

(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 10 月 6 日 (06.10.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/155560 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 215/48 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/077230
- (22) 国际申请日: 2016 年 3 月 24 日 (24.03.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510141820.7 2015 年 3 月 27 日 (27.03.2015) 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)。
- (72) 发明人: 高军龙 (GAO, Junlong); 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)。 刘凯 (LIU, Kai); 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)。 葛文雷 (GE, Wenlei); 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)。
- (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 层程伟, 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, 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, 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))。

(54) Title: P-TOLUENESULFONIC ACID SALT OF LENVATINIB, CRYSTALLINE FORM AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 乐伐替尼的对甲苯磺酸盐、其结晶形式及制备方法

(57) Abstract: Disclosed are p-toluenesulfonic acid salt of lenvatinib, crystalline form and preparation method thereof. Particularly, disclosed are p-toluenesulfonic acid salt of lenvatinib, crystalline form I and preparation method thereof. The preparation method comprises: crystallizing solid of any crystalline or amorphous p-toluenesulfonic acid salt of lenvatinib in a sole organic solvent or a mixed organic solvent thereof to obtain crystalline form I of the p-toluenesulfonic acid of lenvatinib. The obtained crystalline form I of the p-toluenesulfonic acid salt of lenvatinib in the present invention has good polymorphic stability and chemical stability, and the solvent used for crystallization has low toxicity and low residue.

(57) 摘要: 本发明公开了乐伐替尼的对甲苯磺酸盐、其结晶形式及制备方法。具体地, 本发明公开了乐伐替尼的对甲苯磺酸盐、其 I 型结晶形式及制备方法, 所述制备方法包括将任意晶型或无定型的乐伐替尼对甲苯磺酸盐固体在单一的有机溶剂或者它们的混合有机溶剂中结晶得到乐伐替尼对甲苯磺酸 I 型结晶。本发明所得乐伐替尼对甲苯磺酸盐 I 型结晶具备良好的晶型稳定性和化学稳定性, 并且所用结晶溶剂低毒低残留。



WO 2016/155560 A1

乐伐替尼的对甲苯磺酸盐、其结晶形式及制备方法

技术领域

5 本发明涉及乐伐替尼的对甲苯磺酸盐、及其 I 型结晶及制备方法和用途。

背景技术

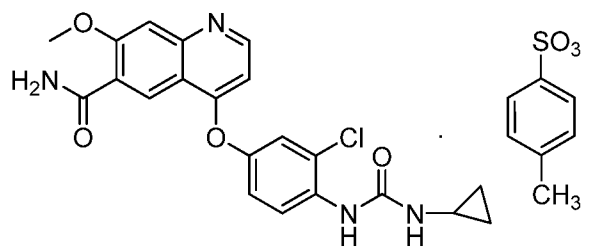
2014 年 6 月，卫材在美国临床肿瘤学会（ASCO）第 50 届年会上公布了 lenvatinib(乐伐替尼、兰伐替尼,商品名:Lenvima) III 期 SELECT 研究的积极数据。该项研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期研究，调查了口服 lenvatinib（24mg）治疗放射性碘 131 抵抗的分化型甲状腺癌(RR-DTC)的疗效，主要终点为无进展生存期（PFS），次要终点包括总缓解率（ORR），总生存期（OS）和安全性。数据表明，与安慰剂组相比，lenvatinib 治疗组无进展生存期（PFS）显著延长（18.3 10 个月 vs 3.6 个月， $p < 0.0001$ ），达到了研究的主要终点。

乐伐替尼(兰伐替尼,Lenvatinib, 商品名:Lenvima)于 2015 年 2 月 13 日获美国食品和药物管理局批准用于治疗具有进行性，分化型甲状腺癌（DTC）的患者，这些患者尽管接受了放射性碘治疗，但是病情依然进展（放射性碘难治性疾病）。乐伐替尼(兰伐替尼,Lenvatinib)是一种口服 20 多受体酪氨酸激酶（RTK）抑制剂，具有新颖的结合模式，除抑制参与肿瘤增殖的其他促血管生成和致癌信号通路相关 RTK 外，还能够选择性抑制血管内皮生长因子（VEGF）受体的激酶活性。

乐伐替尼（4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺）在药用时通常以甲磺酸盐存在，但该盐存在晶型复杂，不稳定的多种问题，需要开发新形式的可药用盐及其晶型，和乐伐替尼甲磺酸盐相比，在物性方面和动力学方面具有更优异的性质。 25

