(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
2013 年 12 月 5 日 (05.12.2013)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2013/178020 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 239/48 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/075791

(22) 国际申请日: 2013 年 5 月 17 日 (17.05.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210169213.8 2012 年 5 月 28 日 (28.05.2012) CN

(71) 申请人: **南京药石药物研发有限公司 (PHARMABLOCK (NANJING) R&D CO. LTD.)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新技术产业开发区学府路 10 号, Jiangsu 210061 (CN)。

(72) 发明人: **杨民民 (YANG, Minmin)**; 中国江苏省南京市高新技术产业开发区学府路 10 号, Jiangsu 210061 (CN)。 **周西朋 (ZHOU, Xipeng)**; 中国江苏省南京市高新技术产业开发区学府路 10 号, Jiangsu 210061 (CN)。 **吴希罕 (WU, Xihan)**; 中国江苏省南京市高新技术产业开发区学府路 10 号, Jiangsu 210061 (CN)。

(74) 代理人: **南京经纬专利商标代理有限公司 (NANJING JINGWEI PATENT & TRADEMARK AGENCY CO., LTD)**; 中国江苏省南京市鼓楼区中山路 179 号 12 楼 B 座, Jiangsu 210005 (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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, 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。

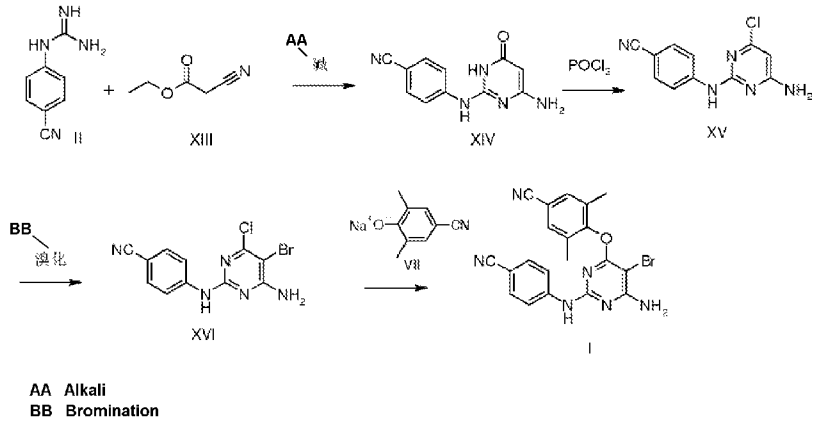
(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI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

(54) **Title**: ETRAVIRINE PREPARING METHOD AND INTERMEDIATE THEREOF

(54) **发明名称** : 一种制备依曲韦林的方法及其中间体



(57) **Abstract**: A method for synthesizing etravirine (TMC125) and a synthesized intermediate thereof. The method is characterized by comprising the following steps of: performing a cyclization reaction on a compound II and a compound XIII under the alkalic condition; performing a chlorination reaction and a bromination reaction to obtain an intermediate XVI; and performing a substitution reaction on the intermediate XVI and an intermediate VII to obtain the etravirine. The method is high in reaction selectivity, easy to operate and high in yield, has the total yield which can reach 53.8%, and is suitable for large-scale preparation.

(57) **摘要**: 一种合成依曲韦林（TMC125）的方法及其合成中间体。该方法的特征是：化合物 II 与 XIII 在碱性条件下发生关环反应；再发生氯化和溴化反应，得到中间体 XVI；中间体 XVI 与 VII 发生取代反应即得依曲韦林，其中化合物 II-XVI 定义如说明书所述。该方法反应选择性高，操作简单，产率高，总收率可达 53.8%，并且适合大规模制备。

