

(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7月20日 (20.07.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/121323 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 213/64 (2006.01) C07D 213/18 (2006.01)
C07D 213/127 (2006.01) C07D 213/36 (2006.01)
C07D 213/16 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/070835
- (22) 国际申请日: 2017年1月11日 (11.01.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610021998.2 2016年1月13日 (13.01.2016) CN
- (71) 申请人: 辰欣药业股份有限公司 (CISEN PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国山东省济宁高新区同济科技工业园, Shandong 272073 (CN)。
- (72) 发明人: 黄志刚 (HUANG, Zhigang); 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)。 汤东东 (TANG, Dongdong); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 王业鹏 (WANG, Yepeng); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 李自永 (LI, Ziyong); 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 BE-SHINING 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, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, 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)。

根据细则 4.17 的声明:

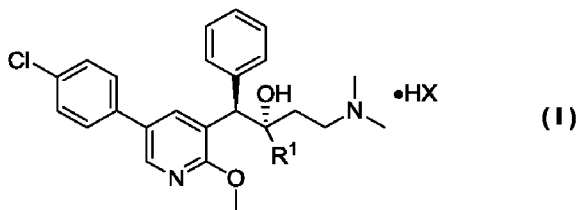
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PREPARATION METHOD FOR PYRIDINE DERIVATIVE COMPOUND, INTERMEDIATE AND CRYSTAL FORM THEREOF

(54) 发明名称: 一种吡啶衍生物类化合物的制备方法及其中间体和晶型



(57) Abstract: A preparation method for a salt of a compound (1R,2S)-1-(5-(4-chlorophenyl)-2-methoxypyridin-3-yl)-4-dimethylamino-2-aryl-1-phenylbutan-2-ol of formula (I) useful for resisting Mycobacterium tuberculosis, a crystal form, an intermediate compound and a preparation method therefor.

(57) 摘要: 一种可用于抗结核分枝杆菌的式(I)化合物(1R,2S)-1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-二甲氨基-2-芳基-1-苯基丁-2-醇的盐的制备方法、晶型、中间体化合物及其制备方法。

WO 2017/121323 A1

一种吡啶衍生物类化合物的制备方法及其中间体和晶型

技术领域

本发明涉及一种高纯度(1*R*, 2*S*)-1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-二甲氨基-2-芳基-1-苯基丁-2-醇的盐的制备方法及其晶型, 本发明还涉及制备式(I)化合物的中间体化合物及其制备方法。

背景技术

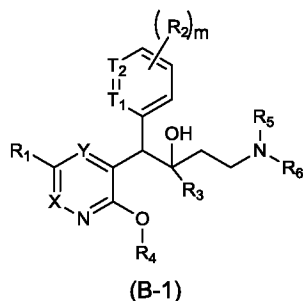
结核分枝杆菌是结核病的病原体。作为一种广布全球, 且可致命的感染性疾病, 据世界卫生组织统计, 每年约有超过 800 万人感染, 200 万人死于结核病。在过去十年, 结核病病例在世界范围内以 20% 的速度增长, 该涨幅在贫困地区尤其显著。如果该趋势照此发展下去, 结核病病例在未来二十年极有可能以 41% 的涨幅继续增长。在最初应用化疗方法之后的五十年内, 结核病一直都是仅次于艾滋病的, 致成年人死亡的主要感染病。结核病的并发症引发了许多耐药菌株的出现, 同时与艾滋病达成共生关系。艾滋病病毒测试呈阳性, 且同时感染结核病的人群, 比起艾滋病病毒测试呈阴性人群有多出 30 倍几率发展成激活的结核病。平均来讲, 每三个死于艾滋病的病人中, 就有一人是结核病导致的。

结核病的现有治疗应用了多种药剂的组合。比如, 美国公共卫生署推荐的一种配方包括首先使用异烟肼, 利福平, 吡嗪酰胺和乙胺丁醇组合两个月, 然后再单独使用异烟肼和利福平组合四个月。对于感染了艾滋病的患者, 该种药物组合的使用需延期至七个月。对于感染了耐多药结核病的患者, 该药物组合还需添加其余药剂, 如乙胺丁醇片, 链霉素, 卡那霉素, 阿米卡星, 卷曲霉素, 乙硫异烟胺, 环丝氨酸, 环丙沙星和氧氟沙星。

为了患者和供应者的利益, 可改善当前治疗的新型疗法被高度需要, 如更短的治疗周期, 更少需要被监督的治疗方式。在接受治疗的头两个月, 混合的四种药物集中抑制了细菌, 从而很大程度上减少了细菌数量, 使患者变得不具有传染性。在接下来的 4~6 个月, 存于患者体内的细菌被消灭, 降低复发的可能性。一种可将治疗周期缩短至两个月或更短时间的强效杀菌药会带来巨大的益处。同时, 该药物还应需更少的监督。显然, 既缩短治疗时间, 又可减少监督频率的药物可以带来最大的益处。

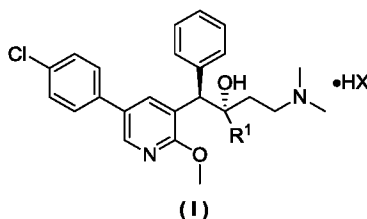
传染性结核病的并发症引起多重耐药性结核病。世界范围内, 4% 的情况都与多重耐药性结核病有关。多重耐药性结核病主要耐四种标准治疗药物中的异烟肼和利福平。如无治疗, 或使用普通的结核病标准疗法, 多重耐药性结核病可致命。所以, 该疾病的治疗需使用二线药物至两年时间。这些二线药物大多数有毒性, 价格昂贵, 且药效低微。由于缺少有效的治疗, 传染性耐药结核病患者持续扩散了疾病。因此, 对于多重耐药性结核病, 一种具有新型作用机制的新药被高度需求。

申请号: 201410335196.X 的专利记载了一类全新的吡啶衍生物及其作为抗分支杆菌的应用, 用于治疗肺结核, 尤其是多重耐药性肺结核。其结构如式 (B-1) 所示:

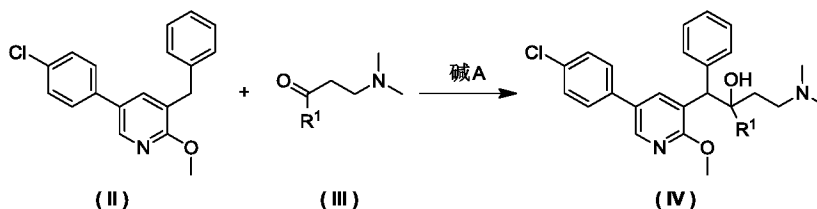


发明内容

本发明提供了式 (I) 化合物的制备方法,



其包含如下步骤:



其中,

R^1 选自任选被 0、1、2 或 3 个 R^{01} 取代的 6~12 元芳基、6~12 元杂芳基、6~12 元芳基-亚烷基和 6~12 元杂芳基-亚烷基;

HX 选自有机或无机酸;

碱 A 选自碱金属碱、碱土金属碱或有机金属碱;

化合物 (II) 与碱 A 的摩尔用量比为 1:1~5;

化合物 (II) 和化合物 (III) 的摩尔用量比为 1:1~2;

反应溶剂选自单一醚类溶剂或几种醚类溶剂的混合溶剂;

反应溶剂用量为化合物 (IV) 重量的 3~20 倍;

反应温度为 -80~0°C;

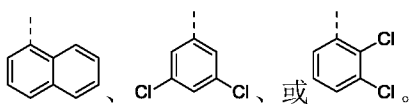
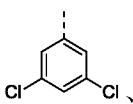
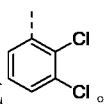
反应时间为 1~24 小时;

R^{01} 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 NH_2 、CHO、COOH、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 CF_3 、 CF_3O 、 $(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ 、 $(\text{HO})\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})$;

所述“杂”代表杂原子, 选自 N、O 或 S;

杂原子的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

本发明的一些方案中，上述 R^1 自任选被 0、1、2 或 3 个 R^{01} 取代的萘基或苯基。

本发明的一些方案中，上述 R^1 选自 、、或 。

本发明的一些方案中，上述碱金属碱选自氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠和/或碳酸氢钾。

本发明的一些方案中，上述碱土金属碱选自氯化钠、氯化钾和/或氯化钙。

本发明的一些方案中，上述有机金属碱选自正丁基锂、二异丙基氨基锂、2,2,6,6-四甲基哌啶锂、二(三甲基硅)氨基锂、甲醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钠、叔丁醇钾、乙醇钠和/或异丙醇铝。

本发明的一些方案中，上述化合物 (II) 与碱 A 的摩尔用量比为 1:1.2~2。

本发明的一些方案中，上述反应温度为 -80~-60°C。

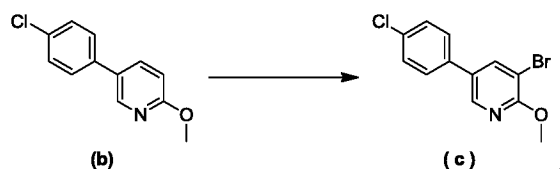
本发明的一些方案中，上述反应时间为 2~12 小时。

本发明的一些方案中，上述反应时间为 4~8 小时。

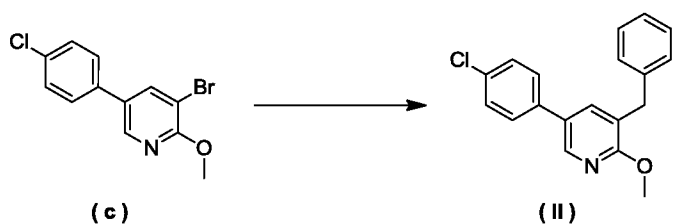
本发明的一些方案中，上述反应溶剂选自四氢呋喃、乙醚和/或异丙醚。

本发明的一些方案中，上述反应溶剂用量为化合物 (IV) 重量的 5~10 倍。

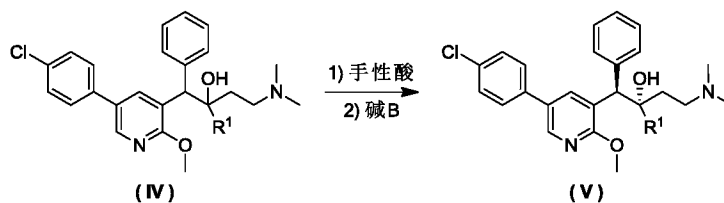
本发明的一些方案中，上述制备方法还包含如下反应路线：



本发明的一些方案中，上述制备方法还包含如下反应路线：



本发明的一些方案中，上述制备方法还包含如下反应路线：



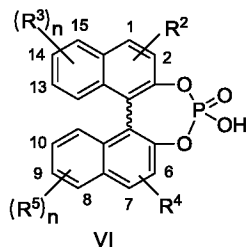
其中，

碱 B 选自氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、甲醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钠、叔丁醇钾、乙醇钠、异丙醇铝；

反应溶剂选自酮类、醇类或者酯类溶剂和极性非质子性溶剂的混合溶剂。

手性酸与化合物 (IV) 的摩尔比为 0.5~1.5;

手性酸选自 α -羟基丙酸、 α -羟基丁二酸、 α 、 β -二羟基丁二酸、 α -羟基苯乙酸、 β -羟基酸、化合物 (VI);



n 为 0、1 或 2;

R^2 、 R^4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I，或选自任选被 0、1、2 或 3 个 R^{01} 取代的： C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 $Si(Ph)_3$ 、6~12 元芳基;

R^3 、 R^5 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、OH，或选自任选被 0、1、2 或 3 个 R^{01} 取代的： C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、6~12 元芳基;

任选地，位置 13 和位置 14 取代的 R^3 或在位置 14 和位置 15 取代的 R^3 可连接在一起，形成一个 6~12 元芳基环;

任选地，位置 8 和位置 9 取代的 R^5 或在位置 9 和位置 10 取代的 R^5 可连接在一起，形成一个 6~12 元芳基环。

本发明的一些方案中，上述手性酸与化合物 (IV) 的摩尔比为 0.8~1.2。

本发明的一些方案中，上述手性酸与化合物 (IV) 的摩尔比为 1.0。

本发明的一些方案中，上述制备化合物 (V) 的方法，反应溶剂中，酮类溶剂选自丙酮和/或甲基乙基酮。

本发明的一些方案中，上述制备化合物 (V) 的方法，反应溶剂中，醇类溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇和/或叔丁醇。

本发明的一些方案中，上述制备化合物 (V) 的方法，反应溶剂中，酯类溶剂选自乙酸乙酯和/或乙酸叔丁酯。

本发明的一些方案中，上述制备化合物 (V) 的方法，反应溶剂中，极性非质子溶剂选自 DMF、DMSO、DMA 和/或 NMP。

本发明的一些方案中，上述制备化合物 (V) 的方法，其中，混合溶剂组合为乙醇与 DMF 的混合溶剂或者乙醇与 DMSO 的混合溶剂。

本发明的一些方案中，由化合物（IV）制备化合物（V）的溶剂选自：丙酮、甲基乙基酮、乙醇、甲醇、异丙醇、叔丁醇、乙酸乙酯、乙酸叔丁酯、DMF、DMSO，DMA 和/或 NMP，中的一种单一溶剂或几种溶剂的混合溶剂。

本发明的一些方案中，上述制备化合物（V）的方法，其中酮类、醇类或者酯类溶剂与极性非质子性溶剂的体积比为 1:0.03~0.1。

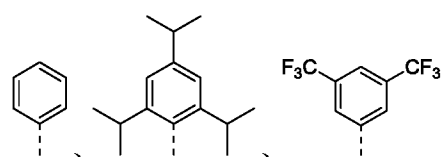
本发明的一些方案中，上述制备化合物（V）的方法，其中，溶剂用量为化合物（IV）重量的 15~50 倍。

本发明的一些方案中，上述 R^3 、 R^5 分别独立地选自 H。

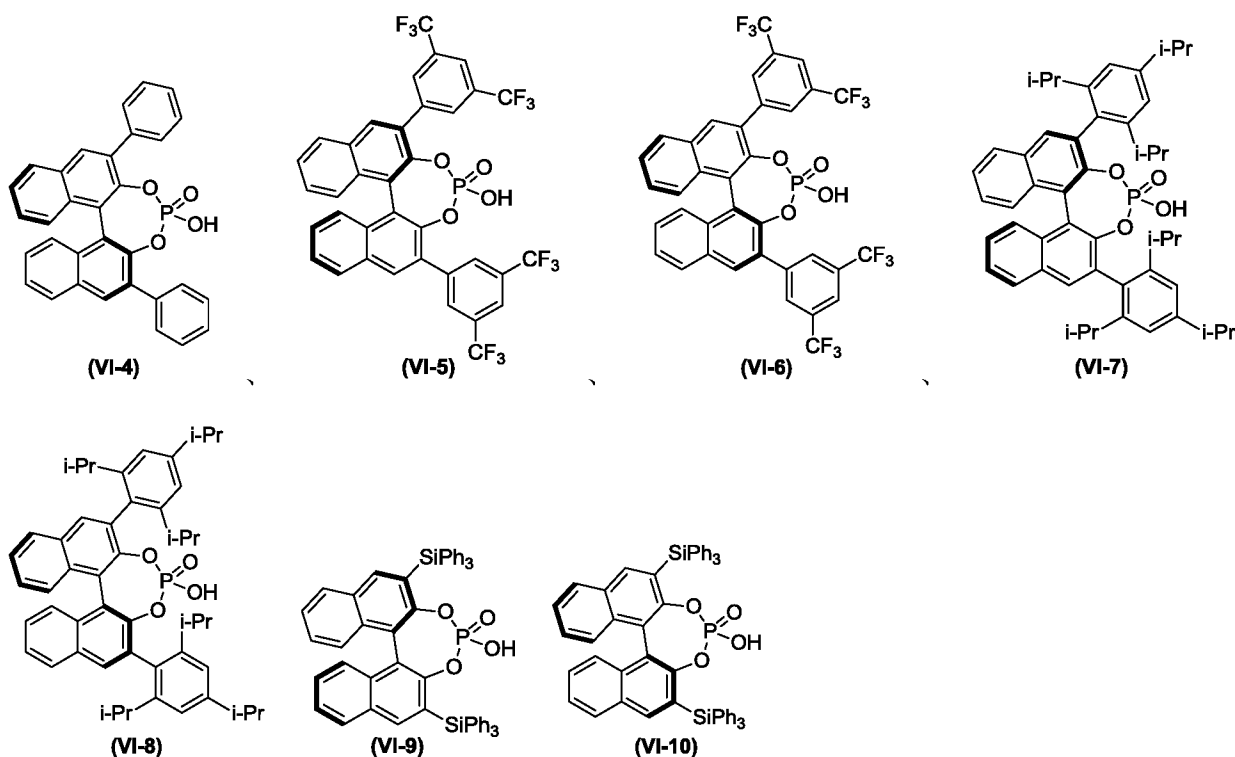
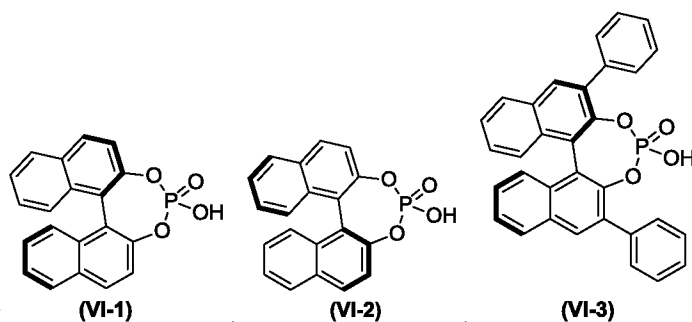
本发明的一些方案中，上述 R^2 取代在 2 位。

