(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
2016 年 2 月 11 日 (11.02.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/019867 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 491/048 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/086118

(22) 国际申请日: 2015 年 8 月 5 日 (05.08.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201410383541.7 2014 年 8 月 5 日 (05.08.2014) 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新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 **北京赛林泰医药技术有限公司 (CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。

(72) 发明人: **王路路 (WANG, Lulu)**; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 **张喜全 (ZHANG, Xiquan)**; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 **刘飞 (LIU, Fei)**; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 **朱益忠 (ZHU, Yizhong)**; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 **高超 (GAO, Chao)**; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 **汤松 (TANG, Song)**; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 **朱波 (ZHU, Bo)**; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。 **汤剑秋 (TANG, Jianqiu)**; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。

(74) 代理人: **北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED)**; 中国北京市海淀区知春路甲 48 号盈都大厦 A 座 19A, Beijing 100098 (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, 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,

[见续页]

(54) Title: 6-ARYL AMINO PYRIDONE FORMAMIDE COMPOUND CRYSTAL AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称 : 一种 6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺化合物的结晶及其制备方法

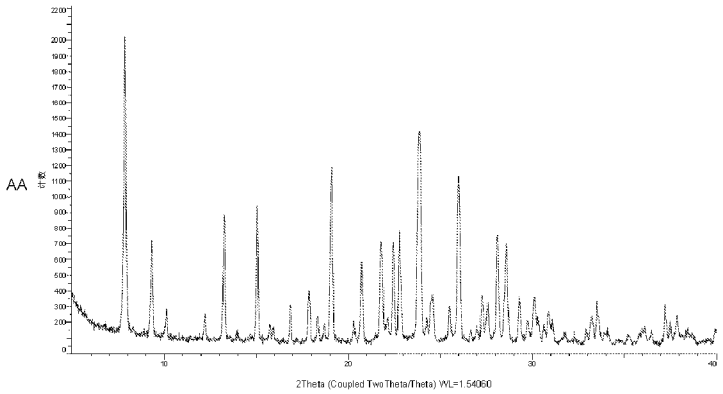


图 1 / FIG. 1

(57) Abstract: Provided are 6-aryl amino pyridone formamide compound crystal and a preparation method therefor. In the present invention, 6-(2-chlorine-4-iodopheny amino)-N-(2-hydroxyl ethoxyl)-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran[3,2-c]pyridine-7-formamide is dissolved in a polar aprotic solvent, a second solvent is added for recrystallization, and a crystal is obtained. The crystallization method is simple to operate and conducive for industrial production. The produced crystal has high purity, good stability, and is conducive for pharmaceutical production and storage.

(57) 摘要: 本发明提供了一种 6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺化合物的结晶及其制备方法。本发明通过将 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4，5-二氢呋喃并[3，2-c]吡啶-7-甲酰胺溶于非质子极性溶剂中，再加入第二种溶剂析晶，得到一种结晶。结晶方法操作简便，有利于工业化生产；制得的结晶纯度高、稳定性好，有利于药品生产与贮存。

WO 2016/019867 A1

RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

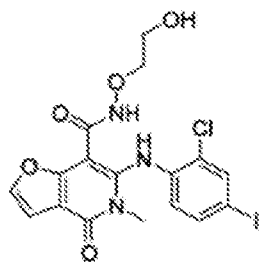
一种 6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺化合物的结晶及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种 6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺化合物的结晶及其制备方法，属于医药技术领域。

背景技术

CN102020651A 公开了一种 6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺化合物，化学名为 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺，结构式如式（Ⅰ）所示。式（Ⅰ）化合物是一种 MEK 抑制剂，可用于治疗哺乳动物（包括人）受 MEK 介导的病状或病症的方法，如炎症性疾病、感染、自身免疫性疾病、中风、缺血、非癌症的过度增殖性疾病和肿瘤等疾病。



式（Ⅰ）

CN102020651A 公开了式（Ⅰ）化合物的制备方法，且通过硅胶快速柱层析获得产物；而药物的形态对于改善药品特性、获得较为理想的加工性能均具有至关重要的作用。因此，研究式（Ⅰ）化合物的多晶型对于生产具有重要的意义。