WO 2013/178020 A1

一种制备依曲韦林的方法及其中间体

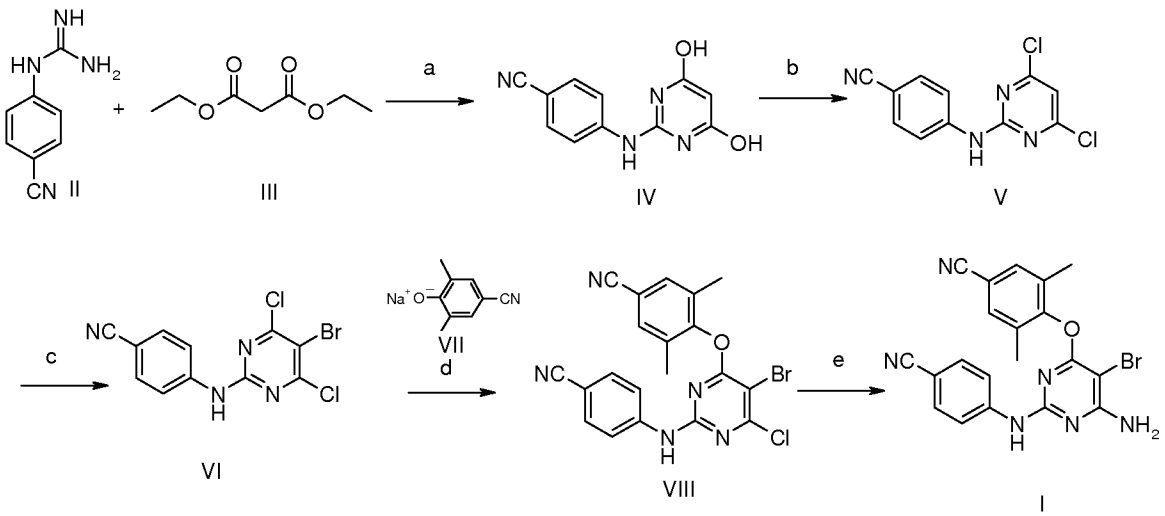
技术领域

本发明涉及药物合成领域，具体涉及一种依曲韦林的合成方法及其中间体。

背景技术

依曲韦林又称 TMC125，属于 1 型人免疫缺陷病毒（HIV-1）的非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI），它可与 HIV-1 逆转录酶直接结合，通过破坏酶催化部位而阻断 RNA 依赖性及 DNA 依赖性的 DNA 聚合酶活性，从而阻断 HIV-1 的复制，而发挥抗 HIV 病毒的作用。NNRTI 联合用药治疗 HIV 已有 10 余年了，但其临床应用受限在于这类药物中会产生交叉耐药性，对一种 NNRTI 耐药通常意味着对所有 NNRTI 耐药。依曲韦林重新开辟了 NNRTI 类药治疗的新天地，为数以千计耐 NNRTI 的 HIV 感染患者提供了抗病毒的新武器。依曲韦林可与其他抗逆转录病毒药物联合应用于经抗逆转录病毒药物初步治疗后出现耐药的成年 HIV-1 感染患者，它是迄今世界范围内获准上市的第一个被证实对耐非核苷类逆转录酶抑制剂 HIV-1 株有活性的非核苷类逆转录酶抑制剂。所以依曲韦林将有很好的市场前景。

