2019005803 A	2019年9月10日
		SI 3546458 T1	2021年3月31日
		HRP 20210285 T1	2021年4月2日
		JPWO 2018097297 A1	2019年6月24日
		JP 6785876 B2	2020年11月18日
		BR 112019010674 A2	2019年10月1日
		SA 519401827 B1	2022年7月28日
		CL 2019001419 A1	2019年8月30日
		US 2019367510 A1	2019年12月5日
		US 11084814 B2	2021年8月10日
		AR 110238 A1	2019年3月13日
		WO 2018097297 A1	2018年5月31日
		RU 2019116137 A	2020年11月27日
		RU 2019116137 A3	2021年8月13日
		CA 3043561 A1	2018年5月31日
		IL 266312 A	2019年6月30日
		IL 266312 B	2021年8月31日
		EP 3546458 A1	2019年10月2日
		EP 3546458 A4	2019年10月9日
		EP 3546458 B1	2021年1月6日
WO 2022037592 A1	2022年2月24日	CN 115942937 A	2023年4月7日