

(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
2014年10月16日 (16.10.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/166324 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
C07D 317/44 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/073388
- (22) 国际申请日: 2014年3月13日 (13.03.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201310122613.8 2013年4月10日 (10.04.2013) CN
201310383474.4 2013年8月28日 (28.08.2013) CN
- (71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。成都盛迪医药有限公司 (SUNCADIA PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园 B4-903, Sichuan 610000 (CN)。
- (72) 发明人: 孙绍光 (SUN, Shaoguang); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园 B4-903,

Sichuan 610000 (CN)。宋德福 (SONG, Defu); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园 B4-903, Sichuan 610000 (CN)。何彪 (HE, Biao); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园 B4-903, Sichuan 610000 (CN)。赖小波 (LAI, Xiaobo); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园 B4-903, Sichuan 610000 (CN)。

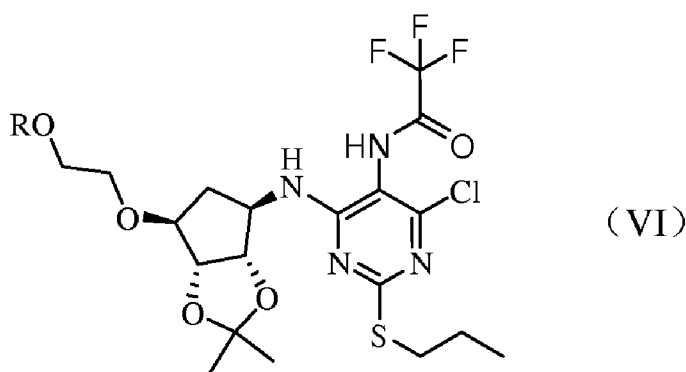
(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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。

[见续页]

(54) Title: MIDBODY OF TICAGRELOR AND PREPARATION METHOD THEREFOR, AND PREPARATION METHOD FOR TICAGRELOR

(54) 发明名称: 替格瑞洛的中间体及其制备方法和替格瑞洛的制备方法



(57) Abstract: Disclosed are a midbody of ticagrelor and a preparation method therefor, and a preparation method for ticagrelor. Specifically, disclosed is a midbody, namely, compound of formula (VI), for preparing ticagrelor. Further disclosed are a method for preparing the midbody and a method for preparing ticagrelor by using the midbody. Ticagrelor is prepared by using the midbody, so that the synthesis process is simple, and a defect that longtime reaction under high temperature is required in the existing method is avoided. This preparation method is suitable for mass production in the industry, energy consumption is reduced, pollution to the environment is reduced, and discharge of the three wastes is reduced.

(57) 摘要: 本发明公开了替格瑞洛的中间体及其制备方法和替格瑞洛的制备方法。具体而言, 本发明公开了一种用于制备替格瑞洛的中间体: 式(VI)化合物, 本发明同时公开了该中间体的制备方法以及应用该中间体制备替格瑞洛的方法。应用该中间体制备替格瑞洛, 合成工艺简单, 避免了已有方法中需要高温长时间反应的缺点, 适合工业放大生产, 降低能耗, 减小对环境的污染, 有效降低三废的排放。



WO 2014/166324 A1



(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, 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))。

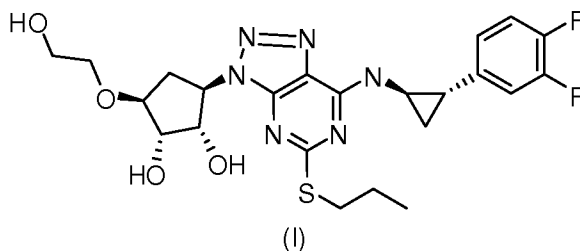
替格瑞洛的中间体及其制备方法和替格瑞洛的制备方法

5 技术领域

本发明涉及到一种具有选择性的抗凝血药替格瑞洛及其关键中间体的新合成方法，属于医药制造技术领域。

背景技术

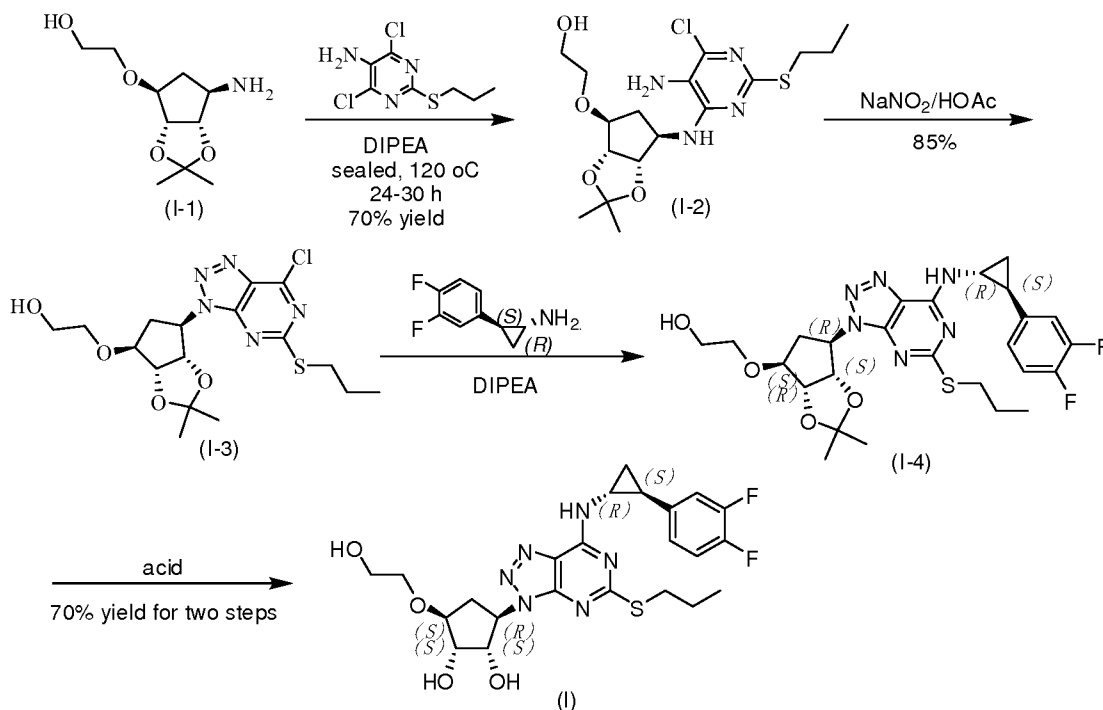
- 10 替格瑞洛，曾用名，替卡格雷，商品名英文名：Ticagrelor，英文化学名：
(1S,2S,3R,5S)-3-(3-((1R,2S)-2-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl)-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-ylamino)-5-(2-hydroxyethoxy)cyclopentane-1,2-diol，药品具有如下式 I 结构式：



- 15 该药品属于环戊基三唑并嘧啶类化合物，由英国阿斯利康（AstraZeneca）公司研发的一种新型的，具有选择性抗凝血药，是首个可逆的结合型 P2Y₁₂ 腺苷二磷酸受体（ADP）拮抗剂。该药能够可逆性作用于血管平滑肌细胞（VCMC）上的嘌呤 2 受体亚型 P2Y₁₂，对 ADP 引起的血小板聚集有明显的抑制作用，能够有效改善急性冠心病患者的症状。由于该药的抗血小板作用是可逆的，因此对于那些需要先期进行抗凝血治疗后再进行手术的病患尤为适用。替格瑞洛与其竞争对手氯吡格雷相比，具有明显降低患者心肌梗塞，卒中或者心血管死亡症状，是一种前景十分广阔的抗凝血药。
- 20

- 现有技术中关于替格瑞洛的合成方法相关专利文献包括 US6525060，US20030148888，WO2011017108，CN102659815A，CN102675321A，
25 CN102149716A，WO2012085665，WO2012138981，WO2012138981 等，这些已有专利中公开了多种替格瑞洛的合成方法和工艺。

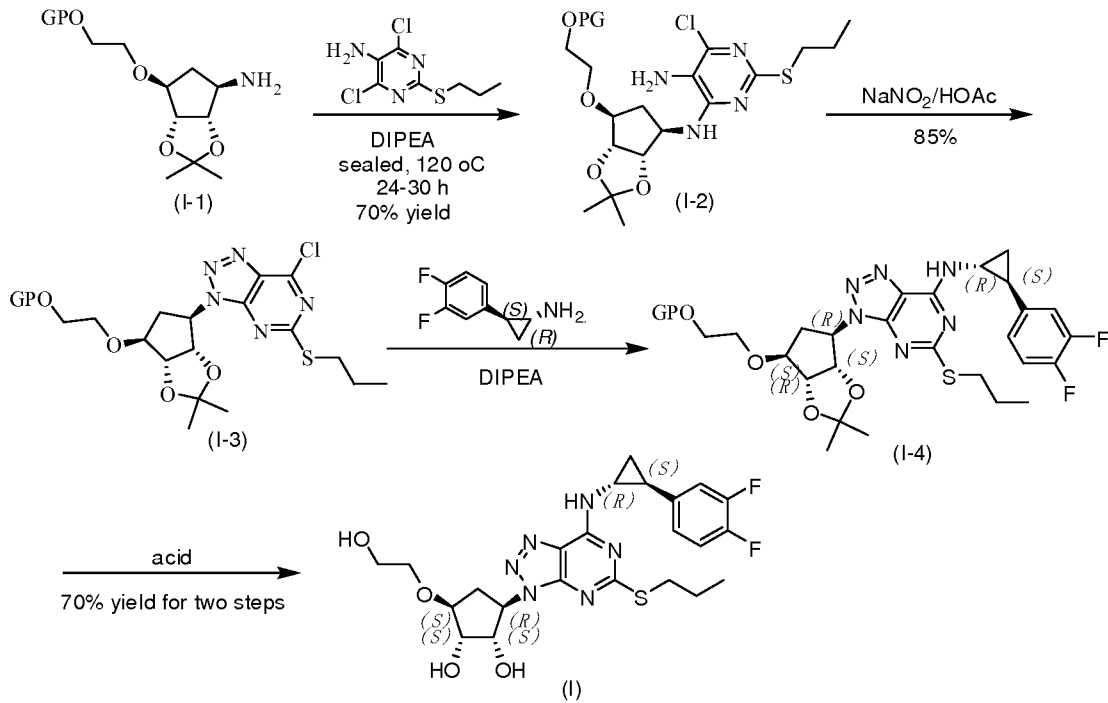
- 原研公司阿斯利康的中国专利 CN102149716A 公开了以式 (I-1) 2-[[3R,4S,6R,6AS)-6-氨基四氢-2,2-二甲基-4H-环戊烯并-1,3-二氧杂环戊烷-4-基]氧基]乙醇和 4,6-二氯-2-(丙硫基)-5-氨基嘧啶为起始原料反应得到关键中间体
30 (I-2)，该中间体在适当的碱金属亚硝酸盐作用下发生关环反应得到中间体 (I-3)，中间体 (I-3) 再与(1R,2S)-REL-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺的合适的盐反应，然后脱掉保护基得到替格瑞洛 (I) 的合成路线。



