

(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
2020 年 1 月 30 日 (30.01.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/020190 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/12 (2006.01)

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/097385

(22) 国际申请日: 2019 年 7 月 24 日 (24.07.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810824213.4 2018 年 7 月 24 日 (24.07.2018) CN

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

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(72) 发明人: 杨铁 (YANG, Tie); 中国江苏省连云港市郁洲南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 李新路 (LI, Xinlu); 中国江苏省连云港市郁洲南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 臧海山 (ZANG, Haishan); 中国江苏省连云港市郁洲南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 孙鹏 (SUN, Peng); 中国江苏省连云港市郁洲南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 赵锐 (ZHAO, Rui); 中国江苏省连云港市郁洲南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 刘飞 (LIU, Fei); 中国江苏省连云港市郁洲南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 南京天华专利代理有限责任公司 (NANJING TIANHUA PATENT AGENT CO., LTD.); 中国江苏省南京市鼓楼区山西路 67 号世贸中心大厦 A1 座 23 层, Jiangsu 210009 (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, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIZING QUINOLINE DERIVATIVE

(54) 发明名称: 一种喹啉衍生物的合成方法

(57) Abstract: The present invention relates to a method for synthesizing a quinoline derivative, relating in particular to a method for preparing an intermediate 4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy)-6-methoxy-7-hydroxyquinoline derivative; the method avoids a step of column chromatography purification, the synthesis process is simpler, and the target product has a high yield, good purity, and is more suitable for industrial production.

(57) 摘要: 涉及一种喹啉衍生物的合成方法, 具体而言, 涉及一种中间体 4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-羟基喹啉衍生物的制备方法, 该方法避免了柱层析纯化的步骤, 合成工艺更简单, 目标产物的收率高, 纯度好, 更适合工业化生产。



WO 2020/020190 A1

一种喹啉衍生物的合成方法

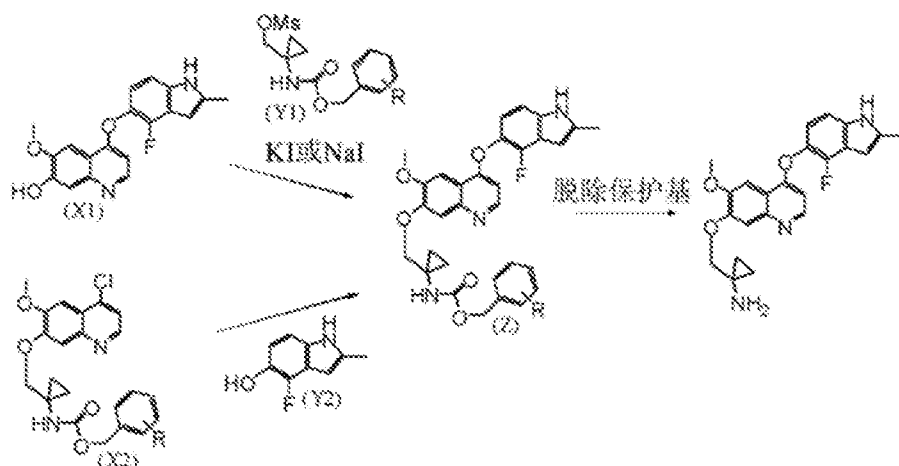
技术领域

本发明涉及制药领域，具体涉及一种制备喹啉衍生物，例如安罗替尼的方法。

背景技术

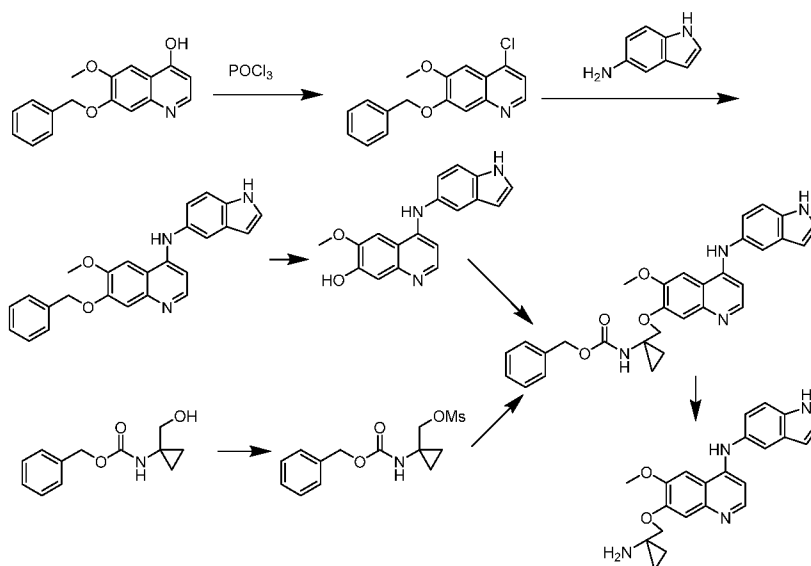
安罗替尼能有效抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit 等激酶，具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重功效，于 2018 年 5 月 9 日在中国获批上市，用于治疗晚期非小细胞肺癌。

CN107771078A 公开了以 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基-7-羟基喹啉为起始物料合成安罗替尼的方法。

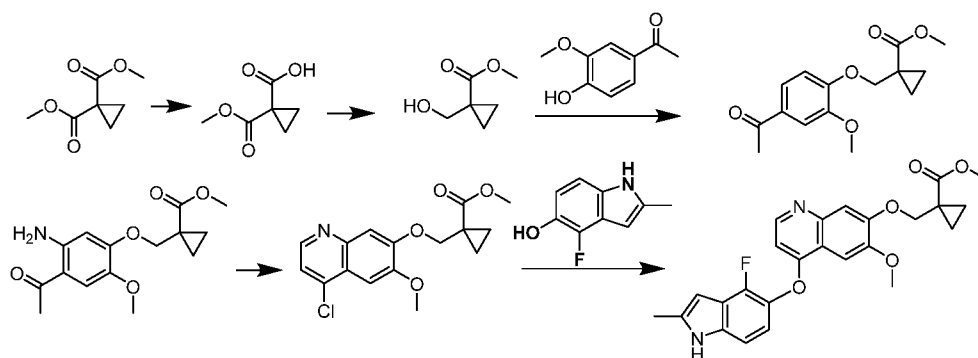


CN101809012A 公开了如下的制备安罗替尼或其类似物及中间体的方法，其中实施例 2 的制备方法如路线（1）所述，实施例 9 的制备方法如路线（2）所示。

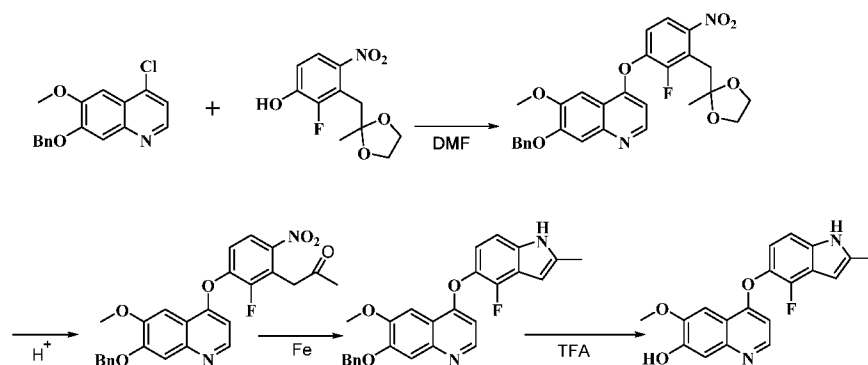
路线（1）



路线 (2)



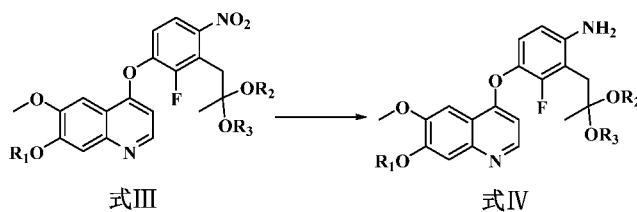
CN102159078A 公开了以 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉为起始物料, 制备得到 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基-7-羟基喹啉。该路线需经四步反应, 收率不高, 杂质较多, 倒数第二步进行反应时会生成羟胺杂质, 且较难除去, 不适合工业化生产。



