

(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
2015 年 1 月 29 日 (29.01.2015)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2015/010436 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07K 5/117 (2006.01) C07C 271/22 (2006.01)
C07D 303/36 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/090426
- (22) 国际申请日: 2013 年 12 月 25 日 (25.12.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201310316488.4 2013 年 7 月 25 日 (25.07.2013) CN
- (71) 申请人: 苏州鹏旭医药科技有限公司 (SUZHOU PENGXU PHARMATECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市吴江区长安路 2358 号吴江科技创业园 E 幢 3 层, Jiangsu 215200 (CN)。
- (72) 发明人: 王鹏 (WANG, Peng); 中国江苏省苏州市吴江区长安路 2358 号吴江科技创业园 E 幢 3 层, Jiangsu 215200 (CN)。 李丕旭 (LI, Pixu); 中国江苏省苏州市吴江区长安路 2358 号吴江科技创业园 E 幢 3 层, Jiangsu 215200 (CN)。 谷向永 (GU, Xiangyong); 中国江苏省苏州市吴江区长安路 2358 号吴江科技创业园 E 幢 3 层, Jiangsu 215200 (CN)。 周军 (ZHOU, Jun); 中国江苏省苏州市吴江区长安路 2358 号吴江科技创业园 E 幢 3 层, Jiangsu 215200 (CN)。 姜伟 (LOU, Wei); 中国江苏省苏州市吴江区长安路 2358 号吴江科技创业园 E 幢 3 层, Jiangsu 215200 (CN)。

(74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司 (SUZHOU CREATOR PATENT & TRADEMARK AGENCY LTD.); 中国江苏省苏州市干将西路 93 号, Jiangsu 215002 (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。

(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)。

根据细则 4.17 的声明:

— 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: CARFILZOMIB INTERMEDIATE AND PREPARATION METHOD THEREFOR, AND PREPARATION METHOD FOR CARFILZOMIB

(54) 发明名称: 一种 Carfilzomib 中间体及其制备方法和制备 Carfilzomib 的方法

(57) Abstract: Disclosed is a new Carfilzomib intermediate and a preparation method therefor, and a preparation method for Carfilzomib using the intermediate. The Carfilzomib intermediate provided by the invention is easily separated from the isomers thereof, and can be prepared through an epoxidation reaction or a condensation reaction with high selectivity and yield.

(57) 摘要: 公开了一种新的 Carfilzomib 中间体, 该中间体的制备方法及利用该中间体制备 Carfilzomib 的方法。本发明提供的 Carfilzomib 中间体与其异构体之间分离容易, 且可通过具有较高选择性和产率的环氧化反应或缩合反应制得。



WO 2015/010436 A1

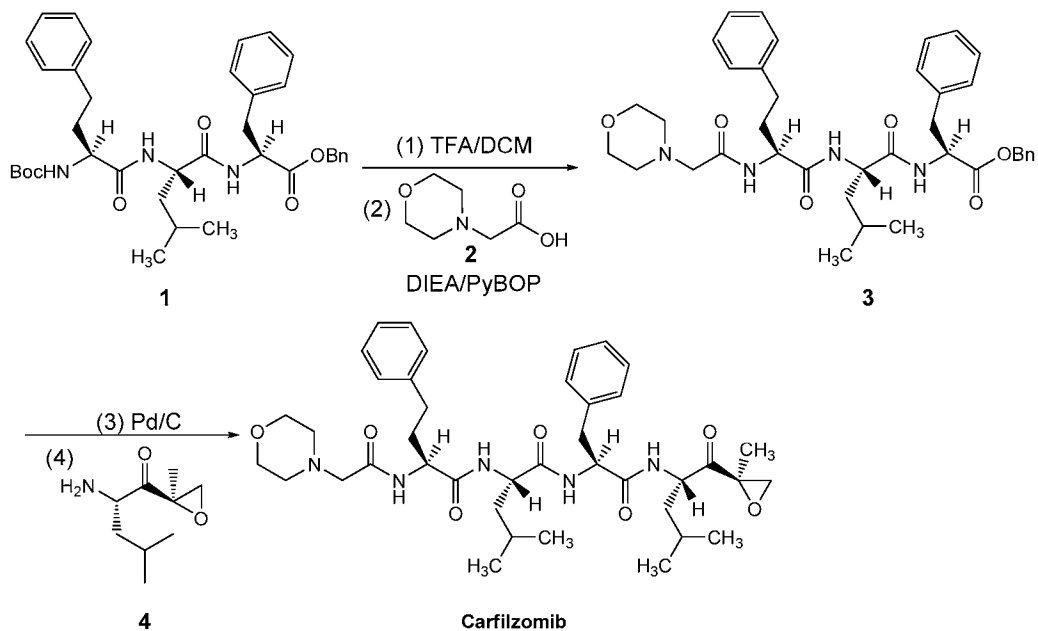
一种 Carfilzomib 中间体及其制备方法和制备 Carfilzomib 的方法

技术领域

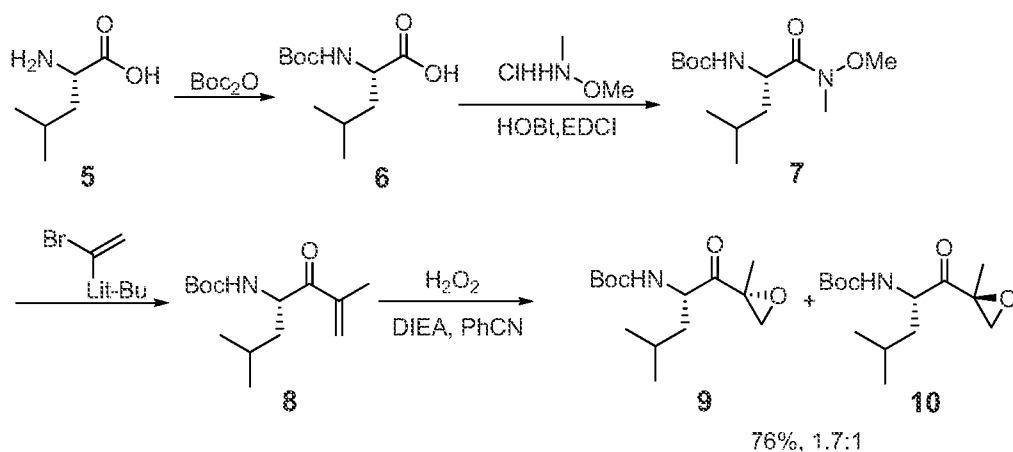
本发明涉及一种多发性骨髓瘤药物 Carfilzomib 的制备方法及其关键中间体。

背景技术

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是一种浆细胞不正常增生,致使侵犯骨髓的一种恶性肿瘤。恶性骨髓瘤产生时,会引发蚀骨细胞活化,伴随着骨骼外部的硬骨被破坏,引发骨骼疼痛的症状。目前,最常见的治疗多发性骨髓瘤的药物主要有沙立度胺(Thalidomide)或来那度胺(Lenalidomide)和地塞米松(Dexamethasone)配合使用以及第一代蛋白酶抑制剂硼替佐米(Bortezomib)。Carfilzomib 是 2012 年 7 月 20 日 FDA 批准的第二代蛋白酶抑制剂。Carfilzomib 和 Bortezomib 相比较,有很多优点:首先,它对蛋白酶的抑制作用更加持久且不可逆,因此药效更好,病人产生抗药性的可能性更低;另外,Carfilzomib 与周围神经突变关系较小且抑制作用更有针对性,因而副作用更小。Carfilzomib 由 US 7,417,042 及其相关专利首先报导。目前为止,关于 Carfilzomib 的合成报道还非常少。诸如专利 US 8,207,297 及其相关专利报道了 Carfilzomib 的合成,其采用如下路线:

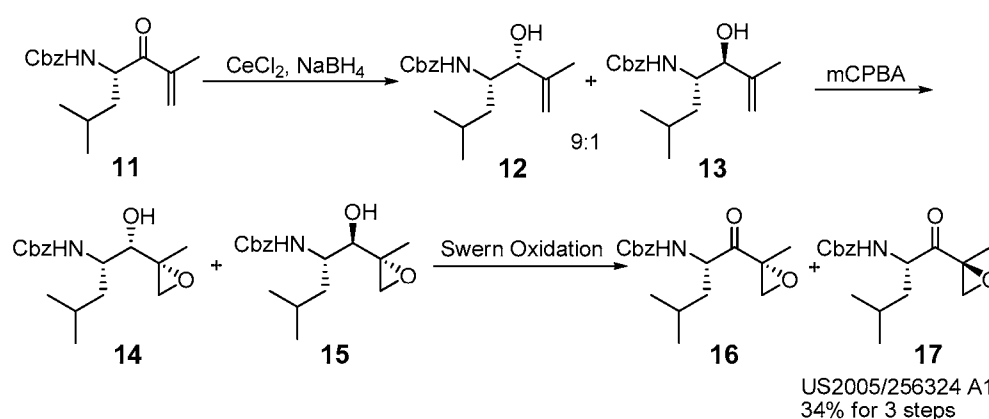


专利 US 2008011443, US 8,324,174 报导了使用上述合成路线来制备其他 Carfilzomib 类似物。目前来说, Carfilzomib 的合成局限于四肽(化合物 3)和环氧酮(化合物 4)的偶联反应。作为关键中间体,环氧酮合成最早见报道于 Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 2283, 在该文献中公开的环氧酮的合成路线如下:



在该路线的最后一步烯基酮的环氧化反应，以 76% 产率得到了二个非对映异构体（化合物 9 和化合物 10）的混合物，其中化合物 9 和 10 的重量比为 1.7:1，显然该反应的选择性较差，而且化合物 9 和化合物 10 的结晶性能较差，二者不易分离。

为了改进上述环氧化反应选择性较差的问题，专利 US2005/0256324 报道了用如下三步化学反应合成环氧酮的方法：



该方法所得最终产物中二个非对映异构的环氧酮的比例达到 9:1，但是三步反应总产率只有 34%。

综合现有的 Carfilzomib 的合成路线，它们存在的主要问题有：

- 1) Carfilzomib 是一个 5 个氨基酸组成的五肽，报道的合成路线使用的是一个 4 个氨基酸（四肽）+1 个氨基酸的方案，不是一个很好的汇集型方案，合成线路长，经济性差；
- 2) 关键中间体环氧酮的合成利用的环氧化反应选择性差。改进的三步反应法选择性有所提高但是效率低并且产率不佳；
- 3) 由于带有环氧结构的化合物都有潜在的基因毒性，ICH 和 FDA 对相关杂质有很高的要求（有潜在基因毒性的杂质含量需控制在每天总摄入量在 1.5ug/day 以下），因而关键中间体中杂质（关键中间体的异构体）的含量（有潜在基因毒性的杂质含量）对最终产品品质影响至关重要。已有路线中环氧酮（化合物 9 和化合物 16）与其异构体的分离不易，该环氧

酮为液体，只能通过柱层析纯化，且纯化效果不理想。

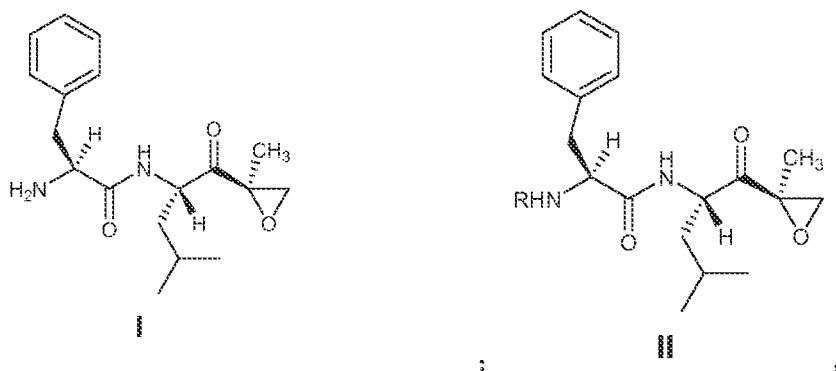
发明内容

本发明所要解决的技术问题是克服现有技术的不足，提供一种新的 Carfilzomib 中间体，为 Carfilzomib 的制备提供一条更经济、高效和环保的合成工艺。

本发明同时还提供 Carfilzomib 中间体的制备方法和利用 Carfilzomib 中间体制备 Carfilzomib 的方法。

为解决以上技术问题，本发明采取的一种技术方案如下：

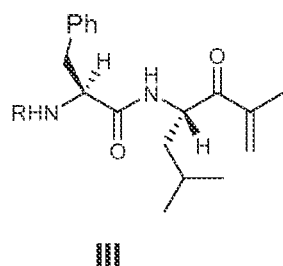
一种 Carfilzomib 中间体，其为选自化合物 I 及其盐、化合物 II 及其盐中的一种，



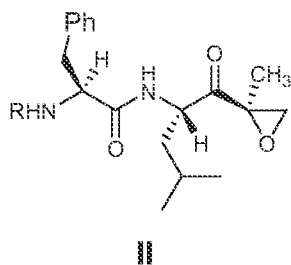
式 II 中，R 代表氨基保护基。

根据本发明，所述的氨基保护基可以是本领域常用的那些。氨基保护基包括但不限于叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、芴甲氧羰基(Fmoc)、烯丙氧羰基(Alloc)及三氯乙氧羰基(Troc)等。根据一个具体方面，式 II 中，R 代表叔丁氧羰基、苄氧羰基、芴甲氧羰基、烯丙氧羰基或三氯乙氧羰基。优选地，R 代表叔丁氧羰基。

本发明提供的又一技术方案是：一种上述 Carfilzomib 中间体的制备方法，该方法包括步骤 (1)：使化合物 III，



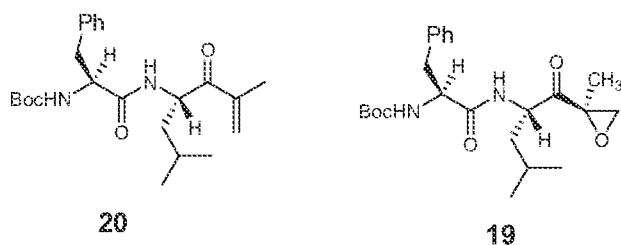
在溶剂中、碱以及氧化剂的作用下，于温度 -30°C ~ 30°C 下，发生环氧化反应生成化合物 II，



式 III 和 II 中，R 代表氨基保护基；

所述方法还选择性的包括步骤 (2)：使化合物 II 发生脱去氨基保护基的反应，生成所述化合物 I 或其盐。

根据一个优选方面，所述的化合物 III 和化合物 II 的结构式分别如式 20 和式 19 所示，



式 20 和 19 中，Boc 表示叔丁氧羰基。

根据本发明的上述制备方法：步骤 (1) 中，所用的溶剂可以为选自醇类溶剂、卤代烃类溶剂、酯类溶剂、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N-甲基吡咯烷酮、乙腈及硝基甲烷中的一种或多种的组合，没有特别限制。更具体地，步骤 (1) 中，所述的溶剂可以为选自甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺中的一种或多种的组合。

根据本发明的上述制备方法：步骤 (1) 中，虽然其它的碱也可采用，但本发明所用的碱优选为选自碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱土金属氢氧化物、碱土金属碳酸盐、碱土金属碳酸氢盐以及有机碱中的一种或多种的组合。更优选地，步骤 (1) 中，所用的碱为选自 KOH、NaOH、LiOH、K₂CO₃、Na₂CO₃、Li₂CO₃ 中的一种或多种的组合。