本发明的一些方案中，上述 R^4 取代在 6 位。

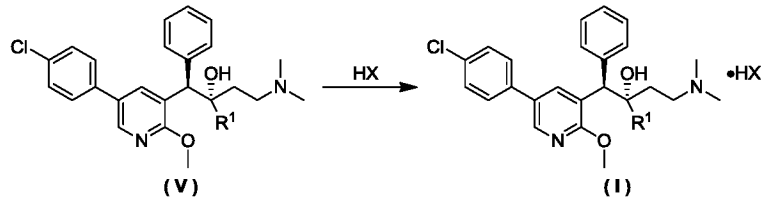
本发明的一些方案中，上述 R^2 、 R^4 分别独立地选自：H、Si(Ph)₃、



本发明的一些方案中，上述化合物(VI)选自



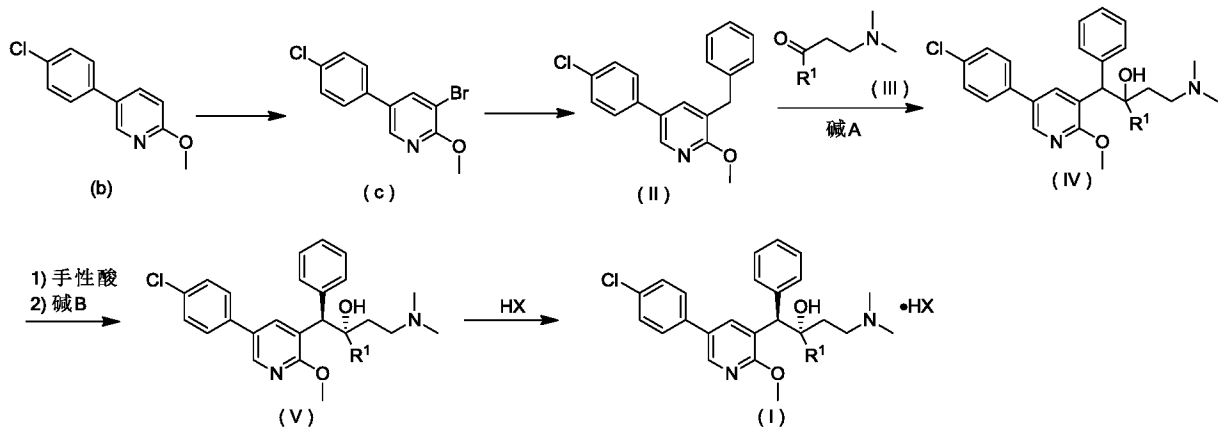
本发明的一些方案中，上述制备方法还包含如下反应路线：



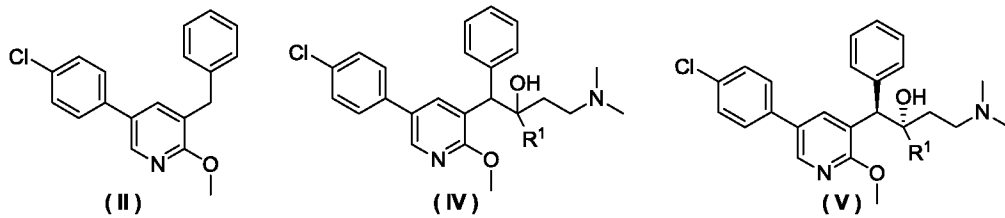
其中，HX 选自有机或无机酸。

本发明的一些方案中，上述 HX 选自盐酸、硫酸、磷酸、草酸、柠檬酸、马来酸或富马酸

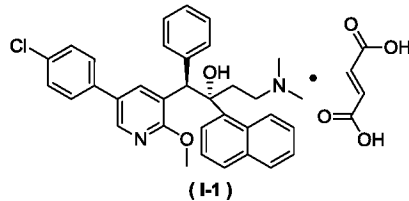
本发明的一些方案中，上述制备方法还包含如下反应路线：



本发明提供了作为制备式 (I) 化合物中间体的下式化合物：



本发明还提供了下式所示化合物 I-1，



本发明提供了化合物 I-1 的 I 晶型，其 XRPD 图谱如图 1 所示。

本发明的一些方案中，I 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表-1 所示。

表-1 I 晶型 XRPD 图谱解析数据

NO.	2-Theta	d(A)	I%	NO.	2-Theta	d(A)	I%
1	7.924	11.1477	5.4	21	23.469	3.7875	4.5
2	8.497	10.3974	1.4	22	23.725	3.7472	23.5

3	9.047	9.7662	22.9	23	24.016	3.7024	4.0
4	10.389	8.5078	100.0	24	24.650	3.6085	57.1
5	11.907	7.4266	4.9	25	25.457	3.4960	12.6
6	12.279	7.2021	30.6	26	26.132	3.4072	2.7
7	13.469	6.5685	32.8	27	26.580	3.3508	3.1
8	14.413	6.1402	8.7	28	27.250	3.2699	18.8
9	14.710	6.0169	12.3	29	27.607	3.2285	2.8
10	15.599	5.6762	15.9	30	28.180	3.1641	10.9
11	17.152	5.1653	5.6	31	28.577	3.1210	2.4
12	17.845	4.9664	31.1	32	29.187	3.0571	6.3
13	18.712	4.7383	2.9	33	29.465	3.0289	6.4
14	19.501	4.5483	4.6	34	30.903	2.8912	1.4
15	19.876	4.4633	23.0	35	31.475	2.8399	3.5
16	20.705	4.2864	52.8	36	32.206	2.7772	2.0
17	21.300	4.1679	3.5	37	33.226	2.6941	1.9
18	21.770	4.0790	18.5	38	34.196	2.6199	2.3
19	22.403	3.9652	3.7	39	36.210	2.4787	2.6
20	23.071	3.8518	3.8	40	36.625	2.4515	4.2

本发明提供了化合物 I-1 的 II 晶型，其 XRPD 图谱如图 4 所示。

本发明的一些方案中，上述 II 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表-2 所示。

表-2 II 晶型的 XRPD 图谱解析数据

NO.	2-Theta	d(A)	I%	NO.	2-Theta	d(A)	I%
1	4.903	18.0073	22.0	5	12.263	7.2114	12.2
2	8.595	10.2792	100.0	6	12.778	6.9219	24.8
3	10.959	8.0665	12.5	7	15.560	5.6902	15.7
4	11.906	7.4269	14.1	8	21.700	4.0920	7.0

本发明提供了化合物 I-1 的 III 晶型，其 XRPD 图谱如图 7 所示。

本发明的一些方案中，上述 III 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表-3 所示。

表-3 III 晶型的 XRPD 图谱解析数据

NO.	2-Theta	d(A)	I%	NO.	2-Theta	d(A)	I%
1	4.712	18.7365	20.8	26	20.055	4.4239	20.6
2	6.167	14.3203	13.0	27	20.328	4.3649	8.9
3	8.064	10.9544	33.7	28	21.198	4.1878	7.3
4	8.221	10.7462	21.6	29	21.358	4.1568	7.5
5	9.347	9.4536	24.2	30	21.659	4.0997	2.5
6	10.171	8.6900	78.8	31	22.026	4.0321	15.2
7	10.532	8.3927	7.9	32	22.517	3.9453	15.5
8	11.829	7.4751	7.7	33	23.032	3.8584	19.0

9	12.259	7.2140	8.7	34	23.429	3.7939	8.7
10	12.717	6.9552	6.0	35	23.746	3.7438	18.8
11	13.646	6.4837	6.5	36	24.233	3.6697	3.9
12	14.041	6.3022	33.2	37	24.730	3.5972	22.3
13	14.554	6.0811	19.8	38	25.060	3.5505	9.6
14	14.831	5.9681	4.1	39	25.492	3.4912	2.6
15	15.085	5.8681	4.2	40	26.306	3.3851	27.4
16	16.089	5.5042	16.6	41	27.292	3.2649	2.7
17	16.426	5.3920	13.5	42	28.180	3.1641	8.1
18	16.839	5.2608	100.0	43	28.834	3.0937	5.0
19	17.266	5.1317	4.0	44	30.627	2.9166	7.6
20	17.749	4.9930	4.3	45	32.400	2.7610	2.7
21	18.182	4.8750	8.8	46	32.974	2.7142	4.0
22	18.713	4.7380	36.6	47	33.761	2.6527	4.2
23	19.128	4.6362	71.5	48	34.590	2.5910	2.3
24	19.424	4.5660	15.5	49	36.348	2.4696	3.8
25	19.660	4.5117	9.3	50	38.733	2.3228	4.3

本发明提供了上述 I 晶型的制备方法，包括将任意一种形式的化合物 I -1 加入到溶剂中结晶制得，其中，溶剂选自醇类、酮类溶剂或者醇类溶剂与酮类溶剂的混合溶剂；溶剂用量为化合物 I -1 重量的 3~50 倍。

本发明的一些方案中，上述 I 晶型的制备方法中，醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇和/或正丁醇。

本发明的一些方案中，上述 I 晶型的制备方法中，酮类溶剂选自丙酮和/或甲基乙基酮。

本发明的一些方案中，上述 I 晶型的制备方法中，混合溶剂为甲醇与丙酮的混合溶剂。

本发明的一些方案中，上述 I 晶型的制备方法中，甲醇与丙酮的混合溶剂的体积比为 1:5~30。

定义和说明：

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

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

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

下面会通过实施例具体描述本发明，这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

本发明所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。反应一般是在惰性氮气下、无水溶剂中进行的。质子核磁共振数据记录在 Bruker Avance III 400 (400 MHz)分光仪上，化学位移以四甲基硅烷低场处的 (ppm)表示。质谱是在安捷伦 1200 系列加 6110 (&1956A) 上测定。LC/MS 或 Shimadzu MS 包含一个 DAD: SPD-M20A (LC) 和 Shimadzu Micromass 2020 检测器。质谱仪配备有一个正或负模式下操作的电喷雾离子源 (ESI)。

本发明采用下述缩略词：DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMA 代表 N,N-二甲基乙酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；NMP 代表 N-甲基吡咯烷酮；Pd(OAc)₂ 代表醋酸钯；Pd(dppf)Cl₂ 代表 [1,1'-双(二苯基磷)二茂铁] 二氯化钯；Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯；Pd(PPh₃)₄ 代表四三苯基膦钯；Pd(PPh₃)₂Cl₂ 代表二氯二(三苯基膦)钯；Et₃N 代表三乙胺；DIPEA 代表二异丙基乙胺；DBU 代表 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯；AcOH 代表冰乙酸；Na₂SO₃ 代表亚硫酸钠；MeOH 代表甲醇；TMP 代表 2,2,6,6-四甲基哌啶；pH 代表氢离子浓度指数。

化合物经手工或者 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

粉末 X-射线衍射 (X-ray powder diffractometer, XRPD)

仪器型号：布鲁克 D8 advance X-射线衍射仪

测试条件：详细的 XRPD 参数如下：

X-ray 发生器：Cu, α , ($\lambda=1.54056\text{\AA}$)

管电压：40 kV，管电流：40 mA.

发射狭缝：1 deg.

限高狭缝：10 mm

散射狭缝：1 deg.

接受狭缝：0.15 mm

单色器：固定的单色器

扫描范围：4-40 deg.

扫描速度：10 deg/min

差热分析 (Differential Scanning Calorimeter, DSC)

仪器型号：TA Q2000 差示扫描量热仪

测试条件：取样品 (~ 1 mg) 置于 DSC 铝锅内进行测试，方法为：25°C - 300°C，升温速率为 10 °C/min。

热重分析 (Thermal Gravimetric Analyzer, TGA)

仪器型号：TA Q5000IR 热重分析仪

测试条件：取样品 (2 ~ 5 mg) 置于 TGA 铂金锅内进行测试，方法为：室温 - 300°C，升温速率为 10 °C/min。

有益效果：

本发明所提供的化合物 I -1 的 I 晶型、II 晶型和 III 晶型性质稳定、溶解度好、引湿性好，具有良好的

成药前景。

本发明给出的合成化合物 I -1 及其中间体的工艺克服现有技术中起始原料价格昂贵, 所用试剂毒害大, 反应条件苛刻, 分离纯化困难, 不易工业化等缺点。

具体地:

- 1) 本发明制备化合物 I -1 方法原料为常规或常见试剂, 在市场上容易获得且价格低廉;
- 2) 中间体化合物 (II) 可由化合物 (b) 经过两步常规反应以较高总收率得到, 后处理简单, 无需任何柱层析纯化;
- 3) 采用有机酸对化合物 (IV) 进行动力学拆分, 得到的化合物(I)具有高的光学纯度;
- 4) 各步骤反应中所使用试剂均为小分子, 易于纯化;
- 5) 将金属钯催化交叉偶联放在比较靠前的步骤, 有利于控制最终产物中金属钯残留。

附图说明

图 1 为化合物 I -1 的 I 晶型 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图。

图 2 为化合物 I -1 的 I 晶型的 DSC 谱图。

图 3 为化合物 I -1 的 I 晶型的 TGA 图谱。

图 4 为化合物 I -1 的 II 晶型 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图。

图 5 为化合物 I -1 的 II 晶型的 DSC 谱图。

图 6 为化合物 I -1 的 II 晶型的 TGA 图谱。

图 7 为化合物 I -1 的 III 晶型 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图。

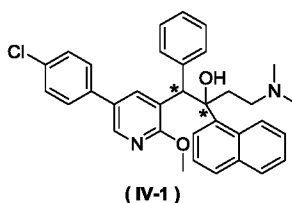
图 8 为化合物 I -1 的 III 晶型的 DSC 谱图。

图 9 为化合物 I -1 的 III 晶型的 TGA 图谱。

具体实施方式

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

化合物 1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇具有如下结构:



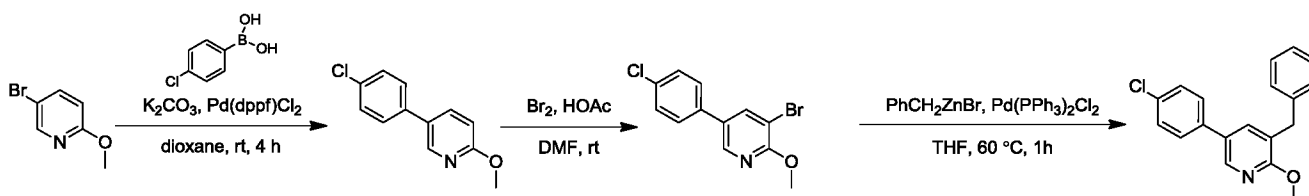
该化合物具有两个手性中心, 如式 (IV-1) 中*标注, 因而具有四个立体异构体, 分别是(1R, 2S)1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇, (1S, 2R)1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基

吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇, (1*R*, 2*R*)1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇和(1*S*, 2*S*)1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇。这四个立体异构体是由两组非对映异构体组成, 其中外消旋体混合物(1*R*, 2*S*)1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇和(1*S*, 2*R*)1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇在后续实施例部分将被标为"A"; 而外消旋体混合物(1*R*, 2*R*)1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇和(1*S*, 2*S*)1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇在后续实施例部分将被标为"B"。

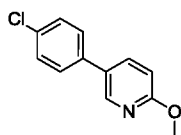
下文阐述的实例都是通过此处说明的方法进行制备, 分离及描述特征的。下文的实例仅仅只是本发明范围内具有代表性的一部分, 而非发明全部。本文已经详细地描述了本发明, 其中也公开了其具体实施方式, 对本领域的技术人员而言, 在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例 1: 化合物 I -1 的制备

流程 1:

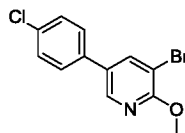


步骤 1: 5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶的合成



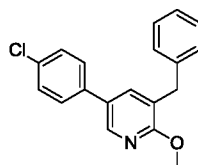
在搅拌下, 依次将碳酸钾 (5.51 千克, 39.89 摩尔, 1.5 当量) 和 Pd(dppf)Cl₂ (48.64 克, 66.48 毫摩尔, 0.0025 当量) 加入到 5-溴-2-甲氧基吡啶(5.0 千克, 26.59 摩尔, 1.0 当量) 和 4-氯苯硼酸 (4.49 千克, 28.72 摩尔, 1.08 当量)的二氧六环 (25 升)和水 (5 升) 的混合溶液中, 氮气置换三次, 然后将反应体系加热到 95~100 °C, 在此温度下回流反应 16 小时。HPLC 检测 5-溴-2-甲氧基吡啶消耗完后即停止反应, 将反应液冷至 25~30 °C, 经减压浓缩除去二氧六环, 残留物用乙酸乙酯萃取两次 (10 升×2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (5 升×2), 35~40 °C 温度下减压浓缩得到 5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶的粗品 (6.5 kg, 冷却后为深棕色针状固体), 粗品直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ:8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