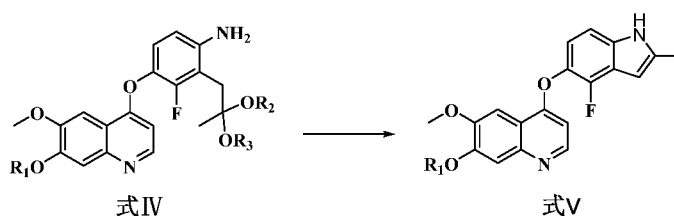
发明内容

本发明提供了一种式 V 化合物的制备方法, 其包括:

- (1) 在还原剂的存在下, 式 III 化合物转变为式 IV 化合物,



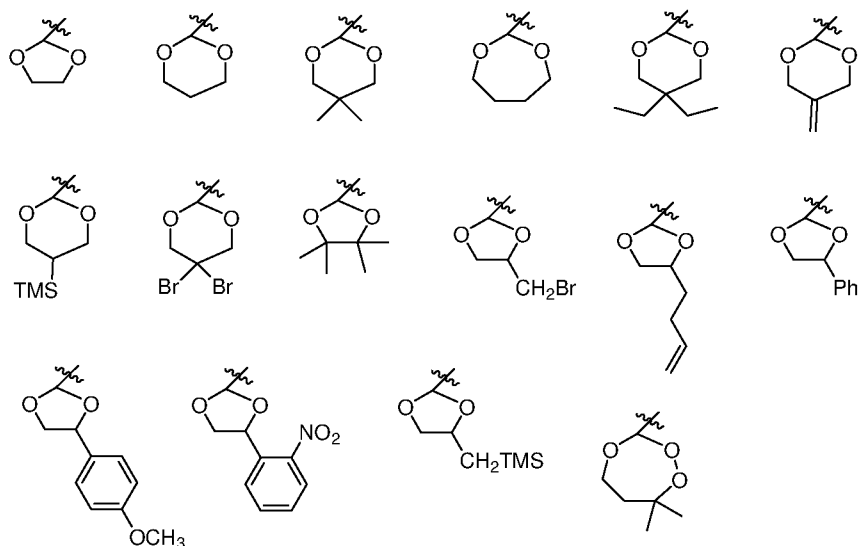
- (2) 式 IV 化合物转变为式 V 化合物,



其中 R_1 独立地为 H 或者羟基保护基, 所述的羟基保护基可为第五版《有机合成中的保护

基》(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition) 中的羟基保护基, 例如可以形成醚、硅醚、酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、亚膦酸酯、磺酸酯等对苯环上的羟基进行保护, 可以列举的实例包括但不限于甲基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-三甲基硅乙氧基甲基、甲基硫甲基、叠氮甲基、氰基甲基、苯基硫甲基、2,2-二氯-1,1-二氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、叔丁基二甲基硅乙基、四氢吡喃基、1-乙氧基乙基、苯甲酰甲基、4-溴苯甲酰甲基、环丙基甲基、异丙基、叔丁基、环己基、邻硝基苄基、2,6-二氯苄基、4-甲基亚硫酸基苄基、叔丁基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三异丙基硅基、苄氧基甲基、烯丙基、乙酰基、苄氧羰基、苄基、2,4-二甲基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二氯苄基、4-(二甲基氨基)羰基苄基。在一些实施方案中, 式III化合物中, R_1 为苄氧羰基、苄基、2,4-二甲基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二氯苄基或 4-(二甲基氨基)羰基苄基。

R_2 和 R_3 各自独立地为 C_{1-6} 烷基、被取代的 C_{1-6} 烷基、苄基、被取代的苄基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、取代的 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$, 可以列举的实例包括但不限于甲基、异丙基、乙基、2,2,2-三氯乙基、苄基、2-硝基苄基、乙酰基; 或者 R_2 、 R_3 和相连的原子一起形成五元、六元环或者七元环, 其中所述的五元、六元环或者七元环的环原子中, 有两个或者三个环原子为氧原子, 其余环原子为碳原子, 所述的环碳原子上的氢可被取代; 在一些实施方案中, R_2 、 R_3 和相连的原子一起形成如下的结构。



在步骤(1)的一些实施方案中, 式III化合物的硝基被还原为氨基的同时, 也可脱除苯环上羟基的保护基, 即此时式IV化合物的 R_1 为 H。

在步骤(1)的一些实施方案中, 式III化合物的硝基被还原为氨基时, 苯环上取代基 R_1 保持不变。

在步骤(1)的一些实施方案中, 将苯环上的硝基还原为氨基时, 不会对 R_2 和 R_3 取代基

产生影响。

步骤(1)中,所述的还原剂为本领域人员公知的可将苯环上的硝基还原为氨基的还原剂,可按照本领域公知的方法选择常规溶剂进行。可以列举的反应条件包括:以硫化物(硫化物、硫氢化物、多硫化物)和含氧硫化物(包括连二亚硫酸钠(保险粉)、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠)为还原剂,在氨水或者氢氧化钠的存在下反应;以氧化钨、钨、Pd(例如5%的钨碳或者10%的钨碳、氢氧化钨、氧化钨、醋酸钨、氯化钨)、Ni为催化剂,以氢气或甲酸铵或甲酸为还原剂的存在下进行反应,溶剂可为甲醇、二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯、DMF等;以铝汞齐为还原剂,溶剂例如为乙醚、甲醇;以金属的氢化盐(例如四氢铝锂(LAH)、硼氢化钠)为还原剂在溶剂(例如四氢呋喃)存在下反应;或者以Zn为还原剂和氢氧化钠存在下反应;以铁(例如铁粉)为还原剂和氯化铵的存在下反应;或者以 SnCl_2 为还原剂,在溶剂(例如乙醇)的存在下反应。

在一些实施方案中,金属为催化剂(例如Raney镍、钨碳或者钨为催化剂),氢气或甲酸铵或甲酸为还原剂进行反应;在一些实施方案中,钨碳为催化剂;在一个特定的实施方案中,甲酸铵为还原剂。

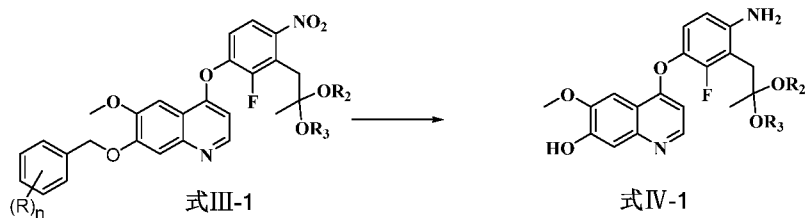
步骤(1)中,还原剂与式III化合物的摩尔比或质量比可在本领域技术人员公知的范围内进行选择,在一些实施方案中,甲酸铵和式III化合物的质量比是2~4:1,优选为3:1。

在一些实施方案中,步骤(1)中溶剂为醇类、卤代烷(例如氯代烷)、四氢呋喃、乙酸乙酯、DMF中的一种或多种,醇类溶剂包括甲醇、乙醇,卤代烷包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷。