发明内容

本发明提供了一种式（Ⅰ）化合物的结晶，其特征是 X-射线粉末衍射光谱用 2θ 值表示在 7.86°、19.09°、21.80°、23.87°、26.00°、28.12° 处有衍射峰；典型地，X-射线粉末衍射光谱用 2θ 值表示在 7.86°、9.32°、13.25°、15.06°、19.09°、21.80°、22.46°、22.81°、23.87°、26.00°、28.12°、28.59° 处有衍射峰；更典型地，X-射线粉末衍射光谱用 2θ 值表示在 7.86°、9.32°、13.25°、15.06°、17.89°、19.09°、20.73°、21.80°、22.46°、22.81°、23.87°、24.55°、26.00°、27.29°、28.12°、28.59°、29.32°、30.15° 处有衍射峰。

作为本发明的一个实施方式，本发明的式（Ⅰ）化合物的结晶，其 X-射线粉末衍射谱图中衍射峰的峰位置及强度由下表表示：

编号	衍射峰（°）	相对强度（%）
1	7.86	100
2	9.32	33
3	13.25	41
4	15.06	42
5	17.89	18
6	19.09	67
7	20.73	27
8	21.80	44
9	22.46	37
10	22.81	39
11	23.87	95
12	24.55	21
13	26.00	65
14	27.29	19
15	28.12	43
16	28.59	40
17	29.32	18
18	30.15	20

在本发明的一个具体实施例中，式（Ⅰ）化合物的结晶具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射光谱。

非限制性地，本发明提供的式（Ⅰ）化合物的结晶的一个典型实例的差示扫描量热（DSC）测量图在约 202.2℃处有吸收峰。

在本发明的一个具体实施例中，式（Ⅰ）化合物的结晶具有如图 2 所示的 DSC 图谱。

本发明的另一方面提供了一种结晶组合物，其中上述式（Ⅰ）化合物的结晶占结晶组合物重量 50%以上，较好是 80%以上，更好是 90%以上，最好是 95%以上。

本发明的另一方面提供了一种药物组合物，其中包含治疗有效量的上述式（Ⅰ）化合物的结晶或上述结晶组合物。

本发明的另一方面提供了上述式（Ⅰ）化合物的结晶、上述结晶组合物或上述药物组合物在制备用于抑制 MEK 酶的药物组合物中的应用。

本发明的另一方面提供了上述式（Ⅰ）化合物的结晶、上述结晶组合物或上述药物组合物在制备用于治疗或预防 MEK 介导的病症或疾病的药物组合物中的应用；所述的 MEK 介导的病症或疾病优选 MEK 介导的增殖性疾病；所述的 MEK 介导的增殖性疾病优选炎症性疾病或癌症。

本发明的另一方面提供了一种制备上述式（Ⅰ）化合物的结晶或上述结晶组合物的方法，其包括如下步骤：将式（Ⅰ）化合物的粗品溶于温度为 80℃~120℃的非质子极性溶剂中，降温，加入第二种溶剂，析晶，过滤，干燥。

上述步骤中，非质子极性溶剂可以选自 DMF、DMSO 或上述溶剂的混合溶剂，优选 DMSO。

上述步骤中，第二种溶剂选自水、醇类或上述溶剂的混合溶剂，优选水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或上述溶剂两种以上的混合溶剂，进一步优选乙醇、水或上述两种溶剂的混合物，更进一步优选乙醇。

上述步骤中，式（Ⅰ）化合物的粗品与非质子极性溶剂的质量体积比为 10g：5mL~10g：25mL，优选 10g：10mL~10g：20mL，更进一步优选 10g：10mL~10g：15mL。