步骤 2: 3-溴-5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶的合成



在 25 °C 下, 将 5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶 (6.5 千克, 29.59 摩尔, 1.00 当量) 溶解在 DMF (21 升) 中, 历经 4~5 小时, 缓慢滴加到液溴 (11.82 kg, 73.97 mol, 2.50 eq) 的 AcOH (7 升) 溶液中。滴加完毕后, 反应混合物在 25 °C 下搅拌 72 小时, TLC (石油醚) 检测约 20% 原料剩余, 继续向反应体系中补加液溴 (2.5 千克, 0.5 当量), 继续搅拌 48 小时, HPLC 检测仍有少量的原料 (大约 7-9%) 没有反应完全。停止反应, 将反应液在搅拌下慢慢加到饱和 Na₂SO₃ (6 千克) 水溶液中, 淬灭过程控制温度在 30 °C 以下。有大量的浅黄色固体析出, 过滤, 滤饼用水 (20 升×2) 洗涤两次, 得到的粗品用 MeOH (15 升×2) 打浆两次, 过滤, 滤饼经真空干燥 (50 °C) 得到 3-溴-5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶 (6.7 千克, 白色固体, 两步总收率 84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ: 8.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 4H), 4.06 (s, 3H)。

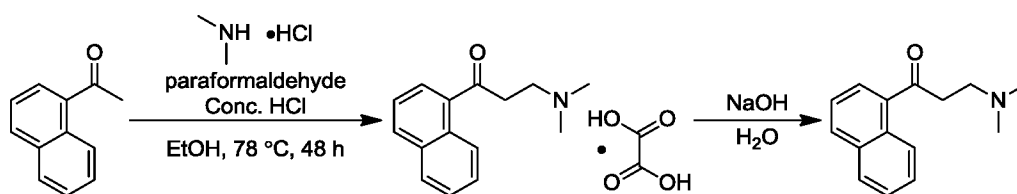
步骤 3: 3-苄基-5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶的合成



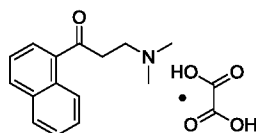
苄基锌试剂制备: 在氮气保护下, 将锌粉 (2.85 千克, 43.56 摩尔, 2.00 当量) 悬浮在无水的四氢呋喃 (21.78 升) 中, 在室温下, 一次性加入 1,2-二溴乙烷 (33 毫升, 0.02 当量), 然后加热到回流, 缓慢加入三甲基氯硅烷 (28 毫升, 0.01 当量) (注: 加入后需观察到大量的气泡产生, 并使回流剧烈, 如果没有观察到气泡产生, 需补加三甲基氯硅烷), 在 66 °C 下回流 30 分钟。然后将反应液冷却至 25 °C, 将苄溴 (3.73 千克, 2.59 升, 21.78 摩尔, 1.00 当量) 缓慢滴加到反应体系中 (注: 滴加速度使体系的温度不超过 30 °C), 在该温度下继续搅拌 3 小时, 即可得到苄基锌试剂的四氢呋喃溶液 (浓度: 1 摩尔/升), 直接用于下一步反应。

在氮气保护下, 将 3-溴-5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶 (5 千克, 16.75 摩尔, 1.00 当量) 的四氢呋喃溶液 (16 升) 在室温下历经 30~45 分钟加入到上面新制备的苄基锌试剂四氢呋喃溶液 (1 摩尔/升, 21.78 升, 1.3 当量) 中, 然后加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (59 克, 83.75 毫摩尔, 0.005 当量), 反应液在氮气氛围中室温搅拌 16 小时 (反应体系自身放热, 温度最高升至 50 °C, 然后慢慢降温, 反应液变成灰黑色)。TLC (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 检测反应完成, 反应液用硅藻土和硅胶过滤, 滤液旋干得到深棕色油状物, 然后粗品用乙酸乙酯萃取 (15 升×2), 悬浮的有机相再次过滤, 滤液用饱和食盐水 (10 升×2) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 35~40 °C 温度下减压浓缩得到棕色油状物, 然后粗品在剧烈搅拌下慢慢倒入到甲醇中 (10 升), 有大量的白色沉淀析出, 过滤, 滤饼用甲醇打浆 (2 升×2) 得到 3-苄基-5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶 (3.0 千克, 白色固体, 收率为 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ: 8.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 2H)。

流程 2:

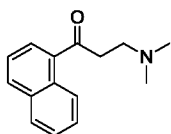


步骤 4: 3-二甲氨基-1-(萘-1-基)丙-1-酮·草酸盐的合成



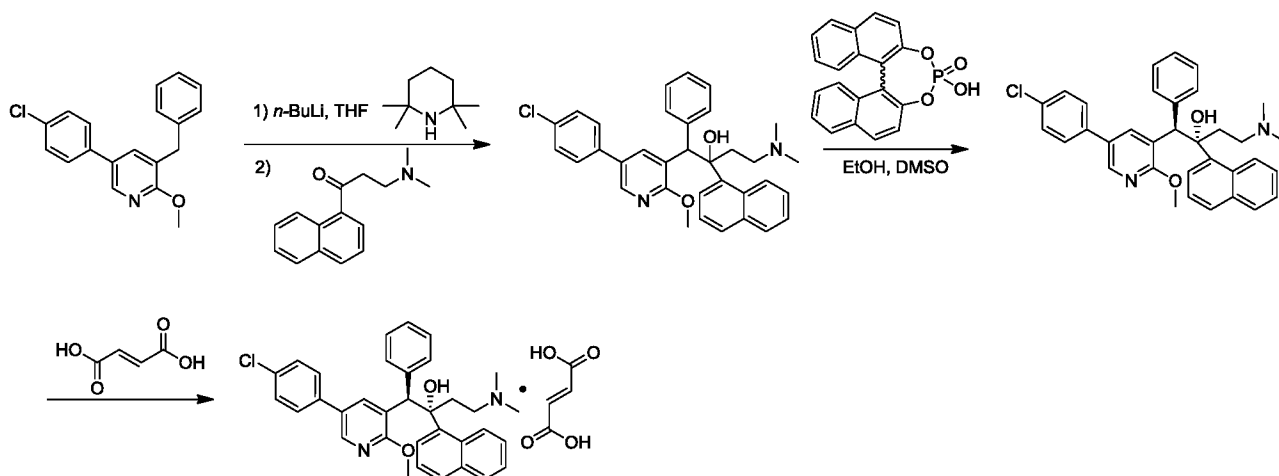
在 20-30°C 下, 将多聚甲醛 (2.67 千克, 29.67 摩尔), 二甲胺盐酸盐 (4.00 千克, 49.06 摩尔) 依次加入到 1-萘乙酮 (5.00 千克, 29.38 摩尔) 的乙醇 (25 升) 溶液中, 加入催化量的盐酸 (139.23 克, 3.82 摩尔, 136.5 毫升), 将反应混合物加热至 78-80 °C 回流反应 48 小时, HPLC 检测 1-萘乙酮基本反应完全 (含量小于 5%)。将反应液减压浓缩除去乙醇, 然后将残留物溶解在水中 (25 升), 用乙酸乙酯萃取两次 (5 升×2), 水相用 1 摩尔/升的氢氧化钠水溶液调节 pH 值至 9~10, 然后用乙酸乙酯萃取两次 (15 升×2), 合并第二次萃取的有机相, 用饱和食盐水洗涤 (10 升×2), 减压浓缩得到粗品 3-(二甲氨基)-1-(1-萘基) 丙-1-酮 (7.41 公斤, 黄色油状物)。将上述粗品溶解在乙酸乙酯 (25 升) 中, 然后将二水合草酸 (4.2 公斤, 33.3 摩尔) 的乙醇溶液 (20 L) 滴加到上面的溶液中, 室温搅拌 1 小时, 有大量的白色固体形成, 然后过滤, 用乙酸乙酯 (5 升×2) 洗涤两次, 得到 3-(二甲氨基)-1-(1-萘基) 丙-1-酮的草酸盐 (6.5 千克, 22.18 摩尔, 收率 56%, 白色固体)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ : 8.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.64-7.48 (m, 3H), 3.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H)。

步骤 5: 3-二甲氨基-1-(萘-1-基)丙-1-酮的合成

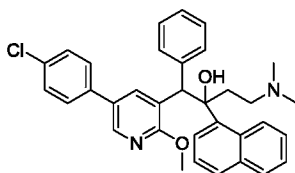


搅拌下, 将 3-(二甲氨基)-1-(萘-1-基)丙基-1-酮草酸盐 (6.5 千克, 20.4 摩尔) 加入到水 (20 升) 中。保持温度 0-10°C, 转速 160~190 转/分钟, 得到白色悬浊液。将冷却的氢氧化钠 (1.8 千克, 45.0 摩尔) 水 (10 升) 溶液缓慢加入到上述悬浊液中, 保持温度 0~10 °C。可观察到白色悬浊液逐渐溶解, 黄色油状物生成。氢氧化钠溶液加完后继续搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯 (15 升) 萃取, 水相用乙酸乙酯 (10 升) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 升) 洗涤。有机相减压浓缩至恒重得到 3-(二甲氨基)-1-(萘-1-基)丙基-1-酮 (3.4 千克, 黄色油状物, 收率为 70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ: 8.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.28 (m, 3H), 3.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.31(s, 6H)。

流程 3:



步骤 5: 1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇的合成

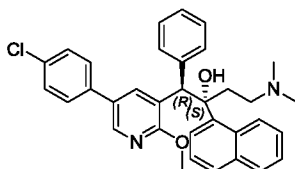


正丁基锂滴定: 氮气保护下, 取二苯基乙酸 (1.00 克, Alfa, 4.71 毫摩尔) 加入到四氢呋喃 (10 毫升) 中形成无色透明溶液。用注射器取正丁基锂的正己烷溶液缓慢滴加到上述溶液中。观察现象, 滴加过程中溶液局部呈黄色但迅速消失。当滴加一滴形成黄色溶液且半分钟内不褪色即为终点, 记下正丁基锂体积 (两次分别为: 1.927 毫升和 1.985 毫升, 平均体积为 1.95 毫升), 故所使用的正丁基锂正己烷溶液浓度为 2.42 摩尔/升。

将 TMP (2.74 千克, 19.3 摩尔) 溶解在无水四氢呋喃 (12 升) 中, 干冰丙酮浴冷却反应温度至 -65°C 开始滴加正丁基锂 (8 升, 19.3 摩尔, 2.42 摩尔/升的正己烷溶液)。控制温度在 -20°C ~ -78°C 之间, 可观察到反应体系颜色由浅黄色逐渐变红至深红色最后形成黄色悬浊液, 继续在此温度下搅拌 30 分钟。然后降低反应温度将至 -75°C ~ -80°C 开始历经 4~6 小时慢慢滴加 3-苄基-5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶 (4.08 千克, 12.9 摩尔) 的无水四氢呋喃 (6 升) 溶液。保持温度 -65°C ~ -78°C , 可观察到放热不剧烈颜色呈深红色。滴加完成后, 开始历经 2~4 小时慢慢滴加 3-(二甲基氨基)-1-(萘-1-基)丙基-1-酮 (3.26 千克, 12.9 摩尔, 90% 纯度) 的无水四氢呋喃 (2.0 升) 溶液, 体系放热明显, 控制流速保持温度 -65°C ~ -78°C 。滴加完全后维持 -65°C ~ -78°C 继续搅拌半小时。HPLC 检测 3-苄基-5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶的含量小于 10%, 将反应液慢慢加入到饱和氯化铵溶液 (40 升) 中淬灭, 分液, 水相用乙酸乙酯 (30 升) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30 升) 洗涤分液, 有机相在 $40\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下减压浓缩得到黄色油状粗品 (13.5 千克), 粗品经乙酸乙酯/正庚烷 (4 升, 1/4) 混合溶剂在 5°C ~ 15°C 下搅拌 16 小时析出白色固体。过滤, 滤饼用乙醇打浆 (4 升 \times 2), 过滤, 滤饼经真空干燥烘至恒重 (50°C , 24~48 小时) 得到目标化合物 1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇 (1.83 千克, 收率 23.23%), 为白色固体, HPLC

鉴定异构体 A 含量为 88.3%，异构体 B 含量为 4.8%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 7H)。

步骤 6: (1*R*,2*S*)-1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)-2-(萘-1-基)-1-苯基丁-2-醇 化合物 I -2 的合成



方法 1:

两平行批次投料: 将 *R*-(-)-联萘酚磷酸酯 (519.3 克, 1.49 摩尔) 悬浮在 DMSO (1.0 升) 中, 加热至 50°C 搅拌溶解至澄清。将 1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲胺基)-2-(萘甲醇-1-基)-1-苯基丁基-2-醇 (910 克, 1.49 摩尔, 异构体 A 含量为 88.3%) 加入到乙醇 (24 升) 溶液中, 在搅拌情况下 (转速 196 转/分钟) 历时 1~2 小时滴加上述制备的 *R*-(-)-联萘酚磷酸酯的 DMSO (1.0 升) 溶液。可观察到不溶解的颗粒化合物开始溶解, 但有更粘稠的乳浊液形成。加毕, 反应液在 15~35°C 下继续搅拌 16 小时。反应液用油浴加热至回流并继续回流 1 小时, 停止加热, 将反应液冷却至 15~35°C 并继续搅拌 16 小时。将反应液过滤 (两批次合并处理), 固体粘稠度大, 过滤较慢, 滤饼用乙醇 (20 升) 打浆三次。合并有机相浓缩至恒重, 得到黄色油状物 (5 千克), 向此粗品中加如水 (10 升) 和乙酸乙酯 (5 升), 体系用 10% 的冷氢氧化钠水溶液调节 pH 值至 11, 继续搅拌 1 小时, 然后进行分液, 体系中有大量固体析出, 过滤得到的固体为异构体 A (350 克, 纯度为 97%, 白色固体)。滤液在 50°C 下减压浓缩至恒重, 加入乙醇 (1.0 升) 在 15-35°C 下搅拌 16 小时, 过滤, 滤饼用乙醇 (400 毫升) 洗涤三次, 得到白色固体经真空干燥烘至恒重 (50°C, 24~48 小时) 得到化合物 I -2 (400 克, 纯度 95%, ee 值大于 99.5%, 收率 24%), 白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 7H)。

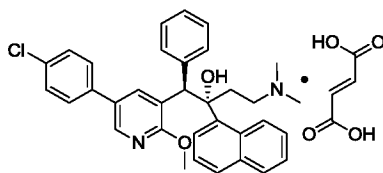
方法 2:

将 *S*-联萘酚磷酸酯 (473 克, 1.35 摩尔) 悬浮在 DMSO (1.1 升) 中, 加热至 50°C 搅拌溶解至澄清。将 1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲胺基)-2-(萘甲醇-1-基)-1-苯基丁基-2-醇 (780 克, 1.35 摩尔, 异构体 A 含量 93.5%) 悬浮在乙醇 (22 升) 溶液中。在搅拌情况下 (转速 196 转/分钟) 历时 1 小时滴加上述制备的 *S*-联萘酚磷酸酯的 DMSO (1.1 升) 溶液。可观察到不溶解的颗粒化合物开始溶解, 但有更粘稠的乳浊液形成。加毕, 反应液在 15-35°C 下继续搅拌 16 小时。反应液用油浴加热至回流并继续回流 1

小时。停止加热反应液冷却至 15~35°C 并继续搅拌 16 小时。将反应液过滤，由于固体粘稠度大，过滤较慢。滤饼用乙醇（20 升×2）打浆两次，过滤得到白色固体，将此固体混合在水（3 升）和乙酸乙酯（3 升）中，加入 10% 的氢氧化钠水溶液调节体系 pH 至 10~11，继续搅拌 1 小时，分液，有机相浓缩至恒重，加入乙醇（1 升）并搅拌一小时，过滤，得到的固体在乙醇（8 升）中重结晶（加热至 80°C 继续搅拌至澄清冷却至 15~35°C 继续搅拌 16 小时），冷却过滤，得到的白色固体经真空干燥烘至恒重（50°C，24~48 小时）得到化合物 I -2（280 克，纯度 99.2%，ee 值 99.1%，收率 38%，白色固体）。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 7H)。

步骤 7: (1*R*,2*S*)-1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲氨基)-2-(萘甲醇-1-基)-1-苯基丁基-2-醇 富马酸

盐 化合物 I -1



将化合物 I -2（395 克，0.735 摩尔）历经 1~2 小时加入到富马酸（89.6 克，0.772 摩尔）的异丙醇（7 升）溶液中，然后加入活性炭（10 克）与异丙醇（1.0 升）。加热至回流并继续回流 0.5~1 小时，固体溶解至澄清。热过滤得到无色澄清溶液加热至回流并保持回流 1 小时，停止加热缓慢冷却到 60°C，开始有固体析出，保持温度不变继续搅拌 2 小时然后历时 4~6 小时降温至 15~35°C，并继续搅拌 16 小时，有大量固体析出。将反应液过滤，滤饼经真空干燥烘至恒重（50°C，24~48 小时）得到目标化合物(1*R*,2*S*)-1-(5-(4-氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4-(二甲氨基)-2-(萘甲醇-1-基)-1-苯基丁基-2-醇 富马酸盐即化合物 I -1（398 克，纯度 98.8%，ee 值大于 99.5%，收率 82.9%，白色固体）。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*⁶) δ: 8.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.40 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 2H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.53 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.13 (m, 7H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H)。