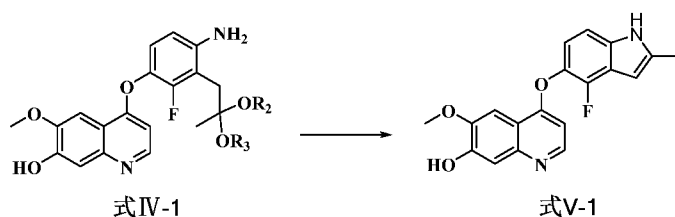
步骤(2)中,可按照本领域公知的方法,例如第五版《有机合成中的保护基》(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition)中脱除缩酮保护基的方法进行。在一些实施方案中,步骤(2)在酸性条件下反应;所述的酸包括无机酸和有机酸,无机酸包括但不限于硫酸、盐酸、氢溴酸,有机酸包括但不限于三氟乙酸、对甲苯磺酸、 LiBF_4 、甲酸、乙酸、三氯乙酸、草酸、邻苯二甲酸;在一些实施方案中,所述的酸为盐酸。溶剂包括但不限于醇类、卤代烷(例如氯代烷)、四氢呋喃、丙酮、乙腈、DMSO、水中的一种或多种,醇类包括但不限于甲醇、乙醇,卤代烷包括但不限于二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿。

在一些实施方案中,本发明提供了一种式V-1化合物的制备方法,其包括:

(1) 在还原剂的存在下,式III-1化合物转变为式IV-1化合物,

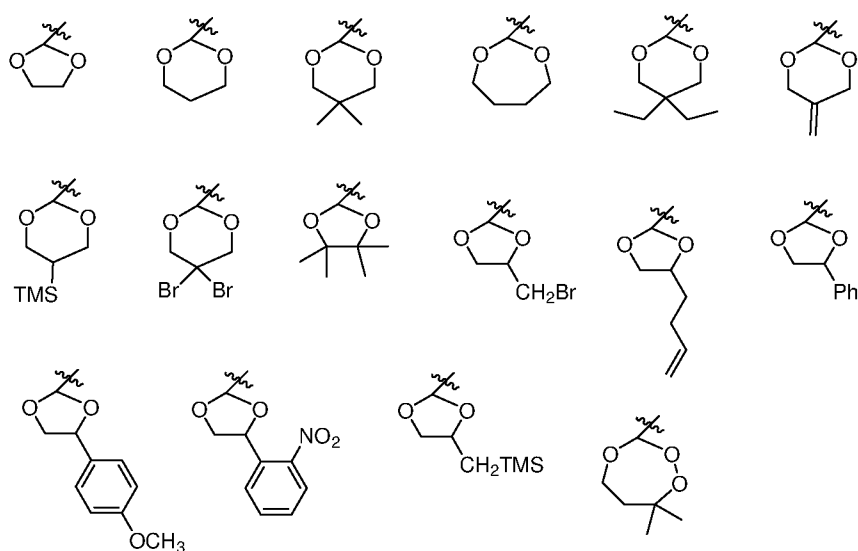


(2) 式IV-1 化合物转变为式V-1 化合物,



其中 R 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、-CON(C₁₋₆ 烷基)₂; n 为 1 或者 2; 在一些实施方案中, 苯环上的羟基保护基为苄基、2,4-二甲基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二氯苄基或 4-(二甲基氨基)羰基苄基。

R₂ 和 R₃ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基、被取代的 C₁₋₆ 烷基、苄基、被取代的苄基、C₁₋₆ 烷基 C(O)-、取代的 C₁₋₆ 烷基 C(O)-, 可以列举的实例包括但不限于甲基、异丙基、乙基、2,2,2-三氯乙基、苄基、2-硝基苄基、乙酰基; 或者 R₂、R₃ 和相连的原子一起形成五元、六元环或者七元环, 其中所述的五元、六元环或者七元环的环原子中, 有两个或者三个环原子为氧原子, 其余环原子为碳原子, 所述的环碳原子上的氢可被取代; 在一些实施方案中, R₂、R₃ 和相连的原子一起形成如下的结构。



其中, 步骤(1)中, 所述的还原剂为本领域人员公知的可将苯环上的硝基还原为氨基的还原剂, 可按照本领域公知的方法、选择常规溶剂进行。在本发明的一些实施方案中, 将苯环上的硝基还原为氨基时, 不会对 R₂ 和 R₃ 取代基产生影响。可以列举的反应条件包括: 以

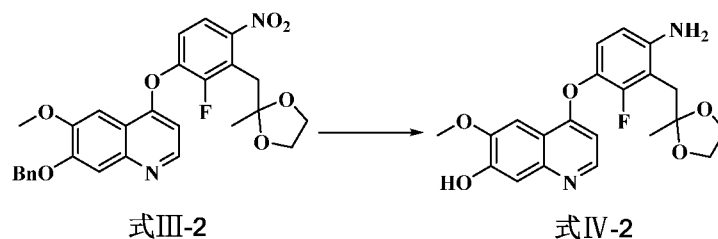
硫化物(硫化物、硫氢化物、多硫化物)和含氧硫化物包括连二亚硫酸钠(保险粉)、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠为还原剂,在氨水或者氢氧化钠的存在下反应;以氧化铂、铂、Pd(例如5%的钯碳或者10%的钯碳、氢氧化钯、氧化钯、醋酸钯、氯化钯)、Ni为催化剂,以氢气或甲酸铵或甲酸为还原剂的存在下进行反应,溶剂可为甲醇、二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯、DMF等;以铝汞齐为还原剂,溶剂例如为乙醚、甲醇;以金属的氢化盐(例如四氢铝锂(LAH)、硼氢化钠)为还原剂在溶剂(例如四氢呋喃)存在下反应;或者以Zn为还原剂和氢氧化钠存在下反应;以铁(例如铁粉)为还原剂和氯化铵的存在下反应;或者以 SnCl_2 为还原剂,在溶剂(例如乙醇)的存在下反应。

在一些实施方案中,金属为催化剂(例如Raney镍、钯碳或者铂为催化剂),氢气或甲酸铵或甲酸为还原剂进行反应;在一些实施方案中,钯碳为催化剂;在一个特定的实施方案中,甲酸铵为还原剂。步骤(1)中,还原剂与式III化合物的摩尔比或者质量比可在本领域技术人员公知的范围内进行选择,在一些实施方案中,甲酸铵和式III化合物的质量比是2~4:1,优选为3:1。在一些实施方案中,步骤(1)中溶剂为醇类、卤代烷(例如氯代烷)、四氢呋喃、乙酸乙酯、DMF中的一种或多种,醇类溶剂包括甲醇、乙醇,卤代烷包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷。

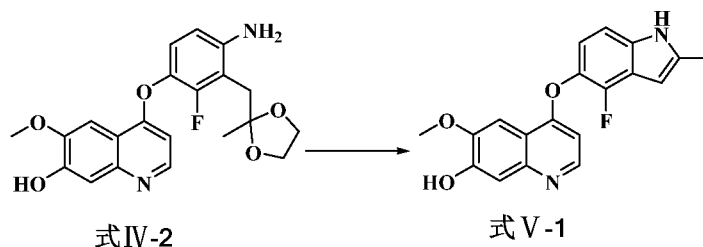
步骤(2)中,可按照本领域公知的方法,例如第五版《有机合成中的保护基》(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition)中脱除缩酮保护基的方法进行。在一些实施方案中,步骤(2)在酸性条件下反应;所述的酸包括无机酸和有机酸,无机酸包括但不限于硫酸、盐酸、氢溴酸,有机酸包括但不限于三氟乙酸、对甲苯磺酸、 LiBF_4 、甲酸、乙酸、三氯乙酸、草酸、邻苯二甲酸;在一些实施方案中,所述的酸为盐酸。溶剂包括但不限于醇类、卤代烷(例如氯代烷)、四氢呋喃、丙酮、乙腈、DMSO、水中的一种或多种,醇类包括但不限于甲醇、乙醇,卤代烷包括但不限于二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿。

在一个具体的实施方案中,本发明提供了一种式V-1化合物的制备方法,其包括:

(1) 在还原剂的存在下,式III-2化合物转变为式IV-2化合物,



(2) 式IV-2化合物转变为式V-1化合物,



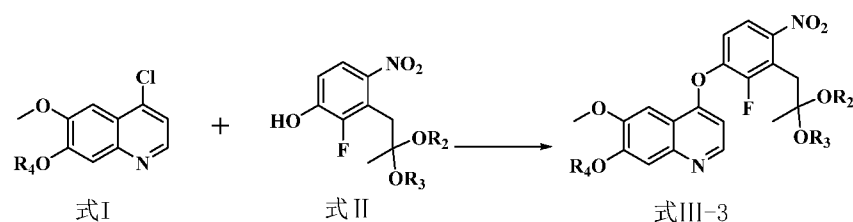
其中，步骤（1）中，所述的还原剂为本领域人员公知的可将苯环上的硝基还原为氨基的还原剂，可按照本领域公知的方法、选择常规溶剂进行。可以列举的反应条件包括：以硫化物(硫化物、硫氢化物、多硫化物)和含氧硫化物包括连二亚硫酸钠（保险粉）、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠为还原剂，在氨水或者氢氧化钠的存在下反应；以氧化铂、铂、Pd（例如 5%的钯碳或者 10%的钯碳、氢氧化钯、氧化钯、醋酸钯、氯化钯）、Ni 为催化剂，以氢气或甲酸铵或甲酸为还原剂的存在下进行反应，溶剂可为甲醇、二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯、DMF 等；以铝汞齐为还原剂，溶剂例如为乙醚、甲醇；以金属的氢化盐（例如四氢铝锂（LAH）、硼氢化钠）为还原剂在溶剂（例如四氢呋喃）存在下反应；或者以 Zn 为还原剂和氢氧化钠存在下反应；以铁（例如铁粉）为还原剂和氯化铵的存在下反应；或者以 SnCl_2 为还原剂，在溶剂（例如乙醇）的存在下反应。

在一些实施方案中，金属为催化剂（例如 Ranney 镍、钯碳或者铂为催化剂），氢气或甲酸铵或甲酸为还原剂进行反应；在一些实施方案中，钯碳为催化剂；在一个特定的实施方案中，甲酸铵为还原剂。步骤（1）中，还原剂与式III化合物的摩尔比或者质量比可在本领域技术人员公知的范围内进行选择，在一些实施方案中，甲酸铵和式III化合物的质量比是 2~4:1，优选为 3:1。在一些实施方案中，步骤（1）中溶剂为醇类、卤代烷（例如氯代烷）、四氢呋喃、乙酸乙酯、DMF 中的一种或多种，醇类溶剂包括甲醇、乙醇，卤代烷包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷。

步骤（2）中，可按照本领域公知的方法，例如第五版《有机合成中的保护基》（Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition）中脱除缩酮保护基的方法进行。在一些实施方案中，步骤（2）在酸性条件下反应；所述的酸包括无机酸和有机酸，无机酸包括但不限于硫酸、盐酸、氢溴酸，有机酸包括但不限于三氟乙酸、对甲苯磺酸、 LiBF_4 、甲酸、乙酸、三氯乙酸、草酸、邻苯二甲酸；在一些实施方案中，所述的酸为盐酸。溶剂包括但不限于醇类、卤代烷（例如氯代烷）、四氢呋喃、丙酮、乙腈、DMSO、水中的一种或多种，醇类包括但不限于甲醇、乙醇，卤代烷包括但不限于二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿。

另一方面，本发明还提供了一种式III-3 化合物的制备方法，包括：在溶剂和碱的存在下，式 I 化合物与式 II 化合物反应，所述的碱包括但不限于无机碱和有机碱，在一些实施方案中，

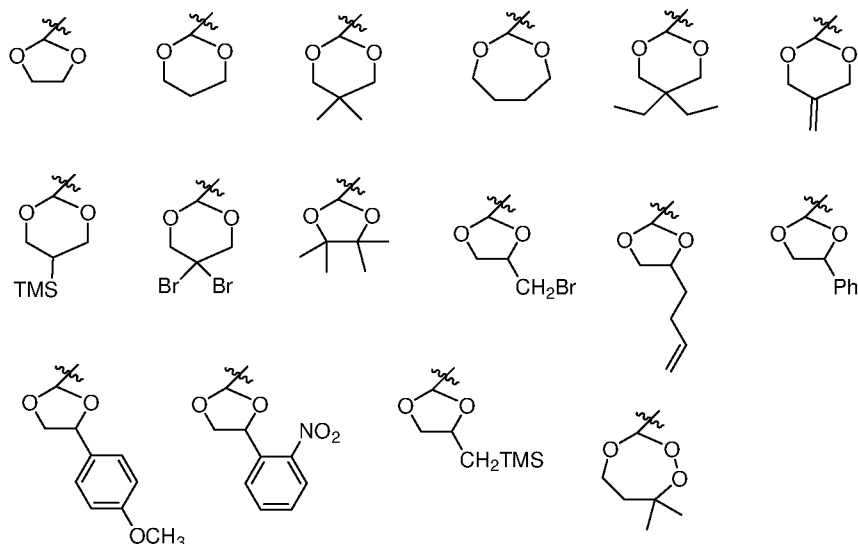
所述的碱为有机碱，在一些实施方案中，所述的有机碱选自三乙胺、吡啶、二乙胺、N,N-二异丙基乙胺中的一种或几种，在一些实施方案中，所述的碱为N,N-二异丙基乙胺；在一些实施方案中，式I与式II化合物的摩尔比为1.0:1.0~1.5，在一个特定的实施方案中，式I与式II化合物的摩尔比为1.0:1.1。



其中 R_4 为羟基保护基，所述的羟基保护基可为第五版《有机合成中的保护基》(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition) 中的羟基保护基，例如可以形成醚、硅醚、酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、亚磷酸酯、磺酸酯等对苯环上的羟基进行保护，可以列举的实例包括但不限于甲基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-三甲基硅乙氧基甲基、甲基硫甲基、叠氮甲基、氰基甲基、苯基硫甲基、2,2-二氯-1,1-二氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、叔丁基二甲基硅乙基、四氢吡喃基、1-乙氧基乙基、苯甲酰甲基、4-溴苯甲酰甲基、环丙基甲基、异丙基、叔丁基、环己基、邻硝基苄基、2,6-二氯苄基、4-甲基亚硫酸基苄基、叔丁基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三异丙基硅基、苄氧基甲基、烯丙基、乙酰基、苄氧羰基、苄基、2,4-二甲基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二氯苄基、4-(二甲基氨基)羰基苄基。

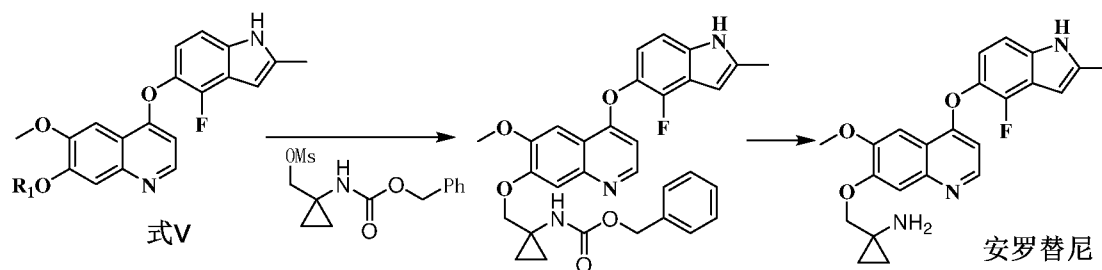
在一些实施方案中， R_4 为苄氧羰基、苄基、2,4-二甲基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二氯苄基或 4-(二甲基氨基)羰基苄基。

R_2 和 R_3 各自独立地为 C_{1-6} 烷基、被取代的 C_{1-6} 烷基、苄基、被取代的苄基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、取代的 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ ，可以列举的实例包括但不限于甲基、异丙基、乙基、2,2,2-三氯乙基、苄基、2-硝基苄基、乙酰基；或者 R_2 、 R_3 和相连的原子一起形成五元、六元环或者七元环，其中所述的五元、六元环或者七元环的环原子中，有两个或者三个环原子为氧原子，其余环原子为碳原子，所述的环碳原子上的氢可被取代；在一些实施方案中， R_2 、 R_3 和相连的原子一起形成如下的结构。

