

(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
2023 年 2 月 23 日 (23.02.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/020531 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 49/613 (2006.01) *C07C 233/15* (2006.01)

C07C 13/28 (2006.01) *C07D 491/22* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/112985

(22) 国际申请日: 2022 年 8 月 17 日 (17.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110943248.1 2021年8月17日 (17.08.2021) CN

(71) 申请人: 江苏迈威康新药研发有限公司 (JIANGSU MABWELL HEALTH PHARMACEUTICAL R&D CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省泰州市中国医药城药城大道 1 号国家新药创制基地三楼, Jiangsu 225300 (CN)。迈威(上海)生物科技股份有限公司 (MABWELL (SHANGHAI) BIOSCIENCE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区李冰路 576 号 (张江创想园) 3 号楼 4 楼, Shanghai 201210 (CN)。

(72) 发明人: 徐辉(XU, Hui); 中国江苏省泰州市中国医药城药城大道 1 号国家新药创制基地三楼, Jiangsu 225300 (CN)。周伟(ZHOU, Wei); 中国江苏省泰州市中国医药城药城大道 1 号国家新药创制基地三楼, Jiangsu 225300 (CN)。王珍珍(WANG, Zhenzhen); 中国江苏省泰州市中国医药城药城大道 1 号国家新药创制基地三楼, Jiangsu 225300 (CN)。谭小钉(TAN, Xiaoding); 中国江苏省泰州市中国医药城药城大道 1 号国家新药创制基地三楼, Jiangsu 225300 (CN)。

(74) 代理人: 北京瑞恒信达知识产权代理事务所(普通合伙) (LEADING INTELLECTUAL PROPERTY FIRM); 中国北京市西城区新街口街道平安里大街 28 号中海国际中心 1802 室, Beijing 100034 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ,

IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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: METHOD FOR SYNTHESIZING 5,8-DIAMINO-3,4-DIHYDRO-2H-1-NAPHTHALENONE AND INTERMEDIATE COMPOUND USED THEREIN

(54) 发明名称: 5,8-二氨基-3,4-二氢-2H-1-萘酮的合成方法以及其中采用的中间体化合物

(57) Abstract: A method for synthesizing 5,8-diamino-3,4-dihydro-2H-1-naphthalenone (compound I), which method comprises: subjecting 2,5-diprotected aminophenylbutyric acid to the Friedel-Crafts reaction for ring closure, and then removing a protecting group on the amino group to obtain compound I.

(57) 摘要: 5, 8-二氨基-3, 4-二氢-2H-1-萘酮(化合物 I)的合成方法, 包括: 使 2,5-二保护氨基苯丁酸经傅克反应关环, 再脱去氨基上的保护基, 得到化合物 I。

WO 2023/020531 A1

5,8-二氨基-3,4-二氢-2H-1-萘酮的合成方法以及其中采用的中间体化合物

相关申请的交叉引用

本专利申请要求于 2021 年 8 月 17 日提交的申请号为
5 CN202110943248.1 的中国发明专利申请的优先权权益，在此将其全部内容
引入作为参考。

技术领域

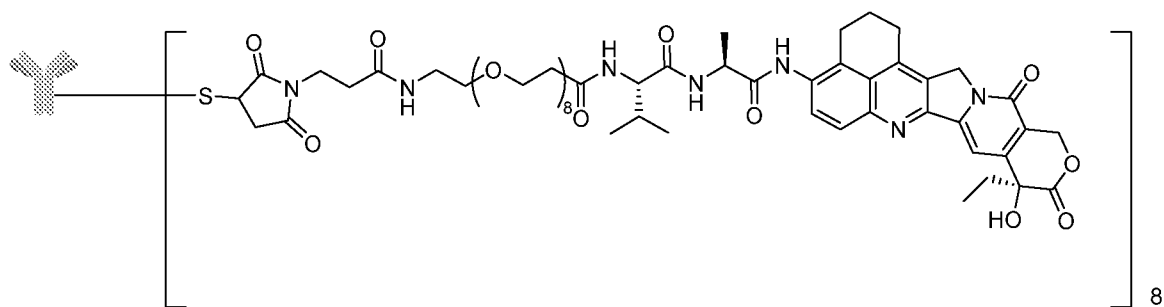
10 本发明涉及药物中间体制备领域，具体而言，本发明涉及用于制备喜
树碱类化合物的原料 5,8-二氨基-3,4-二氢-2H-1-萘酮的合成方法以及在该
合成方法中采用的中间体化合物。