上述步骤中，非质子极性溶剂的温度优选 90℃~110℃，进一步优选 100℃~110℃。

上述步骤中，第二种溶剂与非质子极性溶剂的体积比为 0.25：1~5：1，优选 0.5：1~3：1，更进一步优选 1：1~2：1。

上述步骤中，降温可以是降温到 30℃~60℃，进一步优选 35℃~45℃。降温可以是自然冷却降温。

上述步骤中，干燥优选减压干燥，进一步优选 40℃下真空干燥。

上述步骤中，式（Ⅰ）化合物的粗品溶于温度为 80℃~120℃的非质子极性溶剂中，可以任选将式（Ⅰ）化合物的粗品与非质子极性溶剂先混合，再加热至 80℃~120℃；或将非质子极性溶剂先加热至 80℃~120℃，再与式（Ⅰ）化合物混合。

本发明中，式（Ⅰ）化合物的粗品可以按照 CN102020651A 或本发明实施例中所述的制备方法制备得到。

本发明中，DMF 是指 N ,N-二甲基甲酰胺，DMSO 是指二甲基亚砜。

本发明中，依据中国药典 2010 版附录Ⅷ Q，DSC 谱图在下述条件下测定，检测仪器：Mettler Toledo DSC1；测试条件：10℃/分钟的速度从 80℃加热至 300℃；检测；检测环境条件：室温：21℃，湿度：50%。

需要说明的是，在X-射线粉末衍射光谱（XRD）中，由结晶化合物得到的衍射谱图对于特定的结晶往往是特征性的，其中谱带（尤其是在低角度）的相对强度可能会因为结晶条件、粒径和其它测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此，衍射峰的相对强度对所针对的结晶并非是特征性的，判断是否与已知的结晶相同时，更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的相对强度。此外，对任何给定的结晶而言，峰的位置可能存在轻微误差，这在结晶学领域中也是公知的。例如，由于分析样品时温度的变化、样品移动、或仪器的标定等，峰的位置可以移动，2θ 值的测定误差有时约为±0.2°。因此，在确定每种结晶结构时，应该将此误差考虑在内。在XRD 图谱中通常用2θ角或晶面距d表示峰位置，两者之间具有简单的换算关系：$d=\lambda/2\sin\theta$，其中d代表晶面距，λ代表入射X射线的波长，θ为衍射角。对于同种化合物的同种结晶，其XRD谱的峰位置在整体上具有相似性，相对强度误差可能较大。还应指出的是，在混合物的鉴定中，由于含量下降等因素会造成部分衍射线的缺失，此时，无需依赖高纯试样中观察到的全部谱带，甚至一条谱带也可能对给定的结晶是特征性的。

DSC 测定当结晶由于其结晶结构发生变化或结晶熔融而吸收或释放热时的转变温度。对于同种化合物的同种结晶，在连续的分析中，热转变温度和熔点误差典型的在约 5℃之内，通常在约 3℃之内，当我们说一个化合物具有一给定的 DSC 峰或熔点时，这是指该 DSC 峰或熔点±5℃。DSC 提供了一种辨别不同结晶的辅助方法。不同的结晶形态可根据其不同的转变温度特征而加以识别。需要指出的是对于混合物而言，其 DSC 峰或熔点可能会在更大的范围内变动。此外，由于在物质熔化的过程中伴有分解，因此熔化温度与升温速率相关。

本发明提供的式（Ⅰ）化合物的结晶具有纯度高、稳定性好，有利于药品生产与贮存的优点。本发明提供的式（Ⅰ）化合物的结晶的制备方法具有操作简便，有利于工业化生产的优点。

附图说明

图 1 实施例 4 的式（Ⅰ）化合物的结晶的 X-射线粉末衍射光谱。

图 2 实施例 4 的式（Ⅰ）化合物的结晶的 DSC 图谱。

具体实施方式

以下以具体的实施例说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围不限于所述的实施例范围。所采用的试剂均为市售产品。

实施例 1 式（Ⅰ）化合物粗品的制备

室温下，称取化合物 6-（2-氯-4-碘苯胺基）- N -（2-乙烯氧基乙氧基）-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-酰胺 5g，溶于 50mL 无水四氢呋喃，将反应温度降至-10℃，缓慢滴加 6N HCl 约 20mL，滴加结束后维持在 5~10℃反应约 2h。反应结束后，将反应液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取，蒸除有机相溶剂，所得固体用乙醇打浆，过滤，得淡黄色固体。