合成路线 1 (CN102149716A, WO0192263)

据公开资料, 专利 CN102149716A, WO0192263 所述显示该路线为原研公司
 5 现有工业上制备替格瑞洛原料药的生产工艺, 该工艺中关键中间体 (I-2) 的合成
 是本工艺的关键控制点, 该反应需要高温条件下, 长时间在无氧环境和一定的压力
 条件下反应, 因此该条件具有一定的设备瓶颈, 反应长时间处于高温和压力条
 件下, 工业生产上存在潜在的危险性。

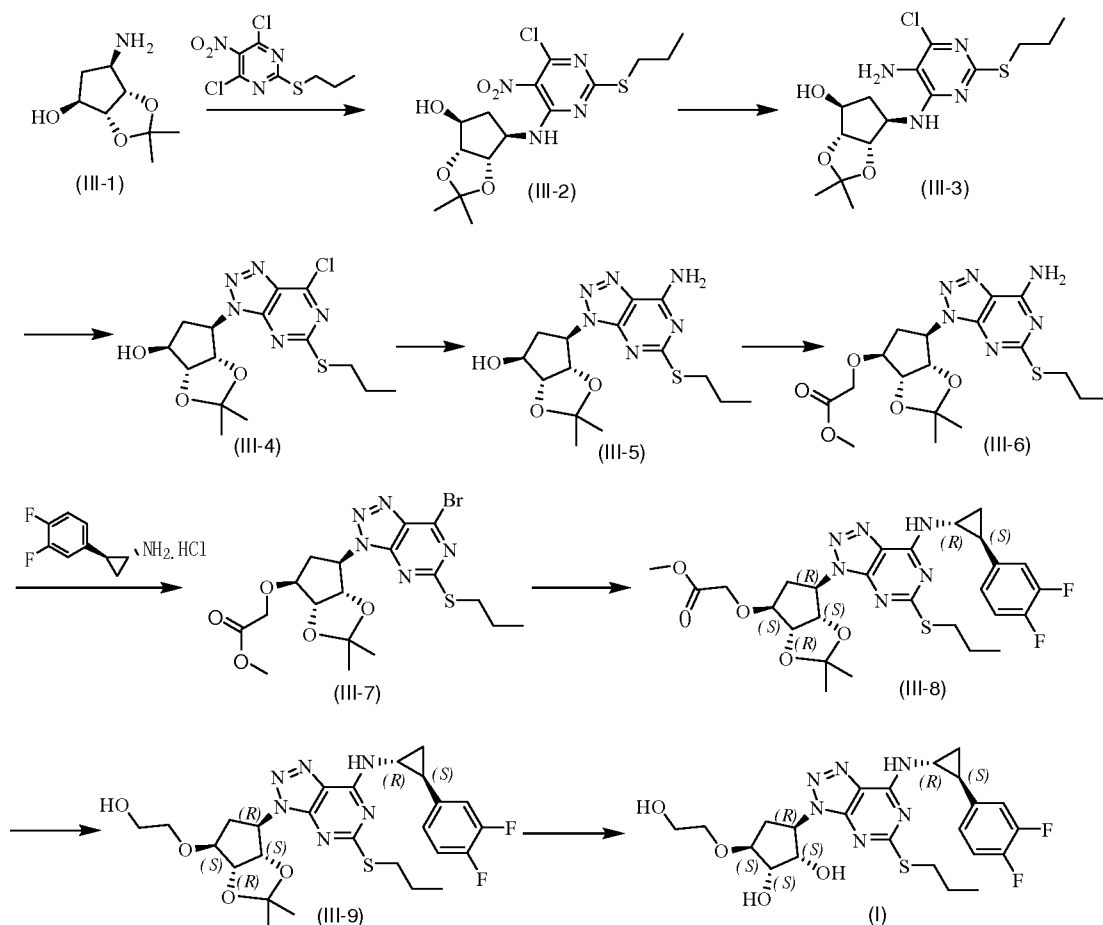
中国专利申请 CN102675321A 中披露了羟基上由一种烷氧基或者硅基试剂保
 10 护的 2-[[[(3R,4S,6R,6AS)-6-氨基四氢-2,2-二甲基-4H-环戊烯并-1,3-二氧杂环戊烷
 -4-基]氧基]乙醇 (II-1) 和 4,6-二氯 -2-(丙硫基)-5-氨基嘧啶为起始原料反应得到关
 键中间体 (II-2), 该中间体在适当的碱金属亚硝酸盐作用下发生关环反应得到中
 间体 (II-3), 中间体 (II-3) 再与(1R,2S)-REL-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺的合适的盐
 反应, 然后脱掉保护基得到替格瑞洛 (I) 的合成路线。



合成路线 2 (CN102675321A)

该方法具有合成策略与原研公司的专利 CN102149716A 和 WO0192263 相同的特点，其缺点在于仍然没有办法避免需要高温条件下，长时间在无氧环境和一定的压力条件下反应，反应后得到中间体纯度较低，颜色较深，使得终产品纯化麻烦，色素较难除去，工艺总收率比较低。

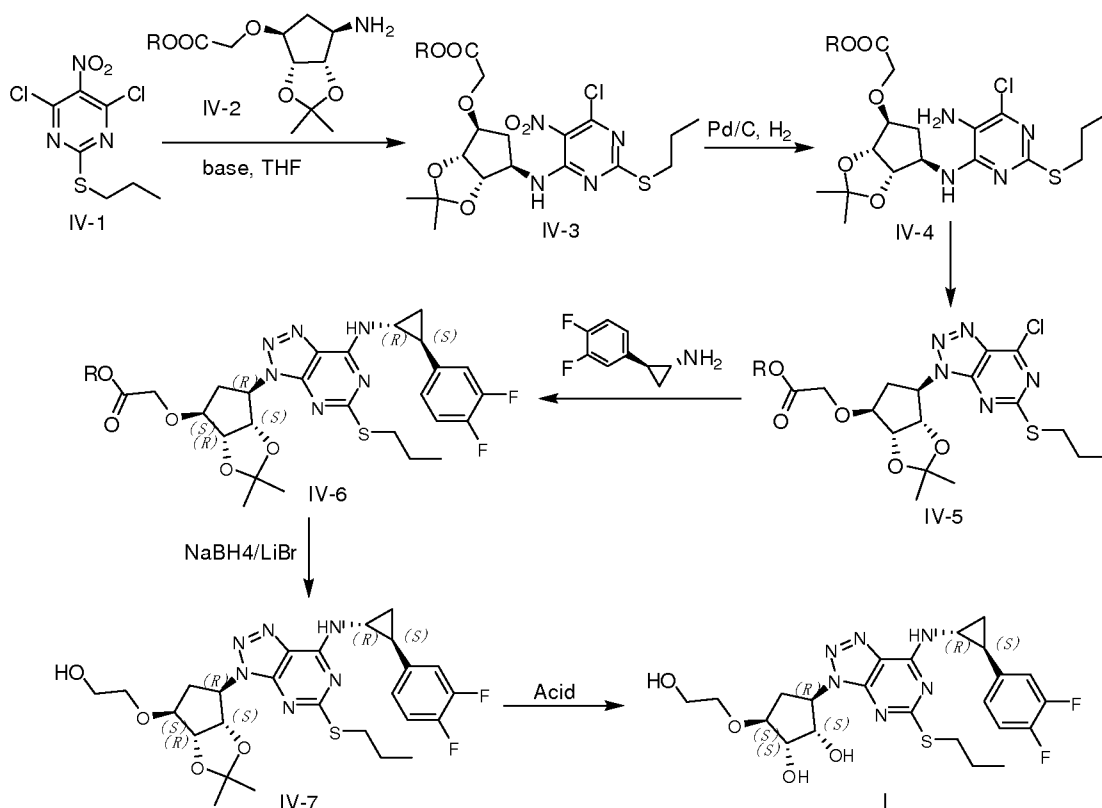
专利 US6525060 公开了 4, 6-二氯-2-(丙硫基)-5-硝基嘧啶与 (3AR,4S,6R,6AS)-6-氨基四氢-2,2-二甲基-4H-环戊烯并-1,3-二氧杂环戊烷-4-醇 (III-1) 反应得到中间体 (III-2)，该中间体在铁粉醋酸体系还原，然后在亚硝酸酯作用下环合，经历氨化，溴化，取代反应等一系列反应后得到替格瑞洛 (I) 的合成路线。



合成路线 3 (US6525060)

该方法合成路线冗长，其中 4,6-二氯-2-丙硫基-5-硝基咪唑由于硝基的强烈吸电子效应，使得其 4,6-位的氯活性非常高，容易和 III-1 分子中的氨基和羟基发生反应，反应体系通常很复杂，中间体难以纯化，整个路线中涉及到多步条件苛刻的反应，比如溴化，氨化，丁基锂试剂的使用等都必然决定该路线不适用于生产。