发明内容

本发明提供了一种乐伐替尼对甲苯磺酸盐，其如式（I）所示，



(I)

式 (I) 所示化合物可由乐伐替尼和对甲苯磺酸成盐得到。

我们考察了乐伐替尼对甲苯磺酸盐在不同结晶条件下得到的一系列结晶产物，对所得结晶产物进行了 X-衍射及 DSC 检测，发现乐伐替尼对甲苯磺酸盐在常规的结晶条件下，可以得到一种稳定性良好的晶型，我们称其为 I 型结晶。本申请中的 I 型结晶的 DSC 图谱显示在 254.79℃ 附近有熔融吸热峰，X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示，使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ 角度和晶面间距 (d 值) 表示的 X-射线粉末衍射图谱，其中在 4.22 (20.91), 4.70 (18.77), 8.26 (10.70), 9.38 (9.42), 9.93 (8.90), 10.83 (8.16), 11.84 (7.47), 12.58 (7.03), 12.98 (6.81), 13.81 (6.41), 14.60 (6.06), 14.88 (5.95), 16.24 (5.45), 16.48 (5.37), 17.04 (5.20), 18.16 (4.88), 19.15 (4.63), 19.46 (4.56), 19.73 (4.50), 20.13 (4.41), 20.66 (4.30), 20.98 (4.23), 21.76 (4.08), 22.77 (3.90), 23.24 (3.82), 24.00 (3.70), 24.85 (3.58), 25.85 (3.52), 26.42 (3.37), 27.48 (3.24), 28.24 (3.16), 29.07 (3.07), 29.47 (3.03), 31.13 (2.87), 31.44 (2.84), 32.26 (2.77) 和 33.28 (2.69) 有特征峰。

本发明制备 I 型结晶的方法中，可作为原料使用的存在形态没有特别限定，可以使用任意晶型或无定型固体，本发明的乐伐替尼对甲苯磺酸盐 I 型结晶的制备方法为：

1) 将任意晶型或无定型的乐伐替尼对甲苯磺酸盐固体溶解于有机溶剂或其水溶液中，析晶，所述有机溶剂选自碳原子数小于等于 3 的极性溶剂；优选所述的极性有机溶剂选自酮类、醇类、腈类的一种或几种

2) 过滤结晶并洗涤，干燥。

在本发明优选的实施方案中，步骤 1) 中所述的极性有机溶剂选自甲醇，乙醇，异丙醇、丙酮、乙腈、丙酮/乙腈，特别优选的有机溶剂为丙酮/乙腈。

重结晶的方法没有特别限定，可以用通常的重结晶操作方法进行。例如，可以将原料乐伐替尼对甲苯磺酸盐在溶剂中加热回流溶解搅拌溶解后，常温搅拌析晶，结晶完成后，经过滤干燥，即可得到所需要的结晶。所滤取的结晶体通常在减压下，常温条件下进行真空干燥，

5 就能达到去除重结晶溶剂的效果。

通过差示扫描热分析（DSC）、X-衍射图谱测定，对得到的乐伐替尼对甲苯磺酸盐结晶体进行了晶型研究，同时对所得结晶的溶剂残留进行了检测。

按照本发明的方法制备的乐伐替尼对甲苯磺酸盐结晶不含有或仅

10 含有较低含量的残留溶剂，符合国家药典规定的有关医药产品残留溶剂的限量要求，因而本发明的结晶可以较好地作为医药活性成分使用。

经研究表明，本发明制备乐伐替尼对甲苯磺酸盐 I 型结晶在研磨、压力和受热等条件下，晶型稳定性良好，能够满足生产运输储存的药用要求，生产工艺稳定可重复可控，能够适应于工业化生产。

15

附图说明

图 1 乐伐替尼对甲苯磺酸盐的 I 型结晶的 X-射线粉末衍射图谱。

图 2 乐伐替尼对甲苯磺酸盐的 I 型结晶的 DSC 图谱。

20 具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非限定本发明的实质和范围。

实验所用的测试仪器

1、DSC 谱

25 仪器型号：Mettler Toledo DSC 1 Stare[®] System

吹扫气：氮气

升温速率：10.0 °C/min

温度范围：40-350 °C

2、X-射线衍射谱

30 仪器型号：Bruker D8 Focus X-射线粉末衍射仪

射线：单色 Cu-K α 射线 ($\lambda=1.5406$)