实施例 2 式（Ⅰ）化合物的结晶的制备

取实施例 1 制得的式（Ⅰ）化合物粗品 10g，加入 5ml DMSO，升温至 110℃左右，溶清，自然冷却，待温度降至 45℃，加入水 25ml，继续搅拌，有大量类白色固体析出，过滤，50℃下真空干燥，得白色或类白色结晶。

实施例 3 式（Ⅰ）化合物的结晶的制备

取实施例 1 制得的式（Ⅰ）化合物粗品 10g，加入 10ml DMF，升温至 100℃左右，溶清，自然冷却，待温度降至 45℃，加入异丙醇 30ml，继续搅拌，有大量类白色固体析出，过滤，50℃下真空干燥，得白色或类白色结晶。

实施例 4 式（Ⅰ）化合物的结晶的制备

取实施例 1 制得的式（Ⅰ）化合物粗品 10g，加入 10mlDMSO，升温至 100℃左右，溶清，自然冷却，待温度降至 50℃，加入乙醇 15ml，继续搅拌，有大量类白色固体析出，过滤，50℃下真空干燥，得白色或类白色结晶。

实施例 5 式（Ⅰ）化合物的结晶的制备

取实施例 1 制得的式（Ⅰ）化合物粗品 10g，加入 10ml DMSO，升温至 120℃左右，溶清，自然冷却，待温度降至 50℃，加入甲醇 20ml，继续搅拌，有大量类白色固体析出，过滤，50℃下真空干燥，得白色或类白色结晶。

实施例 6 式（Ⅰ）化合物的结晶的制备

取实施例 1 制得的式（Ⅰ）化合物粗品 10g，加入 15ml DMSO，升温至 110℃左右，溶清，自然冷却，待温度降至 60℃，加入水 15ml，继续搅拌，有大量类白色固体析出，过滤，50℃下真空干燥，得白色或类白色结晶。

实施例 7 式（Ⅰ）化合物的结晶的制备

取实施例 1 制得的式（Ⅰ）化合物粗品 10g，加入 20ml DMF，升温至 90℃左右，溶清，自然冷却，待温度降至 30℃，加入乙醇 5ml，继续搅拌，有大量类白色固体析出，过滤，50℃下真空干燥，得白色或类白色结晶。

实施例 8 式（Ⅰ）化合物的结晶的制备

取实施例 1 制得的式（Ⅰ）化合物粗品 10g，加入 25ml DMF，升温至 80℃左右，溶清，自然冷却，待温度降至 35℃，加入甲醇 12.5ml，继续搅拌，有大量类白色固体析出，过滤，50℃下真空干燥，得白色或类白色结晶。

实施例 9 式（Ⅰ）化合物的结晶的纯度测定

参照中国药典 2010 年版二部附录Ⅴ D，采用高效液相色谱法测定式（Ⅰ）化合物的结晶的纯度。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂[推荐用柱：Eclipse XDB-C18（4.6×150mm，5μm）或性能与之相当的色谱柱]；以水（0.01%三氟乙酸溶液）为流动相 A，以乙腈（0.01%三氟乙酸溶液）为流动相 B，流速为每分钟 1.0ml，按表 1 进行线性梯度洗脱；柱温为 30℃；检测波长为 244nm。理论板数按式（Ⅰ）化合物计算不低于 2000。

表 1 HPLC 的测试条件

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	80	20
8	40	60
11	10	90
12	80	20
20	80	20

测定时，取实施例 4 制得的式（Ⅰ）化合物的结晶适量，精密称定，加甲醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 50μg 的溶液，精密量取 10μl 注入液相色谱仪，记录色谱图；另取式（Ⅰ）化合物对照品适量，同法测定，按外标法以峰面积计算，即得。