实施例 2: 化合物 I -1 的 I 晶型的制备

取 365 克上述步骤 7 中所得化合物 I -1 悬浮在丙酮/甲醇（20/1，730 毫升）的混合溶剂中，在 15~35°C 下打浆搅拌 16~20 小时，过滤，滤饼经真空干燥烘至恒重（50°C，24~48 小时）得到化合物 I -1 的 I 晶型（265 克，纯度 99.7%，ee 值大于 99.5%，收率 72.6%，白色固体）。

实施例 3: 化合物 I -1 的 II 晶型的制备

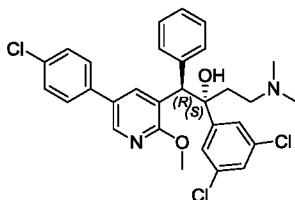
取大约 50mg 的化合物 I -1 的 I 晶型，加入 0.1 mL 四氢呋喃成悬浊液。悬浊液样品置于恒温均匀仪上（40°C）振摇 2 天（避光）。残留的固体物离心分离，并在 40°C 真空干燥箱中干燥过夜得到化合物 I -1

的II晶型。

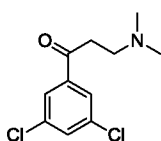
实施例 4: 化合物 I-1 的III晶型的制备

III晶型的制备过程同II晶型, 仅把溶剂四氢呋喃变为 0.2 mL 丙酮-水(2:1)。

实施例 5: 化合物 2 的制备

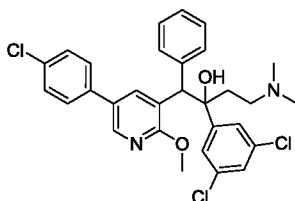


步骤 11: 1-(3,5-二氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙烷-1-酮



室温下将 3,5-二氯苯乙酮 (25.0 克, 132.25 毫摩尔)、二甲胺盐酸盐 (43.13 克, 529 毫摩尔) 和多聚甲醛 (15.49 克, 171.93 毫摩尔) 混合在乙醇 (300 毫升) 中, 加入浓盐酸 (4.73 毫升), 将反应混合物加热到 80 °C, 继续搅拌 48~52 小时。将反应液减压浓缩得到黄色固体, 将该黄色固体用水 (500 毫升) 溶解, 然后用二氯甲烷 (300 毫升×3) 萃取。水相用 10 % 的氢氧化钠水溶液调节 pH 值至~12, 然后用二氯甲烷 (200 毫升×3) 萃取, 合并第二次萃取的有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到目标化合物 1-(3,5-二氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙烷-1-酮 (24 克, 纯度 83 %), 为黄色油状液体。

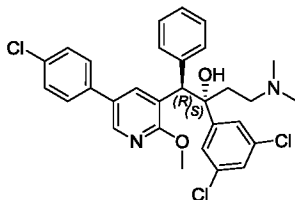
步骤 12: 1-(5-(4-氯苯基)-2-吡啶基)-2-(3,5-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-1-苯基-丁烷-2-醇



常温搅拌下将 TMP (16.41 克, 116.2 毫摩尔) 溶解在四氢呋喃 (200 毫升) 中, 置换氮气保护, 用干冰-丙酮浴降温至-78°C, 缓慢滴加正丁基锂 (46.48 毫升, 116.2 毫摩尔, 2.5 摩尔/升的正己烷溶液), 维持温度在-78~-20°C继续搅拌 30 分钟。将反应体系温度降至-78~-65°C, 加入 3-苯基-5-(4-氯苯基)-2-甲氧基-吡啶 (24.0 克, 77.4 毫摩尔) 的四氢呋喃 (200 毫升) 溶液, 滴加完毕后继续搅拌 10 分钟, 再将 1-(3,5-二氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙烷-1-酮 (23.84 克, 77.47 毫摩尔) 的四氢呋喃 (100 毫摩尔) 溶液慢慢滴加至反应体系中, 加毕, 反应液继续在-78~-65°C搅拌 20 分钟。用饱和氯化铵水溶液 (100 毫升) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (150 毫升×2) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (150 毫升×2) 洗涤、无水硫酸钠干燥、减压浓缩得到粗品产物。粗品产物经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1 至 1/1) 得到目标化合物 (1*R*,2*S*)-1-(5-(4-氯苯基)-2-吡啶基)-2-(3,5-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-1-苯基-丁烷-2-醇和 (1*S*,2*R*)-1-(5-(4-氯苯基)-2-吡啶基)-2-(3,5-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-1-苯基-丁烷-2-醇的混合物 (5.0 克, 纯度

99%, 收率 11.5%, 白色固体)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.66 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.25 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.11-7.02 (m, 4H), 4.76 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 8H), 1.73-1.70 (m, 1H)。

步骤 13: (1*R*,2*S*)-1-(5-(4-氯苯基)-2-吡啶基)-2-(3,5-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-1-苯基-丁烷-2-醇



在 0°C 下将步骤 10 中制得的对应异构体 (1*R*,2*S*)-1-(5-(4-氯苯基)-2-吡啶基)-2-(3,5-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-1-苯基-丁烷-2-醇和 (1*S*,2*R*)-1-(5-(4-氯苯基)-2-吡啶基)-2-(3,5-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-1-苯基-丁烷-2-醇 (8.0 克, 14.39 毫摩尔) 悬浮在乙醇 (240 毫升) 中, 然后将 *R*-(-)-联萘酚磷酸酯 (5.01 克, 14.39 毫摩尔) 的二甲基亚砷 (24 毫升) 溶液缓慢滴加至底物溶液中, 反应液在 20 °C 下搅拌 8 小时。然后将反应液加热至 80°C 并搅拌 1 小时, 缓慢降温 (2~4 小时) 至 20°C 并继续搅拌 16 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 然后溶解于乙酸乙酯 (40 毫升) 中, 用 10% 的氢氧化钠调节至碱性 (pH 大于 12), 分液, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品产物。将粗品产物加入到乙醇 (100 毫升) 中, 在 20~30°C 下搅拌 1~2 小时, 过滤, 滤饼经真空干燥烘至恒重 (50°C, 24~48 小时) 得到目标产物 (1*R*,2*S*)-1-(5-(4-氯苯基)-2-吡啶基)-2-(3,5-二氯苯基)-4-(二甲基氨基)-1-苯基-丁烷-2-醇 (3.1 克, 纯度 98.9%, ee 值 98.1%, 收率 38.8%, 白色固体)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.66 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.25 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.11-7.02 (m, 4H), 4.76 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 8H), 1.73-1.70 (m, 1H)。

实施例:6: I 晶型在不用溶剂中的稳定性试验

取适量的 I 晶型多份, 分别加入 0.1 - 0.3 mL 的下表中的单一或混合溶剂, 40°C 条件下搅拌 2 天后离心。收集所有样品中的固体, 于真空干燥箱中 (40°C) 干燥过夜, XRPD 检测其晶型状态。结果见表-4。

表-4 I 晶型在不用溶剂中的稳定性实验

序号	溶剂	外观(2天)	结果
1	甲醇	混悬液	I 晶型
2	乙醇	混悬液	I 晶型
3	丙酮	混悬液	I 晶型
4	乙酸乙酯	混悬液	I 晶型
5	四氢呋喃	混悬液	I 晶型
6	甲醇-水(3:1)	混悬液	I 晶型
7	乙醇-水(3:1)	混悬液	I 晶型/III晶型
8	丙酮-水(2:1)	混悬液	III晶型

实施例 7: I 晶型在高温、高湿及强光照条件下的固体稳定性试验

称取 I 晶型样品约 10 mg, 置于玻璃样品瓶的底部, 摊成薄薄一层。60°C 及 92.5%RH 条件下放置的样品用铝箔纸封瓶口, 并在铝箔纸上扎些小孔, 保证样品能与环境空气充分接触; 强光照 (5 Klux) 条件下放置的样品用螺纹瓶盖密封。不同条件下放置的样品于第 5 天, 10 天取样检测, 检测结果与 0 天的初始检测结果进行比较, 试验结果见下表-5 所示:

表-5 I 晶型的固体稳定性试验

试验条件	时间点 (天)	外观	含量 (%)	总杂质 (%)
-	0	白色粉末	99.0	0.40
60°C (敞口)	5	白色粉末	97.7	0.43
	10		99.9	0.41
92.5%RH (敞口)	5	白色粉末	97.4	0.42
	10		99.5	0.40
强光照 (密闭)	5	白色粉末	98.6	0.43
	10		99.5	0.46

药理学部分

第一部分: 使用耻垢分枝杆菌菌株 ATCC19420 测试抗肺结核分枝杆菌化合物体外药效

测试当天, 溶解化合物于纯 DMSO(Sigma 276855-2L)中至浓度 12.8mg/ml 作为化合物母液。在 v-底 96 孔板 (Axygen-wipp02280) 的所有孔中加入 30 μ l DMSO。在第 1 列孔中加入 30 μ l 化合物母液, 吹打混匀后从第 1 列孔取 30 μ l 加入第 2 列孔并吹打混匀。以此操作至第 11 列。第 12 列不加药, 只含 30 μ l DMSO。此为化合物“母板”。从第 1 列到第 12 列, 对应化合物浓度为 6.4, 3.2, 1.6, 0.8, 0.4, 0.2, 0.1, 0.05, 0.025, 0.0125, 0.00625, 0 mg/ml。对于药效好的化合物, 适当降低测试浓度。以 u-底 96 孔板 (Costar 3788) 作为“子板”。在所有子板的孔内加入 98 μ l 含 0.02%吐温 80 的 CA-MHB (BD-212322)培养基。从母板中吸取 2 μ l 化合物加入对应位置的子板中。

提前两天将细菌接种于罗氏改良斜面培养基 (Difco-244420) 上, 于 37°C 培养箱培养 48 小时。测试当天从培养基斜面上收取细菌菌落并悬浮于含 0.02%吐温 80 的无菌生理盐水中。在菌液中加入 7-10 个直径为 3 mm 的无菌玻璃珠, 使用涡旋仪在最大转速打散细菌。使用西门子浊度仪 (Siemens MicroScan turbidity meter) 调节菌液浊度至 0.10, 对应细菌浓度为 $\sim 1.5 \times 10^8$ cfu/ml。用 CA-MHB+0.02%吐温 80 培养基先稀释此菌液 20 倍, 后再稀释 25 倍 (共 500 倍)。稀释后的菌液将用来接种子板。

在子板的每一孔中加入 100 μ l 菌液。每孔中将含: $\sim 3.0 \times 10^4$ cfu 细菌, 1% DMSO, 以及梯度稀释的化合物于 200 μ l CA-MHB+0.02%吐温 80 培养基中。将完成后的子板放置于 30°C 培养箱培养。72 小时后读取最小抑菌浓度 (MIC)。

阅读 MIC 的标准参照 CLSI 方法 M7-A7 定义为: 完全或显著抑制细菌增长的药物最低浓度。化合物

检测结果列于表-6。

第二部分：使用 H37Rv 菌株测试抗结核分枝杆菌化合物体外药效

测试当天，溶解化合物于纯 DMSO (Sigma 276855-2L) 中至浓度 10 mg/ml 作为化合物母液。在 v-底 96 孔板 (Axygen-wipp02280) 的第 2 列至第 11 列孔内加入 30 μ l DMSO。加 30 μ l 化合物母液于第 2 列孔，混匀后从第 2 列孔取 30 μ l 加入第 3 列孔并吹打混匀。以此操作至第 10 列。第 11 列不加药，只含 30 μ l DMSO。此为化合物“母板”。从第 2 列到第 11 列，对应化合物浓度为 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.3125, 0.156, 0.078, 0.039, 0.02, 0 mg/ml。对于药效好的化合物，适当降低测试浓度。以平底 96 孔板 (Greiner 655090) 作为“子板”。在所有子板的孔内加入 98 μ l 7H9 (Sigma M0178) 培养基。从母板中吸取 2 μ l 化合物加入对应位置的子板中。子板 A 和 H 行，第 1 和第 12 列只含 7H9 培养基。

将甘油冻存管中的 H37Rv 菌株接种于含 0.05%吐温 80 的 7H9 培养基中，于 37°C, 200 转每分钟的摇床内培养 4 个星期。将菌液用含 0.05%吐温 80 的 7H9 培养基洗涤两次并重悬浮于相同培养基内。使用同样的培养基将菌液的吸光度调为 OD₅₅₀=0.4-0.5 之间。分装此菌液于微型离心管中并储存于-80°C。储存时间不超过 1 个月。在测试当天，将分装的菌液化冻。用 7H9 培养基将化冻菌液稀释 20 倍后再稀释 50 倍，共 1000 倍稀释，此菌液将用于接种子板。将 100 μ l 菌液接种于子板的每一孔中，第 12 列加 100 μ l 7H9 培养基，不加菌液。

将测试子板放于 37°C 培养箱内培养，湿度维持在>80%。一个星期之后开始，每天向一含细菌的第 1 列孔和一不含细菌的第 12 列孔内加入 12.5 μ l 含 20%吐温 80 的 7H9 培养基和 20 μ l Alamar 蓝 (Invitrogen DAL1100)，并继续培养 24 小时后观察。当第 1 列孔内的菌液能将所加入的 Alamar 蓝于 24 小时内还原为粉色时，加含 20%吐温 80 的 7H9 培养基和 Alamar 蓝于测试板上的所有孔内，37°C 继续培养 24 小时后测量荧光值。

最小抑菌浓度 (MIC) 定义为：通过肉眼观察能够完全抑制 Alamar 蓝变色的最小药物浓度，或通过荧光计测量能够抑制超过 90%还原型 Alamar 蓝生成的最小药物浓度。化合物检测结果列于表-6。

表-6 体外筛选结果

化合物编号	耻垢分枝杆菌 ATCC19420 MIC (ug/mL)	结核分枝杆菌 H37Rv MABA (MIC) (ug/mL)	结核分枝杆菌 H37R LORA (MIC) (ug/mL)	Vero Cell (IC50) (ug/mL)	CC50_Hela (ug/mL)
贝达喹啉	0.039	0.03	0.2	>32	>64
化合物 I -2	0.015625	0.08	0.56	>50	>64

注：ATCC--美国型培养菌种集；MABA--微孔板阿尔玛蓝显色测试；LORA--厌氧条件下恢复测试；Vero Cell--非洲绿猴肾细胞；IC50--半数抑制浓度；Hela--人宫颈癌细胞；CC50--半数细胞毒性浓度。

结果分析：化合物 I -2 对耻垢分枝杆菌具有很好的抑制活性，化合物 I -2 无论在有氧 (MABA) 还是

厌氧 (LORA) 条件下对结核分支杆菌的抑制活性都优于或者等同于已上市的抗结核药物贝达喹啉。并且, 化合物 I -2 对 Vero 和 HeLa 细胞都没有明显的细胞毒性。

第三部分: 化合物对耐药结核分枝杆菌体外药效评估

我们利用第二部分提到的相同方法, 选用药敏和耐药结核分枝杆菌菌株对化合物 I -2 进行了活性测试, 结果显示在表-7 中。

表-7: 部分测试化合物对药敏和耐药结核分枝杆菌活性 MIC (uM)

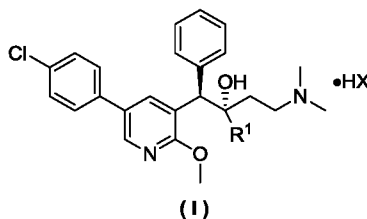
化合物编号	分子量	储存浓度 (mg/ml)	MABA MIC (uM)					
			vs. H37Rv		vs. rRMP		vs. rINH	
化合物 I -2	537.1	0.8	0.06	0.06	0.18	0.18	0.11	0.12
贝达喹啉	555.50	0.8	0.06	0.05	0.12	0.13	0.07	0.09
利福平			0.12	0.24	> 4	> 4	< 0.016	< 0.016
异烟肼			0.37	0.53	0.83	0.65	> 8	> 8

注: MIC--最小抑制浓度; MABA--微孔板阿尔玛蓝显色测试; vs--对, 相对; H37Rv--野生型 H37Rv 菌株; rRMP--对利福平耐药的结核分枝杆菌菌株; rINH--对异烟肼耐药的结核分枝杆菌菌株。

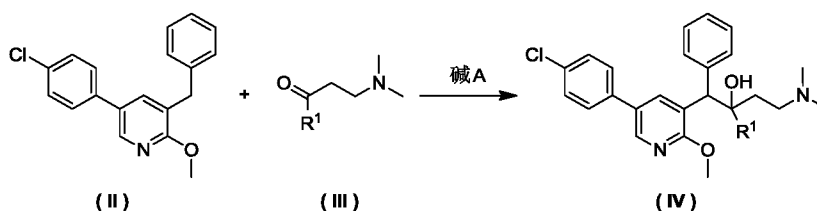
结果分析: 化合物 I -2 不仅对野生型结核分枝杆菌 H37Rv 有较好的抑制作用, 对耐利福平和耐异烟肼的菌株也表现出了较好的抑制作用, 其中化合物 I -2 对所测三种菌株的抑制活性都与已上市的抗结核药物贝达喹啉相当。

权利要求

1. 式 (I) 化合物的制备方法,



其包含如下步骤:



其中,

R^1 选自任选被 0、1、2 或 3 个 R^{01} 取代的 6~12 元芳基、6~12 元杂芳基、6~12 元芳基-亚烷基和 6~12 元杂芳基-亚烷基;

HX 选自有机或无机酸;