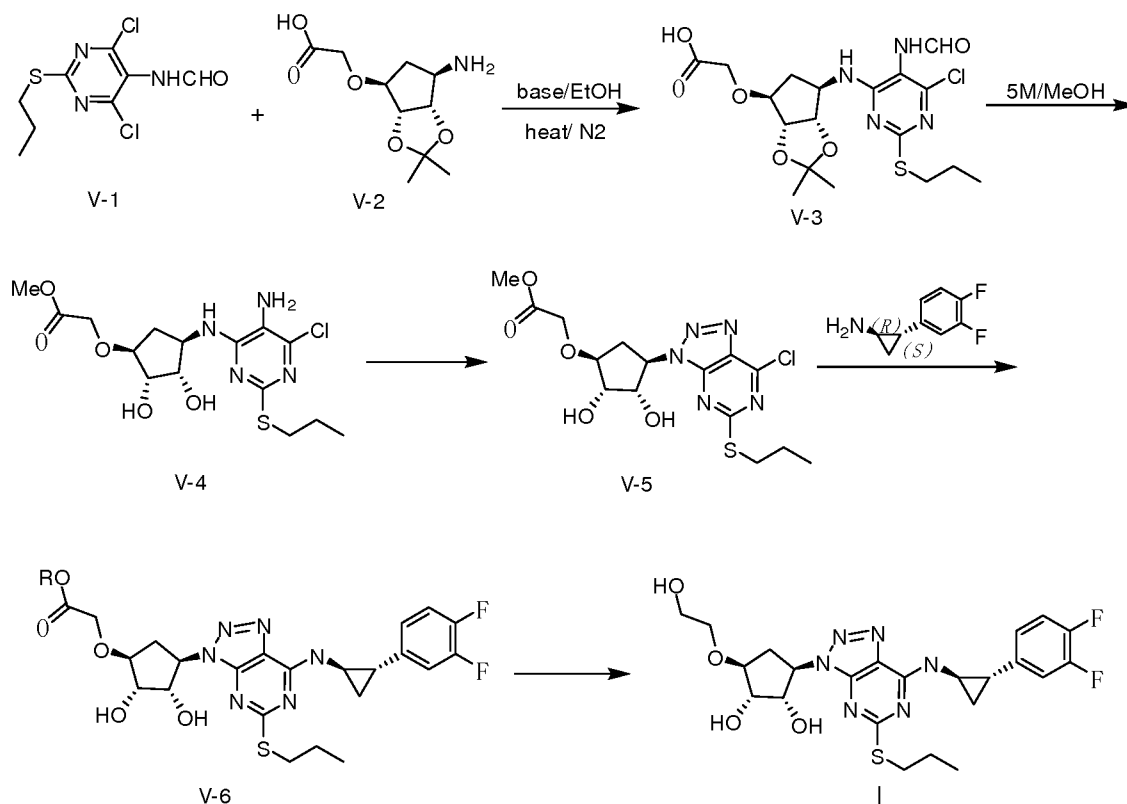
专利 CN102875537A 中公开了从 4,6-二氯-2-丙硫基-5-硝基咪唑出发，与保护的氨基醇式 IV-2 反应，得到式 IV-3 中间体，再经历钯炭氢化还原硝基得到式 IV-4 中间体，该中间体在亚硝酸酯作用下关环得到式 IV-5 中间体，式 IV-5 中间体与手性环丙胺反应得到式 IV-6 中间体，式 IV-6 中间体在溴化钠催化下，硼氢化钠还原得到式 IV-7 中间体，最后经历酸性条件下脱去丙叉保护基得到式 I 所示的替格瑞洛产品。



合成路线 4 (CN102875537A)

该路线存在主要问题与专利 US6525060 类似，第一步反应中很难控制反应的选择性，并且式 IV-2 所示中间体氨基酸酯类产品本身稳定性较差，存在严重的分子间胺酯交换反应，工业上可行性很小，另外，式 IV-3 所示中间体在钯炭催化氢化时候，嘧啶环的氯原子很容易被氢化去除，此类杂质将很难完全除去，最终将带入产品中，导致产品纯化难度大，收率低，成本比较高，该路线不适合工业生产需要。

国际专利申请 WO2012138981 中披露了从 4,6-二氯-2-丙硫基-5-氨基嘧啶出发，采用经典芳胺保护防护方法得到 4,6-二氯-2-丙硫基-5-甲酰胺基嘧啶(V-1)，再与手性氨基酸式 (V-2) 在合适的碱存在下反应得到中间体式 (V-3)，中间体式 (V-3) 在适当酸性条件下脱去甲酰基和侧链的羟基保护基得到中间体式 (V-4)，中间体式 (V-4) 与碱金属的亚硝酸盐反应得到中间体式 (V-5)，中间体式 (V-5) 与手性环丙胺反应得到中间体式 (V-6)，中间体式 (V-6) 在硼氢化锂还原剂作用下反应得到式 I 所示的替格瑞洛产品。



合成路线 5 (WO2012138981)

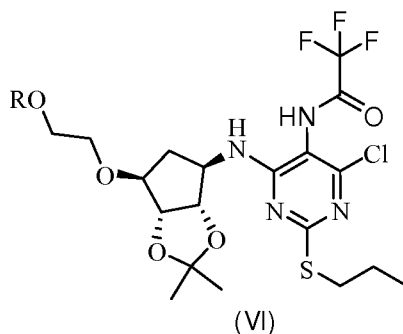
该路线具有路线比较简洁的优点，采用甲酰基保护可以活化氨基嘧啶分子中的氯原子，使取代反应条件变得较为温和，但是后续工艺上采用酸体系脱去甲酰基同时不可避免将侧链的丙叉保护基脱除，使得后续中间体的极性非常大，不利于中间体的纯化，同时，多个裸露的羟基存在下，使得中间体 V-5 本身稳定性降低，容易发生分子间的自身反应，造成终产品纯化难度较大。

发明内容

- 10 分析替格瑞洛合成的现有技术发现母核嘧啶环上 5-位的取代基电子效应对邻位卤原子的离去能力具有非常重要的影响，当 5-位为强吸电子能力的硝基时候，邻位卤原子非常容易被亲核试剂取代，导致反应条件苛刻，如低温，无氧，无水等，通常副产物很多，中间体难以纯化；反之，当 5-位为游离氨基时候，由于氨基的交强供电子效应导致嘧啶环上卤原子离去能力被钝化，导致取代反应的发生
- 15 需要比较强烈的条件，如高温，加压，长时间反应。因此选择适当的氨基保护基，激活邻位卤原子的离去能力，实现取代反应条件温和，中间体易于纯化的效果是很有必要的，通过细致的氨基保护基筛选，发现当采用三氟乙酰化试剂保护该嘧啶环上的氨基时候，不仅上三氟乙酰基的反应非常温和，比如采用三氟乙酸酐作为保护试剂时候，室温下不到 1 个小时可以定量得到保护中间体，而且采用三氟
- 20 乙酰基保护氨基后，邻位的卤原子离去能力被有效激活，使取代反应能够在十分温和的条件进行，比如反应温度在 30-80℃，反应时间在 1-5 小时，反应体系不需要惰性气体保护等等。同时，我们也尝试了国际申请专利 WO2012138981 中涉及

到的氨基上利用甲酰基保护的方法，实验结果发现嘧啶环上的氨基选择性上甲酰基反应需要在大大过量的无水甲酸和醋酸酐作为溶剂体系中反应，反应时间较长，得到的氨基保护中间体中通常含有乙酰基保护的副产物，导致该中间体纯化较困难，收率通常维持在 70%左右。

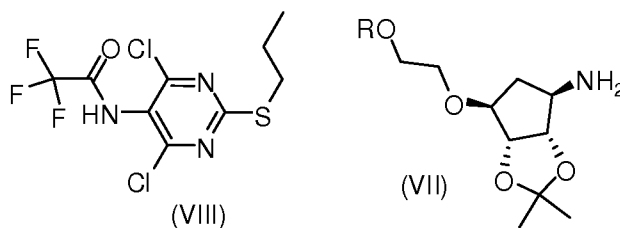
5 本发明一方面提供了一种式 (VI) 所示的化合物，



其中 R 为氢或羟基保护基，所述羟基保护基优选选自三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、甲氧基甲基、四氢吡喃基或者四氢呋喃基。

10 式 (VI) 所示的化合物可以方便地应用于制备替格瑞洛。

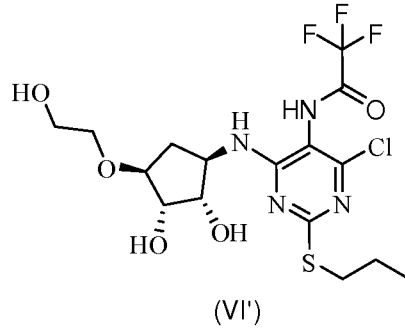
本发明另一方面提供了一种式 (VI) 所示的化合物的制备方法，包括使式 (VIII) 化合物与式 (VII) 化合物或者式 (VII) 化合物的盐反应的步骤，



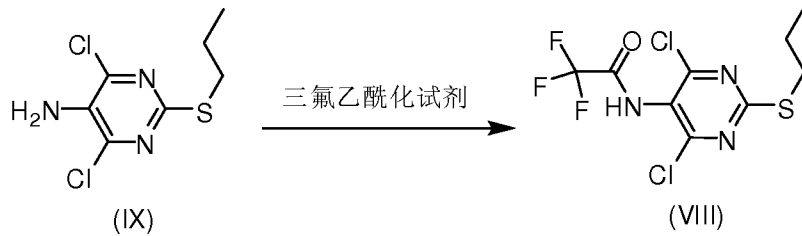
其中，R 如式 (VI) 所示的化合物中定义。

15 具体来说，化合物 (VIII) 在溶剂中，加入适当的碱，在 0-100°C 条件下与化合物 (VII) 或者化合物 (VII) 的合适的盐反应可制备化合物 (VI)。所述溶剂选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、二甲苯、三甲苯、甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚中的一种或者几种，优选二氧六环；所述碱为三乙胺、二
20 异丙基乙胺、吡啶或 2,3,4-位单烷基取代吡啶，优选二异丙基乙胺；所述化合物 (VII) 的合适的盐为 L-酒石酸盐、D-酒石酸盐、L-二苯甲酰基酒石酸盐、D-二苯甲酰基酒石酸盐、L-扁桃酸盐、D-扁桃酸盐、草酸盐、马来酸盐或马尿酸盐，优选 L-酒石酸盐。

在式 (VI) 中，当 R 取氢时，即当式 (VI) 化合物为具体的式 (VI') 化合物
25 时，除上述的直接制得的方法外，还可通过将经上述方法制得 R 为羟基保护基的式 (VI) 后，脱除羟基保护基得到 (VI') 所示化合物，

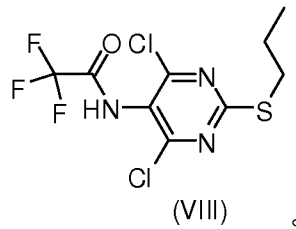


式 (VIII) 所示化合物可采用如下方法制备, (IX) 所示化合物与三氟乙酰化试剂反应得到式 (VIII) 所示化合物,



- 5 上述反应中, 所述三氟乙酰化试剂可选自三氟乙酸乙酯、三氟乙酸酐、三氟乙酸-琥珀酰亚胺、三氟乙酰基苯并三唑、三氟乙酸 5-氟苯酚酯、2-三氟乙酰氧基吡啶, 优选三氟乙酸酐。

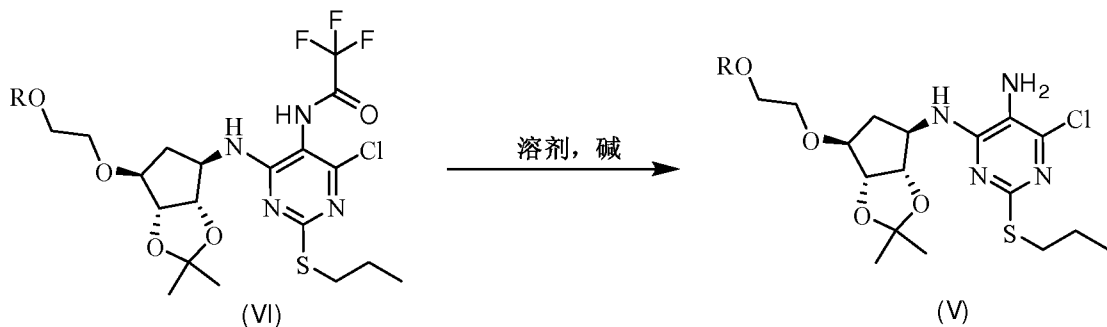
本发明还一方面提供了一种式 VIII 所示的化合物,



- 10 本发明再一方面提供了制备替格瑞洛的方法, 该方法包括前述的制备式 (VI) 所示的化合物的步骤以及通过式 (VI) 所示的化合物进一步制备替格瑞洛的步骤。