HPLC 测得实施例 4 制备得的式（Ⅰ）化合物结晶的纯度为 99.4%。

实施例 10 稳定性试验

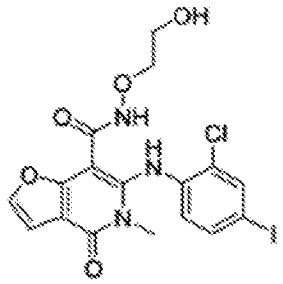
参照中国药典 2010 年版（二部）的附录 XIX C 中原料药影响因素试验的方法，将实施例 4 制备得到的式（Ⅰ）化合物的结晶分别进行高温试验（40℃±2℃，相对湿度 75%±5%）和强光照射试验（4500lx±500lx）。考察时间为 10 天，分别于第 0 天和第 10 天取样检测杂质总量，以考察其稳定性，试验结果如表 2 所示。

表 2 稳定性试验结果

测定项目		实施例 4 的式（Ⅰ）化合物的结晶
杂质总量（%）	0 天	0.57
	光照 10 天	0.68
	40℃ 10 天	0.60

权利要求书

1. 一种式（Ⅰ）化合物的结晶，



（Ⅰ）

其特征是 X-射线粉末衍射光谱用 2θ 值表示在 7.86°、19.09°、21.80°、23.87°、26.00°、28.12° 处有衍射峰。

2. 权利要求 1 所述的结晶，其 X-射线粉末衍射光谱用 2θ 值表示在 7.86°、9.32°、13.25°、15.06°、19.09°、21.80°、22.46°、22.81°、23.87°、26.00°、28.12°、28.59° 处有衍射峰。

3. 权利要求 2 所述的结晶，其 X-射线粉末衍射光谱用 2θ 值表示在 7.86°、9.32°、13.25°、15.06°、17.89°、19.09°、20.73°、21.80°、22.46°、22.81°、23.87°、24.55°、26.00°、27.29°、28.12°、28.59°、29.32°、30.15° 处有衍射峰。

4. 一种结晶组合物，其中权利要求 1～3 任一项所述的式（Ⅰ）化合物的结晶占结晶组合物重量 50%以上，较好是 80%以上，更好是 90%以上，最好是 95%以上。

5. 一种药物组合物，其中包含治疗有效量的权利要求 1～4 任一项所述的式（Ⅰ）化合物的结晶或结晶组合物。

6. 权利要求 1～5 任一项所述的式（Ⅰ）化合物的结晶、结晶组合物或药物组合物在制备用于治疗或预防 MEK 介导的病症或疾病的药物组合物中的应用。

7. 一种制备式（Ⅰ）化合物的结晶或结晶组合物的方法，其包括如下步骤：将式（Ⅰ）化合物的粗品溶于温度为 80℃~120℃的非质子极性溶剂中，降温，加入第二种溶剂，析晶，过滤，干燥。

8. 权利要求 7 所述的方法，其中非质子极性溶剂选自 DMF、DMSO 或上述溶剂的混合溶剂，优选 DMSO。

9. 权利要求 7 所述的方法，其中第二种溶剂选自水、醇类或上述溶剂的混合溶剂，优选水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或上述溶剂两种以上的混合溶剂，进一步优选乙醇、水或上述两种溶剂的混合物。