文献Bioorg. Med. Chem.Lett.11(2001) 2235-2239中报道了一种TMC125的合成方法：

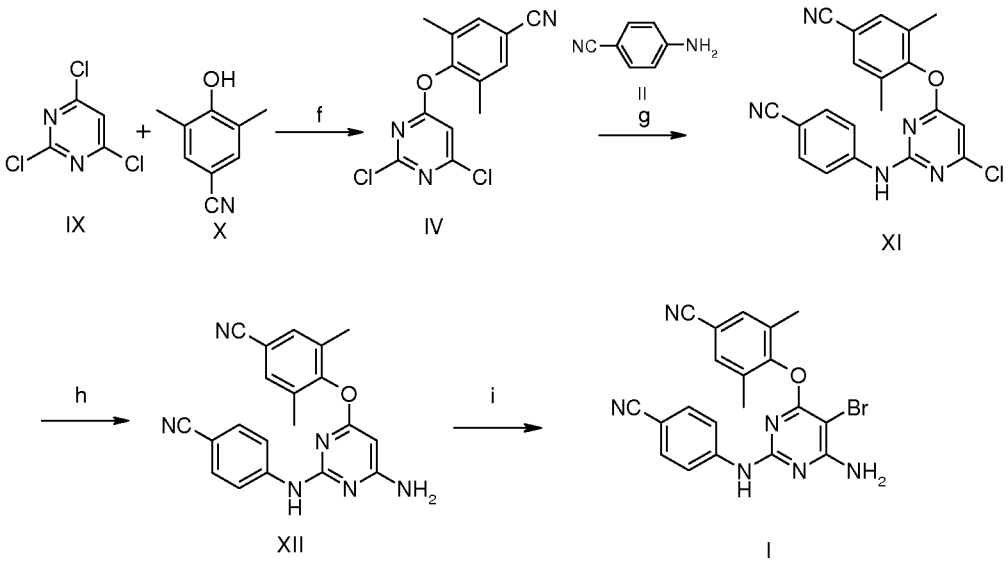


试剂和条件：（a）乙醇钠，乙醇，收率：76%；（b）$POCl_3$,收率：86%；（c）Br_2，$NaHCO_3$，H_2O，MeOH（甲醇），收率：78%；（d）NMP（N-甲基吡咯烷酮），1,4-二氧

六环，收率：45%；（e）NH_3，i-PrOH（异丙醇），收率：41%。

该方法中步骤 d 和步骤 e 收率比较低，总收率低于 10%，所以不适宜大规模制备。

文献 Org. Pro. Res. &Dev. 2010,14,657-660 和专利 WO2011017079 中报道了另外一种 TMC125 的合成方法：



专利 WO2011017079 中的试剂和条件：（f）NaH，$AcNMe_2$，收率：87.4%（两种物质 87.4:11.6）；（g）NaH，DMA,收率：49.5%；（h）NH_3，H_2O，NMP，收率：90.0%；（i）Br_2 ，PrOH（正丙醇），收率：92.8%。

文献 Org. Pro. Res. &Dev. 2010,14,657-660 中的试剂和条件：（f） DIEA（二异丙基乙基胺），1,4-二氧六环，收率：80%；（g）t-BuOK，NMP，收率：58%；（h）氨水，1,4-二氧六环，收率：82%；（i）Br_2 ，DCM（二氯甲烷），收率：80%。

上述方法中步骤 f 和步骤 g 中有副产物产生，收率比较低，总收率 30%左右，所以不适宜大规模制备。

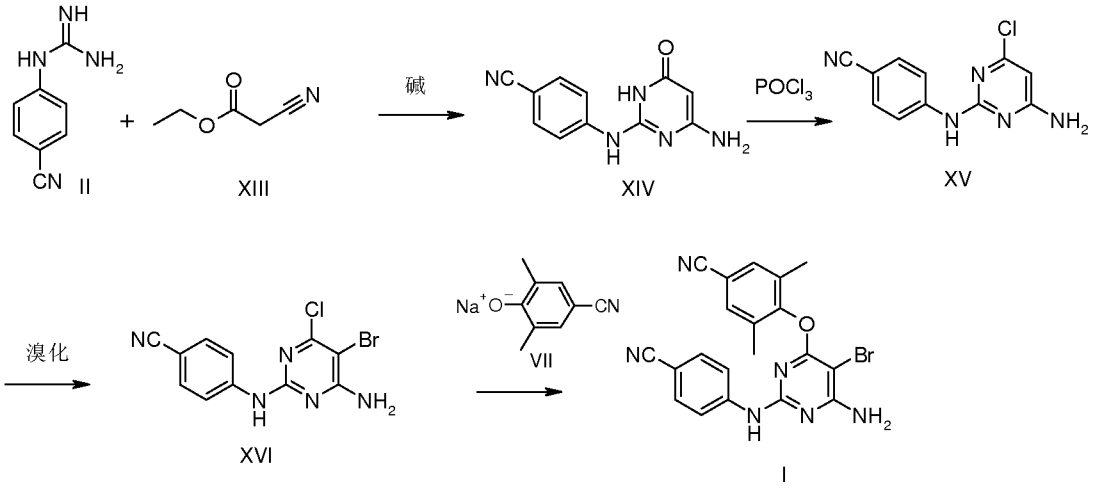
发明内容

本发明的目的是提供一种高效、具备大规模制备价值的一种合成依曲韦林（TMC125）的合成方法。主要解决现有依曲韦林收率低、步骤长、中间体副产物多、无法大规模生产等技术问题。

本发明制备方法以化合物 II 和化合物 XIII 为原料，在碱作用下发生关环反应得到化合物 XIV；再与 $POCl_3$ 反应得到化合物 XV；再经溴化反应得到新的中间体化合物 XVI，