扫描方式: $\theta/2\theta$, 扫描范围: $2-40^\circ$

电压: 40KV, 电流: 40mA

实施例 1: 乐伐替尼对甲苯磺酸盐的制备

5 向 10L 反应瓶中加入 448.92g (2.83 mol) 对甲苯磺酸一水合物和 8.0L 丙酮, 然后加入 840g (1.97 mol) 乐伐替尼 (依专利 CN1478078A 制备), 加热回流 15min, 停止加热, 搅拌析晶 16h, 过滤, 真空 $45\sim 55^\circ\text{C}$ 干燥 5h, 得粉色固体 1062.1~1121.3g, 收率 90.0~95.0%。

10 将 34.0L 丙酮/乙腈/水 (2:2:1; V/V) 对甲苯磺酸乐伐替尼加入到 50L 反应釜中, 搅拌下加入 800g (1.34 mol) 对甲苯磺酸乐伐替尼, 加热回流溶解, 趁热压滤至另一个 50L 反应釜中, $15\sim 25^\circ\text{C}$ 搅拌析晶 20-21h。过滤, 得湿品。将 25L 丙酮/乙腈/水 (2:2:1; V/V) 加入到 50L 反应釜中, 并加入所得湿品和 30g 活性炭, 加热回流溶解, 趁热压滤至 50L 反应釜中, 搅拌析晶 16h, 过滤, 真空 $45\sim 55^\circ\text{C}$ 干燥 20h, 得类
15 白色固体 440~520g, 收率 55~65%。(HPLC>98%) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): 0.44(m, 2H), 0.65-0.70(m, 3H), 2.23(s, 3H), 2.56-2.62 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 6.97 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.94 (brs, 1H), 8.00 (brs, 1H), 8.09(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.73(s, 1H), 9.00(d, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO): 166.24, 162.02, 158.52, 155.95, 153.80, 152.11, 148.02, 135.07,
20 125.49, 125.22, 122.55, 122.32, 120.84, 114.90, 108.38, 103.50, 56.65, 22.83, 6.73. ESI/MS: $[\text{M}+\text{H}] = 427.11$

实施例 2: 测定实施例 1 样品的晶型

25 实施例 1 中制得的固体样品 X-射线粉末衍射图谱见图 1, DSC 图谱见 2, 有尖锐熔融吸热峰 254.79°C

实施例 3

30 将按实施例 1 方法制得的乐伐替尼对甲苯磺酸盐 I 型结晶进行研磨、压力和受热等特殊稳定性研究, 结果表明晶型稳定, 详细的实验数据参见下表 2:

表 2、乐伐替尼对甲苯磺酸盐 I 型结晶特殊稳定性研究

批号	处理方法	实验过程	晶型	DSC 峰值
实验 7.1 20150314G	研 磨 处 理 10min	取对甲苯磺酸乐伐替尼 I 晶型 样品 1g, 在研钵中研磨 10min。	I 晶型	DSC 峰值 254.40℃
实验 7.2 20150314H	60℃ 加热 处理 3h	取对甲苯磺酸乐伐替尼 I 晶型 样品 1g, 平铺, 在 80℃ 加热 3h。	I 晶型	DSC 峰值 254.97℃
实验 7.3 20150314P	压片处理	取对甲苯磺酸乐伐替尼 I 晶型 样品压制成片。	I 晶型	DSC 峰值 254.14℃

实施例 4

将按实施例 1 方法制得的乐伐替尼对甲苯磺酸盐 I 型结晶产物样品放置在双层塑料袋中, 外层再用铝箔袋密封, 考察在加速 (40℃±2℃, RH 75%±5%) 条件下和长期 (30℃±2℃, RH 65%±5%) 条件下样品的稳定性。考察取样时间为加速 6 个月, 长期 9 个月, HPLC 检测纯度见表 3。