10. 权利要求 7 所述的方法，其中第二种溶剂与非质子极性溶剂的体积比为 0.25：1~5：1，优选 0.5：1~3：1，更进一步优选 1：1~2：1。

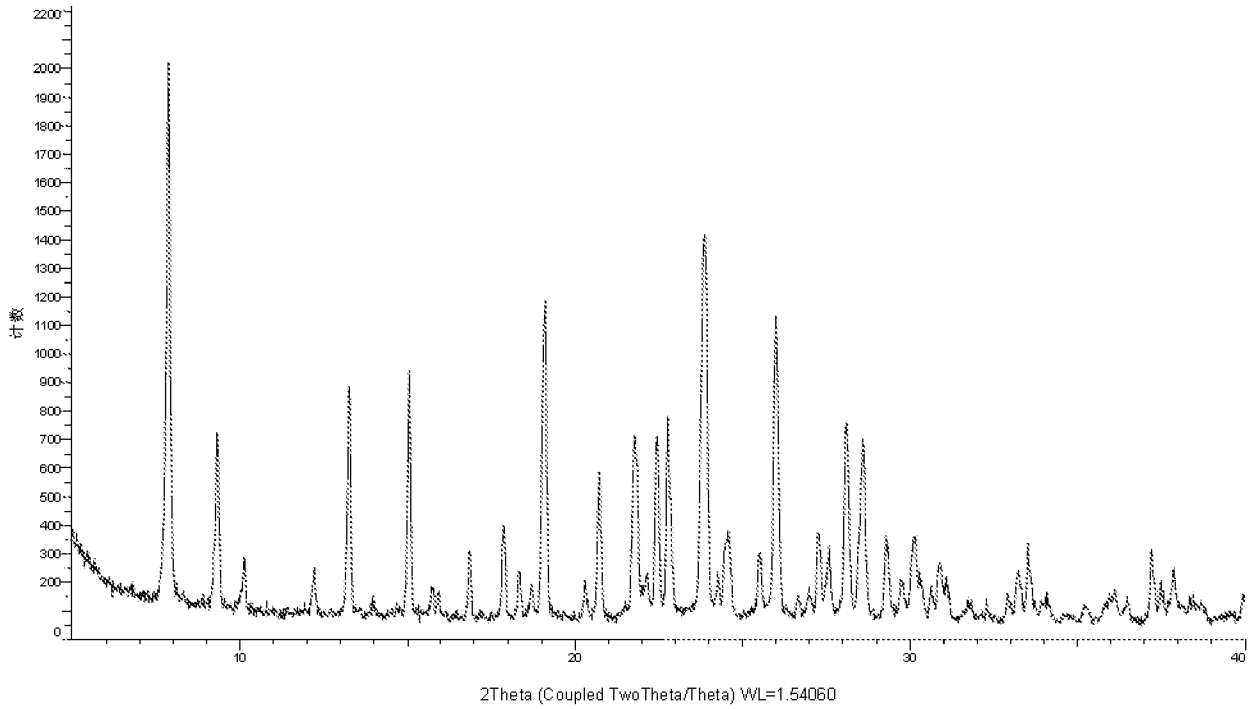

计数
2Theta (Coupled TwoTheta/Theta) WL=1.54060

图 1

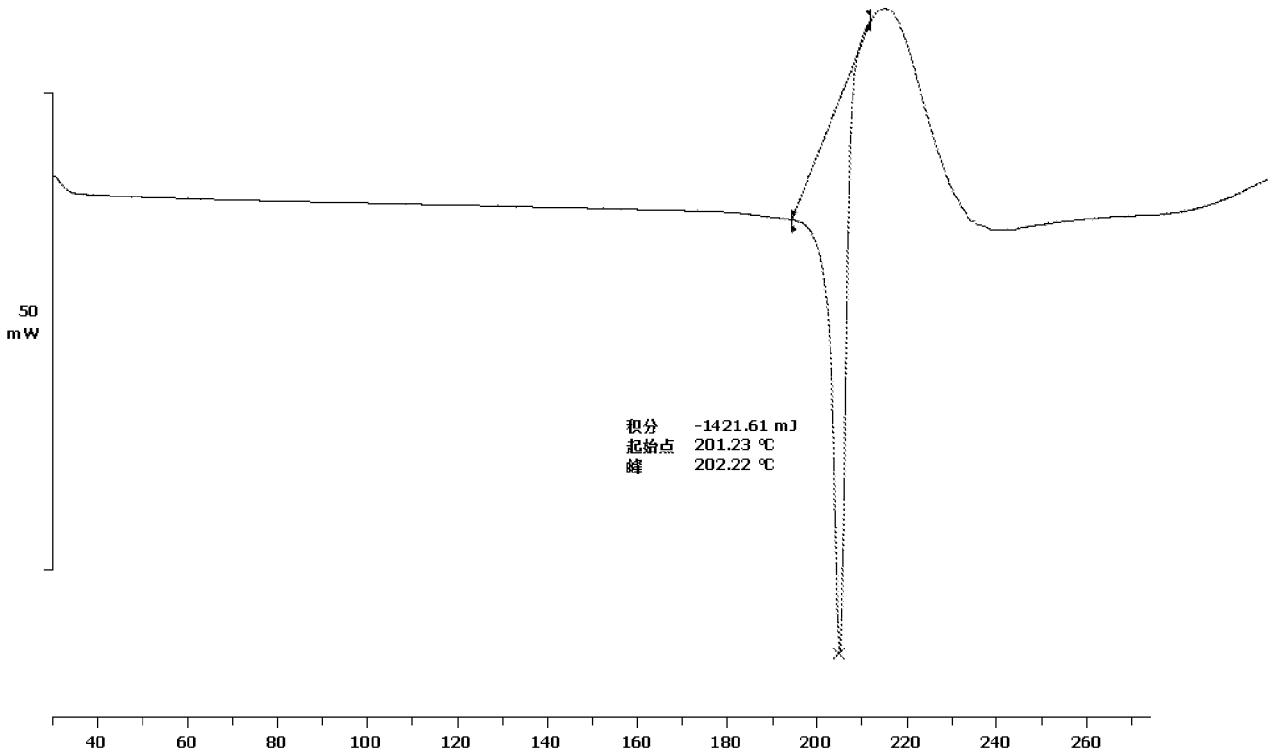

50
mW
积分 -1421.61 mJ
起始点 201.23 ℃
峰 202.22 ℃

图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/086118

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 491/048 (2006.01) i; A61K 31/4355 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 29/00 (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 491; A61K 31; A61P 35; A61P 29

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)

CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY (STN): amido, dihydrofuran, +amino+, +pyridine+, dihydrofuro, phenyl, carboxamide, the structural formula of the compound of formula (I) in claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 20120238599 A1 (CHEMIZON DIV OPTOMAGIC CO., LTD.), 20 September 2012 (20.09.2012), description, page 4, paragraph [0017] to page 5, paragraph [0023], and embodiment 8	1-10
A	CN 102020651 A (BEIJING CENTAURUS BIOPHARMA TECHNOLOGY CO., LTD.), 20 April 2011 (20.04.2011), embodiment 17	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
30 October 2015 (30.10.2015)	**24 November 2015 (24.11.2015)**
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 **ZHANG, Chunyan** Telephone No.: (86-10) **62084425**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/086118

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 20120238599 A1	20 September 2012	US 20120238599 A1	20 September 2012