再与化合物 VII 发生取代反应得到依曲韦林（I）。

本发明的制备方法如下：



上述制备方法中化合物 II：化合物 XIII：碱三者的摩尔比优选 1.0：1.0~3.0：1.5~4.0。

碱优选乙醇钠或叔丁醇钾。

由化合物 II 和 XIII 制备 XIV 步骤中反应温度优选 70~165 ℃。该步骤反应溶剂优选乙醇或正丁醇。

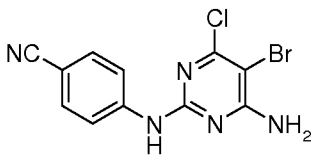
由化合物 XIV 与三氯氧磷制备化合物 XV 步骤中，反应温度优选 70~120 ℃。

由化合物 XV 溴化制备化合物 XVI 步骤中，溴化剂优选溴或 N-溴代丁二酰亚胺（NBS）。该步骤反应溶剂优选二氯甲烷、乙腈或四氢呋喃。

由化合物 XVI 和化合物 VII 制备依曲韦林步骤中，化合物 XVI：化合物 VII 的摩尔比优选 1.0：1.0~2.0。反应溶剂优选 1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺（DMF）或 N-甲基吡咯烷酮（NMP）。该步骤反应温度优选 100~180 ℃。

其中化合物 VII 由 3,5-二甲基-4-羟基苯腈与氢化钠反应得到。

本发明制备中还得到了一个新的中间体化合物 XVI，结构式如下：



XVI 。

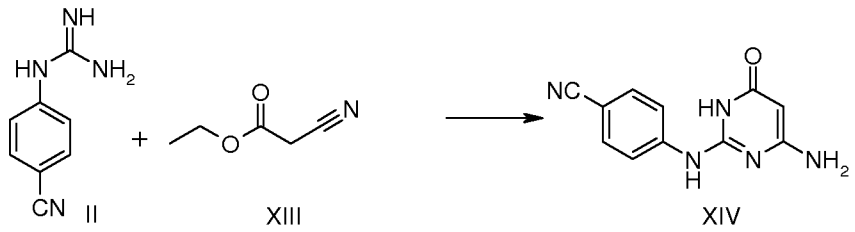
本发明制备方法反应选择性高，操作简单，产率高，总收率可达 53.8%，比对比文

献中的总收率高很多，并且反应条件温和，适合大规模制备。

具体实施方式

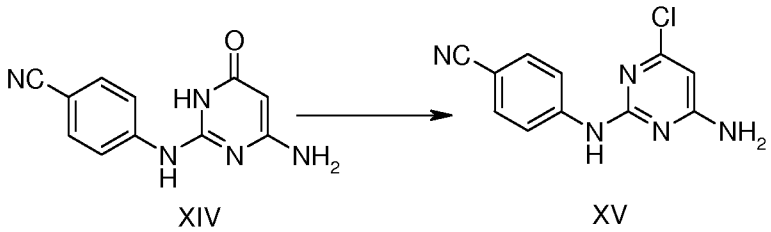
实施例 1

化合物 XIV 的合成



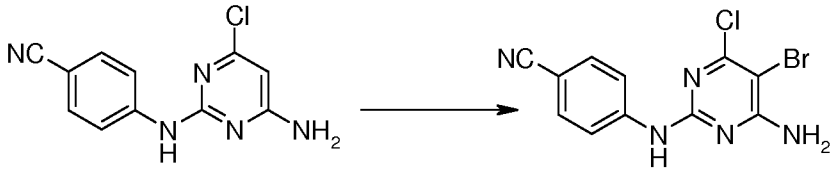
将化合物 II (392 g, 2.0 mol, 1.0 eq.)，化合物 XIII (452 g, 4.0 mmol, 2.0 eq.)和叔丁醇钾(673 g, 6.0 mmol, 3.0 eq.)加入正丁醇(12 L)中加热至回流，反应 8 h。原料反应完全，冷却后，浓缩后，加入 1 L 水中，用 EA（乙酸乙酯）（1.5 L ×3）萃取后，有机相用盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，浓缩得到化合物 XIV 类白色固体 393.1 g，收率：86.5%。^{1}HNMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): δ (ppm) 4.92 (s, 1 H), 6.38 (brs, 2 H), 7.67 (d, 2 H, *J*=8.8 Hz), 7.92 (d, 2 H, *J*=8.8 Hz), 9.29 (br, 1 H), 10.22 (br, 1 H)；MS(m/z):228.1。