背景技术

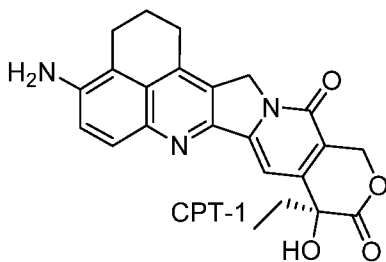
15 喜树碱 (camptothecin, CPT) 类化合物作为拓扑异构酶 I 抑制剂，能
够特异性抑制 DNA 拓扑异构酶 I，阻碍 DNA 链的闭合，导致 DNA 单链断
裂不能再度连接，最终导致细胞死亡，是一类重要的抗肿瘤药物。

同时，这类化合物还广泛用于制备抗体偶联药物 (Antibody-drug
conjugate, ADC)。在 ADC 中，喜树碱类化合物作为发挥抗肿瘤活性的小分
子药物部分，与抗体或抗体类配体偶联形成靶向治疗药。例如，喜树碱类化
20 合物 SN38 与抗 Trop-2 抗体偶联形成的 Sacituzumab govitecan (IMMU-132)，
Exatecan 与 Trastuzumab 偶联形成的 Enhertu (DS-0821) 等。

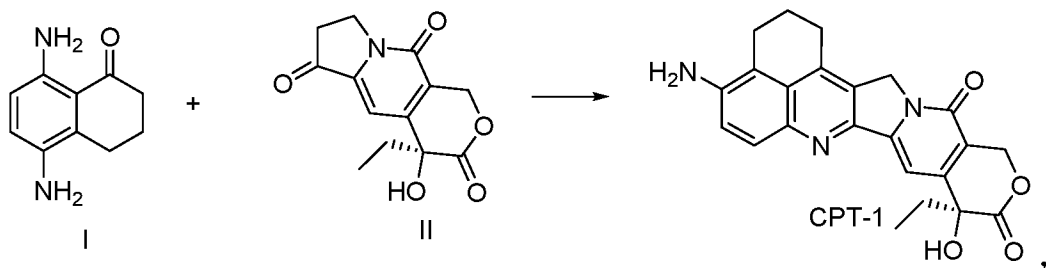
在专利公开文件 WO2020200880A1 中报道了如下结构的 ADC：



其中采用的喜树碱类化合物 CPT-1 具有如下结构：



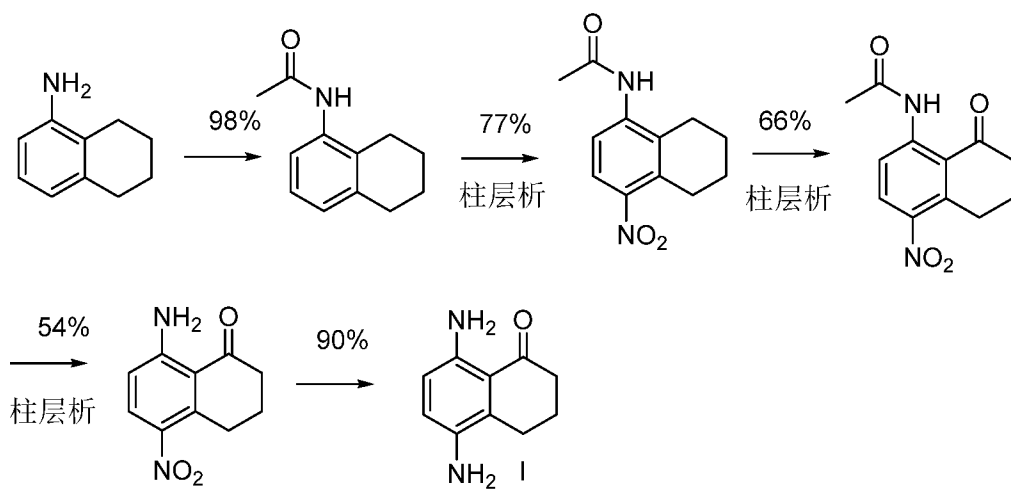
在该 WO2020200880A1 与文献(Journal of Medicinal Chemistry, 1998, vol. 41, #13, p. 2308-2318) 报道中报道了 CPT-1 可由 5,8-二氨基-3,4-二氢-2H-1-萘酮(化合物 I) 与化合物 II 缩合得到:



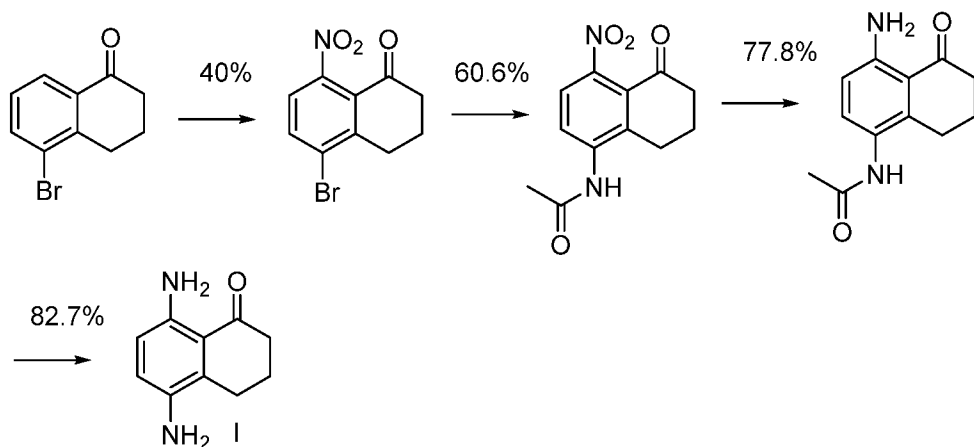
5

然而, 需要经过以下路线提供合成 CPT-1 的原料化合物 I:

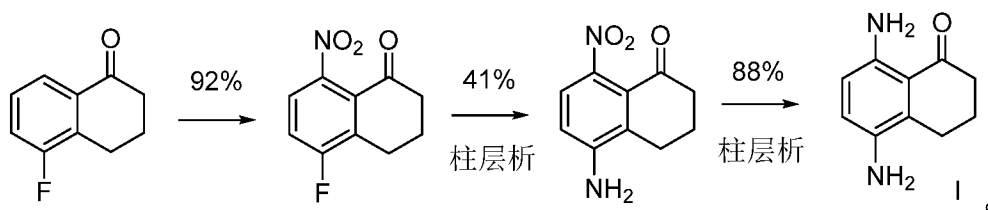
合成路线 1 (反应总收率为 24.2%):



合成路线 2 (反应总收率为 15.6%):



合成路线 3 (反应总收率为 33.2%):



如上所示,除了上述合成路线的反应总收率均比较低之外,这些路线均包括硝化反应,硝化反应会导致异构体出现,需利用多步柱层析进行纯化,造成整个过程操作复杂,而且放大生产规模时具有一定的危险性;同时上述合成路线还需要进行后处理操作,或者对设备要求比较高,不适合工业化生产。

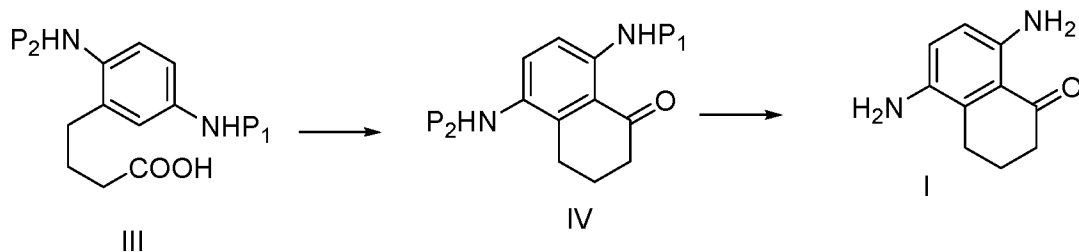
10 发明内容

本发明要解决的技术问题是,规避 5,8-二氨基-3,4-二氢-2H-1-萘酮(化合物 I)已有合成路线中硝化、氧化等不适合放大生产的反应与操作,提供一种化合物 I 的新的合成方法,该合成方法可实现化合物 I 的工业化生产,从而更好地为合成喜树碱类化合物 CPT-1、甚至制备 ADC 提供原料化合物。