CN 102020651 A	20 April 2011	US 2014080804 A1	20 March 2014
		EP 2635587 A1	11 September 2013
		AU 2011325657 A1	27 June 2013
		WO 2012059041 A1	10 May 2012
		CA 2829117 A1	10 May 2012

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2015/086118

A. 主题的分类

C07D 491/048(2006.01)i；A61K 31/4355(2006.01)i；A61P 35/00(2006.01)i；A61P 29/00(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 491; A61K 31; A61P 35; A61P 29

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）)

CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY（STN） 氨基，胺基，吡啶，二氢呋喃，苯基，甲酰胺，+amino+, +pyridine+, dihydrofuro, phenyl, carboxamide，权利要求1中式（I）化合物的结构式

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	US 20120238599 A1 (CHEMIZON DIV OPTOMAGIC CO LTD) 2012年 9月 20日 (2012-09-20) 说明书第4页第[0017]段至第5页第[0023段]以及实施例8	1-10
A	CN 102020651 A (京赛林泰医药技术有限公司) 2011年 4月 20日 (2011-04-20) 实施例17	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
2015年 10月 30日	2015年 11月 24日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
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	张春艳 电话号码 (86-10)62084425

表 PCT/ISA/210 （第2页） (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/CN2015/086118

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)
US	20120238599	A1	2012年 9月 20日	US	20120238599	A1	2012年 9月 20日
CN	102020651	A	2011年 4月 20日	US	2014080804	A1	2014年 3月 20日
				EP	2635587	A1	2013年 9月 11日
				AU	2011325657	A1	2013年 6月 27日
				WO	2012059041	A1	2012年 5月 10日
				CA	2829117	A1	2012年 5月 10日