化合物 XV 的合成



化合物 XIV (50 g, 220 mmol)加入 $POCl_3$ (600 mL)中，加热到 80 ℃ 反应 12 h。原料反应完，冷却，减压蒸馏，残留物缓慢分批倒入冷的 K_2CO_3 水溶液中，黄色固体析出，过滤，烘干得到粗品，用 PE（石油醚）/THF（四氢呋喃）重结晶得到化合物 XV 黄色固体 43.5 g，收率：81.5%。^{1}HNMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): δ (ppm) 6.02 (s, 1 H), 7.14 (brs, 2 H), 7.68 (d, 2 H, *J*=8.8 Hz), 7.95 (d, 2 H, *J*=8.8 Hz), 9.91(s, 1 H)；MS(m/z):246.1。

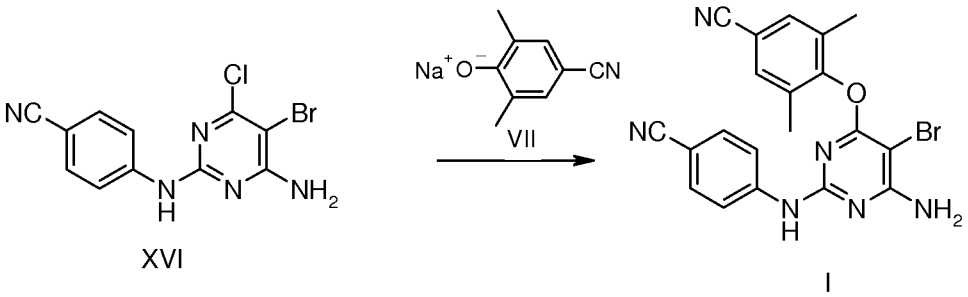
化合物 XVI 的合成



XV XVI

化合物 XV (95 g, 0.39 mol, 1.0 eq.) 加入 THF (2 L) 中，分批加入 NBS（N-溴代丁二酰亚胺） (82.7 g, 0.46 mol, 1.2 eq.)。室温下搅拌 4 h 。原料反应结束。反应物倒入冰水中，黄色固体析出，过滤，水洗，烘干，得到化合物 XVI 黄色固体 118.9 g，收率： 94%，纯度：99%。 ^{1}HNMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): δ (ppm) 7.69 (d, 2 H, *J*=8.7 Hz), 7.94 (d, 2 H, *J*=8.7 Hz), 10.04 (s, 1 H)； MS(m/z):324.3。

化合物 I 的合成

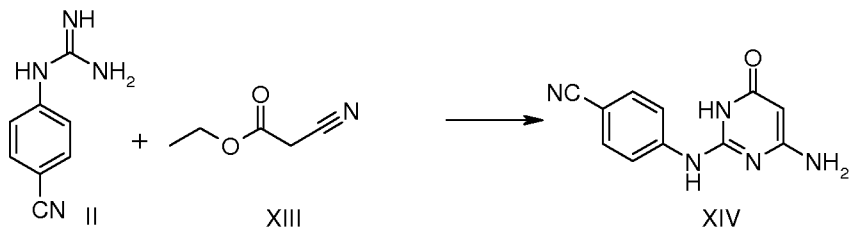


XVI VII I

NaH (60%, 17 g, 0.43 mol, 1.2 eq.) 分批加入 3,5-二甲基-4-羟基苯腈(62.5 g, 0.43 mol, 1.2 eq.)的 1,4-二氧六环(2 L)溶液中，室温下搅拌 30 min，加入 NMP (2.5 L)和化合物 XVI (115 g, 0.35 mol, 1.0 eq.)。反应物加热到 160 ℃ 反应 16 h 反应结束后冷却,浓缩，残留物倒入水中，用 THF 和 EA 萃取两次。合并有机相，用盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到浅黄色固体，重结晶得到化合物 I 浅黄色固体 125.4 g 收率：81.3%.，纯度：99%。 ^{1}HNMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): δ 2.12 (s, 6 H), 7.11 (brs, 2 H), 7.42 (d, 2 H，*J*=8.8 Hz), 7.54 (d, 2 H，*J*=8.8 Hz), 7.74 (s, 2 H), 9.57 (brs, 1 H)； MS(m/z):435,437。