碱 A 选自碱金属碱、碱土金属碱或有机金属碱;

化合物 (II) 与碱 A 的摩尔用量比为 1:1~5;

化合物 (II) 和化合物 (III) 的摩尔用量比为 1:1~2;

反应溶剂选自单一醚类溶剂或几种醚类溶剂的混合溶剂;

反应溶剂用量为化合物 (IV) 重量的 3~20 倍;

反应温度为 -80~0°C;

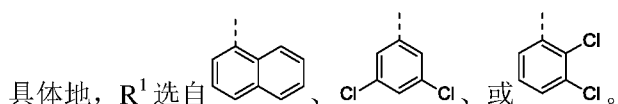
反应时间为 1~24 小时;

R^{01} 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 NH_2 、CHO、COOH、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 CF_3 、 CF_3O 、 $(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ 、 $(\text{HO})\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})$;

所述“杂”代表杂原子, 选自 N、O 或 S;

杂原子的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其中, R^1 选自被 0、1、2 或 3 个 R^{01} 取代的萘基或苯基;



3. 根据权利要求 1 所述制备方法, 其中, 所述碱金属碱选自氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠和/或碳酸氢钾;

碱土金属碱选自氢氧化钠、氢氧化钾和/或氢氧化钙；

有机金属碱选自正丁基锂、二异丙基氨基锂、2,2,6,6-四甲基哌啶锂、二(三甲基硅)氨基锂、甲醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钠、叔丁醇钾、乙醇钠和/或异丙醇铝。

4.根据权利要求 1 所述制备方法，其中，化合物 (II) 与碱 A 的摩尔用量比为 1: 1.2~2；

反应温度为-80~-60℃；

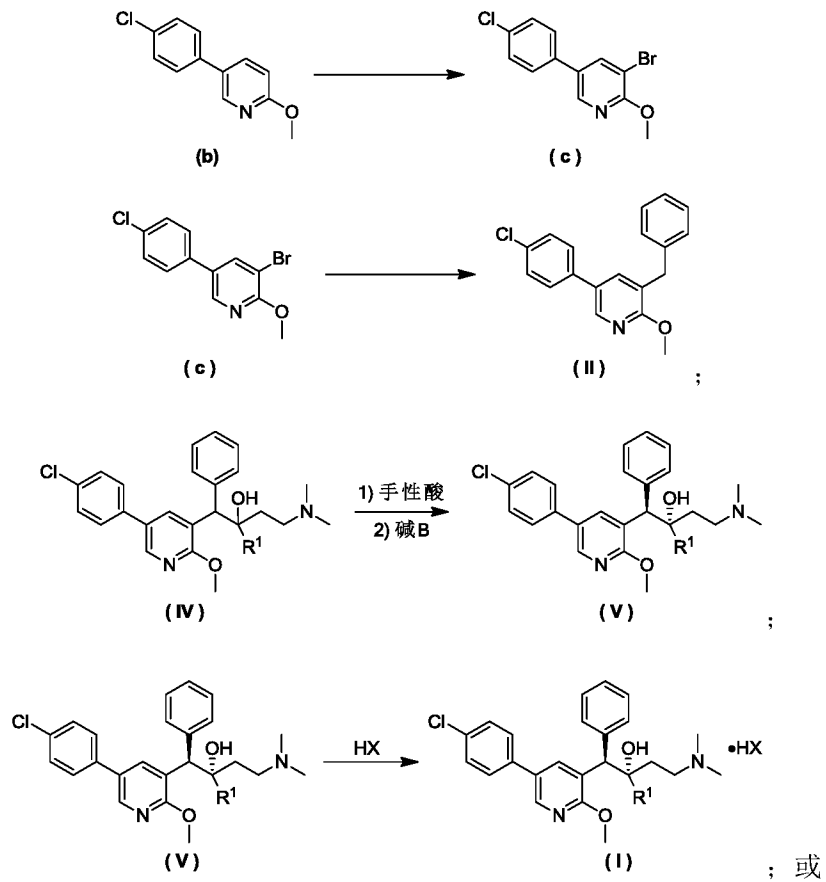
反应时间为 2~12 小时；

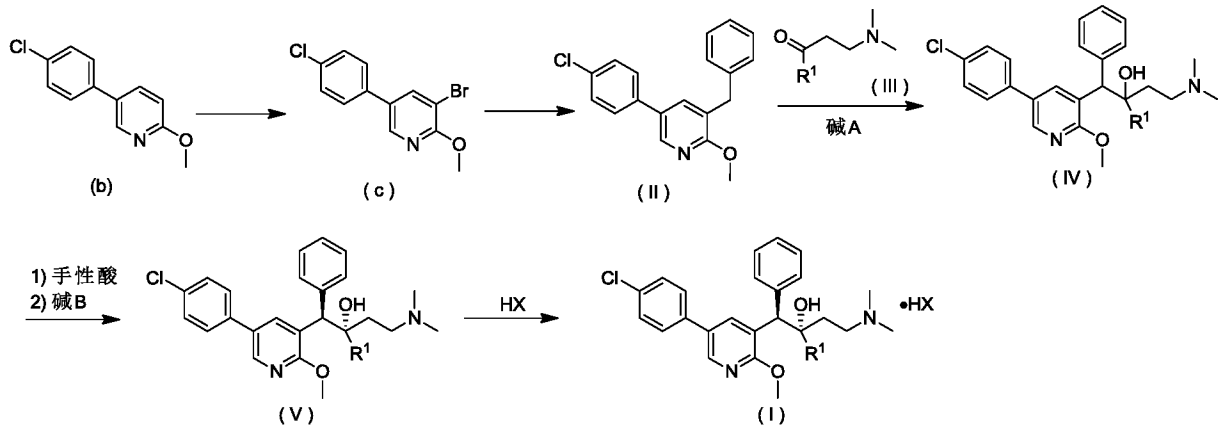
具体地，反应时间为 4~8 小时；

反应溶剂选自四氢呋喃、乙醚和/或异丙醚；和/或

所述反应溶剂用量为化合物 (IV) 重量的 5~10 倍。

5.根据权利要求 1~4 任意一项所述的制备方法，其包含如下反应路线：

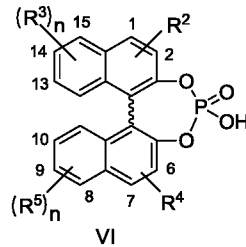




其中，

碱 B 选自氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、甲醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钠、叔丁醇钾、乙醇钠或异丙醇铝；

手性酸选自 α -羟基丙酸、 α -羟基丁二酸、 α 、 β -二羟基丁二酸、 α -羟基苯乙酸、 β -羟基酸、化合物 (VI)；



n为0、1或2；

R^2 、 R^4 分别独立地选自H、F、Cl、Br、I，或选自任选被0、1、2或3个 R^{01} 取代的： C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 $Si(Ph)_3$ 、6~12 元芳基；

R^3 、 R^5 分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、 NO_2 、OH，或选自任选被0、1、2或3个 R^{01} 取代的： C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、6~12元芳基；

任选地，位置13和位置14取代的 R^3 或在位置14和位置15取代的 R^3 可连接在一起，形成一个6~12 元芳基环；

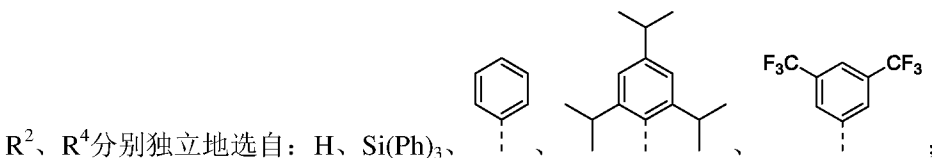
任选地，位置8和位置9取代的 R^5 或在位置9和位置10取代的 R^5 可连接在一起，形成一个6~12 元芳基环；

具体地，

R^3 、 R^5 分别独立地选自H；

R^2 取代在2位；

R^4 取代在6位；



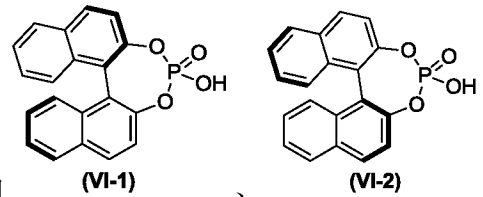
由化合物 (IV) 制备化合物 (V) 的溶剂选自: 丙酮、甲基乙基酮、乙醇、甲醇、异丙醇、叔丁醇、乙酸乙酯、乙酸叔丁酯、DMF、DMSO, DMA 和/或 NMP, 中的一种单一溶剂或几种溶剂的混合溶剂;

手性酸与化合物 (IV) 的摩尔比为0.5~1.5;

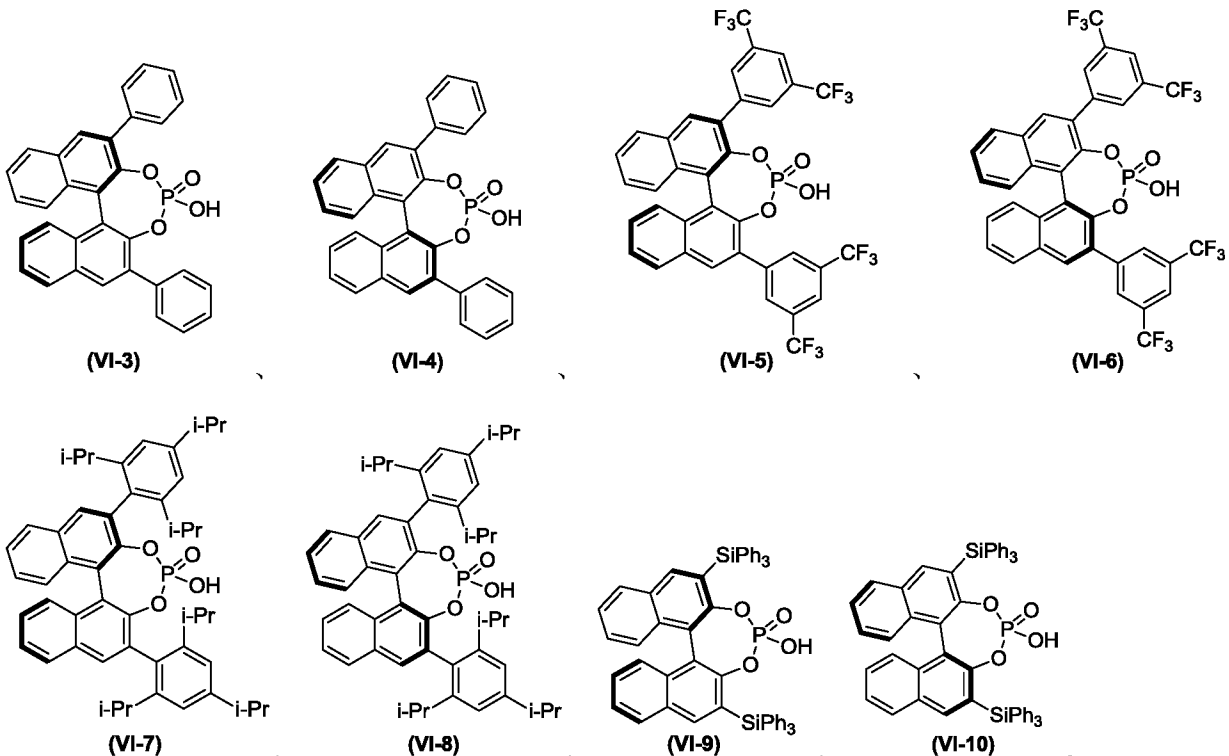
具体地, 手性酸与化合物 (IV) 的摩尔比为0.8~1.2;

更具体地, 手性酸与化合物 (IV) 的摩尔比为1.0;

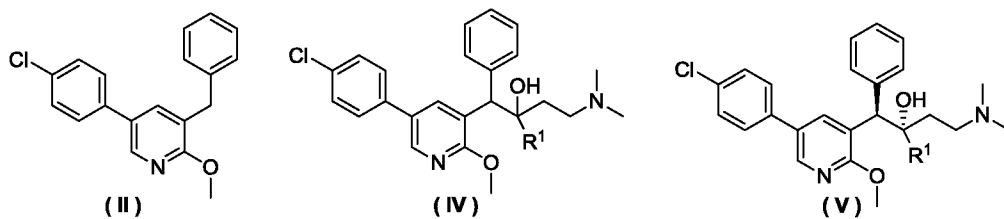
HX 选自盐酸、硫酸、磷酸、草酸、柠檬酸、马来酸或富马酸。



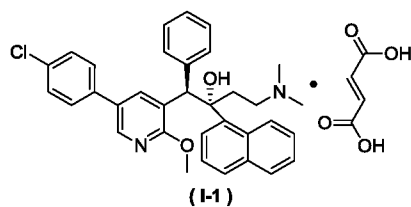
6. 根据权利要求5所述的制备方法, 其中, 化合物 (VI) 选自



7. 作为制备式 (I) 化合物中间体的下式化合物:



8. 下式所示化合物 I-1,



9. 化合物 I -1 的 I 晶型、II 晶型和 III 晶型，其 XRPD 图谱分别如图 1、图 4 和图 7 所示。

10. 根据权利要求 9 所述 I 晶型的制备方法，包括将任何一种形式的化合物 I-1 加入到溶剂中结晶制得，其中，

溶剂选自醇类、酮类溶剂或者醇类溶剂与酮类溶剂的混合溶剂；

溶剂用量为化合物 I -1 重量的 3~50 倍；

具体地，

所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇和/或正丁醇；

所述酮类溶剂选自丙酮和/或甲基乙基酮；

所述混合溶剂为甲醇与丙酮的混合溶剂；或

所述甲醇与丙酮的混合溶剂的体积比为 1:5~30。

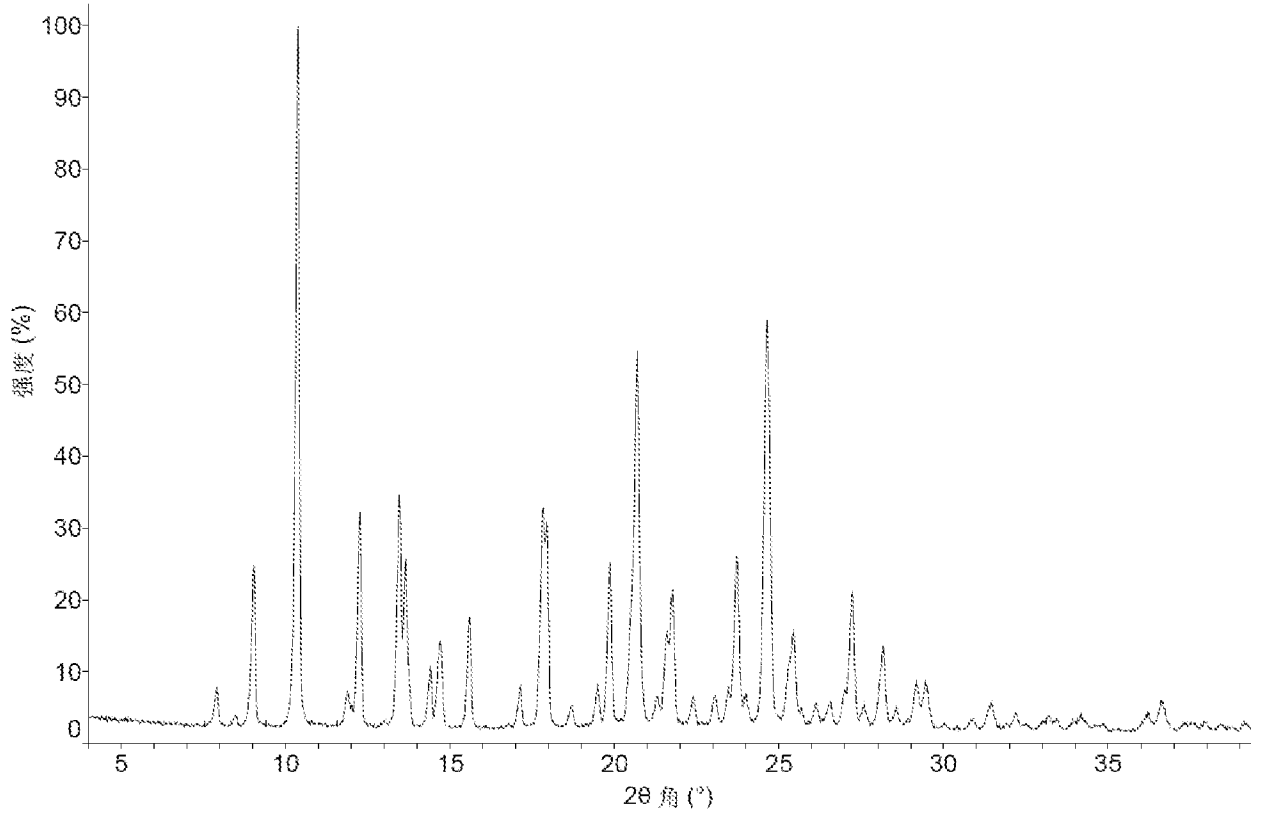


图 1

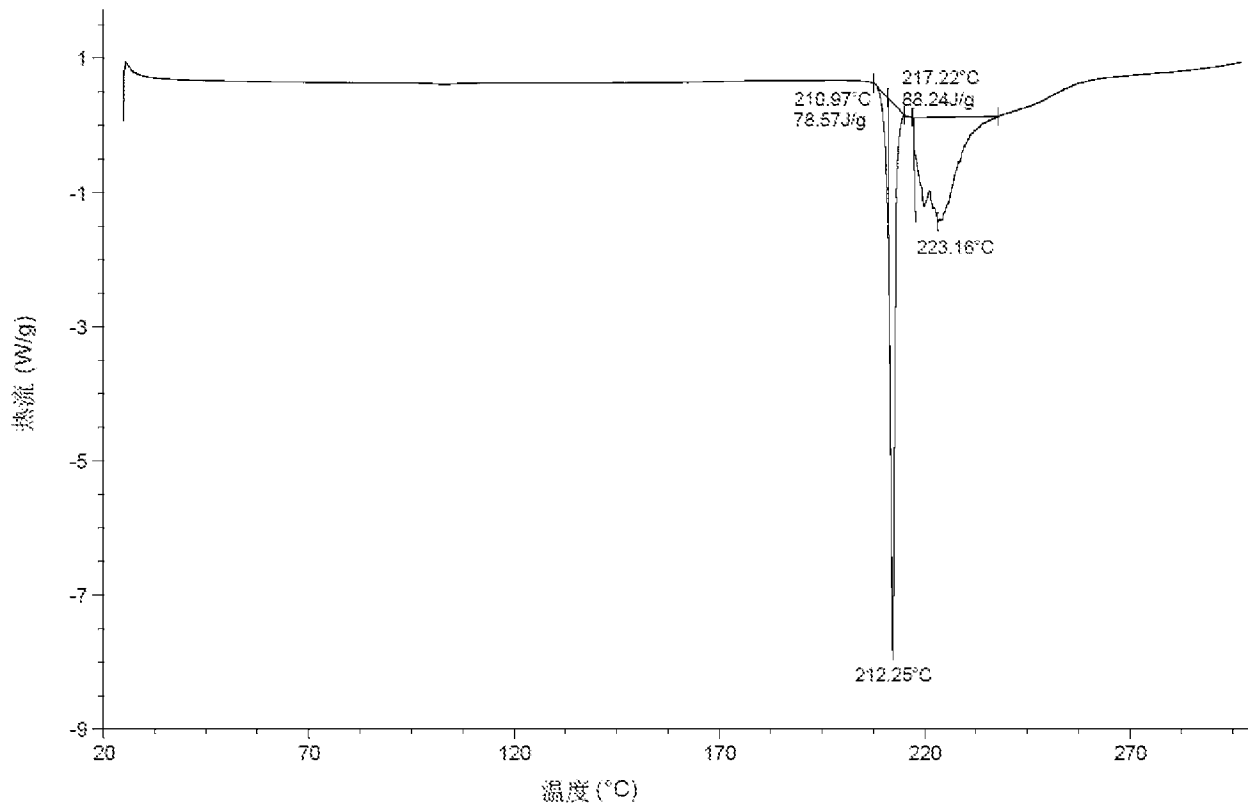


图 2

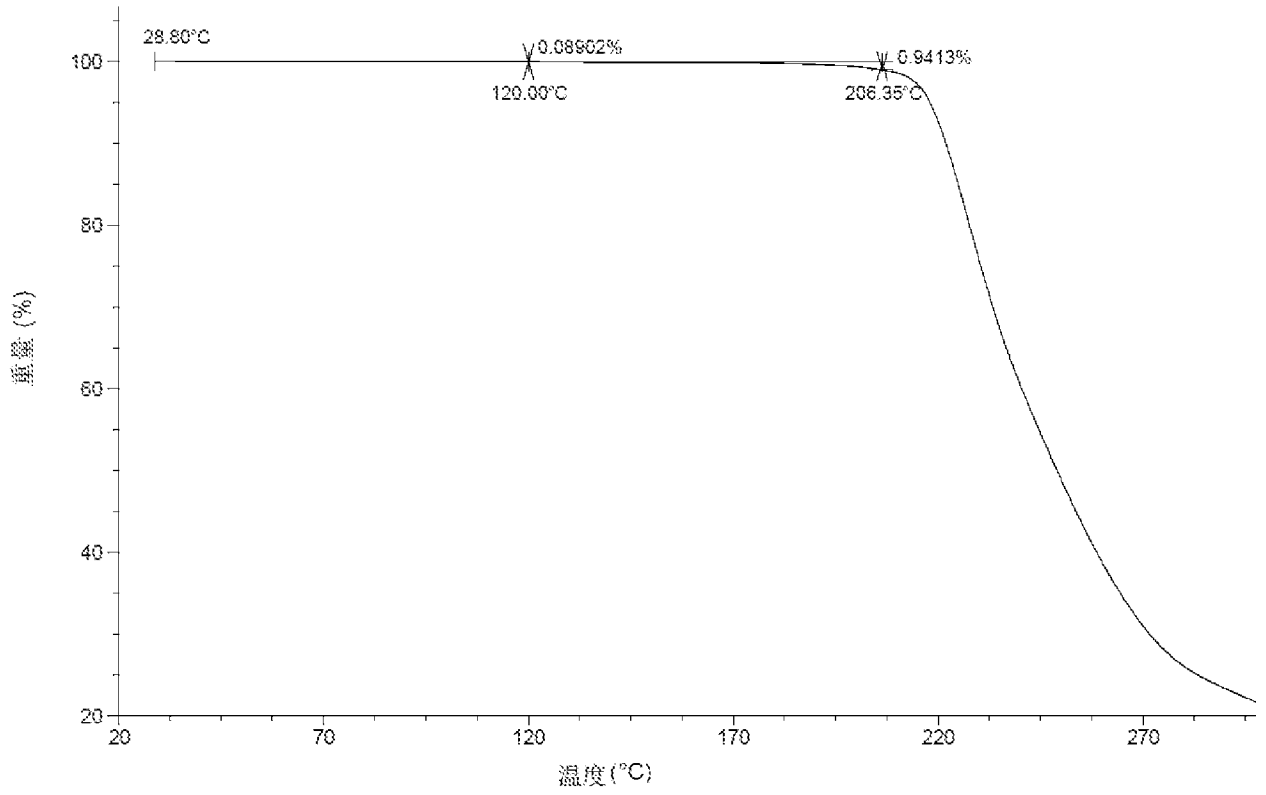


图 3

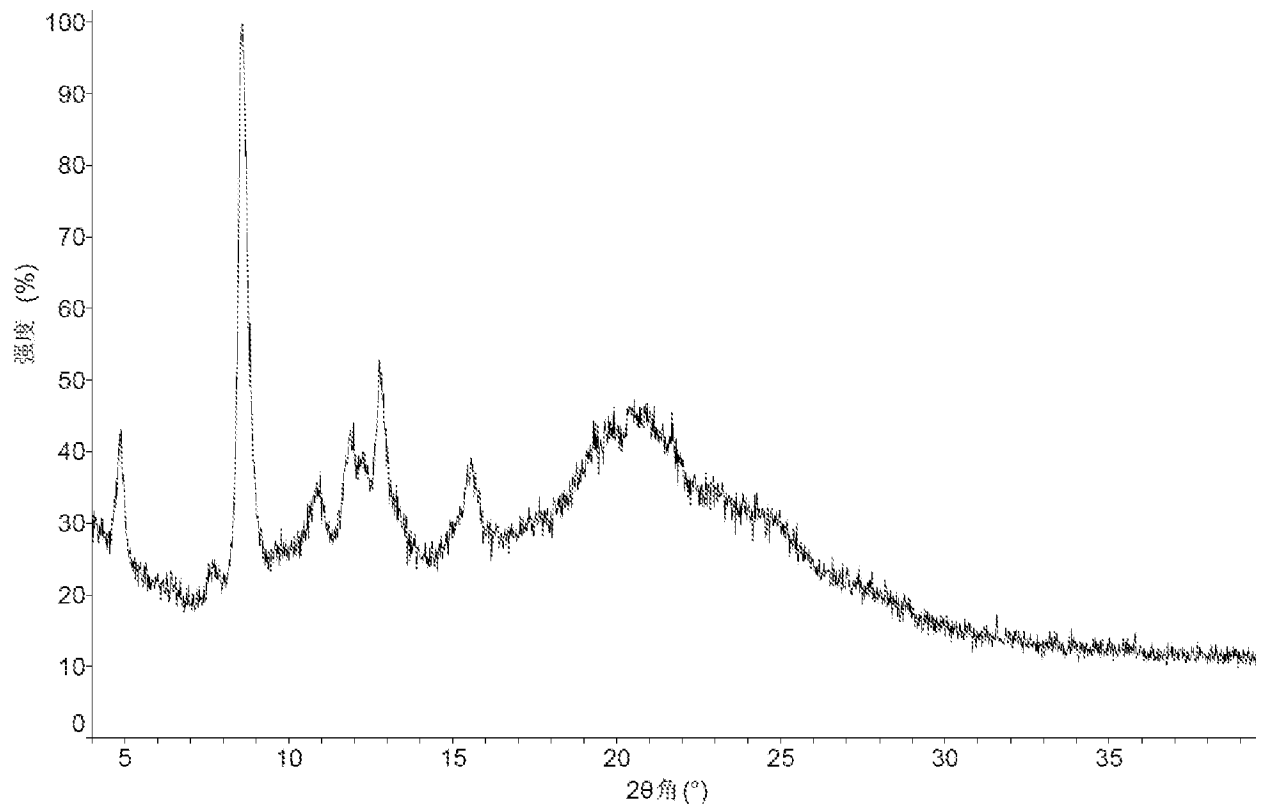


图 4

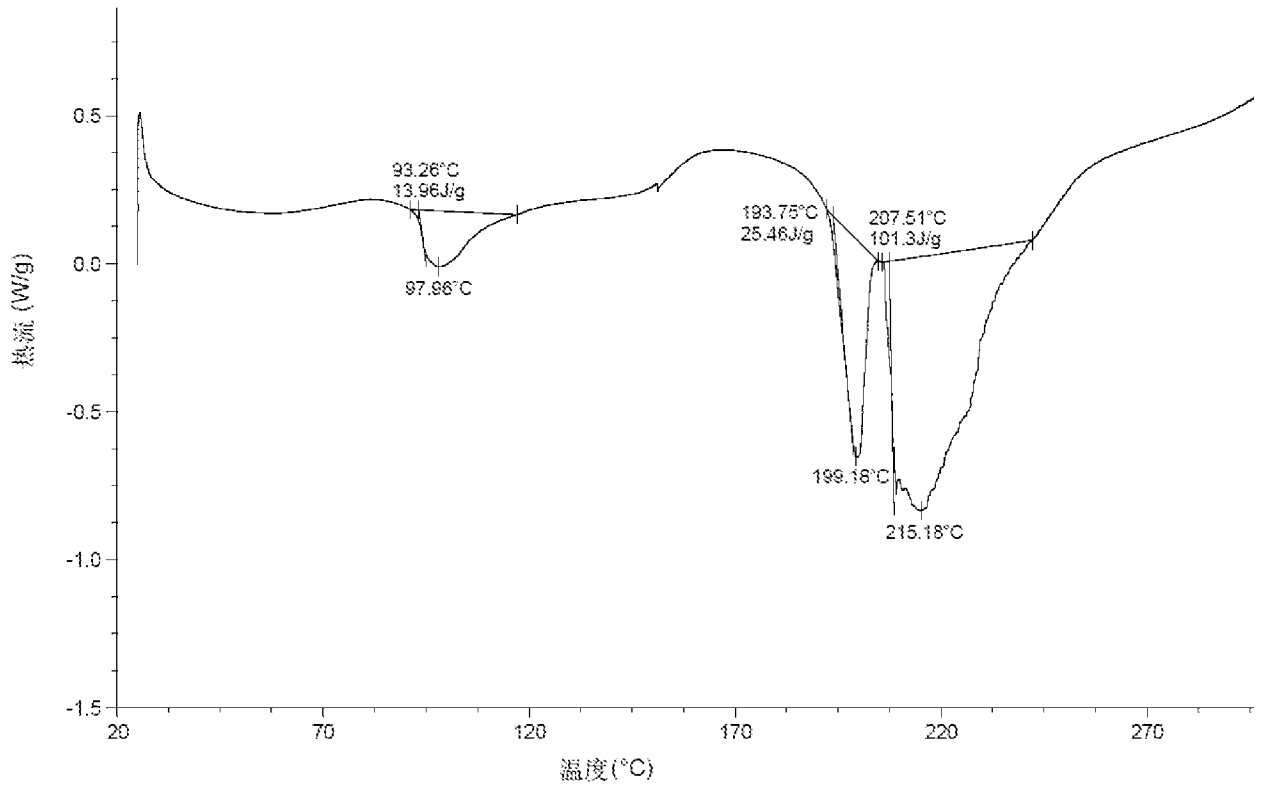


图 5

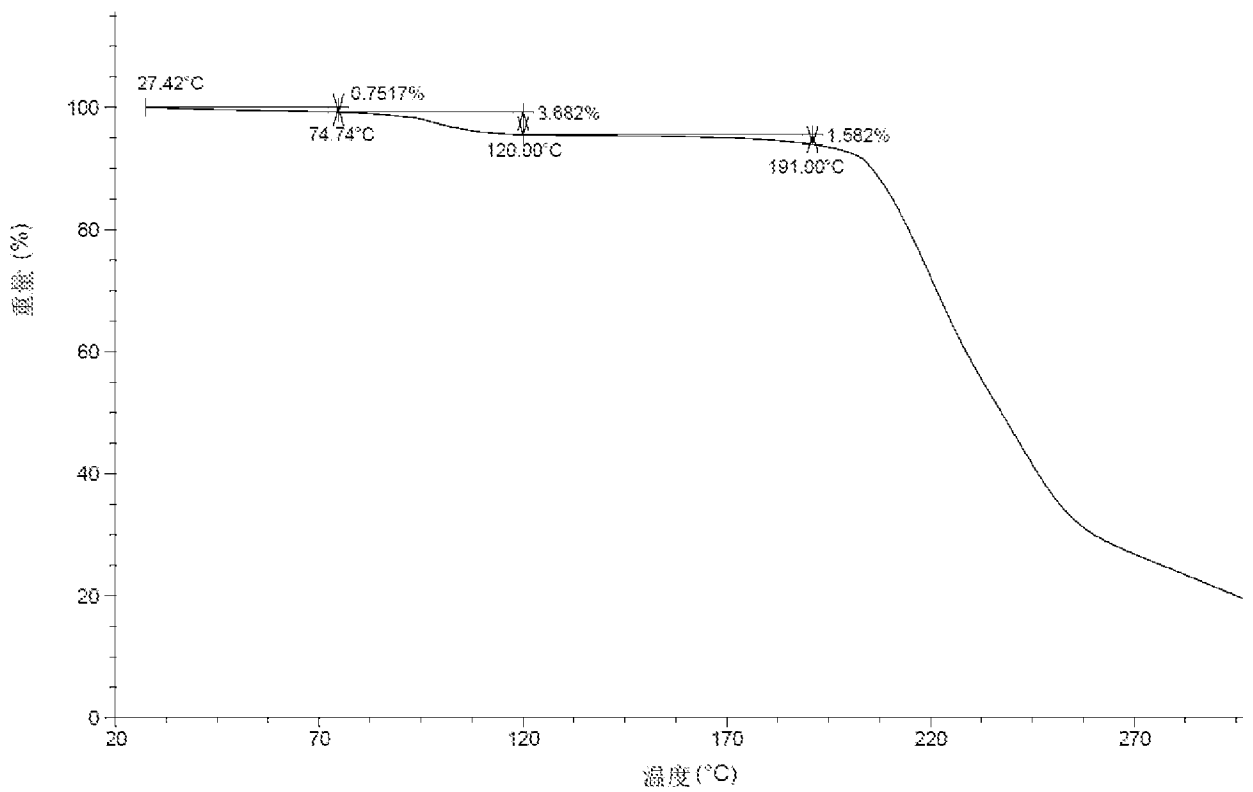


图 6

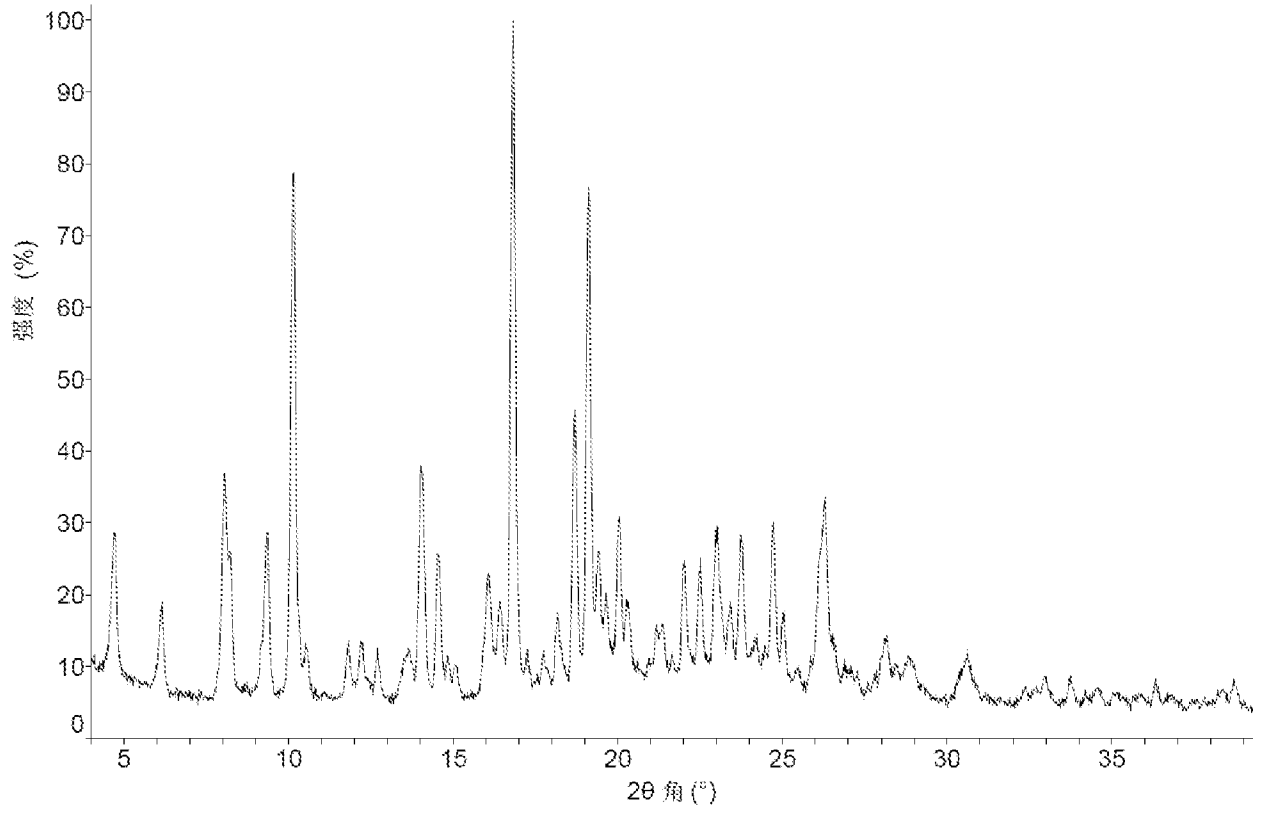


图 7

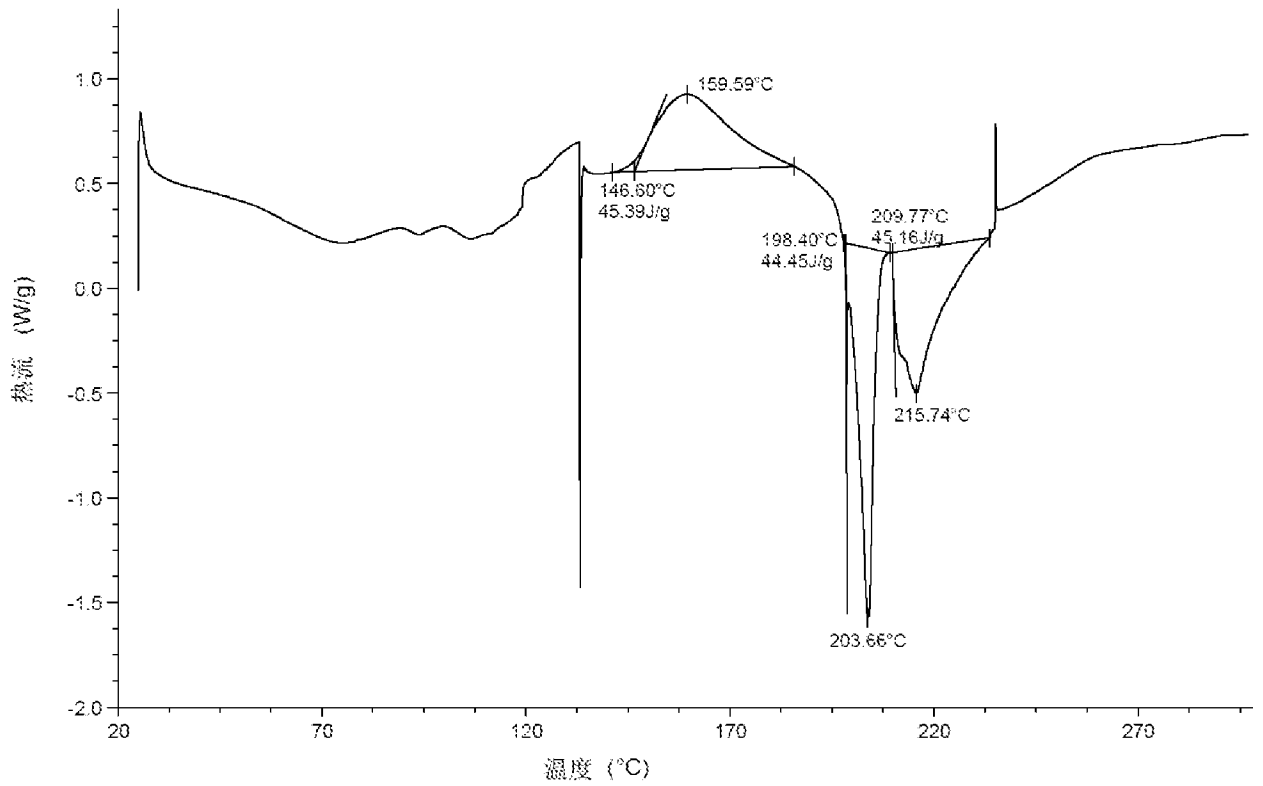


图 8

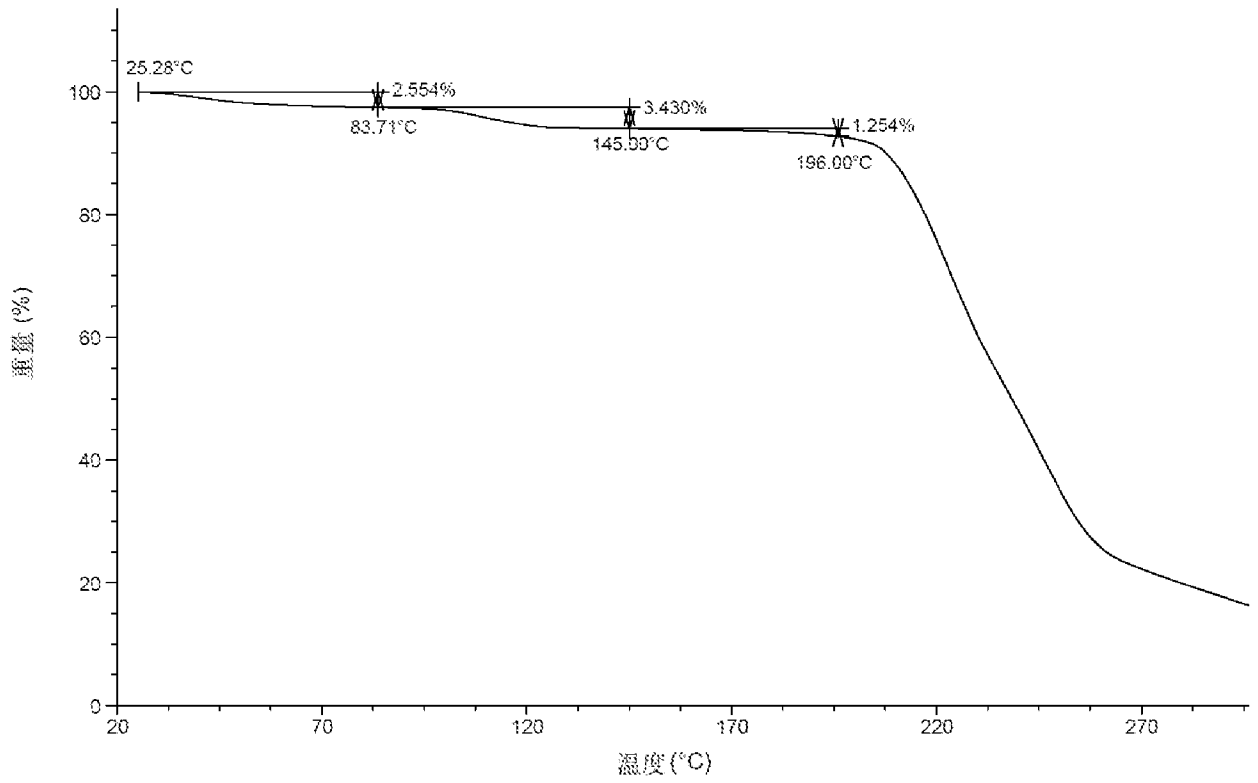


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/070835

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/64 (2006.01) i; C07D 213/127 (2006.01) i; C07D 213/16 (2006.01) i; C07D 213/18 (2006.01) i; C07D 213/36 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 213/-; A61P 31/-

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; DWPI; SIPOABS; STN REGISTRY; STN MARPAT; STN CASREACT; STN CAPLUS; MEDSHINE; pyridine; mycobacterium; crystal form; CISEN; paridine; tuberculosis; ketone; addition; salt; crystal+; structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 105330595 A (MEDSHINE DISCOVERY INC. et al.), 17 February 2016 (17.02.2016), description, paragraphs 0011-0042, 0144-0153 and 0221-0244, and embodiments 22, 79, 99, 100, 105 and 107	1-10
A	CN 1671667 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 21 September 2005 (21.09.2005), the whole document	1-10
A	CN 1976704 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 06 June 2007 (06.06.2007), the whole document	1-10
A	CN 101232884 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 30 July 2008 (30.07.2008), the whole document	1-10
A	CN 101553470 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 07 October 2009 (07.10.2009), the whole document	1-10
A	CN 101547907 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 30 September 2009 (30.09.2009), the whole document	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
02 March 2017 (02.03.2017)

Date of mailing of the international search report
29 March 2017 (29.03.2017)

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
CHEN, Wenrui
Telephone No.: (86-10) 010-82246747

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/070835

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102249935 A (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES OF P.L.A.), 23 November 2011 (23.11.2011), the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/070835

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105330595 A	17 February 2016	CA 2954872 A1	21 January 2016
		TW 201604185 A	01 February 2016
CN 1671667 A	21 September 2005	WO 2016008381 A1	21 January 2016
		HR P20120190 A8	31 July 2012
		BR PI0312927 A	12 July 2005
		EP 2301544 A1	30 March 2011
		AT 463482 T	15 April 2010
		IL 202655 A	30 April 2012
		US 7498343 B2	03 March 2009
		ES 2343458 T3	02 August 2010
		ME P9208 A	10 June 2010
		JP 4484703 B2	16 June 2010
		IL 166457 D0	15 January 2006
		HR P20050045 B1	30 September 2013
		KR 100733577 B1	29 June 2007
		NL 300684 I2	11 October 2016
		PL 222801 B1	30 September 2016
		LU 92520 I2	02 November 2015
		TW 200410939 A	01 July 2004
		HK 1113795 A1	30 November 2012
		NO 20050476 A	27 January 2005
		IS 7620 A	29 December 2004
		DK 1527050 T3	19 July 2010
		PT 2301544 E	10 December 2012
		UA 82198 C2	25 March 2008
		CY 1111882 T1	04 November 2015
		PL 375523 A1	28 November 2005
		SI 1527050 T1	31 August 2010
		WO 2004011436 A1	05 February 2004
		PT 1527050 E	22 June 2010
		JP 2006504658 A	09 February 2006
		EP 1527050 A1	04 May 2005
		AU 2003262529 A1	16 February 2004
		IL 166457 A	31 October 2011