根据本发明的上述制备方法：步骤 (1) 中，虽然其它的氧化剂也可采用，但本发明所用的氧化剂优选为双氧水。

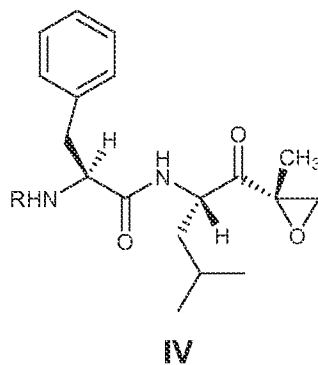
根据本发明的制备方法的一个特别优选方面：步骤 (1) 中，溶剂为甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺中的一种或多种的组合，碱为 KOH 或 K₂CO₃。大量实验研究表明，当采用该溶剂和碱的组合时，步骤 (1) 的环氧化反应可以获得相对更高的选择性和收率。

根据本发明的制备方法的一个方面：步骤 (1) 中，可以使环氧化反应在温度 -30℃~30℃ 下进行。在此温度范围内，环氧化反应均可以进行。作为本发明的优选实施方案，环氧化反应的温度为 -5℃~10℃。

根据本发明的制备方法的又一方面：步骤 (1) 中，化合物 III、碱以及双氧水的投料摩尔

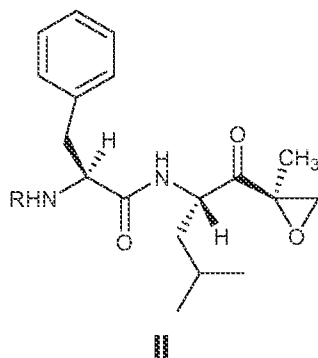
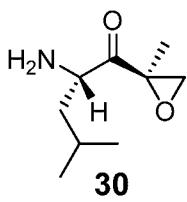
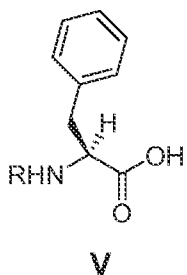
比可以为 1:0.2~2:1~80, 优选为 1:0.8~1.5:8~10。

根据本发明的制备方法的一个方面: 步骤(1)中, 在环氧化反应结束后, 依次经过萃取、洗涤、干燥、柱层析分离获得化合物 II, 然后可使用乙醇、异丙醇、乙醇-水或异丙醇-水为溶剂, 对化合物 II 进行重结晶。优选地, 化合物 II 重结晶成品中, 化合物 II 的含量高于 98%, 化合物 IV 含量低于 1.0%,



式 IV 中, R 代表氨基保护基。

除了上述的 Carfilzomib 中间体的制备方法外, 本发明还提供又一种 Carfilzomib 中间体的制备方法, 该方法包括步骤(1): 使化合物 V 与化合物 30 或其盐, 在缩合剂存在和碱性条件下发生缩合反应生成化合物 II,



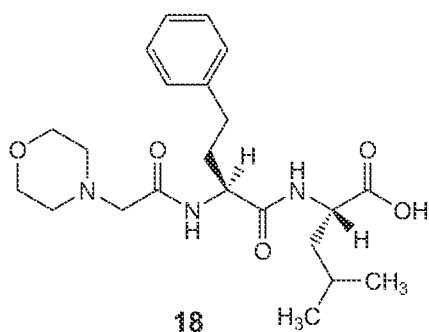
其中，R 氨基保护基；

所述方法还选择性的包括步骤 (2)：使化合物 II 发生脱去氨基保护基的反应，生成化合物 I 或其盐。

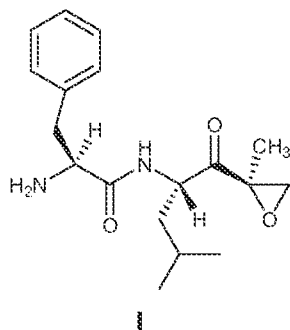
在本发明的该方案中：

步骤 (1) 中，缩合剂可以为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、1-羟基苯并三唑(HOBT)二者的组合。

本发明还提供一种 Carfilzomib 的制备方法，该方法包括使 Carfilzomib 中间体与化合物 18，

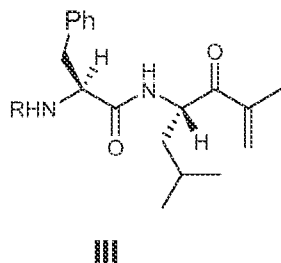


在溶剂中，在缩合剂存在下发生缩合反应生成 Carfilzomib 的步骤，其中 Carfilzomib 中间体为化合物 I 或其盐，



进一步地，Carfilzomib 的制备方法还包括采用本发明上述的方法来制备 Carfilzomib 中间体的步骤。

此外，本发明还涉及一种 Carfilzomib 中间体，其为化合物 III 或其盐，



其中，R 代表氢或氨基保护基。

根据本发明的该方案，氨基保护基的定义同上。

根据本发明，所述的化合物 I 的盐，化合物 II 的盐可以是任何盐，没有特别限制，但其中优选的是那些容易制备且稳定的盐，例如盐酸盐。

由于上述技术方案的实施，本发明与现有技术相比具有如下优点：

本发明提供的化合物 I 与其异构体之间分离容易，且可通过具有较高选择性和产率的环氧化反应或缩合反应制得，采取该化合物作为合成 Carfilzomib 的中间体，一方面使 Carfilzomib 的生产成本降低、生产效率提高，另一方面，可以降低 Carfilzomib 产品中异构体杂质的含量，提高 Carfilzomib 产品的质量。

本发明提供的 Carfilzomib 中间体的制备方法，反应选择好，产率高，且反应条件温和，操作简便。

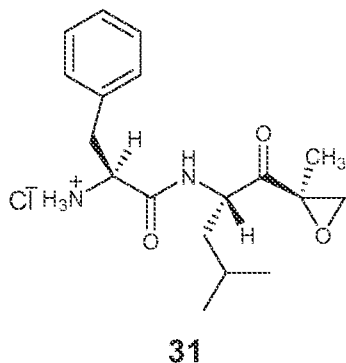
本发明提供的 Carfilzomib 的制备方法，合成路线短、各步反应条件温和，操作简单，Carfilzomib 产品的产率和纯度高。

具体实施方式

下面结合具体的实施例对本发明做进一步的说明，但本发明不限于以下实施例。

实施例 1 Carfilzomib 中间体（化合物 I 的盐）及其制备方法

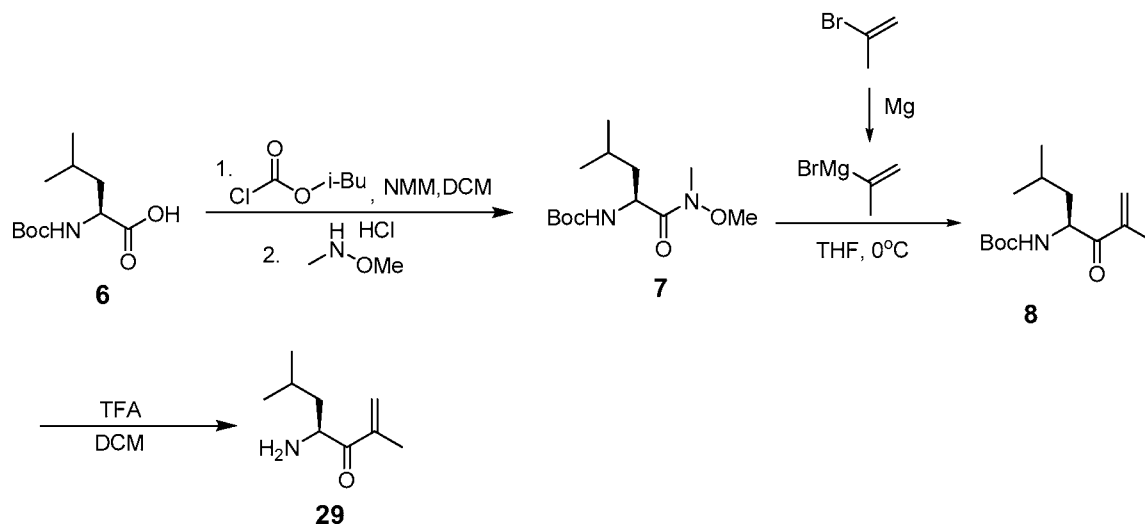
本例提供一种 Carfilzomib 中间体，其结构式如式 31 所示。



该 Carfilzomib 中间体的一个制备方法包括如下步骤：

一、合成化合物 19

①制备化合物 29



(1)、三口烧瓶中，加入化合物 **6** (1.0eq)，NMM(2.0eq)和 DCM，冷却到-15℃，滴加氯甲酸异丁酯(1.02eq)，滴完，反应 3h，加入 N-甲基-N-甲氧基氨基盐酸盐(1.05eq)，在-10℃反应 1h 后移入室温反应过夜。GC 确认反应完毕后，向反应液加水淬灭，分液后有机相用 HCl(1M)洗涤三次，饱和 NaHCO₃、NaCl 洗涤，无水 Na₂SO₄干燥、浓缩并减压蒸馏（出口温度 120℃-124℃）得到化合物 **7**。两步连做收率为 70%。