实施例 2

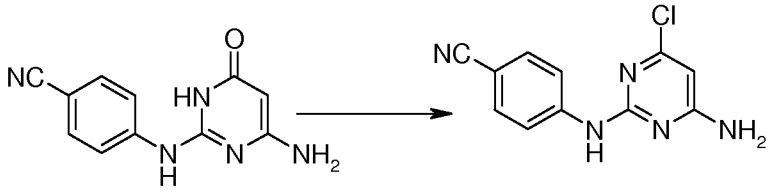
化合物 XIV 的合成



II XIII XIV

将化合物 II (39.2 g, 0.2 mol, 1.0 eq.)，化合物 XIII (45.2 g, 0.4 mmol, 2.0 eq.)和乙醇钠 (54.4 g, 0.8 mmol, 4.0 eq.)的乙醇 (1 L)中加热至回流，反应 8 h。原料反应完全，冷却后，浓缩，加入 100 mL 水中，用 EA（乙酸乙酯）（150 mL ×3）萃取后，有机相用盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，浓缩得到化合物 XIV 类白色固体 36.5 g，收率：80.5%。^{1}HNMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): δ (ppm) 4.92 (s, 1 H), 6.38 (brs, 2 H), 7.67 (d, 2 H, *J*=8.8 Hz), 7.92 (d, 2 H, *J*=8.8 Hz), 9.29 (br, 1 H), 10.22 (br, 1 H)；MS(m/z):228.1。

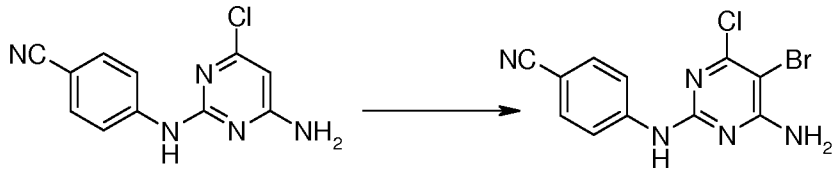
化合物 XV 的合成



XIV XV

化合物 XIV (50 g, 220 mmol)加入 $POCl_3$ (600 mL)中，加热到 120 ℃ 反应 12 h。原料反应完，冷却，减压蒸馏，残留物缓慢分批倒入冷的 K_2CO_3 水溶液中，黄色固体析出，过滤，烘干得到粗品，用 PE（石油醚）/THF（四氢呋喃）重结晶得到化合物 XV 黄色固体 42.7 g，收率：80.0%。^{1}HNMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): δ (ppm) 6.02 (s, 1 H), 7.14 (brs, 2 H), 7.68 (d, 2 H, *J*=8.8 Hz), 7.95 (d, 2 H, *J*=8.8 Hz), 9.91(s, 1 H)；MS(m/z):246.1。