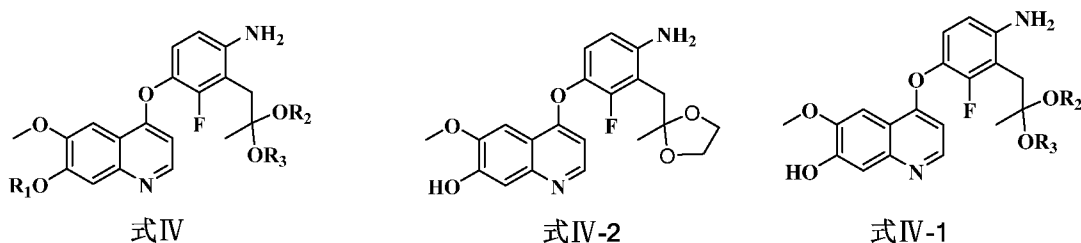


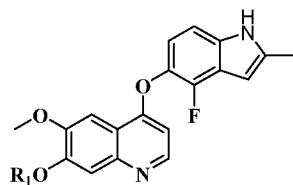
在一个特定的实施方案中， R_4 为苄基， R_2 、 R_3 和相连的原子一起形成 ；在一些实施方案中，所述的溶剂为氯苯，所述的碱为 N,N-二异丙基乙胺；在一些实施方案中，可使用 2,6-二甲基吡啶作为溶剂和碱，在 100℃~150℃ 下反应。

再一方面，本申请还提供了安罗替尼或其药学上可接受盐的制备方法，包括：式 V 化合物进一步转变为安罗替尼，其中 R_1 为氢或者羟基保护基，其中羟基保护基的定义与上面的相同，当 R_1 不为氢时，可按照本领域公知的方法先脱除保护基再参与反应。



再一方面，本申请还提供了式 IV 化合物，以及式 IV 化合物作为中间体在制备式 V 化合物或安罗替尼或其药学上可接受盐中的用途；在一个特定的实施方案中，还提供了式 IV-1、式 IV-2 化合物，以及式 IV-1、式 IV-2 化合物作为中间体在制备式 V-1 化合物或安罗替尼或其药学上可接受盐中的用途。





式V

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。

“TMS”是指三甲基硅基。

“Ph”是指苯基。

“Bn”是指苄基。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。所述的取代基包括但不限于烷氧基、氰基、羧基、苯基、卤素、羟基、卤代烷基、硝基、三甲基硅基、三甲基硅基烷基。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氰基”指-CN 基团。

术语“硝基”指-NO₂ 基团。

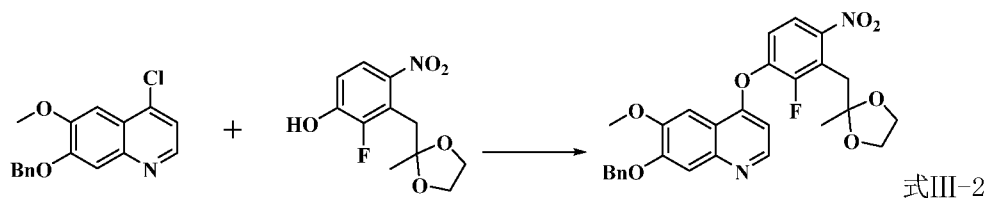
术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 2 个 R 所取代，则每个 R 都有独立的选项。

本申请提供的制备方法，通过先将硝基转变为氨基，再环合为吡啶环；不仅避免了吡啶环 N 上羟胺副产物的生成，而且避免了柱层析纯化的步骤，合成工艺更简单，目标产物的收率高，纯度好，更适合工业化生产。

具体实施方式

实施例 1



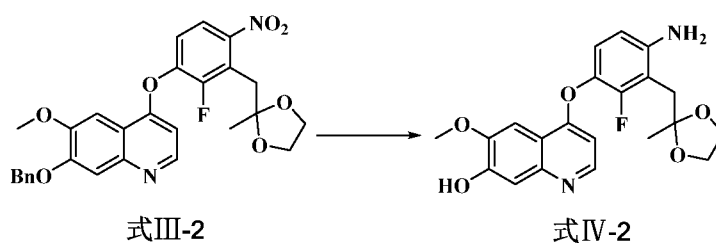
搅拌下于 200L 电加热反应罐中加入 140.0kg 氯苯、9.0kg 7-(苄氧基)-4-氯-6-甲氧基喹啉、8.5kg 2-氟-3-((2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)甲基)-4-硝基苯酚和 7.8kg N,N-二异丙基乙胺，升温，加热温度控制在 $135 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌反应 48 小时后取样，TLC 跟踪监控至反应终点（7-(苄氧基)-4-氯-6-甲氧基喹啉小于 5%）。

反应结束后，减压浓缩至料液体积为 50~100L，转移至 200L 搪玻璃反应罐中继续减压浓缩至无液体流出。浓缩结束后加入 72.0kg 无水乙醇，升温，料液温度控制在 $75 \sim 80^\circ\text{C}$ 搅拌 5 小时，缓慢降温至 $0 \sim 10^\circ\text{C}$ 搅拌 2 小时。甩滤至无液体流出。滤饼用 18.0kg 无水乙醇淋洗，甩滤至无液体流出，收集滤饼，鼓风干燥 4 小时，得目标产物式III-2 化合物，纯度为 99.1%。

ESI: 521.17 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) (ppm): $\delta = 8.54$ (d, $J = 5.0$ MHz, 1H); 7.89 (dd, $J = 5.0$ MHz, $J = 1.0$ MHz, 1H); 7.58-7.52 (m, 5H); 7.44 (dt, $J = 8.0$ MHz, $J = 1.5$ MHz, 2H); 7.37 (t, $J = 7.5$ MHz, 1H); 6.61 (d, $J = 5.0$ MHz, 1H); 5.33 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.81-3.79 (m, 2H); 3.46 (t, $J = 2.0$ MHz, 4H); 1.29 (s, 3H)。

实施例 2 式IV-2 化合物的制备



搅拌下于 500L 搪玻璃反应罐中加入 25kg 二氯甲烷和 1.0kg 式III-2 化合物，真空氮气置换 5 次，加入 0.3kg 10% 钯碳，真空氮气置换 5 次，升温至 $30 \sim 40^\circ\text{C}$ ，氮气保护下加入 3.0kg 甲酸铵，料液温度控制在 $30 \sim 40^\circ\text{C}$ 搅拌反应 2 小时后取样，TLC 跟踪监控至反应终点（反应原料及中间态斑点基本消失）。

反应结束后，转移至装有 1.6kg 无水甲醇、10.6kg 二氯甲烷的 1000L 搪玻璃反应罐中，搅拌 30 分钟，压滤至无液体流出。滤液转移至 300L 搪玻璃反应罐中减压浓缩。浓缩至干后用 13.6kg 纯化水分两次打浆，每次打浆 1 小时，甩滤至无液体流出，收集滤饼。

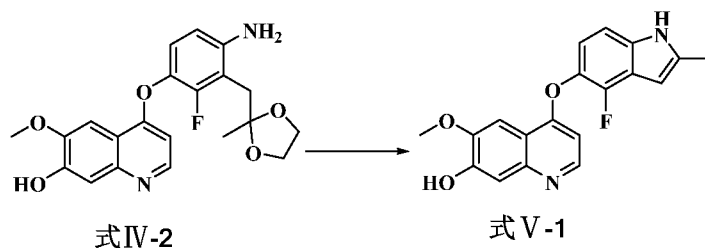
搅拌下于 300L 搪玻璃反应罐中加入 4.0kg 无水甲醇和上步所得滤饼，升温，料液温度控制在 $60 \sim 70^\circ\text{C}$ 搅拌 4 小时，降温，料液温度控制在 $0 \sim 10^\circ\text{C}$ 搅拌 2 小时。甩滤至无液体流出，