对所得产物进行核磁测试的数据如下：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.82 - 1.66 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 11H), 1.01 - 0.89 (m, 6H)。

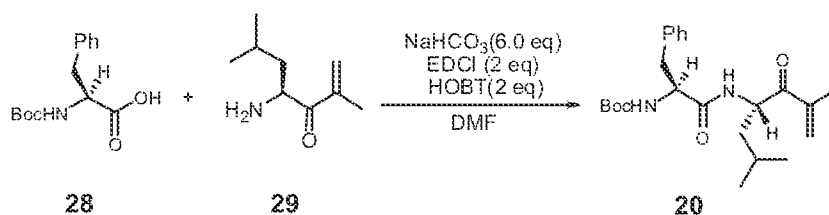
(2)、室温下，加入 Mg 屑(6.6 eq)，THF(覆盖 Mg 屑)，加热至 30℃后，滴加少量 2-溴丙烯的 THF 溶液，加入 I₂(2 粒)引发后，继续滴加 2-溴丙烯(6.0eq)的 THF 溶液，控温于 50℃，滴加完成后，50℃搅拌 1.5h-2h。将化合物 **7**(1.0 eq)溶解在干燥的 THF 中，氮气保护。将反应液冷却在-10℃下(内温)，滴加 2-丙烯基溴化镁格氏试剂，滴加的过程中确保内温不超过-10℃，滴完，在-10℃下反应过夜，HPLC 确认反应终点。向反应液滴入饱和 NH₄Cl 溶液，淬灭反应，旋掉 THF，用 EA 萃取 4 次，无水 Na₂SO₄干燥，旋干得粗品，减压蒸馏（出口温度 110℃-114℃）得化合物 **8**。产率 70%-84%。

对所得产物进行核磁测试的数据如下：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.11 (d, J = 21.2 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (ddd, J = 14.1, 9.8, 4.6 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

(3)、常温下向三口烧瓶中，加入化合物 **8**(2.0g, 1.0eq)，DCM (二氯甲烷，12mL) 和 TFA(三氟乙酸，13.4g, 15.0eq)，于 30~35℃反应，反应结束，旋干(30-35℃)，得到化合物 **29**。

对所得产物进行核磁测试的数据如下： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 2H), 5.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.77 (dd, $J = 9.3, 3.9$ Hz, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 4H), 1.78 – 1.59 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

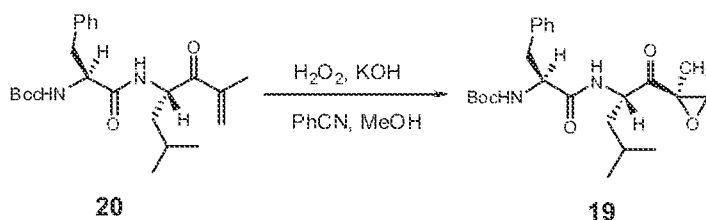
②制备化合物 20



将化合物 29 (1.0eq) 加入到三口瓶中, 加入溶剂 DMF, 用冰水浴降温, 加入化合物 28 (2.0eq), 搅拌溶解后依次加入 HOBt (2.0 eq)、EDCI (2.0 eq)、 NaHCO_3 (6 eq), 搅拌, 逐渐恢复室温, 反应 16h。反应完后加入 EA (乙酸乙酯) 和水稀释反应液, 分液干燥, 柱层析或重结晶得产物 (即为化合物 20), 产率 80%, 纯度 98 %。

对所得产物进行核磁测试的数据如下： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.16 (m, 6H), 6.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.12 – 3.00 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

③制备化合物 19



在 100mL 三口瓶中将化合物 20 (33g, 82.5mmol, 1eq), 苯腈(0.5eq)溶于甲醇(328 mL)中, 冷却到 0°C , 加入 KOH、双氧水反应 3.5 h, 加入 EA 和水稀释淬灭反应, 并用 EA 萃取, 再用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和饱和食盐水各洗涤有机相一次, 分液干燥, 旋干, 柱层析得粗产物。该粗产物经异丙醇/水重结晶处理获得最终产物 13.1g。以化合物 20 计, 化合物 19 的产率为 38 %, 纯度为 98 %。

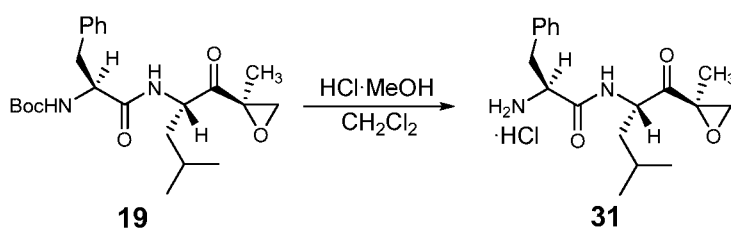
对所得产物进行分析, 其中杂质 IV (R 为 Boc) 的含量为 0.87 %。

对所得产物进行测试的数据如下:

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.12 (m, 5H), 6.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.64 – 4.49 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.52 – 1.37 (m, 13H), 1.22 – 1.16 (m, 1H), 0.90 (dd, $J = 18.5, 6.3$ Hz, 6H);

LC-MS: 441.3 ($\text{M}+\text{Na}$)。

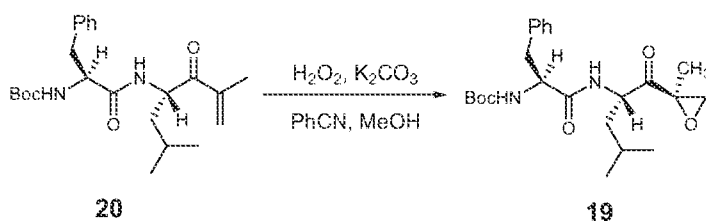
二、合成化合物 31



向干燥的 25 ml 单口瓶中加入化合物 19(0.5g), 油泵抽换 N_2 保护, 加入溶剂 CH_2Cl_2 (15 ml, 经 CaH_2 干燥重蒸), 开始搅拌, 冰水浴降温约 10 min, 加入质量分数为 25 % 的盐酸甲醇溶液(1.0 ml)。加料完毕, 移除冰水浴, 室温下反应, 反应 2 h, 减压除掉溶剂, 油泵拉干得浅黄色粉末即为化合物 31。化合物 31 经碱化过柱分离, 产率 88%, 测得核磁数据如下:

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.18 (m, 5H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.61 (dd, $J = 8.2, 4.9$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 11.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 13.3, 5.7$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 13.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.46 (s, 3H), 0.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