通过式 (VI) 所示的化合物进一步制备替格瑞洛的方法包括如下步骤, 首先将化合物 (VI) 在水或者适当溶剂中, 与碱反应, 在 0-150 °C 条件下反应制备化合物 (V), 而后通过化合物 (V) 按照已知方法制备得到替格瑞洛, 例如

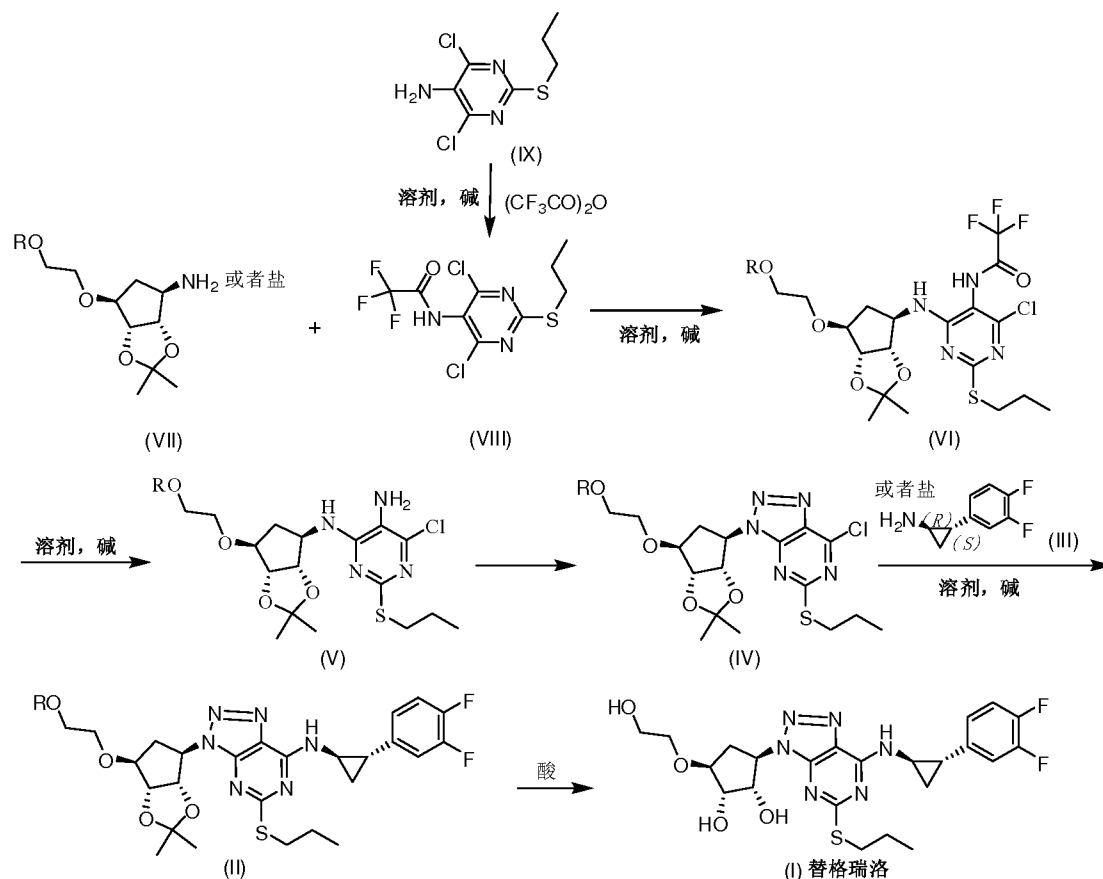
- 15 CN102149716A 公开的方法。



在一个优选的实施方案中, 化合物 (VI) 制备化合物 (V) 的步骤中, 所述溶剂选自水、C₁-C₈ 的低级脂肪一元醇、C₁-C₈ 的低级脂肪二元醇、甲苯、四氢呋喃、

2-甲基四氢呋喃、二氧六环、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、二甲苯、三甲苯、甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚中的一种或者几种，优选乙醇和水混合溶液；所述碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、磷酸钠、磷酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙或者氢氧化钡，优选碳酸钾。

在本发明一个优选的实施方案中，本发明制备替格瑞洛的方法完整的路线如下所示：



其中由化合物 (IV) 制备化合物 (II) 再得到替格瑞洛的反应如下详述：

10 化合物 (IV) 的制备：

化合物 (V) 在适当的酸水中，与碱金属的亚硝酸盐在-10 到 30℃ 条件下反应得到化合物 (IV)。

所述的酸为甲酸、乙酸、稀盐酸、稀硫酸、稀磷酸中的一种或者几种，优选醋酸；碱金属的亚硝酸盐为亚硝酸钠、亚硝酸钾，优选亚硝酸钠。

15 化合物 (II) 的制备：

化合物 (IV) 在溶剂中，加入适当的碱，与 (1R,2S) -2- (3,4-二氟苯基) 环丙胺 (III) 反应制备化合物 (II)。

20 所述溶剂选自 C_1-C_8 的低级脂肪一元醇， C_1-C_8 的低级脂肪二元醇、甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、二甲苯、三甲苯、甲基叔丁基醚、甲基

环戊基醚中的一种或者几种, 优选甲苯; 所述碱为三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,3,4-位单烷基取代吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、磷酸钠、磷酸钾, 优选三乙胺。

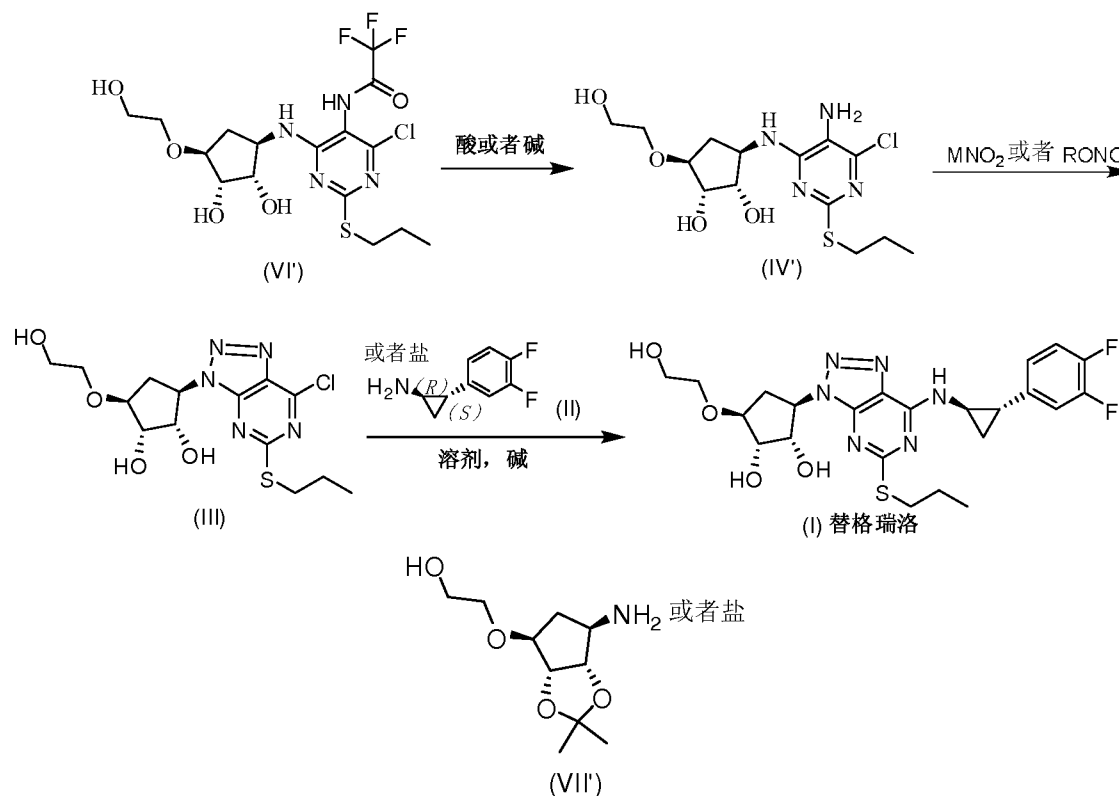
化合物 (I) 的制备 (替格瑞洛):

- 5 化合物 (II) 在水或者溶剂中, 加入适当的酸性脱保护试剂, 脱除保护基制备替格瑞洛 (I);

所述的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇、乙二醇单甲醚、乙二醇单丁醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、乙腈中的一种或者几种; 脱保护试剂酸为一定浓度的盐酸或者一定浓度的三氟乙酸, 优选盐酸。

- 10 其中 R 为羟基保护基, 优选选自三乙基硅基、三异丙基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、四氢呋喃基。

- 除上述方法外, 羟基保护基 R 也可提前脱除, 即将得到的化合物(VI)中羟基保护基脱除后得到式 (VI') 化合物, 然后依类似方法制得替格瑞洛; 或者在(VII)化合物中, R 直接取氢, 即直接从(VII')化合物开始, 制得式 (VI') 化合物, 15 然后与上述路线依类似方法制得替格瑞洛, 具体的后续制备替格瑞洛方法如下:



- 其中式 (VI') 化合物制得式 (IV') 化合物的反应中, 所述的酸选自盐酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、硫酸; 或者碱选自三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,3,4-位单烷基取代吡啶、N-甲基吗啉、无水碳酸钾、无水碳酸钠、无水碳酸氢钠、无水磷酸钠、无水磷酸钾、氢氧化钠或者氢氧化锂。
- 20

所述式 (IV') 所示化合物与碱反应在溶剂中进行, 所述溶剂选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、

二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、二甲苯、三甲苯、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚中的一种或几种。

所述式 (IV') 所示化合物与酸反应在溶剂中进行, 所述溶剂选自碳原子数小于 6 的脂肪醇, 优选甲醇、乙醇。

5 本发明提供的中间体 (VI) 合成方法简易, 采用三氟乙酰基将氨基嘧啶进行定量选择性保护后, 使氨基嘧啶上的氯原子反应活性大大增强, 因此化合物 (VIII) 可以在非常温和的条件下和羟基被保护的手性氨基醇 (VII) 或者其合适的盐反应, 从而避免了已有方法中需要高温长时间反应的缺点, 适合工业放大生产, 降低能耗, 减小对环境的污染, 有效降低三废的排放。