		CA 2493225 A1	05 February 2004
		TW I323730 B	21 April 2010
		CA 2493225 C	20 March 2012
		HR P20120190 A2	31 May 2012
		NO 2014021 I2	25 April 2016
		SI 2301544 T1	31 January 2013
		US 2005148581 A1	07 July 2005
		IS 2914 B	15 December 2014
		RS 52431 B	28 February 2013
		KR 20050033607 A	12 April 2005
		HR P20050045 A2	30 June 2006
		EP 2301544 B1	19 September 2012
		DE 60332023 D1	20 May 2010
		DK 2301544 T3	02 January 2013
		EA 008937 B1	26 October 2007
		MX PA05001052 A	08 April 2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/070835

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1976704 A	06 June 2007	NZ 538391 A HK 1083496 A1 MY 140611 A CN 102908347 A JO 2524 B UA 90267 C2 HK 1106136 A1 KR 20070017393 A EP 1753427 A1 DE 602005005810 T2 AR 049127 A1 KR 20130024969 A HR P20080307 T3 JP 2012229239 A BR PI0510414 A CA 2566544 C IL 179630 D0 NO 338624 B1 SI 1753427 T1 CA 2566544 A1 PT 1753427 E AU 2005249231 A1 RS 50585 B AP 200603828 D0 JP 2008500992 A US 2007249667 A1 AT 390925 T TW 200608974 A EA 010651 B1 ZA 200609899 B JP 5081617 B2 IL 179630 A ZA 200609899 A JP 5675718 B2 US 2010168133 A1 AU 2005249231 B2 AP 2037 A CY 1110388 T1 NO 20066041 A ES 2306146 T3 NZ 550840 A CN 1976704 B KR 101371653 B1 DE 602005005810 D1 EP 1753427 B1 DK 1753427 T3 EA 200602260 A1 WO 2005117875 A1 PA 8635201 A1 NO 20066041 B	28 October 2005 15 February 2008 31 December 2009 06 February 2013 17 March 2010 26 April 2010 12 July 2013 09 February 2007 21 February 2007 09 April 2009 28 June 2006 08 March 2013 31 July 2008 22 November 2012 23 October 2007 17 April 2012 04 July 2007 19 September 2016 31 October 2008 15 December 2005 04 July 2008 15 December 2005 07 May 2010 31 December 2006 17 January 2008 25 October 2007 15 April 2008 16 March 2006 30 October 2008 28 January 2009 28 November 2012 31 May 2011 28 January 2009 25 February 2015 01 July 2010 11 November 2010 09 October 2009 29 April 2015 27 February 2007 01 November 2008 29 January 2010 05 December 2012 07 March 2014 15 May 2008 02 April 2008 21 July 2008 27 April 2007 15 December 2005 16 May 2006 27 February 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/070835

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101232884 A	30 July 2008	MX PA06013888 A	26 January 2007
		CN 101232884 B	20 January 2016
		LV 13534 B	20 June 2007
		HK 1122210 A1	06 January 2017
		AU 2005242142 B2	23 June 2011
		IL 187904 A	31 May 2015
		HR P20140206 T1	11 April 2014
		NO 20080064 A	04 January 2008
		ES 2452736 T3	02 April 2014
		AP 200704264 D0	31 December 2007
		US 7709498 B2	04 May 2010
		IL 187904 D0	20 March 2008
		SG 165348 A1	28 October 2010
		EP 1901743 B1	25 December 2013
		NO 20080064 B	04 January 2008
		JO 2977 B	15 March 2016
		CA 2528849 A1	08 December 2006
		PA 8678901 A1	17 January 2007
		US 2006281741 A1	14 December 2006
		DK 1901743 T3	31 March 2014
		SI 1901743 T1	30 April 2014
		RS 53191 B	30 June 2014
		PT 1901743 E	25 March 2014
		TR 200504891 A2	22 January 2007
		AU 2005242142 B8	10 November 2011
		CA 2528849 C	14 January 2014
		BR PI0506121 A	13 February 2007
		NZ 563824 A	26 November 2010
		WO 2006131519 A1	14 December 2006
		EP 1901743 A1	26 March 2008
		EE 05697 B1	17 February 2014
		AP 2383 A	16 March 2012
		AU 2005242142 A1	04 January 2007
EE 200500034 A	15 February 2007		
AR 051989 A1	21 February 2007		
CN 101553470 A	07 October 2009	CA 2669819 C	30 August 2016
		DK 2099758 T3	13 June 2016
		EP 2099758 B1	09 March 2016
		HK 1208437 A1	04 March 2016
		US 8415475 B2	09 April 2013
		NZ 576823 A	12 January 2012
		TW 200838528 A	01 October 2008
		RS 54794 B1	31 October 2016
		SI 2099758 T1	29 July 2016
		EA 016733 B1	30 July 2012
		EA 200970535 A1	30 October 2009
		ZA 200903950 B	25 August 2010
		JP 5466011 B2	09 April 2014
		HU E028769 T2	30 January 2017
		ZA 200903950 A	25 August 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/070835