实施例 2 化合物 19 的制备

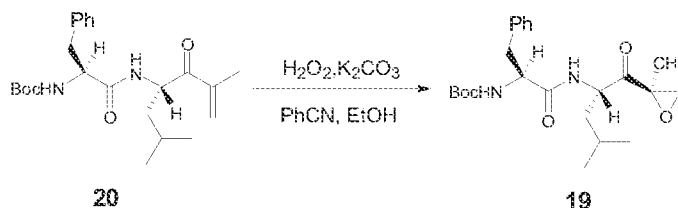


在 25ml 反应管中将化合物 20 (100 mg, 1eq), 苯腈(0.5eq)溶于甲醇(1 ml)中, 冷却到 0°C , 加入 K_2CO_3 、双氧水反应 16 h, 加入 EA 和水稀释淬灭反应, 并用 EA 萃取, 再用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和饱和食盐水各洗涤有机相一次, 分液干燥, 旋干, 柱层析得产物。

以化合物 20 计, 化合物 19 的产率为 62.5%。

对所得产物进行分析, 未检测出杂质 IV (R 为 Boc)。

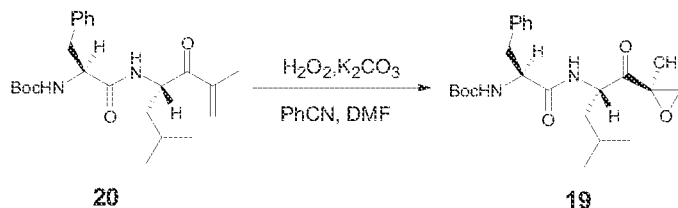
实施例 3 化合物 19 的制备



在 25ml 反应管中将化合物 20 (100 mg, 1eq), 苯腈(0.5eq)溶于乙醇(1 ml)中, 冷却到 0°C, 加入 K₂CO₃、双氧水反应 16 h, 加入 EA 和水稀释淬灭反应, 并用 EA 萃取, 再用饱和 Na₂S₂O₃ 水溶液和饱和食盐水各洗涤有机相一次, 分液干燥, 旋干, 柱层析得产物。以化合物 20 计, 化合物 19 的产率为 53 %。

对所得产物进行分析, 其中杂质 IV (R 为 Boc) 的含量为 0.52%。

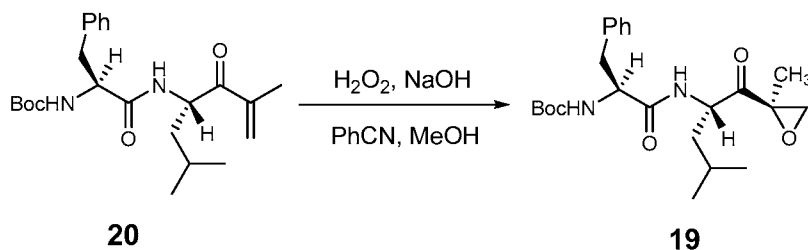
实施例 4 化合物 19 的制备



在 25ml 反应管中将化合物 20 (100 mg, 1eq), 苯腈(0.5eq)溶于 DMF(1 ml)中, 冷却到 0°C, 加入 K₂CO₃、双氧水反应 24 h, 加入 EA 和水稀释淬灭反应, 并用 EA 萃取, 再用饱和 Na₂S₂O₃ 水溶液和饱和食盐水各洗涤有机相一次, 分液干燥, 旋干, 柱层析得产物。以化合物 20 计, 化合物 19 的产率为 42%。

对所得产物进行分析, 其中杂质 IV 的含量为 0.79%。

实施例 5 化合物 19 的制备

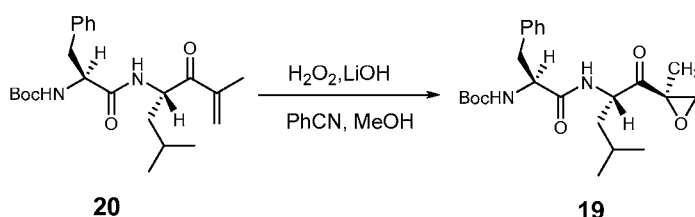


在 25ml 反应管中将化合物 20 (100 mg, 1eq), 苯腈(0.5eq)溶于甲醇(1 ml)中, 冷却到

0°C, 加入氢氧化钠、双氧水反应 7 h, 加入 EA 和水稀释淬灭反应, 并用 EA 萃取, 再用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和饱和食盐水各洗涤有机相一次, 分液干燥, 旋干, 柱层析得产物。以化合物 20 计, 化合物 19 的产率为 48%。

对所得产物进行分析, 其中杂质 IV (R 为 Boc) 的含量为 0.27%。

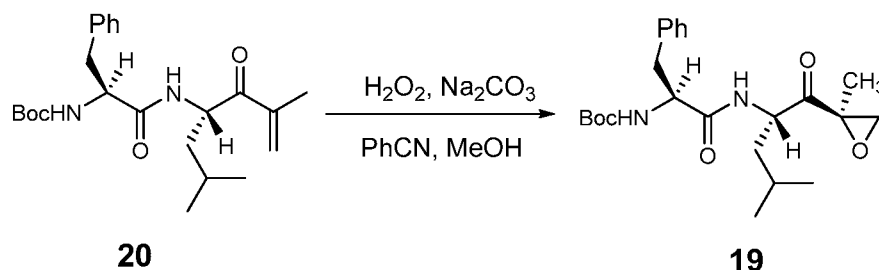
实施例 6 化合物 19 的制备



在 25ml 反应管中将化合物 20 (100 mg, 1eq), 苯腈(0.5eq)溶于甲醇(1 ml)中, 冷却到 0°C, 加入氢氧化锂、双氧水反应 7 h, 加入 EA 和水稀释淬灭反应, 并用 EA 萃取, 再用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和饱和食盐水各洗涤有机相一次, 分液干燥, 旋干, 柱层析得产物。以化合物 20 计, 化合物 19 的产率为 33%。

对所得产物进行分析, 其中杂质 IV (R 为 Boc) 的含量为 0.58%。

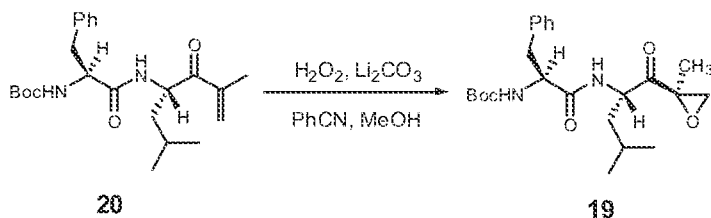
实施例 7 化合物 19 的制备



在 25ml 反应管中将化合物 20 (100 mg, 1eq), 苯腈(0.5eq)溶于甲醇(1 ml)中, 冷却到 0°C, 加入碳酸钠、双氧水反应 24 h, 加入 EA 和水稀释淬灭反应, 并用 EA 萃取, 再用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和饱和食盐水各洗涤有机相一次, 分液干燥, 旋干, 柱层析得产物。以化合物 20 计, 化合物 19 的产率为 39%。

对所得产物进行分析, 未检测出杂质 IV (R 为 Boc)。

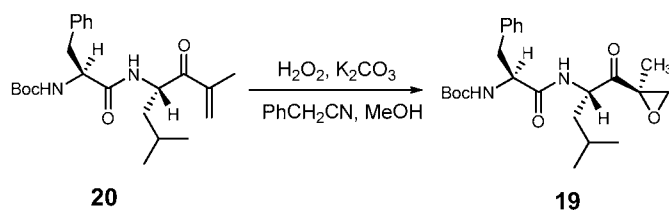
实施例 8 化合物 19 的制备



在 25ml 反应管中将化合物 20 (100 mg, 1eq), 苯腈(0.5eq)溶于甲醇(1 ml)中, 冷却到 0℃, 加入碳酸锂、双氧水反应 24 h, 加入 EA 和水稀释淬灭反应, 并用 EA 萃取, 再用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和饱和食盐水各洗涤有机相一次, 分液干燥, 旋干, 柱层析得产物。以化合物 20 计, 化合物 19 的产率为 46.5%。