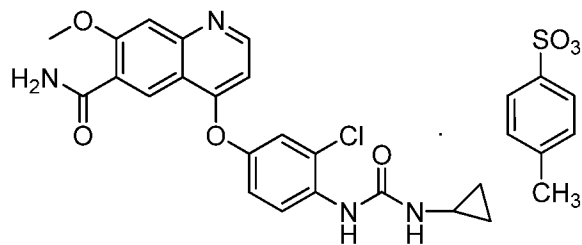
表 3、乐伐替尼对甲苯磺酸盐 I 型结晶样品的稳定性

批号	时 间 (月)	加速 (40℃±2℃, RH 75%±5%)	长期 (30℃±2℃, RH 65%±5%)
S021417150317	0	99.70%	99.70%
	6	99.62%	99.68%
	9	/	99.68%

稳定性考察结果表明, 乐伐替尼对甲苯磺酸盐 I 型结晶样品, 经高温和高湿条件下的稳定性比较发现, 高湿、高温对产品的质量影响不大, 说明其具有较好的稳定性。

权利要求书:

1、式 (I) 所示的乐伐替尼对甲苯磺酸盐,



(I)。

5

2、乐伐替尼对甲苯磺酸盐的 I 型结晶, 其特征在于使用 Cu-K α 辐射, 得到以 2θ 角度和晶面间距表示的 X-射线粉末衍射图谱, 所述结晶具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱, 其中在约 4.22 (20.91), 4.70 (18.77), 8.26 (10.70), 9.38 (9.42), 9.93 (8.90), 10.83 (8.16), 11.84 (7.47), 12.58 (7.03), 12.98 (6.81), 13.81 (6.41), 14.60 (6.06), 14.88 (5.95), 16.24 (5.45), 16.48 (5.37), 17.04 (5.20), 18.16 (4.88), 19.15 (4.63), 19.46 (4.56), 19.73 (4.50), 20.13 (4.41), 20.66 (4.30), 20.98 (4.23), 21.76 (4.08), 22.77 (3.90), 23.24 (3.82), 24.00 (3.70), 24.85 (3.58), 25.85 (3.52), 26.42 (3.37), 27.48 (3.24), 28.24 (3.16), 29.07 (3.07), 29.47 (3.03), 31.13 (2.87), 31.44 (2.84), 32.26 (2.77) 和 33.28 (2.69) 有特征峰。

10

15

3、一种制备如权利要求 2 所述的乐伐替尼对甲苯磺酸盐的 I 型结晶的方法, 所述方法包括下述步骤:

20

1) 将任意晶型或无定型的乐伐替尼对甲苯磺酸盐固体溶解于有机溶剂或其与水的混合溶剂中, 析晶, 所述有机溶剂选自碳原子数小于等于 3 的极性溶剂; 优选所述的极性有机溶剂选自酮类、醇类、腈类的一种或几种;