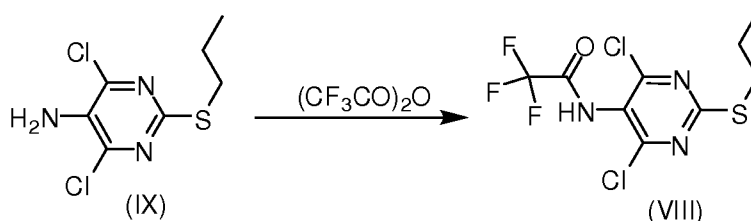
10 “羟基保护基”是本领域已知的适当的用于羟基保护的基团, 参见文献 (“Protective Groups in Organic Synthesis”, 5th Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts) 中的羟基保护基团。作为示例, 优选地, 所述的羟基保护基可以是(C₁₋₁₀ 烷基或芳基)₃ 硅烷基, 例如: 三乙基硅基, 三异丙基硅基, 叔丁基二甲基硅基, 叔丁基二苯基硅基等; 可以是 C₁₋₁₀ 烷基或取代烷基, 例如: 甲基, 叔丁基, 烯丙基, 苄基, 15 甲氧基甲基, 乙氧基乙基, 2-四氢吡喃基 (THP) 等; 可以是(C₁₋₁₀ 烷基或芳香基) 酰基, 例如: 甲酰基, 乙酰基, 苯甲酰基等; 可以是(C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₀ 芳基) 磺酰基; 也可以是(C₁₋₆ 烷氧基或 C₆₋₁₀ 芳基氧基) 羰基。

具体实施方式

20 以下将结合具体实例详细地解释本发明, 使得本专业技术人员更全面地理解本发明, 具体实例仅用于说明本发明的技术方案, 并不以任何方式限定本发明。

实施例1

化合物 (VIII) 的制备



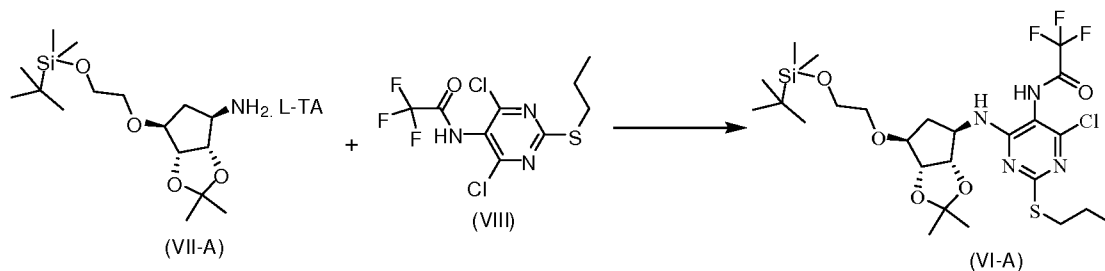
25

方法A: 将化合物IX (476.3 g, 2.0 mole) (IX购买于上海皓元化工科技有限公司) 加入4.0 L二氯甲烷中, 加入三乙胺 (404 g, 4.0 mole), 冰水冷却至体系内温10℃以下, 缓慢滴加三氟乙酸酐 (630 g, 3.0 mole), 滴加完毕后, 自然升温至室温, 搅拌1小时, HPLC跟踪反应至原料转化完全, 向反应液中加入2.0L自来水, 30 水相再用1.0L二氯甲烷分两次萃取至水相无产品残留, 有机相用饱和食盐水1.0L洗涤, 有机相用干燥不少于3小时, 过滤, 浓缩至干得到化合物VIII 645 g, 收率96%。产品直接用于下一步反应中。

MS: m/z (ESI): 335.2 [M+1]⁺

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.10 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 1.73 (m, 2H), 1.03 (t, 3H, $J = 4.8$ Hz);

化合物 (VI-A) 的制备



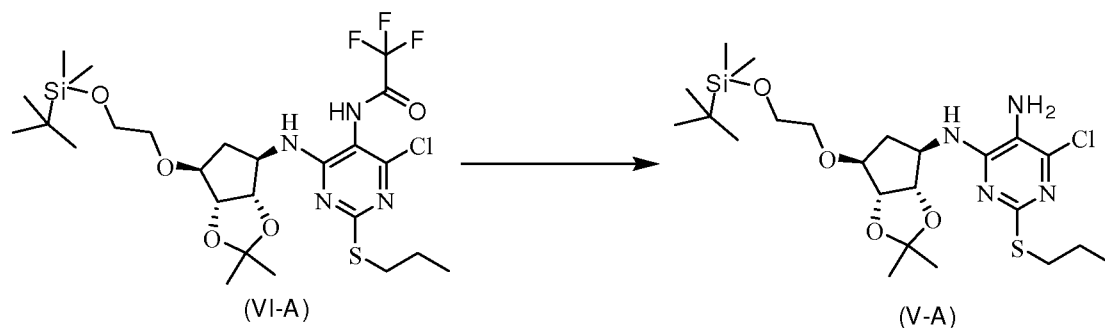
5 将化合物VII-A的L-酒石酸盐 (662.3 g, 1.5 mole) (VII-A购买于上海皓元化工科技有限公司) 与化合物VIII (626.5 g, 1.75 mole) 溶解于12.5L 二氧六环中, 分批加入三乙胺 (758 g, 7.5 mole), 加完后, 升温至回流反应12小时, 至HPLC检测VII反应完全, 浓缩除去大部分溶剂, 向反应体系中加入5L去离子水, 搅拌析出浅黄色固体, 过滤, 干燥得到化合物VI-A 802 g, 收率85%。

10 MS: m/z (ESI): 629.2 $[\text{M}+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (s, 1H), 6.19 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.58 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz), 4.48 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 3.97 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 3.75 (d, 2H, $J = 3.0$ Hz), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.02-1.05 (t, 3H), 0.873 (s, 9H),

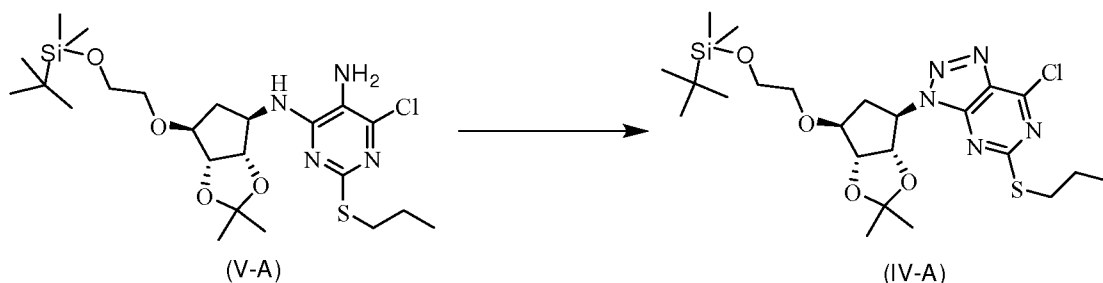
15 0.05 (s, 6H);

化合物 (V-A) 的制备



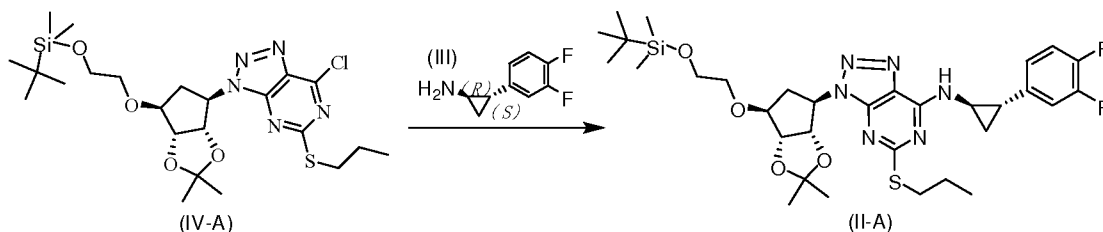
20 将化合物VI-A (500 g, 0.8 mole) 溶解于5.0 L乙醇中, 一次性加入固体碳酸钾 (220 g, 1.6 mole), 升温至回流反应24小时, 至HPLC监控反应完全, 浓缩除去乙醇, 将残余物倒入 5L去离子水中, 体系中析出大量浅黄色固体, 过滤, 真空干燥得到化合物V-A 405 g, 收率95%。

化合物 (IV-A) 的制备



将化合物V-A (400 g, 0.75 mole) 溶解于3.5 L冰醋酸中, 加入600 ml去离子水, 冰盐浴降温至体系内温10 °C以下, 缓慢滴加亚硝酸钠 (77.6 g, 1.13 mole) 的400 ml水溶液中, 滴加完毕后, 自然升温至室温反应, HPLC中控至反应完全, 加入固体碳酸钾调节溶液pH值至中性, 用3L乙酸乙酯分两次萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到化合物IV-A 367 g, 收率90%。

化合物 (II-A) 的制备



将化合物IV-A (350 g, 0.64 mole) 和化合物III的草酸盐 (168.5 g, 0.65 mole) 溶解于2.0 L甲苯中, 加入碳酸钾 (270 g, 1.95 mole), 室温搅拌反应24小时, HPLC监控反应完全, 向体系中加入500 ml去离子水, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到化合物II-A 367 g, 收率85%。

化合物 (I) 的制备

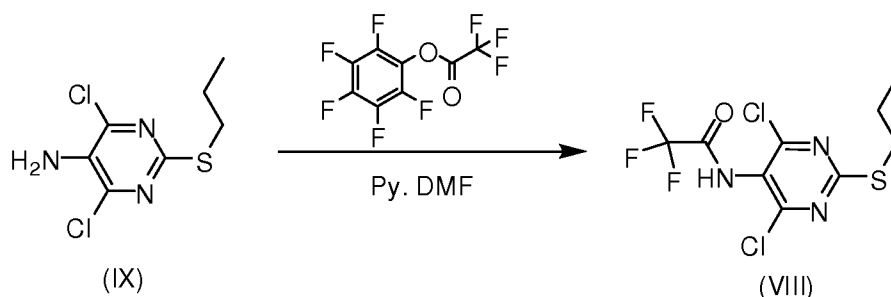
将化合物II-A (100 g, 0.15 mole) 溶解于3.0 L甲醇中, 加入3M盐酸溶液1.0 L, 升温至30度反应24小时, HPLC监控至反应完全, 浓缩除去大部分溶剂, 残留液体中加入2.0 L乙酸乙酯, 分出水相, 水相再用1.0 L乙酸乙酯萃取一次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤有机相, 干燥, 浓缩得到化合物I粗品70.0 g, 收率 90%, 该粗品经历溶解于300 ml乙酸乙酯中, 升温至50度, 溶解完全, 加入500 ml正庚烷, 缓慢降温至20度, 过滤得到白色固体状纯品I 60 g, 含量达到 99%, 收率85%。

MS: m/z (ESI):523.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.20-7.35 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.50-4.60 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.75-3.00 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 0.5H), 1.30-1.60 (m, 4H), 1.20-1.30 (m, 0.5H), 0.81 (t, 3H)。