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101547907 A	30 September 2009	ES 2573689 T3	09 June 2016
		WO 2008068267 A1	12 June 2008
		AU 2007328887 A1	12 June 2008
		IL 199083 D0	28 March 2010
		AP 200904874 D0	30 June 2009
		HR P20160585 T1	17 June 2016
		TW I406659 B	01 September 2013
		KR 101490222 B1	05 February 2015
		EP 2099758 A1	16 September 2009
		CL 2007003514 A1	11 July 2008
		UA 100972 C2	25 February 2013
		PT 2099758 E	02 June 2016
		CN 104744361 A	01 July 2015
		US 2010048566 A1	25 February 2010
		IL 199083 A	31 August 2014
		NO 20092542 A	25 August 2009
		AR 064151 A1	18 March 2009
		KR 20090086604 A	13 August 2009
		BR PI0720220 A2	24 December 2013
		MX 2009005978 A	16 June 2009
		AP 2479 A	27 September 2012
		JP 2010511668 A	15 April 2010
		AU 2007328887 B2	17 January 2013
		CA 2669819 A1	12 June 2008
		SI 2099762 T1	30 September 2010
		CL 2007003519 A1	11 July 2008
		BR PI0719920 A2	04 March 2014
		AT 467619 T	15 May 2010
		MY 145924 A	15 May 2012
		PT 2099762 E	04 August 2010
		ZA 200903947 B	25 August 2010
		EP 2099762 B1	12 May 2010
		AP 200904872 D0	30 June 2009
		EA 200970534 A1	30 October 2009
		ZA 200903947 A	25 August 2010
		WO 2008068266 A1	12 June 2008
		HK 1137441 A1	14 June 2013
		RS 51382 B	28 February 2011
		UA 101305 C2	25 March 2013
		IL 199079 A	27 June 2013
KR 20090090360 A	25 August 2009		
CY 1111188 T1	11 June 2015		
JP 2010511667 A	15 April 2010		
ES 2345463 T3	23 September 2010		
NZ 576863 A	30 September 2011		
MX 2009005982 A	16 June 2009		
AU 2007328980 B2	18 April 2013		
AP 2478 A	27 September 2012		
EP 2099762 A1	16 September 2009		
DE 602007006553 D1	24 June 2010		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/070835

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102249935 A	23 November 2011	AR 064153 A1	18 March 2009
		TW I484959 B	21 May 2015
		TW 200840575 A	16 October 2008
		NO 20092539 A	04 September 2009
		JP 5356244 B2	04 December 2013
		AU 2007328980 A1	12 June 2008
		CA 2668515 A1	12 June 2008
		HR P20100428 T1	30 September 2010
		CA 2668515 C	29 March 2016
		US 2010069366 A1	18 March 2010
		CN 101547907 B	02 January 2013
		JO 2684 B	03 March 2013
		DK 2099762 T3	30 August 2010
		EP 2573067 A1	27 March 2013
		US 8674136 B2	18 March 2014
		US 2013085183 A1	04 April 2013
		RU 2580551 C2	10 April 2016
		JP 2013527179 A	27 June 2013
		RU 2012154303 A	27 June 2014
		CN 102249935 B	20 May 2015
WO 2011143932 A1	24 November 2011		
JP 5913293 B2	27 April 2016		
EP 2573067 A4	29 October 2014		

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/070835

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 213/64(2006.01)i; C07D 213/127(2006.01)i; C07D 213/16(2006.01)i; C07D 213/18(2006.01)i; C07D 213/36(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>C07D213/-; A61P31/-</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>CNABS; CNKI; DWPI; SIPOABS; STN REGISTRY; STN MARPAT; STN CASREACT; STN CAPLUS; 辰欣; 明德; 吡啶; 结核; 分支杆菌; 分枝杆菌; 盐; 加成; 晶型; CISEN; paridine; tuberculosis; ketone; addition; salt; crystal+; 结构式检索</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>PX</td> <td>CN 105330595 A (南京明德新药研发股份有限公司等) 2016年 2月 17日 (2016 - 02 - 17) 说明书第0011-0042, 0144-0153, 0221-0244段, 实施例22, 79, 99, 100, 105, 107</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1671667 A (詹森药业有限公司) 2005年 9月 21日 (2005 - 09 - 21) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1976704 A (詹森药业有限公司) 2007年 6月 6日 (2007 - 06 - 06) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101232884 A (詹森药业有限公司) 2008年 7月 30日 (2008 - 07 - 30) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101553470 A (詹森药业有限公司) 2009年 10月 7日 (2009 - 10 - 07) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101547907 A (詹森药业有限公司) 2009年 9月 30日 (2009 - 09 - 30) 全文</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	PX	CN 105330595 A (南京明德新药研发股份有限公司等) 2016年 2月 17日 (2016 - 02 - 17) 说明书第0011-0042, 0144-0153, 0221-0244段, 实施例22, 79, 99, 100, 105, 107	1-10	A	CN 1671667 A (詹森药业有限公司) 2005年 9月 21日 (2005 - 09 - 21) 全文	1-10	A	CN 1976704 A (詹森药业有限公司) 2007年 6月 6日 (2007 - 06 - 06) 全文	1-10	A	CN 101232884 A (詹森药业有限公司) 2008年 7月 30日 (2008 - 07 - 30) 全文	1-10	A	CN 101553470 A (詹森药业有限公司) 2009年 10月 7日 (2009 - 10 - 07) 全文	1-10	A	CN 101547907 A (詹森药业有限公司) 2009年 9月 30日 (2009 - 09 - 30) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
PX	CN 105330595 A (南京明德新药研发股份有限公司等) 2016年 2月 17日 (2016 - 02 - 17) 说明书第0011-0042, 0144-0153, 0221-0244段, 实施例22, 79, 99, 100, 105, 107	1-10																					
A	CN 1671667 A (詹森药业有限公司) 2005年 9月 21日 (2005 - 09 - 21) 全文	1-10																					
A	CN 1976704 A (詹森药业有限公司) 2007年 6月 6日 (2007 - 06 - 06) 全文	1-10																					
A	CN 101232884 A (詹森药业有限公司) 2008年 7月 30日 (2008 - 07 - 30) 全文	1-10																					
A	CN 101553470 A (詹森药业有限公司) 2009年 10月 7日 (2009 - 10 - 07) 全文	1-10																					
A	CN 101547907 A (詹森药业有限公司) 2009年 9月 30日 (2009 - 09 - 30) 全文	1-10																					
<p><input checked="" 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>“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>2017年 3月 2日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 3月 29日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>陈文瑞</p> <p>电话号码 (86-10)010-82246747</p>																					

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
A	CN 102249935 A (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 2011年 11月 23日 (2011 - 11 - 23) 全文	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/070835

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	105330595	A	2016年 2月 17日	CA	2954872	A1	2016年 1月 21日
				TW	201604185	A	2016年 2月 1日
				WO	2016008381	A1	2016年 1月 21日
CN	1671667	A	2005年 9月 21日	HR	P20120190	A8	2012年 7月 31日
				BR	PI0312927	A	2005年 7月 12日
				EP	2301544	A1	2011年 3月 30日
				AT	463482	T	2010年 4月 15日
				IL	202655	A	2012年 4月 30日
				US	7498343	B2	2009年 3月 3日
				ES	2343458	T3	2010年 8月 2日
				ME	P9208	A	2010年 6月 10日
				JP	4484703	B2	2010年 6月 16日
				IL	166457	D0	2006年 1月 15日
				HR	P20050045	B1	2013年 9月 30日
				KR	100733577	B1	2007年 6月 29日
				NL	300684	I2	2016年 10月 11日
				PL	222801	B1	2016年 9月 30日
				LU	92520	I2	2015年 11月 2日
				TW	200410939	A	2004年 7月 1日
				HK	1113795	A1	2012年 11月 30日
				NO	20050476	A	2005年 1月 27日
				IS	7620	A	2004年 12月 29日
				DK	1527050	T3	2010年 7月 19日
				PT	2301544	E	2012年 12月 10日
				UA	82198	C2	2008年 3月 25日
				CY	1111882	T1	2015年 11月 4日
				PL	375523	A1	2005年 11月 28日
				SI	1527050	T1	2010年 8月 31日
				WO	2004011436	A1	2004年 2月 5日
				PT	1527050	E	2010年 6月 22日
				JP	2006504658	A	2006年 2月 9日
				EP	1527050	A1	2005年 5月 4日
				AU	2003262529	A1	2004年 2月 16日
				IL	166457	A	2011年 10月 31日
				CA	2493225	A1	2004年 2月 5日
				TW	I323730	B	2010年 4月 21日
				CA	2493225	C	2012年 3月 20日
				HR	P20120190	A2	2012年 5月 31日
				NO	2014021	I2	2016年 4月 25日
				SI	2301544	T1	2013年 1月 31日
				US	2005148581	A1	2005年 7月 7日
				IS	2914	B	2014年 12月 15日
				RS	52431	B	2013年 2月 28日
				KR	20050033607	A	2005年 4月 12日
				HR	P20050045	A2	2006年 6月 30日
				EP	2301544	B1	2012年 9月 19日
				DE	60332023	D1	2010年 5月 20日
				DK	2301544	T3	2013年 1月 2日
				EA	008937	B1	2007年 10月 26日
				MX	PA05001052	A	2005年 4月 8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/CN2017/070835

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)
		NZ 538391 A	2005年 10月 28日
		HK 1083496 A1	2008年 2月 15日
CN 1976704 A	2007年 6月 6日	MY 140611 A	2009年 12月 31日
		CN 102908347 A	2013年 2月 6日
		JO 2524 B	2010年 3月 17日
		UA 90267 C2	2010年 4月 26日
		HK 1106136 A1	2013年 7月 12日
		KR 20070017393 A	2007年 2月 9日
		EP 1753427 A1	2007年 2月 21日
		DE 602005005810 T2	2009年 4月 9日
		AR 049127 A1	2006年 6月 28日
		KR 20130024969 A	2013年 3月 8日
		HR P20080307 T3	2008年 7月 31日
		JP 2012229239 A	2012年 11月 22日
		BR PI0510414 A	2007年 10月 23日
		CA 2566544 C	2012年 4月 17日
		IL 179630 D0	2007年 7月 4日
		NO 338624 B1	2016年 9月 19日
		SI 1753427 T1	2008年 10月 31日
		CA 2566544 A1	2005年 12月 15日
		PT 1753427 E	2008年 7月 4日
		AU 2005249231 A1	2005年 12月 15日
		RS 50585 B	2010年 5月 7日
		AP 200603828 D0	2006年 12月 31日
		JP 2008500992 A	2008年 1月 17日
		US 2007249667 A1	2007年 10月 25日
		AT 390925 T	2008年 4月 15日
		TW 200608974 A	2006年 3月 16日
		EA 010651 B1	2008年 10月 30日
		ZA 200609899 B	2009年 1月 28日
		JP 5081617 B2	2012年 11月 28日
		IL 179630 A	2011年 5月 31日
		ZA 200609899 A	2009年 1月 28日
		JP 5675718 B2	2015年 2月 25日
		US 2010168133 A1	2010年 7月 1日
		AU 2005249231 B2	2010年 11月 11日
		AP 2037 A	2009年 10月 9日
		CY 1110388 T1	2015年 4月 29日
		NO 20066041 A	2007年 2月 27日
		ES 2306146 T3	2008年 11月 1日
		NZ 550840 A	2010年 1月 29日
		CN 1976704 B	2012年 12月 5日
		KR 101371653 B1	2014年 3月 7日
		DE 602005005810 D1	2008年 5月 15日
		EP 1753427 B1	2008年 4月 2日
		DK 1753427 T3	2008年 7月 21日
		EA 200602260 A1	2007年 4月 27日
		WO 2005117875 A1	2005年 12月 15日
		PA 8635201 A1	2006年 5月 16日
		NO 20066041 B	2007年 2月 27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/CN2017/070835

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 101232884 A			2008年 7月 30日	MX PA06013888 A			2007年 1月 26日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	CN 101232884 B			2016年 1月 20日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	LV 13534 B			2007年 6月 20日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	HK 1122210 A1			2017年 1月 6日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	AU 2005242142 B2			2011年 6月 23日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	IL 187904 A			2015年 5月 31日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	HR P20140206 T1			2014年 4月 11日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	NO 20080064 A			2008年 1月 4日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	ES 2452736 T3			2014年 4月 2日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	AP 200704264 D0			2007年 12月 31日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	US 7709498 B2			2010年 5月 4日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	IL 187904 D0			2008年 3月 20日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	SG 165348 A1			2010年 10月 28日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	EP 1901743 B1			2013年 12月 25日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	NO 20080064 B			2008年 1月 4日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	JO 2977 B			2016年 3月 15日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	CA 2528849 A1			2006年 12月 8日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	PA 8678901 A1			2007年 1月 17日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	US 2006281741 A1			2006年 12月 14日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	DK 1901743 T3			2014年 3月 31日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	SI 1901743 T1			2014年 4月 30日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	RS 53191 B			2014年 6月 30日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	PT 1901743 E			2014年 3月 25日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	TR 200504891 A2			2007年 1月 22日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	AU 2005242142 B8			2011年 11月 10日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	CA 2528849 C			2014年 1月 14日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	BR PI0506121 A			2007年 2月 13日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	NZ 563824 A			2010年 11月 26日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	WO 2006131519 A1			2006年 12月 14日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	EP 1901743 A1			2008年 3月 26日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	EE 05697 B1			2014年 2月 17日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	AP 2383 A			2012年 3月 16日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	AU 2005242142 A1			2007年 1月 4日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	EE 200500034 A			2007年 2月 15日
CN 101232884 A			2008年 7月 30日	AR 051989 A1			2007年 2月 21日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	CA 2669819 C			2016年 8月 30日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	DK 2099758 T3			2016年 6月 13日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	EP 2099758 B1			2016年 3月 9日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	HK 1208437 A1			2016年 3月 4日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	US 8415475 B2			2013年 4月 9日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	NZ 576823 A			2012年 1月 12日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	TW 200838528 A			2008年 10月 1日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	RS 54794 B1			2016年 10月 31日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	SI 2099758 T1			2016年 7月 29日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	EA 016733 B1			2012年 7月 30日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	EA 200970535 A1			2009年 10月 30日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	ZA 200903950 B			2010年 8月 25日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	JP 5466011 B2			2014年 4月 9日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	HU E028769 T2			2017年 1月 30日
CN 101553470 A			2009年 10月 7日	ZA 200903950 A			2010年 8月 25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/CN2017/070835

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)
		ES 2573689 T3	2016年 6月 9日
		WO 2008068267 A1	2008年 6月 12日
		AU 2007328887 A1	2008年 6月 12日
		IL 199083 D0	2010年 3月 28日
		AP 200904874 D0	2009年 6月 30日
		HR P20160585 T1	2016年 6月 17日
		TW I406659 B	2013年 9月 1日
		KR 101490222 B1	2015年 2月 5日
		EP 2099758 A1	2009年 9月 16日
		CL 2007003514 A1	2008年 7月 11日
		UA 100972 C2	2013年 2月 25日
		PT 2099758 E	2016年 6月 2日
		CN 104744361 A	2015年 7月 1日
		US 2010048566 A1	2010年 2月 25日
		IL 199083 A	2014年 8月 31日
		NO 20092542 A	2009年 8月 25日
		AR 064151 A1	2009年 3月 18日
		KR 20090086604 A	2009年 8月 13日
		BR PI0720220 A2	2013年 12月 24日
		MX 2009005978 A	2009年 6月 16日
		AP 2479 A	2012年 9月 27日
		JP 2010511668 A	2010年 4月 15日
		AU 2007328887 B2	2013年 1月 17日
		CA 2669819 A1	2008年 6月 12日
CN 101547907 A	2009年 9月 30日	SI 2099762 T1	2010年 9月 30日
		CL 2007003519 A1	2008年 7月 11日
		BR PI0719920 A2	2014年 3月 4日
		AT 467619 T	2010年 5月 15日
		MY 145924 A	2012年 5月 15日
		PT 2099762 E	2010年 8月 4日
		ZA 200903947 B	2010年 8月 25日
		EP 2099762 B1	2010年 5月 12日
		AP 200904872 D0	2009年 6月 30日
		EA 200970534 A1	2009年 10月 30日
		ZA 200903947 A	2010年 8月 25日
		WO 2008068266 A1	2008年 6月 12日
		HK 1137441 A1	2013年 6月 14日
		RS 51382 B	2011年 2月 28日
		UA 101305 C2	2013年 3月 25日
		IL 199079 A	2013年 6月 27日
		KR 20090090360 A	2009年 8月 25日
		CY 1111188 T1	2015年 6月 11日
		JP 2010511667 A	2010年 4月 15日
		ES 2345463 T3	2010年 9月 23日
		NZ 576863 A	2011年 9月 30日
		MX 2009005982 A	2009年 6月 16日
		AU 2007328980 B2	2013年 4月 18日
		AP 2478 A	2012年 9月 27日
		EP 2099762 A1	2009年 9月 16日
		DE 602007006553 D1	2010年 6月 24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/CN2017/070835

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)
		AR 064153 A1	2009年 3月 18日
		TW I484959 B	2015年 5月 21日
		TW 200840575 A	2008年 10月 16日
		NO 20092539 A	2009年 9月 4日
		JP 5356244 B2	2013年 12月 4日
		AU 2007328980 A1	2008年 6月 12日
		CA 2668515 A1	2008年 6月 12日
		HR P20100428 T1	2010年 9月 30日
		CA 2668515 C	2016年 3月 29日
		US 2010069366 A1	2010年 3月 18日
		CN 101547907 B	2013年 1月 2日
		JO 2684 B	2013年 3月 3日
		DK 2099762 T3	2010年 8月 30日
CN 102249935 A	2011年 11月 23日	EP 2573067 A1	2013年 3月 27日
		US 8674136 B2	2014年 3月 18日
		US 2013085183 A1	2013年 4月 4日
		RU 2580551 C2	2016年 4月 10日
		JP 2013527179 A	2013年 6月 27日
		RU 2012154303 A	2014年 6月 27日
		CN 102249935 B	2015年 5月 20日
		WO 2011143932 A1	2011年 11月 24日
		JP 5913293 B2	2016年 4月 27日
		EP 2573067 A4	2014年 10月 29日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)