25

2) 过滤结晶并洗涤, 干燥。

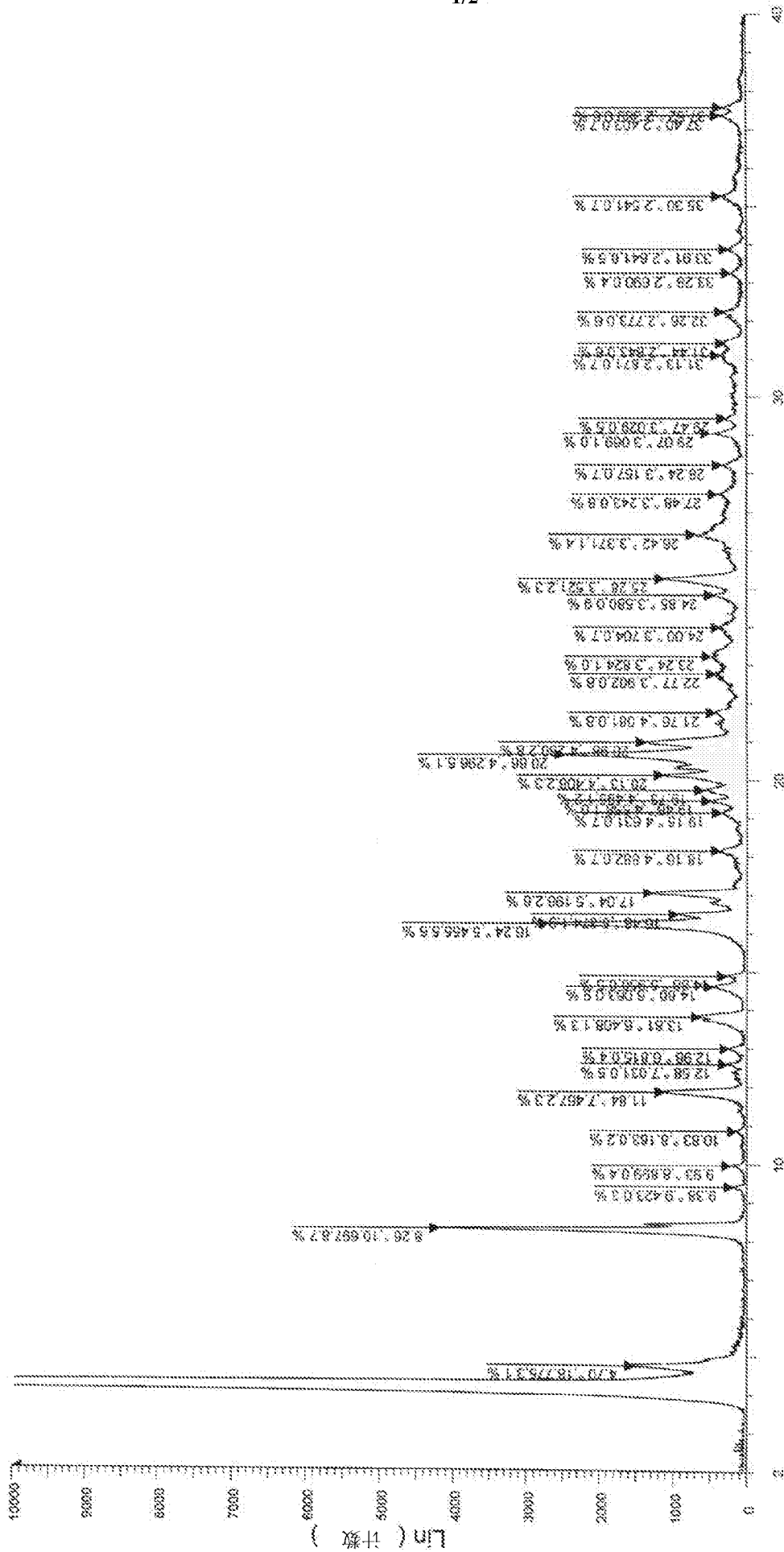
4、根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于在步骤 1) 中所述的极性有机溶剂选自甲醇, 乙醇, 异丙醇、丙酮、乙腈、丙酮/乙腈。

5、根据权利要求 3 所述的方法，其步骤 1) 中所述的有机溶剂为丙酮/乙腈；所述有机溶剂与水的混合溶剂为丙酮/乙腈/水，其体积比优选为 2: 2: 1。

5

6、一种药物组合物，其含有如权利要求 1 所述的乐伐替尼对甲苯磺酸盐或权利要求 2 所述的 I 型结晶以及药学上可接受的载体。

7、如权利要求 1 所述的乐伐替尼对甲苯磺酸盐、权利要求 2 所述
10 的 I 型结晶或权利要求 6 所述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的用途，优选所述癌症是甲状腺癌。