为了解决上述技术问题,本发明的目的是,提供用于合成化合物 I、进而合成喜树碱类化合物 CPT-1 的具有新型化学结构的中间体化合物;另外,以该中间体化合物作为原料,提供化合物 I 的新的合成方法。

本发明的技术方案如下。

一方面,本发明提供 5,8-二氨基-3,4-二氢-2H-1-萘酮即化合物 I 的合成方法,所述合成方法包括,使式 III 所示的 2,5-二保护氨基苯丁酸经傅克反应关环,再脱去氨基上的保护基,得到化合物 I,



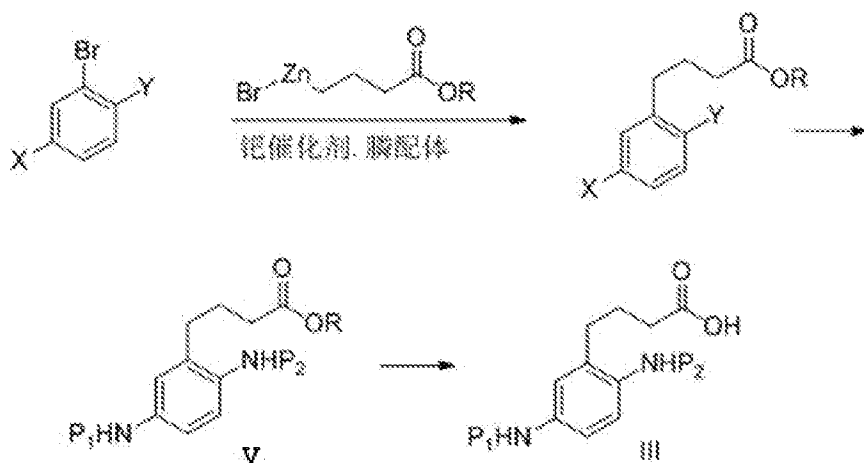
其中， P_1 和 P_2 为氨基保护基。

优选地， P_1 和 P_2 独立地选自乙酰基、苯甲酰基、苄氧羰基 (Cbz) 和芴甲氧羰基 (Fmoc)；更优选地， P_1 和 P_2 相同；进一步优选地， P_1 和 P_2 均为乙酰基。

其中，所述傅克关环反应在多聚磷酸催化下进行；或者，所述傅克关环反应经由将式 III 所示的 2,5-二保护氨基苯丁酸与草酰氯或氯化亚砷反应制成酰氯中间体后再在三氧化铝催化下进行。