滤饼用 0.8kg 无水甲醇淋洗，甩滤至无液体流出，得式IV-2 化合物，纯度为 99.4%。

ESI: 401.15 ($[M+H]^+$)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) (ppm): δ = 10.06 (s, 1H); 8.39 (d, J = 5.0 MHz, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.01 (t, J = 9.0 MHz, 1H); 6.60 (d, J = 9.0 MHz, 1H); 6.28 (d, J = 5.0 MHz, 1H); 5.22 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.89-3.80 (m, 4H); 2.91 (s, 2H); 1.30 (s, 3H)。

实施例 3 式 V-1 化合物的制备:



搅拌下于 300L 搪玻璃反应罐中加入 12.0kg 无水甲醇、1.0kg 式IV-2 化合物和 0.4L 盐酸溶液，升温，料液温度控制在 60~70℃反应 6 小时后取样，TLC 跟踪监控至反应终点(式IV-2 化合物斑点基本消失)。反应结束后，降温至 20℃以下，用氨水调节料液 pH 至 8~9。调节结束后，转移至 500L 搪玻璃反应罐中，加入 30.0kg 纯化水，料液温度控制在 0~10℃搅拌 2 小时。甩滤至无液体流出，滤饼用 1.0kg 纯化水淋洗，甩滤至无液体流出，收集滤饼，鼓风干燥得式 V-1 化合物，纯度为 99.5%。

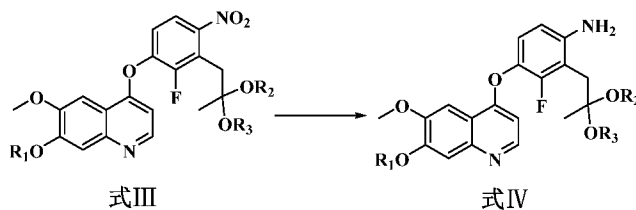
ESI: 339.11 ($[M+H]^+$)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) (ppm): δ = 11.40 (s, 1H); 10.10 (s, 1H); 8.37 (d, J = 5.0 MHz, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.22 (d, J = 9.0 MHz, 1H); 6.99 (t, J = 8.0 MHz, 1H); 6.28-6.26 (m, 2H); 3.98 (s, 3H); 2.43 (s, 3H) 。

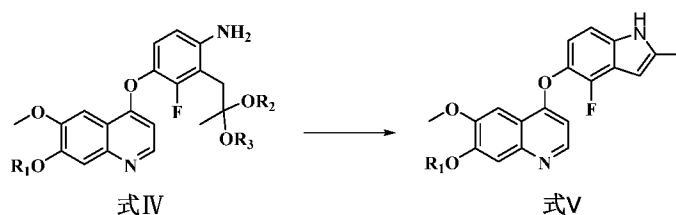
权 利 要 求 书

1. 一种制备式 V 化合物的方法，其包括：

(1) 在还原剂的存在下，式 III 化合物转变为式 IV 化合物，



(2) 式 IV 化合物转变为式 V 化合物，

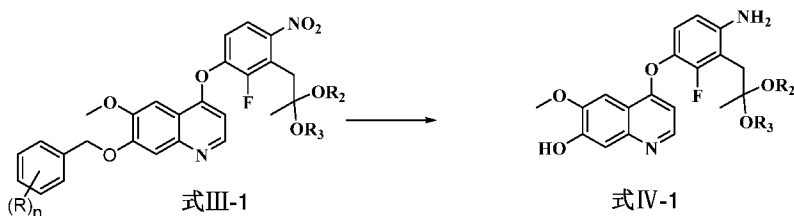


其中 R_1 独立地为 H 或者羟基保护基， R_2 和 R_3 各自独立地为 C_{1-6} 烷基、被取代的 C_{1-6} 烷基、苄基、被取代的苄基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、取代的 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ ；或者 R_2 、 R_3 和相连的原子一起形成五元、六元环或者七元环，其中所述的五元、六元环或者七元环的环原子中，有两个或者三个环原子为氧原子，其余环原子为碳原子，所述的环碳原子上的氢可被取代。

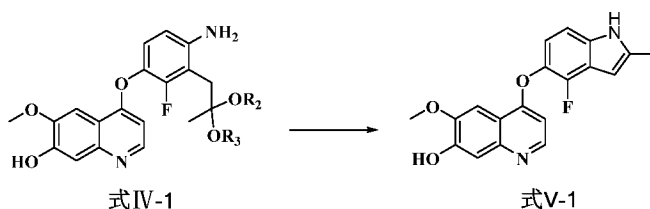
2. 如权利要求 1 所述的制备方法，其中 R_1 独立地为 H、苄氧羰基、苄基、2,4-二甲基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二氯苄基或 4-(二甲基氨基)羰基苄基。

3. 如权利要求 1 所述的制备方法，其中式 V-1 化合物的制备方法，包括：

(1) 在还原剂的存在下，式 III-1 化合物转变为式 IV-1 化合物，

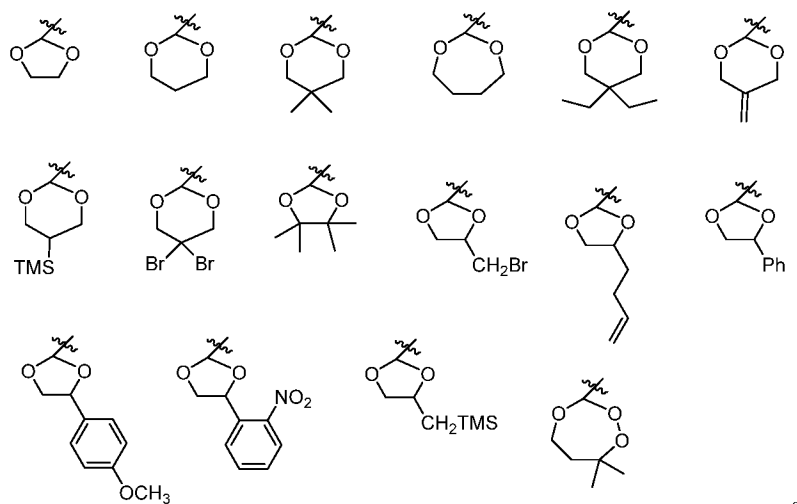


(2) 式 IV-1 化合物转变为式 V-1 化合物，



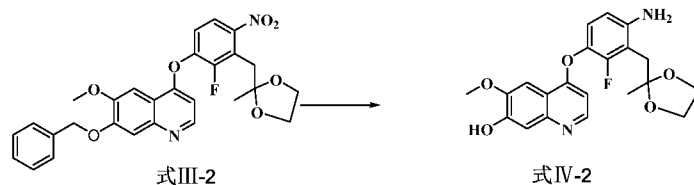
其中 R 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、-CON(C₁₋₆ 烷基)₂；n 为 1 或者 2；R₂ 和 R₃ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基、被取代的 C₁₋₆ 烷基、苄基、被取代的苄基、C₁₋₆ 烷基 C(O)-、取代的 C₁₋₆ 烷基 C(O)-；或者 R₂、R₃ 和相连的原子一起形成五元、六元环或者七元环，其中所述的五元、六元环或者七元环的环原子中，有两个或者三个环原子为氧原子，其余环原子为碳原子，所述的环碳原子上的氢可被取代。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的制备方法，其中 R₂ 和 R₃ 各自独立地为甲基、异丙基、乙基、2,2,2-三氯乙基、苄基、2-硝基苄基、乙酰基；或者 R₂、R₃ 和相连的原子一起形成如下的结构，