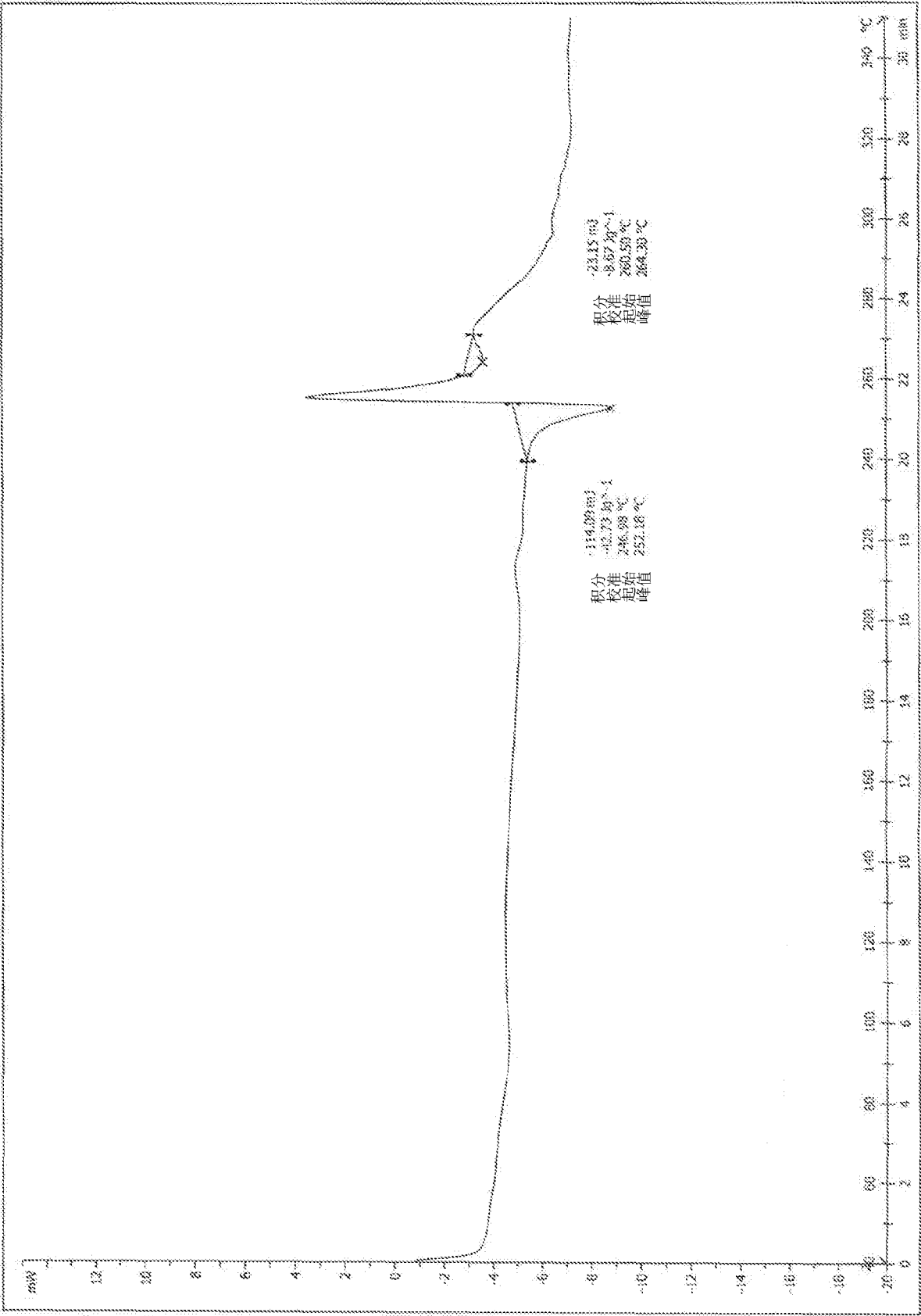


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2016/077230**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 215/48 (2006.01) i; A61K 31/47 (2006.01) i ; A61P 35/00 (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)

IPC: C07D 215/- A61K 31/- A61P35/-

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, VEN, CNABS, CNKI, CAPlus: lenvatinib, lenvima, E 7080, methylbenzenesulfonate, 857890-35-8/CAS RN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1890220 A (EISAI CO., LTD.) 03 January 2007 (03.01.2007) see example 3 and figure 5, description, page 14, lines 19-25, and claims 1, 37 and 40-42	1-7
X	CN 101001629 A (EISAI CO., LTD.) 18 July 2007 (18.07.2007) see claim 4, and description, page 19, lines 12-14	1-7
X	CN 101233111 A (EISAI CO., LTD.) 30 July 2008 (30.07.2008) see reference example 6, description, figure 4, page 6, lines 20-23 and page 9, lines 17-20	1-7

☐ 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

18 June 2016

Date of mailing of the international search report

01 July 2016

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

SHA, Lei

Telephone No. (86-10) 62084377

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/077230

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1890220 A	03 January 2007	CN 101337933 A	07 January 2009
		HK 1102027 A1	18 June 2010
		CN 101337931 B	29 September 2010
		KR 20080028511 A	31 March 2008
		KR 100870681 B1	26 November 2008
		JP 2010280713 A	16 December 2010
		MXPA 06007256 A	23 August 2006
		DK 1698623 T3	15 June 2015
		EP 1698623 B1	15 April 2015
		ES 2540852 T3	14 July 2015
		RU 2328489 C2	10 July 2008
		CN 101337931 A	07 January 2009
		CA 2543650 C	26 October 2010
		SI 1698623 T1	31 July 2015
		IL 175933 A	30 December 2010
		CN 100569753 C	16 December 2009
		KR 20060113759 A	02 November 2006
		IL 175933 D0	05 October 2006
		EP 1698623 A4	13 May 2009
		NZ 547518 A	26 June 2009
		HK 1094200 A1	23 October 2015
		RU 2006126977 A	27 January 2008
		CN 101337932 B	08 June 2011
		AU 2004309217 A1	14 July 2005
		KR 100804566 B1	20 February 2008
		TW 200528432 A	01 September 2005
		PT 1698623 E	29 June 2015
		CN 101337932 A	07 January 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/077230