对所得产物进行分析, 未检测出杂质 IV (R 为 Boc)。

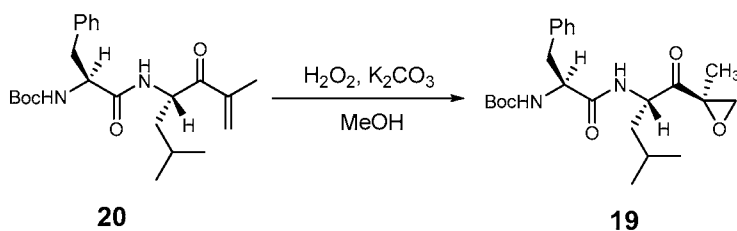
实施例 9 化合物 19 的制备



在 25ml 反应管中将化合物 20 (100 mg, 1eq), 苯乙腈(0.5eq)溶于甲醇(1 ml)中, 冷却到 0℃, 加入碳酸钾、双氧水反应 16 h, 加入 EA 和水稀释淬灭反应, 并用 EA 萃取, 再用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和饱和食盐水各洗涤有机相一次, 分液干燥, 旋干, 柱层析得产物。以化合物 20 计, 化合物 19 的产率为 50.5%。

对所得产物进行分析, 未检测出杂质 IV (R 为 Boc)。

实施例 10 化合物 19 的制备



在 25ml 反应管中将化合物 20 (100 mg, 1eq), 溶于甲醇(1 ml)中, 冷却到 0℃, 加入碳酸钾、双氧水反应 16 h, 加入 EA 和水稀释淬灭反应, 并用 EA 萃取, 再用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

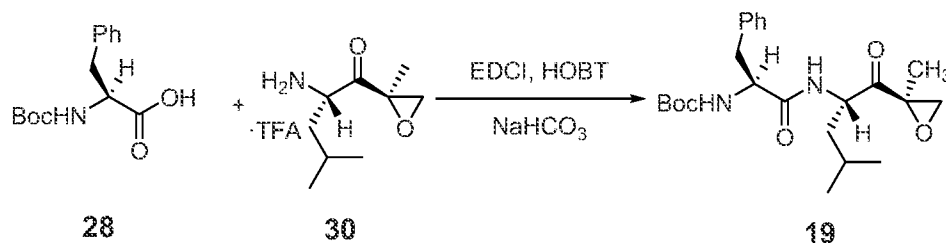
水溶液和饱和食盐水各洗涤有机相一次，分液干燥，旋干，柱层析得产物。以化合物 20 计，化合物 19 的产率为 39.8%。

对所得产物进行分析，未检测出杂质 IV（R 为 Boc）。

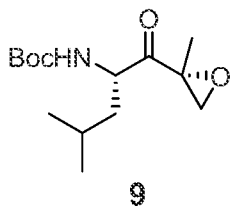
实施例 11 Carfilzomib 中间体（化合物 I 的盐酸盐）的制备

本例提供化合物 31 的又一制备方法，其包括如下步骤：

一、合成化合物 19



称取化合物 9(46 mg, 0.17 mmol)，

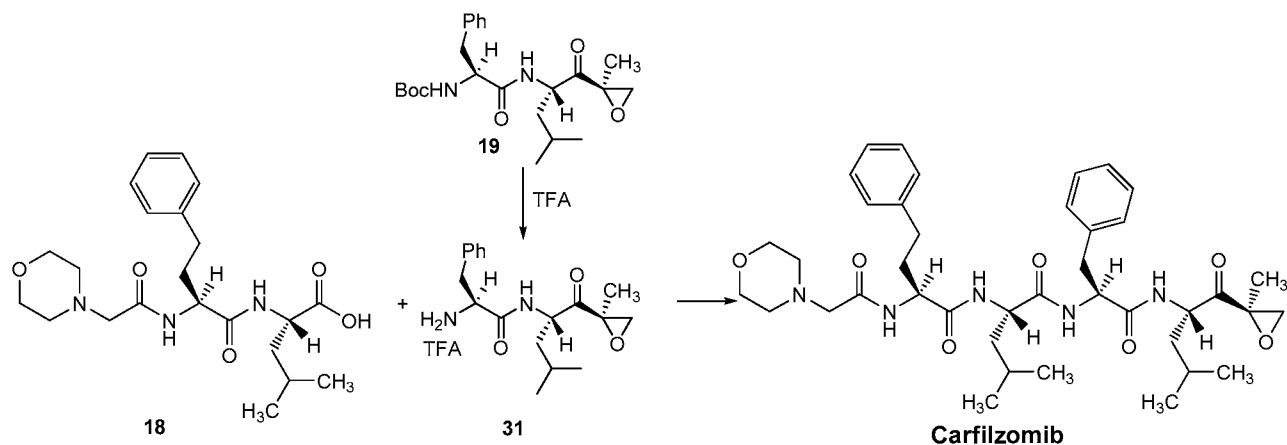


加入至 10 ml 单口瓶中，加入 TFA (189 μ l, 15 eq)，搅拌 30min，TLC 监测反应结束，将溶剂旋干，用甲基叔丁基醚套蒸两次，油泵拉干。得到的产物加入 DMF (2 ml)，冰水浴降温，依次加入化合物 28 (2 eq)、HOBt (2 eq)、EDCI (2 eq)、NaHCO₃ (6 eq)。加料完毕撤除冰水浴，室温下反应过夜 (18 h)。向反应液中加入水 (10 ml) 和 EA (10 ml)，用 EA (3*10 ml) 萃取，有机相用饱和食盐水 (1*30 ml) 洗，无水硫酸镁干燥旋干，过柱得粗产物。该粗产物经柱层析处理获得最终产物 0.045g。以化合物 30 计，化合物 19 的产率为 64%。

对所得产物进行分析，未检测出杂质 IV（R 为 Boc）。

二、按照与实施例 1 步骤二相同的方法制成化合物 31。

实施例 12 Carfilzomib 的制备



向化合物 31 中加入 1 ml DMF, 冰水浴降温, 加入化合物 **18** 60 mg, HOBt 32.4 mg, EDCI · HCl 46 mg, NaHCO₃ 60.5 mg, 室温搅拌 18 小时后向反应体系中加入乙酸乙酯和水, 用乙酸乙酯萃取并用饱和碳酸氢钠, 饱和氯化铵, 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过柱纯化得产物 Carfilzomib, 收率 44%, 纯度 98%。

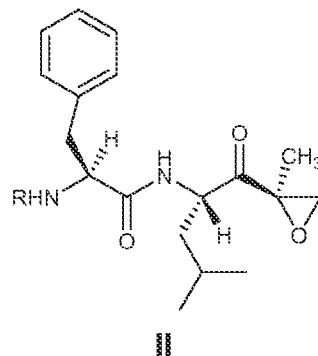
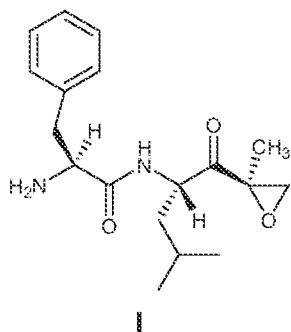
产物核磁数据如下:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 - 8.15 (m, 1H), 8.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18 (m, 7H), 7.10 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.14 (dd, J = 15.1, 5.2 Hz, 1H), 3.03 - 2.74 (m, 5H), 2.45 (m, 4H), 2.01 - 1.76 (m, 2H), 1.70 - 1.48 (m, 2H), 1.40 (m, 9H), 0.84 (m, 12H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

以上对本发明做了详尽的描述, 其目的在于让熟悉此领域技术的人士能够了解本发明的内容并加以实施, 并不能以此限制本发明的保护范围, 凡根据本发明的精神实质所作的等效变化或修饰, 都应涵盖在本发明的保护范围内。

权利要求：

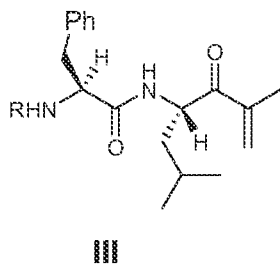
1、一种 Carfilzomib 中间体，其特征在于：所述 Carfilzomib 中间体为选自化合物 I 及其盐、化合物 II 及其盐中的一种，