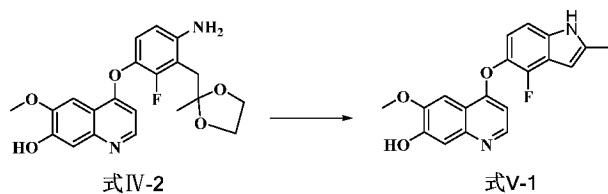


5. 如权利要求 1 所述的制备方法，其中式 V-1 化合物的制备方法，包括：

(1) 在还原剂的存在下，式 III-2 化合物转变为式 IV-2 化合物，



(2) 式 IV-2 化合物转变为式 V-1 化合物，

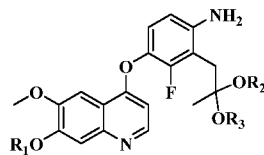


6. 如权利要求 1-5 任一项所述的制备方法，其中还原剂选自硫化物、含氧硫化物、氢气、甲酸铵、甲酸、金属的氢化盐、Zn、铁和 SnCl₂。

7. 如权利要求 1-6 任一项所述的制备方法，其中步骤 (2) 在酸性条件下反应。

8. 式 IV 化合物，

15

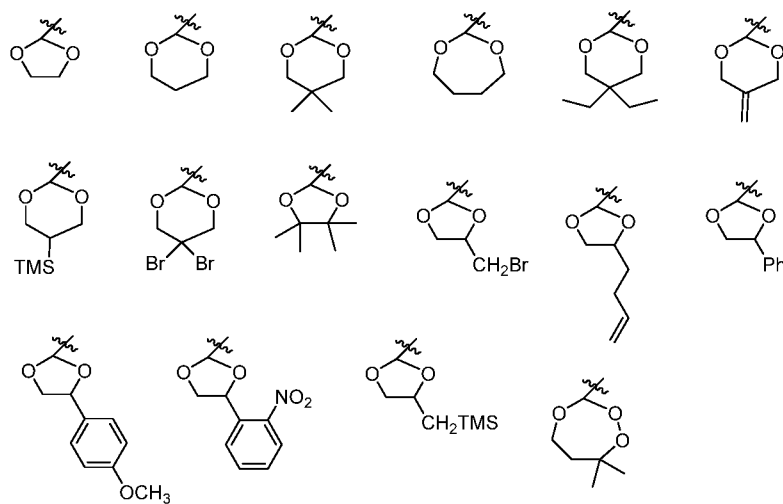


式IV

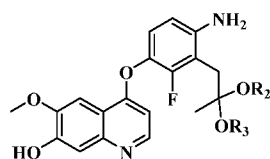
其中 R_1 独立地为 H 或者羟基保护基, R_2 和 R_3 各自独立地为 C_{1-6} 烷基、被取代的 C_{1-6} 烷基、苄基、被取代的苄基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、取代的 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$; 或者 R_2 、 R_3 和相连的原子一起形成五元、六元环或者七元环, 其中所述的五元、六元环或者七元环的环原子中, 有两个或者三个环原子为氧原子, 其余环原子为碳原子, 所述的环碳原子上的氢可被取代。

9. 权利要求 8 所述的化合物, 其中 R_1 独立地为 H、苄氧羰基、苄基、2,4-二甲基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二氯苄基或 4-(二甲基氨基)羰基苄基。

10. 权利要求 8 或 9 的化合物, 其中 R_2 和 R_3 各自独立地为甲基、异丙基、乙基、2,2,2-三氯乙基、苄基、2-硝基苄基、乙酰基; 或者 R_2 、 R_3 和相连的原子一起形成如下的结构,



11. 权利要求 8 的化合物, 其具有式 IV-1 的结构,

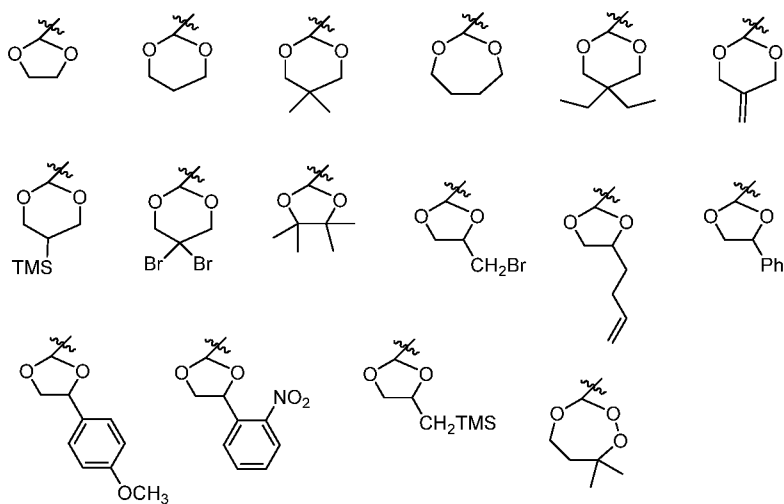


式IV-1

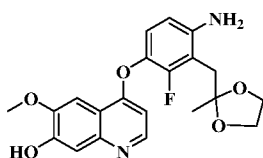
其中, R_2 和 R_3 各自独立地为 C_{1-6} 烷基、被取代的 C_{1-6} 烷基、苄基、被取代的苄基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、取代的 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$; 或者 R_2 、 R_3 和相连的原子一起形成五元、六元环或者七元环, 其中所述的五元、六元环或者七元环的环原子中, 有两个或者三个环原子为氧原子, 其余环原子为碳原子, 所述的环碳原子上的氢可被取代。

12. 权利要求 11 所述的化合物, 其中 R_2 和 R_3 各自独立地为甲基、异丙基、乙基、2,2,2-三氯

乙基、苄基、2-硝基苄基、乙酰基；或者 R_2 、 R_3 和相连的原子一起形成如下的结构，

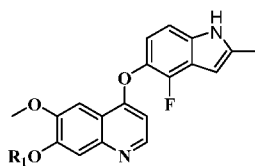


13. 权利要求 8 的化合物，其具有式 IV-2 的结构，



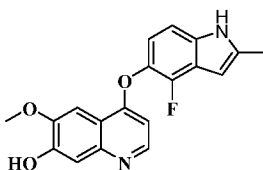
式IV-2

14. 权利要求 8-10 任一项所述的化合物在制备式 V 化合物中的用途，其中 R_1 独立地为 H 或者羟基保护基，



式V

15. 权利要求 11-13 任一项所述的化合物在制备式 V-1 的化合物中的用途，



式V-1

16. 权利要求 8-13 任一项所述的化合物在制备安罗替尼或其药学上可接受盐中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/097385

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/12(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 401/-		
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, WPI, EPODOC, STN: 安罗替尼, 吡啶, 羟胺, 杂质, anlotinib, indole, hydroxylamine, impurity		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 108864050 A (SHANGHAI VASTPRO TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) 23 November 2018 (2018-11-23) description, embodiments 1 and 2	1-16
Y	CN 102159078 A (ADVENCHEN LABORATORIES NANJING LTD. ET AL.) 17 August 2011 (2011-08-17) description, paragraph [0128]	1-16
Y	CN 106966951 A (CHANGZHOU GARDE PHARMTECH CO., LTD.) 21 July 2017 (2017-07-21) claim 2	1-16
Y	CN 1271279 A (ZENECA LTD.) 25 October 2000 (2000-10-25) description, page 37, embodiment 1	3-7
A	WO 2008112407 A1 (ADVENCHEN LAB LLC ET AL.) 18 September 2008 (2008-09-18) description, pages 13-15	1-16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 September 2019		Date of mailing of the international search report 22 October 2019
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/097385