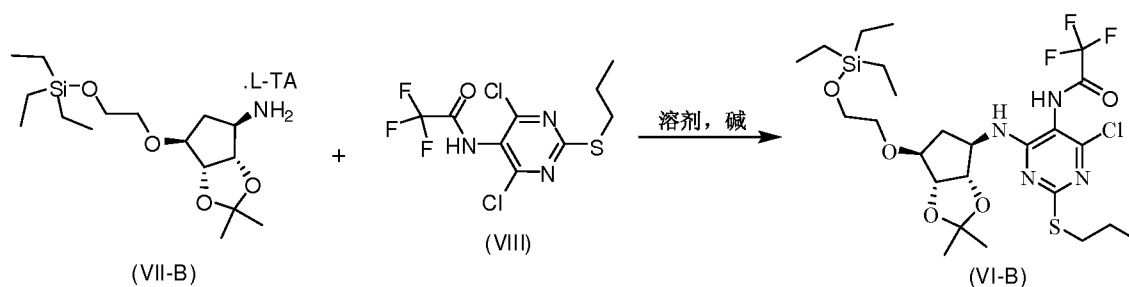
实施例2

化合物 (VIII) 的制备



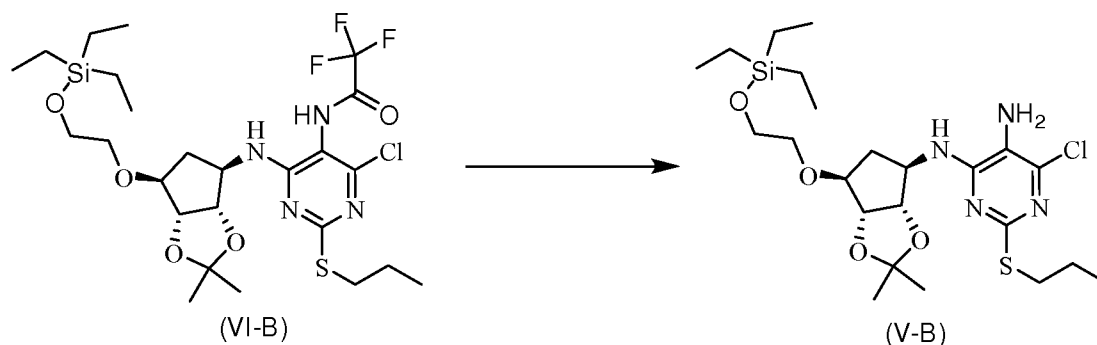
方法B: 将化合物IX (150 g, 0.6 mole) (IX的购买于上海皓元化工科技有限公司) 加入1.0 L N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 加入吡啶 (69.3 g, 0.9 mole), 冰水冷却至体系内温10℃以下, 缓慢滴加三氟乙酰五氟苯酚酯 (184.5 g, 0.66 mole), 滴加完毕后, 自然升温至室温, 搅拌5小时, HPLC跟踪反应至原料转化完全, 向反应液中加入2.0 L自来水, 用1.0 L甲基叔丁基醚分两次萃取, 有机相用饱和食盐水0.5 L洗涤, 有机相用干燥不少于3小时, 过滤, 浓缩至干得到化合物VIII 186.2 g, 收率93%。产品直接用于下一步反应中。

化合物 (VI-B) 的制备



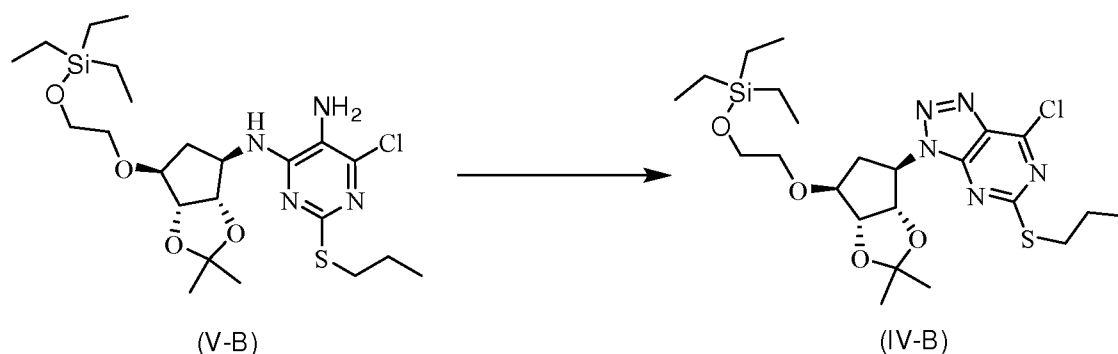
将化合物VII-B的L-酒石酸盐 (200 g, 0.4 mole) (VII-B购买于上海皓元化工科技有限公司) 与化合物VIII (147 g, 0.44 mole) 溶解于3.5 L 二氧六环中, 分批加入三乙胺 (155.4 g, 1.4 mole), 加完后, 升温至80℃反应3小时, 至HPLC检测VII反应完全, 浓缩除去大部分溶剂, 向反应体系中加入1L去离子水, 搅拌析出浅黄色固体, 过滤, 干燥得到化合物VI-A 196.2 g, 收率78%。

化合物 (V-B) 的制备



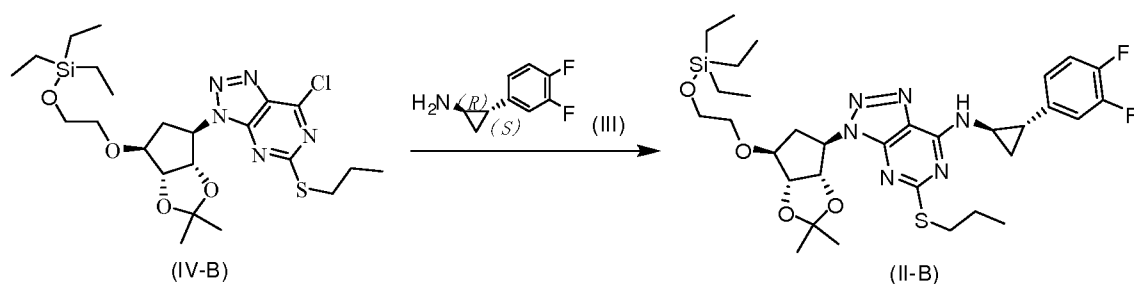
将化合物VI-B (100 g, 0.16 mole) 溶解于1.0 L甲醇中, 一次性加入固体碳酸钾 (110 g, 0.8 mole), 升温至回流反应24小时, 至HPLC监控反应完全, 浓缩除去甲醇, 将残余物倒入 1L去离子水中, 体系中析出大量浅黄色固体, 过滤, 真空干燥得到化合物V-B 72.4 g, 收率85%。

化合物 (IV-B) 的制备



将化合物V-B (50 g, 0.15 mole) 溶解于1.25 L冰醋酸中, 加入600 ml去离子水, 冰盐浴降温至体系内温10 °C以下, 缓慢滴加亚硝酸钠 (13.8 g, 0.2 mole) 的400 ml水溶液中, 滴加完毕后, 自然升温至室温反应, HPLC中控至反应完全, 加入固体碳酸钾调节溶液pH值至中性, 用1.5L乙酸乙酯分两次萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到化合物IV-B 63.6 g, 收率78%。

化合物 (II-B) 的制备



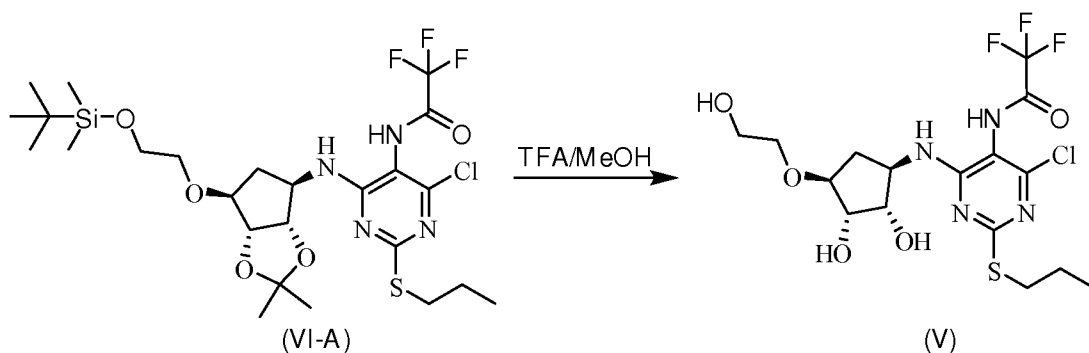
将化合物IV-B (54 g, 0.1 mole) 和化合物III的盐酸盐 (21 g, 0.105 mole) 溶解于1.0 L乙腈中, 加入无水碳酸钠 (32 g, 0.3 mole), 室温搅拌反应16小时, HPLC监控反应完全, 向体系中加入500 ml去离子水, 用500mL乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到化合物II-B 57.5 g, 收率85%。

MS: m/z (ESI): 677.91 [M+1]

15

实施例3

化合物 (V) 的制备

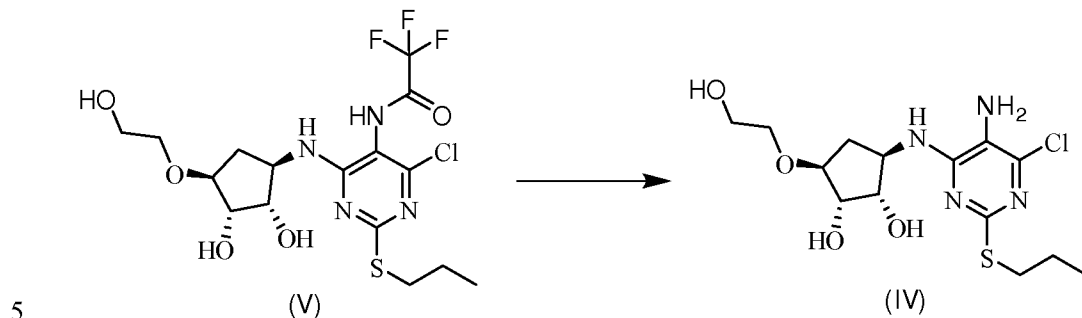


将化合物VI-A (100 g, 0.16 mole) 溶解于1.0 L无水甲醇中, 控制温度不超过50度滴加三氟乙酸, 滴加完毕后, 室温搅拌24小时, HPLC监控反应完全, 浓缩

除去大部分溶剂，残液中加入1kg去离子水，析出大量黄色固体，过滤，真空干燥得到化合物V 73 g，收率96%。

MS: m/z (ESI): 475.91 [M+1]