式 II 中，R 代表氨基保护基。

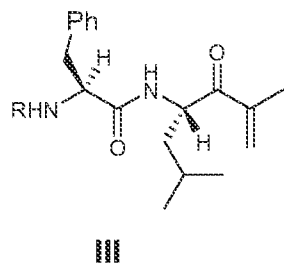
2、根据权利要求 1 所述的 Carfilzomib 中间体，其特征在于：式 II 中，R 代表叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基或三氯乙氧羰基。

3、一种 Carfilzomib 中间体，其特征在于：所述 Carfilzomib 中间体为化合物 III 或其盐，

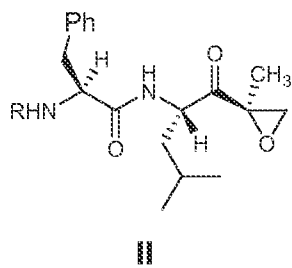


其中，R 代表氢或氨基保护基。

4、一种如权利要求 1 或 2 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：该方法包括步骤 (1)：使化合物 III，



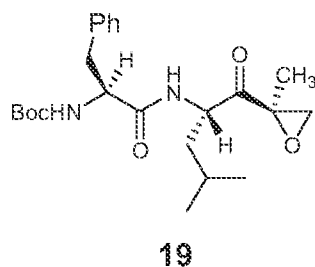
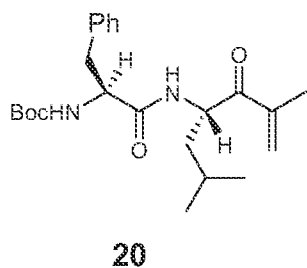
在溶剂中、碱以及氧化剂的作用下，于温度 -30°C ~ 30°C 下，发生环氧化反应生成化合物 II，



式 III 和 II 中，R 代表氨基保护基；

所述方法还选择性的包括步骤（2）：使化合物 II 发生脱去氨基保护基的反应，生成所述化合物 I 或其盐。

5. 根据权利要求 4 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：所述的化合物 III 和化合物 II 的结构式分别如式 20 和式 19 所示，



式 20 和 19 中，Boc 表示叔丁氧羰基。

6、根据权利要求 4 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：步骤（1）中，所述的溶剂为选自醇类溶剂、卤代烃类溶剂、酯类溶剂、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N-甲基吡咯烷酮、乙腈及硝基甲烷中的一种或多种的组合。

7、根据权利要求 6 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：步骤（1）中，所述的溶剂为选自甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺的一种或多种的组合。

8、根据权利要求 4 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：步骤（1）中，所述的碱为选自碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱土金属氢氧化物、碱土金属碳酸盐、碱土金属碳酸氢盐以及有机碱中的一种或多种的组合。

9、根据权利要求 8 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：步骤（1）中，所述的碱为选自 KOH、NaOH、LiOH、K₂CO₃、Na₂CO₃、Li₂CO₃ 中的一种或多种的组合。

10、根据权利要求 4 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：步骤（1）中，所述的溶剂为甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺中的一种或多种的组合，所述的碱为 KOH 或 K₂CO₃。

11、根据权利要求 4 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：步骤（1）中，所述的氧化剂为双氧水。

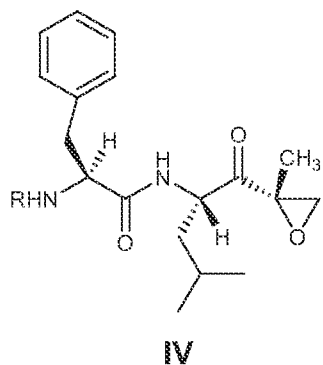
12、根据权利要求 4 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：步骤（1）中，使所述环氧化反应在温度 -30°C ~ 30°C 下进行。

13、根据权利要求 4 至 12 中任一项权利要求所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：步骤（1）中，化合物 III、碱以及双氧水的投料摩尔比为 1: 0.2~2:1~80。

14、根据权利要求 13 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：步骤（1）中，化合物 III、碱以及双氧水的投料摩尔比为 1: 0.8~1.5:8~10。

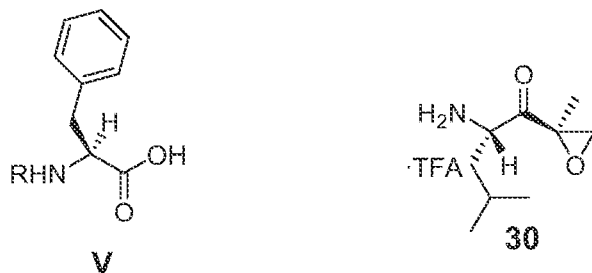
15、根据权利要求 4 至 12 中任一项权利要求所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：步骤（1）中，在所述环氧化反应结束后，依次经过萃取、洗涤、干燥、柱层析分离获得化合物 II，然后可使用乙醇、异丙醇、乙醇-水或异丙醇-水为溶剂，对化合物 II 进行重结晶。

16、根据权利要求 15 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：所述化合物 II 重结晶后成品中，化合物 II 的含量高于 98%，化合物 IV 含量低于 1.0%，

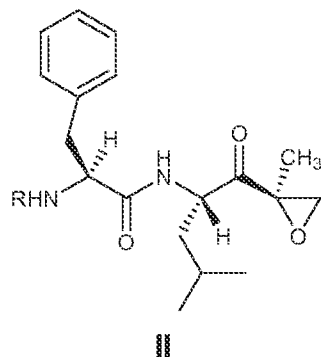


式 IV 中 R 代表氨基保护基。

17、一种如权利要求 1 或 2 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：该方法包括步骤（1）：使化合物 V 与化合物 30，



在缩合剂存在和碱性条件下发生缩合反应生成化合物 II，

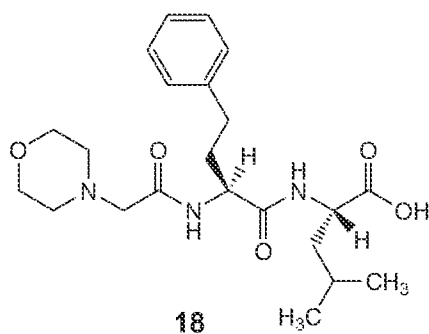


其中，R 氨基保护基；

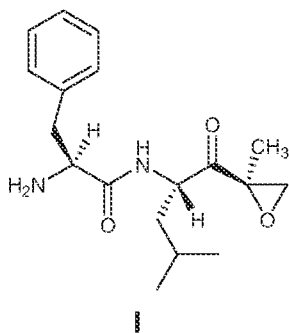
所述方法还选择性的包括步骤 (2)：使化合物 II 发生脱去氨基保护基的反应，生成所述化合物 I 或其盐。

18、根据权利要求 17 所述的 Carfilzomib 中间体的制备方法，其特征在于：步骤 (1) 中，缩合剂为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、1-羟基苯并三唑二者的组合。

19、一种 Carfilzomib 的制备方法，其特征在于：该方法包括使 Carfilzomib 中间体与化合物 18，



在溶剂中，在缩合剂存在下发生缩合反应生成 Carfilzomib 的步骤，其中所述 Carfilzomib 中间体为化合物 I 或其盐，



20、根据权利要求 19 所述的 Carfilzomib 的制备方法，其特征在于：所述方法还包括采用权利要求 4~18 中任一项权利要求所述的方法来制备所述 Carfilzomib 中间体的步骤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/090426

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 5/117 (2006.01) i; C07D 303/36 (2006.01) i; C07C 271/22 (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)

C07K 5/-; C07D 303/-; C07C

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)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNTXT, CNKI, REG, CAlus: Carfilzomob, Carfilzomib, intermediate, Cas. No. 868540-17-4, 1396006-47-5