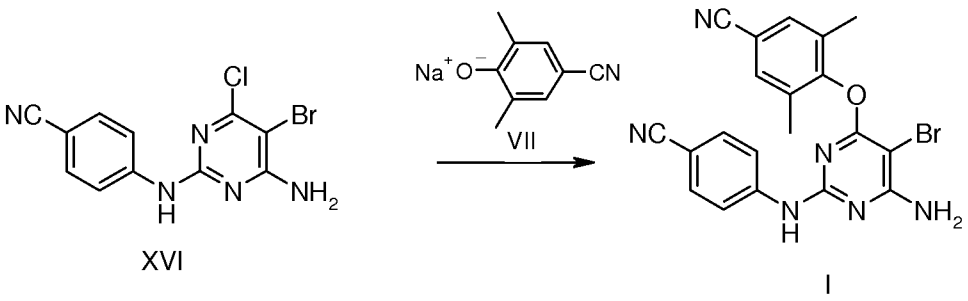
化合物 XVI 的合成



XV XVI

化合物 XV (95 g, 0.39 mol, 1.0 eq.) 加入 DCM (2 L) 中，分批加入 Br_2 (93.48 g, 0.585 mol, 1.5 eq.)。室温下搅拌 4 h 。原料反应结束。反应物倒入冰水中，黄色固体析出，过滤，水洗，烘干，得到化合物 XVI 黄色固体 118.9 g，收率： 94%，纯度：99%。 ^{1}HNMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): δ (ppm) 7.69 (d, 2 H, *J*=8.7 Hz), 7.94 (d, 2 H, *J*=8.7 Hz), 10.04 (s, 1 H)；MS(m/z):324.3。

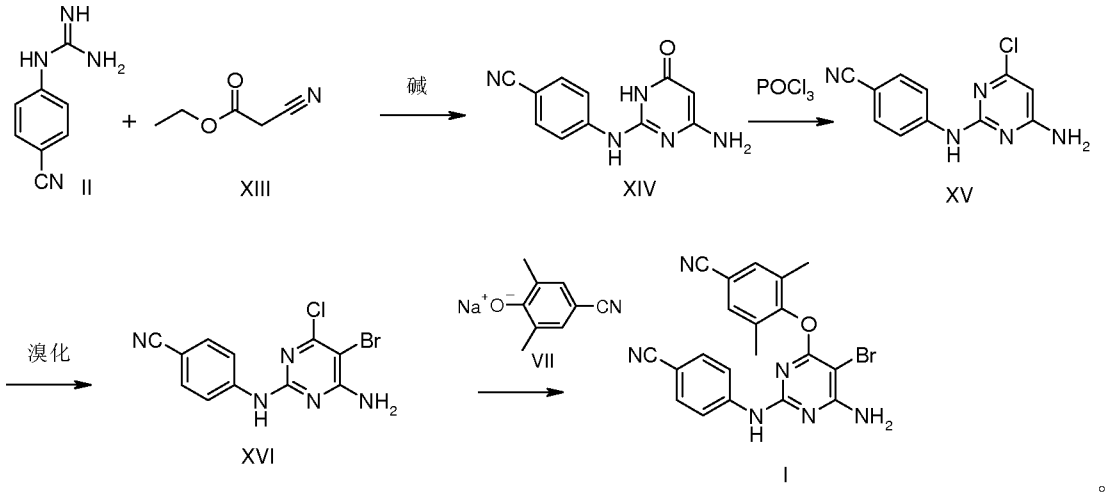
化合物 I 的合成



NaH (60%, 28.3 g, 0.716 mol, 2.0 eq.) 分批加入3,5-二甲基-4-羟基苯腈(104.1 g, 0.716 mol, 2.0 eq.)的DMF（2 L）溶液中，室温下搅拌30 min，加入NMP (2.5 L)和化合物XVI (115 g, 0.35 mol, 1.0 eq.)。反应物加热到180 ℃ 反应14 h 反应结束后,冷却并倒入水中，用THF和EA 萃取两次。合并有机相，用盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到浅黄色固体，重结晶得到化合物I 浅黄色固体124.1 g收率：80.5%.，纯度：99%。^{1}HNMR (DMSO-*d6*, 400 MHz): δ 2.12 (s, 6 H), 7.11 (brs, 2 H), 7.42 (d, 2 H，*J*=8.8 Hz), 7.54 (d, 2 H，*J*=8.8 Hz), 7.74 (s, 2 H), 9.57 (brs, 1 H)； MS(m/z):435,437。

权 利 要 求 书

1、一种依曲韦林（I）的制备方法，包括：



。

2、权利要求 1 的制备方法，其中化合物 II：化合物 XIII：碱三者的摩尔比为 1.0：1.0~3.0：1.5~4.0。

3、权利要求 1 的制备方法，其中碱为乙醇钠或叔丁醇钾。

4、权利要求 1 的制备方法，由化合物 II 和化合物 XIII 制备化合物 XIV 步骤中反应温度为 70~165 ℃，反应溶剂为乙醇或正丁醇。

5、权利要求 1 的制备方法，由化合物 XIV 制备化合物 XV 步骤中，反应温度为 70~120 ℃。

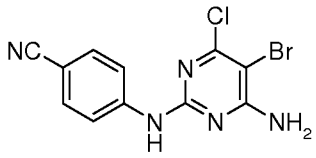
6、权利要求 1 的制备方法，由化合物 XV 溴化制备化合物 XVI 步骤中，溴化剂为溴或 N-溴代丁二酰亚胺；反应溶剂为二氯甲烷、乙腈或四氢呋喃。