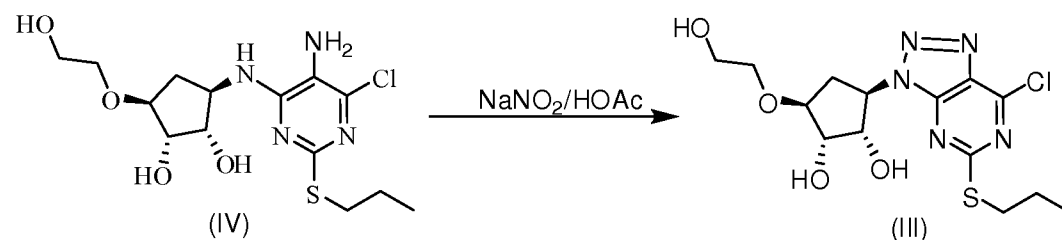
化合物 (IV) 的制备



将化合物V (50 g, 0.11 mole) 溶解于500 mL乙醇中，一次性加入固体碳酸钾 (53 g, 0.385 mole)，升温至回流反应24小时，至HPLC监控反应完全，浓缩除去乙醇，将残余物倒入 1.0 L去离子水中，体系中析出浅黄色固体，过滤，真空干燥得到化合物IV 37 g，收率90%。

10 MS: m/z (ESI): 379.87 [M+1]⁺

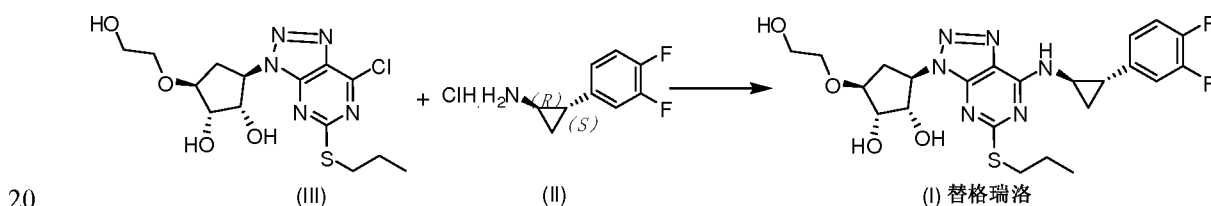
化合物 (III) 的制备



15 将化合物IV (50 g, 0.12 mole) 溶解于1.5 L冰醋酸中，加入600 ml去离子水，冰盐浴降温至体系内温10℃以下，缓慢滴加亚硝酸钠 (12.4 g, 0.18 mole) 的100 ml水溶液中，滴加完毕后，自然升温至室温反应，HPLC中控至反应完全，加入固体碳酸钾调节溶液pH值至中性，用3L乙酸乙酯分两次萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩得到化合物III 44.5 g，收率95%。

MS: m/z (ESI): 390.87 [M+1]

化合物 (I) 的制备



将化合物III (40 g, 0.10 mole) 和化合物II的盐酸盐 (30.8 g, 0.15 mole) 溶解于1.0 L干燥四氢呋喃中，加入碳酸钾 (42 g, 0.3 mole)，室温搅拌反应24小时，HPLC监控反应完全，向体系中加入500 ml去离子水，有机相用饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩得到化合物I 46.5 g，收率89%；该粗品经历溶解于150 ml乙酸乙酯

中，升温至50度，溶解完全，加入300 ml正庚烷，缓慢降温至20度，过滤得到白色固体状纯品替格瑞洛I 44 g，含量达到 99%，收率95%。

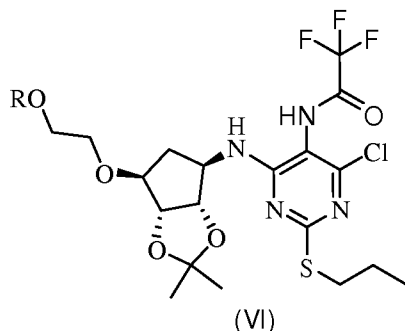
MS: m/z (ESI):523.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.20-7.35 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.50-4.60 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.75-3.00 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 0.5H), 1.30-1.60 (m, 4H), 1.20-1.30 (m, 0.5H), 0.81 (t, 3H)。

10 由于已根据其特殊的实施方案描述了本发明，某些修饰和等价变化对于精通此领域的技术人员是显而易见的且包括在本发明的范围内。

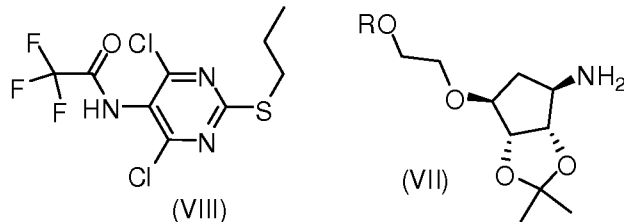
权利要求书:

1、式 (VI) 所示的化合物,



5 其中 R 为氢或羟基保护基, 所述羟基保护基优选选自三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、甲氧基甲基、四氢吡喃基或者四氢呋喃基。

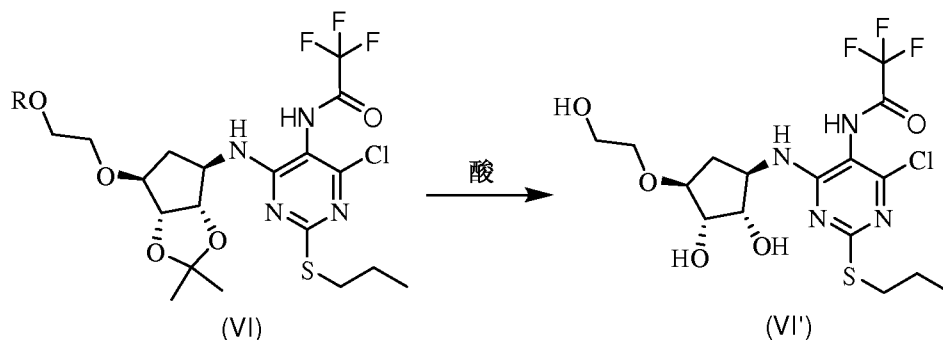
2、一种如权利要求 1 所述的式 (VI) 所示化合物的制备方法, 包括使式 VIII
10 化合物与式 (VII) 化合物或其盐反应的步骤, 优选所述式 (VII) 化合物的盐为 L-酒石酸盐、D-酒石酸盐、L-二苯甲酰基酒石酸盐、D-二苯甲酰基酒石酸盐、L-扁桃酸盐、D-扁桃酸盐、草酸盐、马来酸盐或马尿酸盐, 更优选 L-酒石酸盐,



其中, R 如权利要求 1 中定义。

15

3、根据权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于还包括式 (VI) 在酸作用下
脱去羟基保护基得到式 (VI') 化合物的步骤,



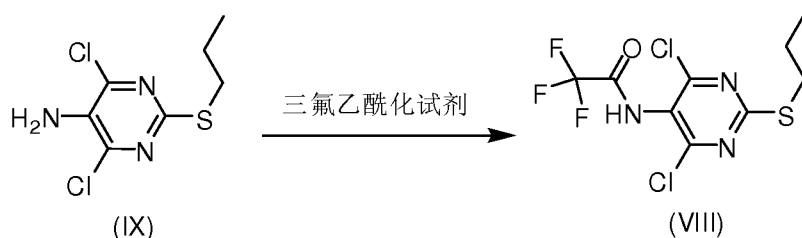
20 其中 R 为羟基保护基, 所述羟基保护基优选选自三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、甲氧基甲基、四氢吡喃基或者四氢呋喃基。

4、根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，所述反应在碱存在下进行，优选所述的碱为三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶或 2,3,4-位单烷基取代吡啶。

5 5、根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，所述反应温度为 0-100℃。

6、根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，所述反应在溶剂中进行，所述溶剂选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、二甲苯、三甲苯、
10 甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚中的一种或者几种。

7、根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，还包括式 (IX) 所示化合物与三氟乙酰化试剂反应得到式 (VIII) 所示化合物的步骤，

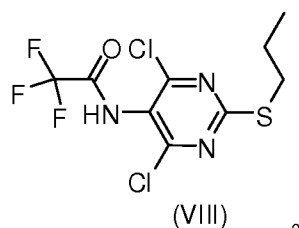


15 所述三氟乙酰化试剂选自三氟乙酸乙酯、三氟乙酸酐、三氟乙酸-琥珀酰亚胺、三氟乙酰基苯并三唑、三氟乙酸 5-氟苯酚酯、2-三氟乙酰氧基吡啶。

8、根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于所述反应在碱存在下进行，优选所述碱选自三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,3,4-位单烷基取代吡啶、无水碳酸钾、无水碳酸钠、无水碳酸氢钠、无水磷酸钠或者无水磷酸钾。
20

9、根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于所述反应在溶剂中进行，所述溶剂选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、二甲苯、三甲苯、
25 乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚中的一种或者几种。

10、式 (VIII) 所示的化合物，

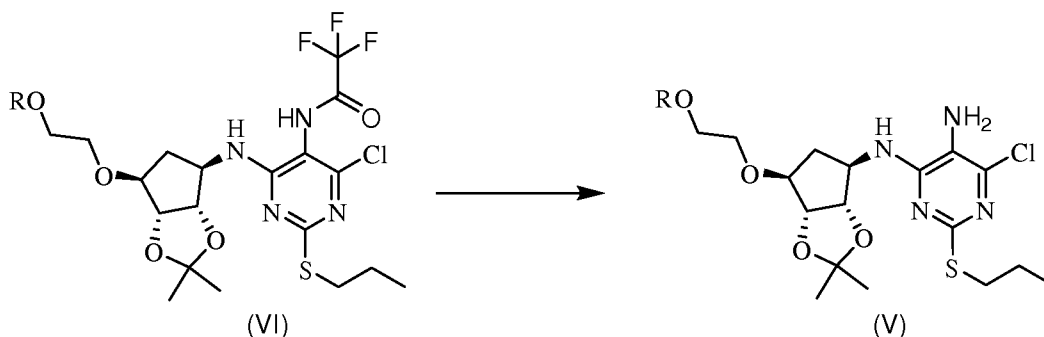


30 11、一种替格瑞洛的制备方法，其特征在于包括如权利要求 2-9 中任意一项所

述的制备式 (VI) 所示化合物的步骤和通过式 (VI) 所示化合物制备替格瑞洛的步骤, 其中式 (VI) 中, R 为羟基保护基, 所述羟基保护基优选选自三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、甲氧基甲基、四氢吡喃基或者四氢呋喃基。

5

12、根据权利要求 11 所述的制备方法, 其特征在于, 所述通过式 (VI) 所示化合物制备替格瑞洛的步骤为多步, 包括式 (VI) 所示化合物与碱反应制得式 (V) 所示化合物的步骤与通过式 (V) 所示化合物进一步制备替格瑞洛的步骤,