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101001629 A	18 July 2007	KR 100839554 B1	20 June 2008
		MY 139232 A	30 September 2009
		EP 2567955 A2	13 March 2013
		US 7612208 B2	03 November 2009
		EP 1698623 A1	06 September 2006
		EP 2567955 A3	27 March 2013
		ZA 200605226 A	25 April 2007
		KR 20070107185 A	06 November 2007
		BRPI 0418200 A	17 April 2007
		NO 20063383 A	25 September 2006
		US 2007078159 A1	05 April 2007
		JP 4648835 B2	09 March 2011
		AU 2004309217 B2	06 November 2008
		HRP 20150694 T1	14 August 2015
		CN 101337933 B	02 March 2011
		CA 2543650 A1	14 July 2005
		TWI 331996 B	21 October 2010
		WO 2005063713 A1	14 July 2005
		RS 54033 B1	30 October 2015
		KR 20070053205 A	23 May 2007
		AU 2005283422 C1	25 November 2010
		AT 428421 T	15 May 2009
		IL 181697 A	31 January 2012
		EP 1797881 A4	10 October 2007
		ES 2322175 T3	17 June 2009
		US 8969379 B2	03 March 2015
		AU 2005283422 A1	23 March 2006
		CA 2579810 C	24 January 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/077230

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101233111 A	30 July 2008	US 2008214604 A1	04 September 2008
		US 2013237565 A1	12 September 2013
		DE 602005013990 D1	28 May 2009
		EP 1797881 B1	15 April 2009
		AU 2005283422 B2	13 May 2010
		CN 101001629 B	05 May 2010
		JP 4834553 B2	14 December 2011
		CA 2579810 A1	23 March 2006
		IL 181697 D0	04 July 2007
		EP 1797881 A1	20 June 2007
		WO 2006030826 A1	23 March 2006
		IL 188277 D0	13 April 2008
		AU 2006260148 A8	13 March 2008
		EP 1894918 A1	05 March 2008
		KR 20080008374 A	23 January 2008
		KR 100951607 B1	09 April 2010
		AU 2006260148 B9	17 September 2009
		WO 2006137474 A1	28 December 2006
		JP 4733700 B2	27 July 2011
		AU 2006260148 A1	28 December 2006
		CA 2606719 C	10 August 2010
		EP 1894918 A4	22 June 2011
		IL 188277 A	31 January 2012
		AU 2006260148 B2	16 July 2009
		CA 2606719 A1	28 December 2006

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/077230

A. 主题的分类

C07D 215/48(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i; A61P 35/00(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 215/-; A61K 31/-; A61P35/-

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, VEN, CNABS, CNKI, CApus: 乐伐替尼, 兰伐替尼, 甲苯磺酸, 苯磺酸, lenvatinib, lenvima, E 7080, methylbenzenesulfonate, 857890-35-8/CAS RN

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	CN 1890220 A (卫材株式会社) 2007年 1月 3日 (2007 - 01 - 03) 实施例3和图5, 说明书第14页第19-25行, 权利要求1、37、40-42	1-7
X	CN 101001629 A (卫材R&D管理有限公司) 2007年 7月 18日 (2007 - 07 - 18) 参见权利要求4, 说明书第19页第12-14行	1-7
X	CN 101233111 A (卫材R&D管理有限公司) 2008年 7月 30日 (2008 - 07 - 30) 参见参考例6, 说明书附图图4, 说明书第6页第20-23行、第9页第17-20行	1-7