7、权利要求 1 的制备方法，由化合物 XVI 和化合物 VII 制备化合物 I 步骤中，化合物 XVI：化合物 VII 的摩尔比优选 1.0：1.0~2.0。

8、权利要求 1 的制备方法，由化合物 XVI 和化合物 VII 制备化合物 I 步骤中，反应溶剂为 1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮。

9、权利要求 1 的制备方法，由化合物 XVI 和化合物 VII 制备化合物 I 步骤中，反应温度为 100~180 ℃。

10、一种结构式 XVI 的中间体化合物：



XVI 。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/075791

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 239/48 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 239/-

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, CPRS, CNKI, CAPlus, REG, Etravirine, Reg. No. [269055-15-4], [394729-17-0], C20H15BrN6O, C11H7BrClN5, prepar+, synthesis, intermediate

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2013059572 A1 (TEVA PHARM USA INC et al.) 25 April 2013 (25.04.2013) , the whole document	1-10
PX	CN 102675220 A (NANJING PARMABLOCK PHARM RES&DEV CO) 19 September 2012 (19.09.2012) the whole document	1-10
A	WO 2010150279 A2 (EMCURE PHARM LTD et al.) 29 December 2010 (29.12.2010) the whole document	1-10
A	WO 2011017079 A1 (TEVA PHARM IND LTD et al.) 10 February 2011 (10.02.2011) the whole document	1-10

☐ 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	Date of mailing of the international search report
24 July 2013 (24.07.2013)	22 August 2013 (22.08.2013)

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, Shujing
Telephone No. (86-10) 62086345

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/075791

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2013059572 A1	25.04.2013	None	
CN 102675220 A	19.09.2012	None	
WO 2010150279 A2	29.12.2010	INMUM 200901479 A	31.12.2010
		WO 2010150279 A3	24.02.2011
		EP 2342186 A2	13.07.2011
		US 2011196156 A1	11.08.2011
		JP 2012509314 A	19.04.2012
		ZA 201108690 A	30.01.2013
WO 2011017079 A1	10.02.2011	US 2011275812 A1	10.11.2011
		US 8153790 B2	10.04.2012
		US 2013035485 A1	07.02.2013

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/075791

A. 主题的分类

C07D 239/48 (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)

IPC: C07D 239/-

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, CPRS, CNKI, CAPlus, REG, 依曲韦林, Etravirine, Reg. No.[269055-15-4], [394729-17-0], C20H15BrN6O, C11H7BrClN5，prepar+, synthesis, intermediate

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	WO 2013059572 A1 (TEVA PHARM USA INC 等), 25. 4 月 2013 (25.04.2013)，全文	1-10
PX	CN 102675220 A (南京药石药物研发有限公司), 19. 9 月 2012(19.09.2012) 全文	1-10
A	WO 2010150279 A2 (EMCURE PHARM LTD 等), 29. 12 月 2010 (29.12.2010) 全文	1-10
A	WO 2011017079 A1 (TEVA PHARM IND LTD 等), 10.2 月 2011(10.02.2011) 全文	1-10

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
24. 7 月 2013（24.07.2013）	**22.8 月 2013 (22.08.2013)**
ISA/CN 的名称和邮寄地址： 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号：　(86-10)62019451	受权官员 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/CN2013/075791

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2013059572 A1	25.04.2013	无	
CN 102675220 A	19.09.2012	无	
WO 2010150279 A2	29.12.2010	INMUM 200901479 A	31.12.2010
		WO 2010150279 A3	24.02.2011
		EP 2342186 A2	13.07.2011
		US 2011196156 A1	11.08.2011
		JP 2012509314 A	19.04.2012
		ZA 201108690 A	30.01.2013
WO 2011017079 A1	10.02.2011	US 2011275812 A1	10.11.2011
		US 8153790 B2	10.04.2012
		US 2013035485 A1	07.02.2013