10 其中 R 如权利要求 11 中定义。

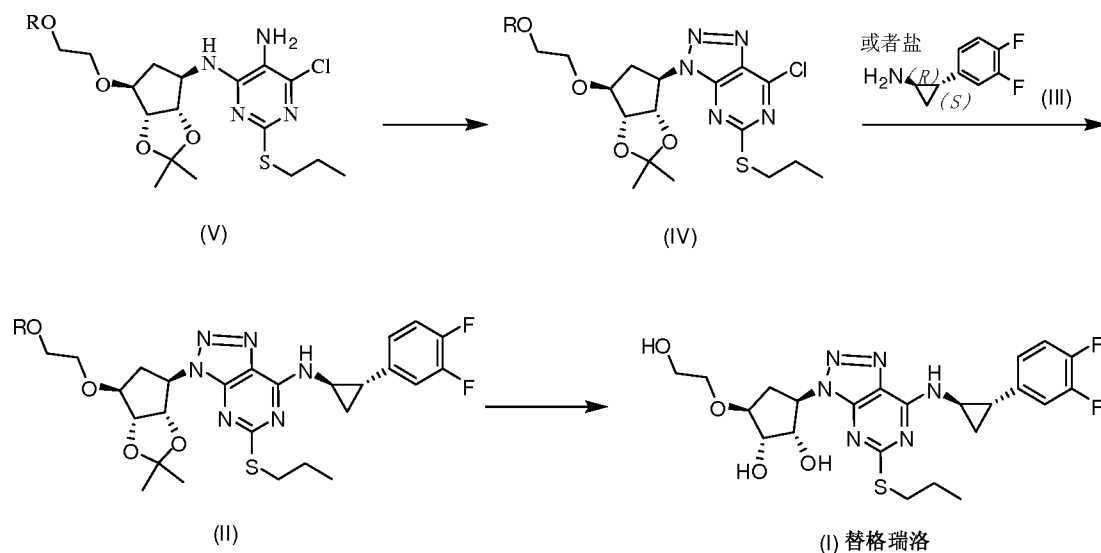
13、根据权利要求 12 所述的制备方法, 其中所述的碱选自三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,3,4-位单烷基取代吡啶、无水碳酸钾、无水碳酸钠、无水碳酸氢钠、无水磷酸钠或无水磷酸钾。

15

14、根据权利要求 12 所述的制备方法, 其中所述式 (VI) 所示化合物与碱反应在溶剂中进行, 所述溶剂选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、二甲苯、三甲苯、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚中的一种或几种。

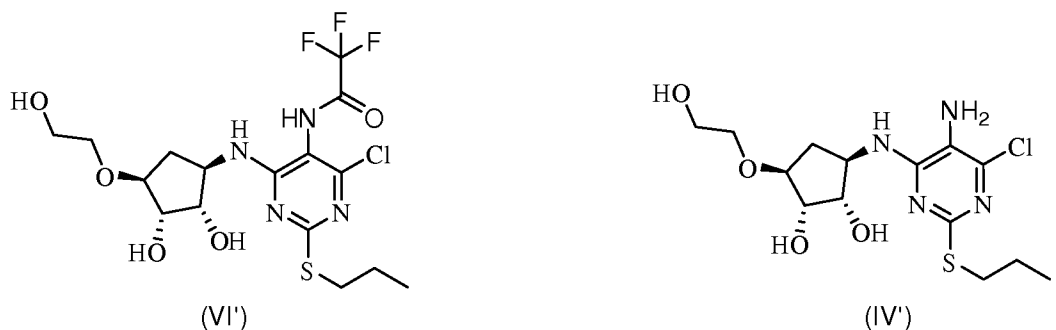
20

15、根据权利要求 12 所述的制备方法, 其特征在于所述通过式 (V) 所示化合物进一步制备替格瑞洛包括如下步骤,



16、一种替格瑞洛的制备方法，其特征在于包括权利要求 2-9 中任意一项所述的制备式 (VI) 所示化合物的步骤或权利要求 3 所述的制备式 (VI') 所示化合物的步骤和通过式 (VI') 所示化合物制备替格瑞洛的步骤，其中式 (VI) 所示化合物中 R 为 H。

17、根据权利要求 16 所述的制备方法，其特征在于，所述通过式 (VI') 所示化合物制备替格瑞洛的步骤为多步，包括式 (VI') 所示化合物与强酸或者碱反应制得式 (IV') 所示化合物的步骤与通过式 (IV') 所示化合物进一步制备替格瑞洛的步骤，



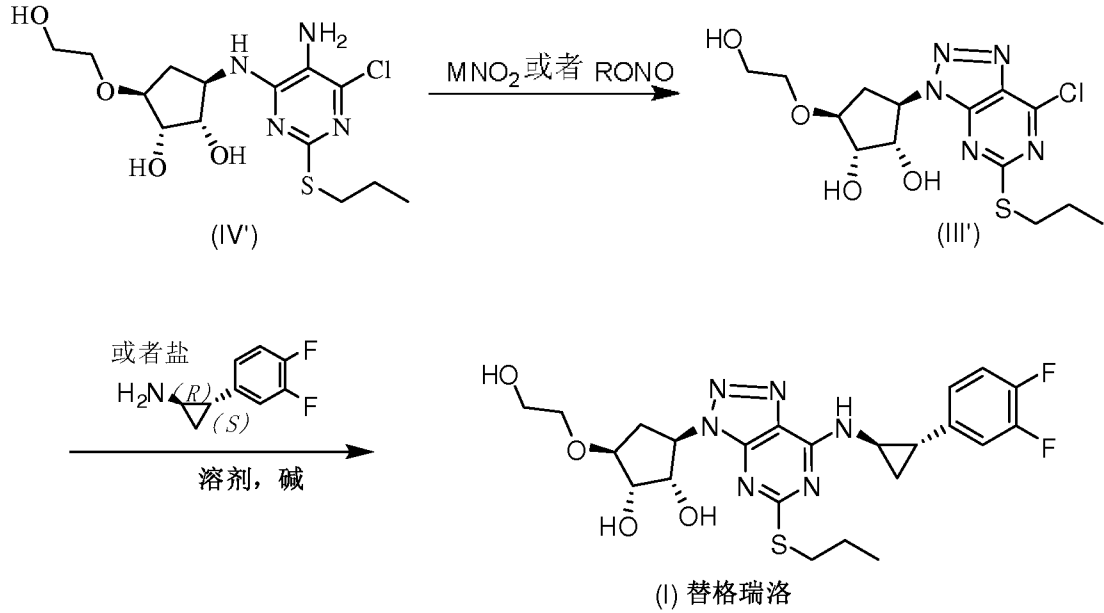
18、根据权利要求 17 所述的制备方法，其中所述的强酸选自盐酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、硫酸；所述的碱选自三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,3,4-位单烷基取代吡啶、N-甲基吗啉、无水碳酸钾、无水碳酸钠、无水碳酸氢钠、无水磷酸钠、无水磷酸钾、氢氧化钠或者氢氧化锂。

19、根据权利要求 17 所述的制备方法，其中所述式 (IV') 所示化合物与碱反应在溶剂中进行，所述溶剂选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙

酯、二甲苯、三甲苯、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、甲基环戊基醚中的一种或几种。

20、根据权利要求 17 所述的制备方法，其中所述式 (IV') 所示化合物与强酸
5 反应在溶剂中进行，所述溶剂选自碳原子数小于 6 的脂肪醇，优选甲醇或者乙醇。

21、根据权利要求 17 所述的制备方法，其特征在于所述通过式 (IV') 所示化
合物进一步制备替格瑞洛包括如下步骤，



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/073388

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04 (2006.01) i; C07D 317/44 (2006.01) i; C07D 405/12 (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 487/-; C07D 317/-; C07D 405/-

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA: ticagrelor, intermediate, pyrimidine, cyclopentane

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012138981 A2 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. et al.) 11 October 2012 (11.10.2012) description, page 22, scheme 6	1-21
A	WO 2010030224 A1 (ASTRAZENECA AB et al.) 18 March 2010 (18.03.2010) the whole document	1-21

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 20 May 2014	Date of mailing of the international search report 17 June 2014
--	--

Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Guangyu Telephone No. (86-10) 82246686
---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/073388

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012138981 A2	11 October 2012	CA 2832570 A1	11 October 2012
		US 2014094604 A1	03 April 2014
		WO 2012138981 A3	06 March 2014
		EP 2694514 A2	12 February 2014
		US 2014027234 A1	30 January 2014
WO 2010030224 A1	18 March 2010	MX 2011002505 A	07 April 2011
		JP 2012502024 A	26 January 2012
		IL 211191 D0	28 April 2011
		CN 102149716 A	10 August 2011
		AU 2009292269 B2	01 November 2012
		US 2012101274 A1	26 April 2012
		RU 2509082 C2	10 March 2014
		KR 20110063460 A	10 June 2011
		EP 2340252A1	06 July 2011
		US 8563755 B2	22 October 2013
		AU 2009292269 A1	18 March 2010
		RU 2011109436 A	20 October 2012
		EP 2340252 A4	01 August 2012
		CA 2734454 A1	18 March 2010

A. 主题的分类 C07D 487/04(2006.01)i; C07D 317/44(2006.01)i; C07D 405/12(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 487/-, C07D 317/-, C07D 405/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA: 替格瑞洛, 替卡格雷, 中间体, 嘧啶, 环戊烷, ticagrelor, intermediate, pyrimidine, cyclopentane		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2012138981 A2 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. 等) 2012年 10月 11日 (2012 - 10 - 11) 说明书第22页Scheme 6	1-21
A	WO 2010030224 A1 (ASTRAZENECA AB等) 2010年 3月 18日 (2010 - 03 - 18) 全文	1-21
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 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 2014年 5月 20日	国际检索报告邮寄日期 2014年 6月 17日	
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451	受权官员 刘广宇 电话号码 (86-10)82246686	

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/073388

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO 2012138981A2	2012年 10月 11日	CA 2832570A1	2012年 10月 11日
		US 2014094604A1	2014年 4月 03日
		WO 2012138981A3	2014年 3月 06日
		EP 2694514A2	2014年 2月 12日
		US 2014027234A1	2014年 1月 30日
WO 2010030224A1	2010年 3月 18日	MX 2011002505A	2011年 4月 07日
		JP 2012502024A	2012年 1月 26日
		IL 211191D0	2011年 4月 28日
		CN 102149716A	2011年 8月 10日
		AU 2009292269B2	2012年 11月 01日
		US 2012101274A1	2012年 4月 26日
		RU 2509082C2	2014年 3月 10日
		KR 20110063460A	2011年 6月 10日
		EP 2340252A1	2011年 7月 06日
		US 8563755B2	2013年 10月 22日
		AU 2009292269A1	2010年 3月 18日
		RU 2011109436A	2012年 10月 20日
		EP 2340252A4	2012年 8月 01日
		CA 2734454A1	2010年 3月 18日