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108864050	A	23 November 2018	None			
CN	102159078	A	17 August 2011	EP	2312950	A1	27 April 2011
				WO	2010021918	A8	27 January 2011
				NZ	590954	A	30 November 2012
				ES	2617678	T3	19 June 2017
				IL	210573	A	31 May 2016
				CN	102159078	B	21 May 2014
				KR	101727757	B1	17 April 2017
				BR	PI0912475	A2	09 January 2018
				JP	2012500269	A	05 January 2012
				AU	2009282962	A1	25 February 2010
				EP	2312950	B1	30 November 2016
				WO	2010021918	A1	25 February 2010
				US	8211911	B2	03 July 2012
				AU	2009282962	B2	08 October 2015
				US	2010048599	A1	25 February 2010
				AU	2009282962	A8	10 November 2011
				BR	PI0912475	A8	20 March 2018
				EP	2312950	A4	24 October 2012
				KR	20110044749	A	29 April 2011
				JP	5585892	B2	10 September 2014
				CA	2733250	A1	25 February 2010
				CA	2733250	C	21 June 2016
				MX	2010011813	A	01 December 2010
				IL	210573	D0	31 March 2011
CN	106966951	A	21 July 2017	None			
CN	1271279	A	25 October 2000	NO	20001472	A	22 March 2000
				EP	1017378	A1	12 July 2000
				IL	134723	D0	30 April 2001
				PT	1017378	E	30 April 2003
				DE	69810134	T2	09 October 2003
				HK	1028740	A1	30 May 2003
				AT	229329	T	15 December 2002
				AU	739066	B2	04 October 2001
				EP	1017378	B1	11 December 2002
				PT	1017378	T	30 April 2003
				US	2003166730	A1	04 September 2003
				ES	2188005	T3	16 June 2003
				US	6686467	B2	03 February 2004
				DE	69810134	D1	23 January 2003
				AU	9090898	A	12 April 1999
				BR	9812364	A	19 September 2000
				WO	9915164	A1	01 April 1999
				NZ	502702	A	25 October 2002
				NO	20001472	L	22 March 2000
				US	6498274	B1	24 December 2002
				DK	1017378	T3	17 March 2003
				NO	20001472	D0	22 March 2000
				CA	2300051	A1	01 April 1999
				JP	2001517620	A	09 October 2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/097385

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2008112407	A1	18 September 2008	EP	2125776	B1	05 July 2017
				DK	2125776	T3	23 October 2017
				MX	2009008953	A	18 December 2009
				US	8148532	B2	03 April 2012
				AU	2008226666	A1	18 September 2008
				ES	2643619	T3	23 November 2017
				NZ	579389	A	27 April 2012
				CN	105837559	A	10 August 2016
				CN	103467454	B	04 May 2016
				EP	2125776	A1	02 December 2009
				CA	2709220	C	19 July 2016
				CN	101809012	B	27 November 2013
				BR	PI0805826	A2	30 August 2011
				CN	103467454	A	25 December 2013
				JP	2010521473	A	24 June 2010
				CN	101809012	A	18 August 2010
				CN	103483319	B	14 October 2015
				CN	103483319	A	01 January 2014
				EP	2125776	A4	22 June 2011
				PT	2125776	T	04 October 2017
				CA	2709220	A1	18 September 2008
				PL	2125776	T3	29 December 2017
				AU	2008226666	B2	03 October 2013
				KR	20090129985	A	17 December 2009
				JP	5522371	B2	18 June 2014
				US	2008227811	A1	18 September 2008
				IL	200934	D0	17 May 2010

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/097385

A. 主题的分类

C07D 401/12(2006.01) i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D 401/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNKI, WPI, EPDOC, STN:安罗替尼, 吡啶, 羟胺, 杂质, anlotinib, indole, hydroxylamine, impurity

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 108864050 A (上海博璞诺科技发展有限公司) 2018年 11月 23日 (2018 - 11 - 23) 说明书实施例1-2	1-16
Y	CN 102159078 A (南京爱德程医药科技有限公司 等) 2011年 8月 17日 (2011 - 08 - 17) 说明书第[0128]段	1-16
Y	CN 106966951 A (常州佳德医药科技有限公司) 2017年 7月 21日 (2017 - 07 - 21) 权利要求2	1-16
Y	CN 1271279 A (普尼卡有限公司) 2000年 10月 25日 (2000 - 10 - 25) 说明书第37页实施例1	3-7
A	WO 2008112407 A1 (ADVENCHEN LAB LLC等) 2008年 9月 18日 (2008 - 09 - 18) 说明书第13-15页	1-16

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 9月 5日

国际检索报告邮寄日期

2019年 10月 22日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

邱晓伟

电话号码 86-(10)-53962322

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/097385

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	108864050	A	2018年 11月 23日	无			
CN	102159078	A	2011年 8月 17日	EP	2312950	A1	2011年 4月 27日
				WO	2010021918	A8	2011年 1月 27日
				NZ	590954	A	2012年 11月 30日
				ES	2617678	T3	2017年 6月 19日
				IL	210573	A	2016年 5月 31日
				CN	102159078	B	2014年 5月 21日
				KR	101727757	B1	2017年 4月 17日
				BR	PI0912475	A2	2018年 1月 9日
				JP	2012500269	A	2012年 1月 5日
				AU	2009282962	A1	2010年 2月 25日
				EP	2312950	B1	2016年 11月 30日
				WO	2010021918	A1	2010年 2月 25日
				US	8211911	B2	2012年 7月 3日
				AU	2009282962	B2	2015年 10月 8日
				US	2010048599	A1	2010年 2月 25日
				AU	2009282962	A8	2011年 11月 10日
				BR	PI0912475	A8	2018年 3月 20日
				EP	2312950	A4	2012年 10月 24日
				KR	20110044749	A	2011年 4月 29日
				JP	5585892	B2	2014年 9月 10日
				CA	2733250	A1	2010年 2月 25日
				CA	2733250	C	2016年 6月 21日
				MX	2010011813	A	2010年 12月 1日
				IL	210573	D0	2011年 3月 31日
CN	106966951	A	2017年 7月 21日	无			
CN	1271279	A	2000年 10月 25日	NO	20001472	A	2000年 3月 22日
				EP	1017378	A1	2000年 7月 12日
				IL	134723	D0	2001年 4月 30日
				PT	1017378	E	2003年 4月 30日
				DE	69810134	T2	2003年 10月 9日
				HK	1028740	A1	2003年 5月 30日
				AT	229329	T	2002年 12月 15日
				AU	739066	B2	2001年 10月 4日
				EP	1017378	B1	2002年 12月 11日
				PT	1017378	T	2003年 4月 30日
				US	2003166730	A1	2003年 9月 4日
				ES	2188005	T3	2003年 6月 16日
				US	6686467	B2	2004年 2月 3日
				DE	69810134	D1	2003年 1月 23日
				AU	9090898	A	1999年 4月 12日
				BR	9812364	A	2000年 9月 19日
				WO	9915164	A1	1999年 4月 1日
				NZ	502702	A	2002年 10月 25日
				NO	20001472	L	2000年 3月 22日
				US	6498274	B1	2002年 12月 24日
				DK	1017378	T3	2003年 3月 17日
				NO	20001472	D0	2000年 3月 22日
				CA	2300051	A1	1999年 4月 1日
				JP	2001517620	A	2001年 10月 9日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/097385

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)
W0	2008112407	A1	2008年 9月 18日	EP	2125776	B1	2017年 7月 5日
				DK	2125776	T3	2017年 10月 23日
				MX	2009008953	A	2009年 12月 18日
				US	8148532	B2	2012年 4月 3日
				AU	2008226666	A1	2008年 9月 18日
				ES	2643619	T3	2017年 11月 23日
				NZ	579389	A	2012年 4月 27日
				CN	105837559	A	2016年 8月 10日
				CN	103467454	B	2016年 5月 4日
				EP	2125776	A1	2009年 12月 2日
				CA	2709220	C	2016年 7月 19日
				CN	101809012	B	2013年 11月 27日
				BR	PI0805826	A2	2011年 8月 30日
				CN	103467454	A	2013年 12月 25日
				JP	2010521473	A	2010年 6月 24日
				CN	101809012	A	2010年 8月 18日
				CN	103483319	B	2015年 10月 14日
				CN	103483319	A	2014年 1月 1日
				EP	2125776	A4	2011年 6月 22日
				PT	2125776	T	2017年 10月 4日
				CA	2709220	A1	2008年 9月 18日
				PL	2125776	T3	2017年 12月 29日
				AU	2008226666	B2	2013年 10月 3日
				KR	20090129985	A	2009年 12月 17日
				JP	5522371	B2	2014年 6月 18日
				US	2008227811	A1	2008年 9月 18日
				IL	200934	D0	2010年 5月 17日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)