☐ 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

2016年 6月 18日

国际检索报告邮寄日期

2016年 7月 1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

授权官员

沙磊

传真号 (86-10)62019451

电话号码 (86-10)62084377

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/077230

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	1890220	A	2007年 1月 3日	CN	101337933	A	2009年 1月 7日
				HK	1102027	A1	2010年 6月 18日
				CN	101337931	B	2010年 9月 29日
				KR	20080028511	A	2008年 3月 31日
				KR	100870681	B1	2008年 11月 26日
				JP	2010280713	A	2010年 12月 16日
				MX	PA06007256	A	2006年 8月 23日
				DK	1698623	T3	2015年 6月 15日
				EP	1698623	B1	2015年 4月 15日
				ES	2540852	T3	2015年 7月 14日
				RU	2328489	C2	2008年 7月 10日
				CN	101337931	A	2009年 1月 7日
				CA	2543650	C	2010年 10月 26日
				SI	1698623	T1	2015年 7月 31日
				IL	175933	A	2010年 12月 30日
				CN	100569753	C	2009年 12月 16日
				KR	20060113759	A	2006年 11月 2日
				IL	175933	D0	2006年 10月 5日
				EP	1698623	A4	2009年 5月 13日
				NZ	547518	A	2009年 6月 26日
				HK	1094200	A1	2015年 10月 23日
				RU	2006126977	A	2008年 1月 27日
				CN	101337932	B	2011年 6月 8日
				AU	2004309217	A1	2005年 7月 14日
				KR	100804566	B1	2008年 2月 20日
				TW	200528432	A	2005年 9月 1日
				PT	1698623	E	2015年 6月 29日
				CN	101337932	A	2009年 1月 7日
				KR	100839554	B1	2008年 6月 20日
				MY	139232	A	2009年 9月 30日
				EP	2567955	A2	2013年 3月 13日
				US	7612208	B2	2009年 11月 3日
				EP	1698623	A1	2006年 9月 6日
				EP	2567955	A3	2013年 3月 27日
				ZA	200605226	A	2007年 4月 25日
				KR	20070107185	A	2007年 11月 6日
				BR	PI0418200	A	2007年 4月 17日
				NO	20063383	A	2006年 9月 25日
				US	2007078159	A1	2007年 4月 5日
				JP	4648835	B2	2011年 3月 9日
				AU	2004309217	B2	2008年 11月 6日
				HR	P20150694	T1	2015年 8月 14日
				CN	101337933	B	2011年 3月 2日
				CA	2543650	A1	2005年 7月 14日
				TW	I331996	B	2010年 10月 21日
				WO	2005063713	A1	2005年 7月 14日
				RS	54033	B1	2015年 10月 30日
CN	101001629	A	2007年 7月 18日	KR	20070053205	A	2007年 5月 23日
				AU	2005283422	C1	2010年 11月 25日
				AT	428421	T	2009年 5月 15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/CN2016/077230

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)
				IL	181697	A	2012年 1月 31日
				EP	1797881	A4	2007年 10月 10日
				ES	2322175	T3	2009年 6月 17日
				US	8969379	B2	2015年 3月 3日
				AU	2005283422	A1	2006年 3月 23日
				CA	2579810	C	2012年 1月 24日
				US	2008214604	A1	2008年 9月 4日
				US	2013237565	A1	2013年 9月 12日
				DE	602005013990	D1	2009年 5月 28日
				EP	1797881	B1	2009年 4月 15日
				AU	2005283422	B2	2010年 5月 13日
				CN	101001629	B	2010年 5月 5日
				JP	4834553	B2	2011年 12月 14日
				CA	2579810	A1	2006年 3月 23日
				IL	181697	D0	2007年 7月 4日
				EP	1797881	A1	2007年 6月 20日
				WO	2006030826	A1	2006年 3月 23日
CN	101233111	A	2008年 7月 30日	IL	188277	D0	2008年 4月 13日
				AU	2006260148	A8	2008年 3月 13日
				EP	1894918	A1	2008年 3月 5日
				KR	20080008374	A	2008年 1月 23日
				KR	100951607	B1	2010年 4月 9日
				AU	2006260148	B9	2009年 9月 17日
				WO	2006137474	A1	2006年 12月 28日
				JP	4733700	B2	2011年 7月 27日
				AU	2006260148	A1	2006年 12月 28日
				CA	2606719	C	2010年 8月 10日
				EP	1894918	A4	2011年 6月 22日
				IL	188277	A	2012年 1月 31日
				AU	2006260148	B2	2009年 7月 16日
				CA	2606719	A1	2006年 12月 28日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)