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 103360348 A (SUZHOU PENGXU PHARMA TECH CO., LTD. et al.), 23 October 2013 (23.10.2013), the whole document, and particularly claims	1-20
A	CN 101883779 A (ONYX THERAPEUTICS, INC.), 10 November 2010 (10.11.2010), the whole document	1-20
A	US 8207297 B2 (SMYTH, M.S. et al.), 26 June 2012 (26.06.2012), the whole document	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 09 April 2014 (09.04.2014)	Date of mailing of the international search report 06 May 2014 (06.05.2014)
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 LIU, Shujing Telephone No.: (86-10) 62086345

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/090426

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103360348 A	23 October 2013	None	
CN 101883779 A	10 November 2010	CO 6270366 A2	20 April 2011
		US 2013150289 A1	13 June 2013
		MA 31831 B1	01 November 2010
		AR 068681 A1	25 November 2009
		EP 2612856 A2	10 July 2013
		IL 204890 D0	30 November 2010
		CA 2701778 A1	09 April 2009
		WO 2009045497 A1	09 April 2009
		TW 200924789 A	16 June 2009
		DOP 2010000095 A	30 June 2010
		MX 2010003732 A	09 August 2010
		ECSP 10010103 A	29 June 2010
		US 2009105156 A1	23 April 2009
		EA 201070429 A1	29 October 2010
		EA 201201476 A1	30 July 2013
		EP 2612865 A3	19 March 2014
		AU 2008307510 A1	09 April 2009
		EP 2612865 A2	10 July 2013
		KR 20100088664 A	10 August 2010
		EP 2207791 A1	21 July 2010
		JP 2010540637 A	24 December 2010
		EA 018973 B1	30 December 2013
		SG 185994 A1	28 December 2012
		US 8367617 B2	05 February 2013
		CR 11364 A	09 July 2010
		US 2013150290 A1	13 June 2013
		IL 223698 D0	03 February 2013
		NZ 584814 A	30 March 2012
US 8207297 B2	26 June 2012	IL 178400 A	29 February 2012
		IL 217210 D0	31 January 2012
		US 2012094930 A1	19 April 2012
		US 8207124 B2	26 June 2012
		JP 2008501637 A	24 January 2008
		IL 217211 D0	31 January 2012
		EP 1745064 A2	24 January 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/090426

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		US 2012094928 A1	19 April 2012
		US 2012101048 A1	26 April 2012
		BR PI 0509879 A	16 October 2007
		DE 602005025750 D1	17 February 2011
		HK 1097860 A1	16 December 2011
		US 2012277146 A1	01 November 2012
		US 2012094929 A1	19 April 2012
		US 2012101050 A1	26 April 2012
		AU 2005238445 B2	03 May 2012
		SG 185306 A1	29 November 2012
		US 2008200398 A1	21 August 2008
		JP 2012041346 A	01 March 2012
		DK 1745064 T3	11 April 2011
		PT 1745064 E	23 March 2011
		JP 2014012676 A	23 January 2014
		EP 1745064 B1	05 January 2011
		WO 2005105827 A2	10 November 2005
		CN 102174076 A	07 September 2011
		WO 2005105827 A3	30 March 2006
		AT 494298 T	15 January 2011
		CA 2562411 A1	10 November 2005
		IL 178400 D0	11 February 2007
		US 8207127 B2	26 June 2012
		US 8129346 B2	06 March 2012
		US 2013324459 A1	05 December 2013
		SG 152239 A1	29 May 2009
		IL 221572 D0	31 October 2012
		US 8207126 B2	26 June 2012
		CN 103554222 A	05 February 2014
		AU 2005238445 A1	10 November 2005
		US 2012094926 A1	19 April 2012
		US 8324174 B2	04 December 2012
		US 8207125 B2	26 June 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2013/090426

A. 主题的分类

C07K 5/117(2006.01)i; C07D 303/36(2006.01)i; C07C 271/22(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)

C07K 5/-; C07D303/-; C07C

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))

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNTXT, CNKI, REG, CAplus, Carfilzomob, 卡非佐米, 中间体, Cas. No. 868540-17-4, 1396006-47-5

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 103360348A ((苏州鹏旭医药科技有限公司等)) 2013年 10月 23日 (2013 - 10 - 23) 全文, 特别是权利要求书	1-20
A	CN 101883779A ((欧尼斯治疗公司)) 2010年 11月 10日 (2010 - 11 - 10) 全文	1-20
A	US 8207297B2 ((SMYTH MARK S等)) 2012年 6月 26日 (2012 - 06 - 26) 全文	1-20

☐ 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

2014年 4月 09日

国际检索报告邮寄日期

2014年 5月 06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)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

授权官员

刘姝晶

电话号码 (86-10)62086345

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2013/090426

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	103360348A	2013年 10月 23日	无		
CN	101883779A	2010年 11月 10日	CO	6270366A2	2011年 4月 20日
			US	2013150289A1	2013年 6月 13日
			MA	31831B1	2010年 11月 01日
			AR	068681A1	2009年 11月 25日
			EP	2612856A2	2013年 7月 10日
			IL	204890D0	2010年 11月 30日
			CA	2701778A1	2009年 4月 09日
			WO	2009045497A1	2009年 4月 09日
			TW	200924789A	2009年 6月 16日
			DO	P2010000095A	2010年 6月 30日
			MX	2010003732A	2010年 8月 09日
			EC	SP10010103A	2010年 6月 29日
			US	2009105156A1	2009年 4月 23日
			EA	201070429A1	2010年 10月 29日
			EA	201201476A1	2013年 7月 30日
			EP	2612865A3	2014年 3月 19日
			AU	2008307510A1	2009年 4月 09日
			EP	2612865A2	2013年 7月 10日
			KR	20100088664A	2010年 8月 10日
			EP	2207791A1	2010年 7月 21日
			JP	2010540637A	2010年 12月 24日
			EA	018973B1	2013年 12月 30日
			SG	185994A1	2012年 12月 28日
			US	8367617B2	2013年 2月 05日
			CR	11364A	2010年 7月 09日
			US	2013150290A1	2013年 6月 13日
			IL	223698D0	2013年 2月 03日
			NZ	584814A	2012年 3月 30日
US	8207297B2	2012年 6月 26日	IL	178400A	2012年 2月 29日
			IL	217210D0	2012年 1月 31日
			US	2012094930A1	2012年 4月 19日
			US	8207124B2	2012年 6月 26日
			JP	2008501637A	2008年 1月 24日
			IL	217211D0	2012年 1月 31日
			EP	1745064A2	2007年 1月 24日
			US	2012094928A1	2012年 4月 19日
			US	2012101048A1	2012年 4月 26日
			BR	PI0509879A	2007年 10月 16日
			DE	602005025750D1	2011年 2月 17日
			HK	1097860A1	2011年 12月 16日
			US	2012277146A1	2012年 11月 01日
			US	2012094929A1	2012年 4月 19日
			US	2012101050A1	2012年 4月 26日
			AU	2005238445B2	2012年 5月 03日
			SG	185306A1	2012年 11月 29日
			US	2008200398A1	2008年 8月 21日
			JP	2012041346A	2012年 3月 01日
			DK	1745064T3	2011年 4月 11日
			PT	1745064E	2011年 3月 23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/CN2013/090426

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)
		JP 2014012676A	2014年 1月 23日
		EP 1745064B1	2011年 1月 05日
		WO 2005105827A2	2005年 11月 10日
		CN 102174076A	2011年 9月 07日
		WO 2005105827A3	2006年 3月 30日
		AT 494298T	2011年 1月 15日
		CA 2562411A1	2005年 11月 10日
		IL 178400D0	2007年 2月 11日
		US 8207127B2	2012年 6月 26日
		US 8129346B2	2012年 3月 06日
		US 2013324459A1	2013年 12月 05日
		SG 152239A1	2009年 5月 29日
		IL 221572D0	2012年 10月 31日
		US 8207126B2	2012年 6月 26日
		CN 103554222A	2014年 2月 05日
		AU 2005238445A1	2005年 11月 10日
		US 2012094926A1	2012年 4月 19日
		US 8324174B2	2012年 12月 04日
		US 8207125B2	2012年 6月 26日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)