在本发明提供的合成方法中，式 III 所示的 2,5-二保护氨基苯丁酸通过以下合成路线 1 (锌试剂钯催化偶联法) 提供：

合成路线 1：

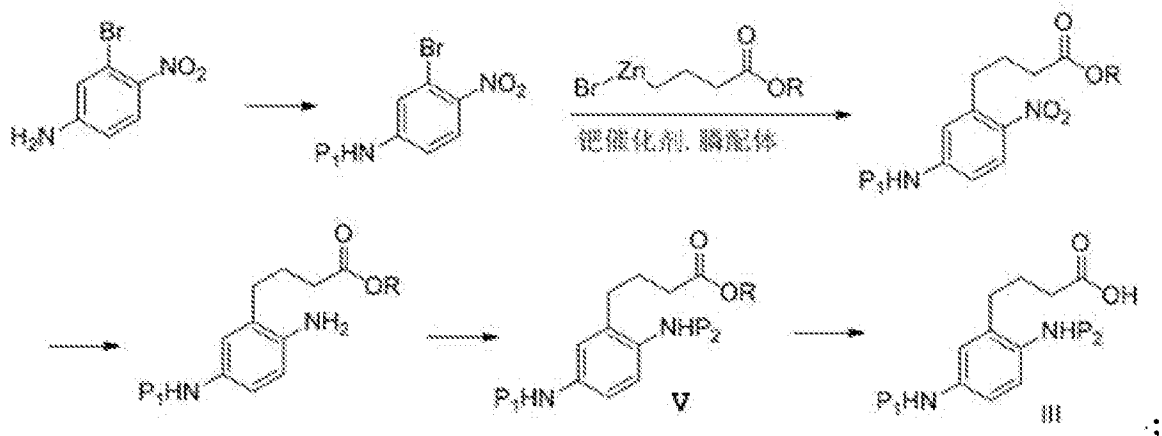


所述合成路线 1 中，X 和 Y 独立地为硝基、氨基或 P_1 或 P_2 保护的氨基；R 为 C_1 至 C_6 的烷基或苄基，优选地选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基和苄基，更优选为甲基或乙基。

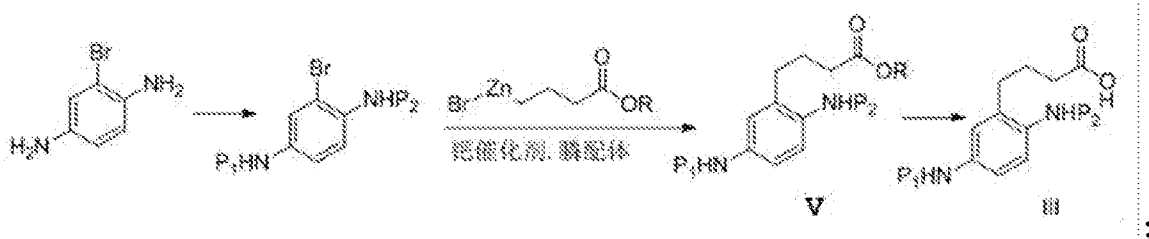
优选地，钯催化剂选自醋酸钯、氯化钯、dppf 二氯化钯和四三苯基膦钯等，更优选为醋酸钯。优选地，膦配体选自 BINAP、S-PHOS 和 X-PHOS，更优选为 S-PHOS。

根据本发明的具体实施方式，所述合成路线 1 包括：

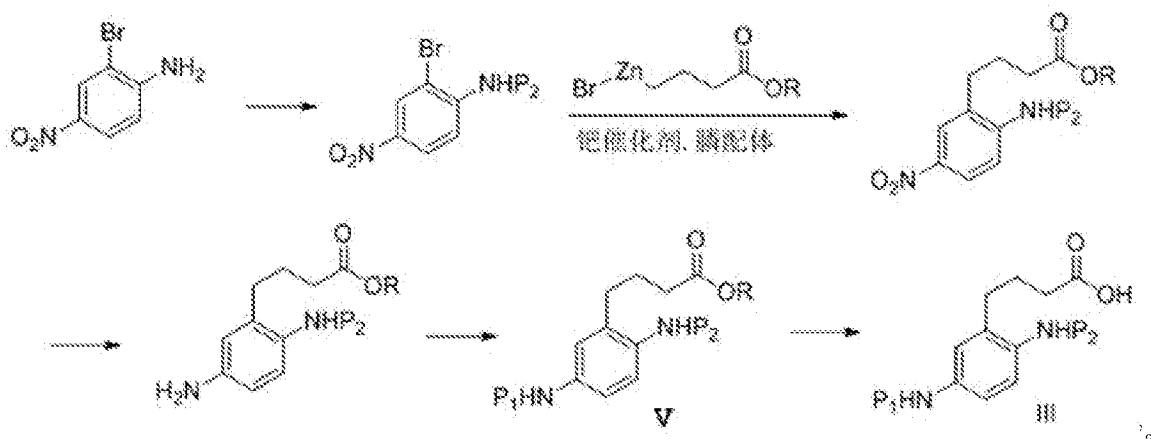
1) X 为氨基、Y 为硝基时:



2) X、Y 均为氨基时:

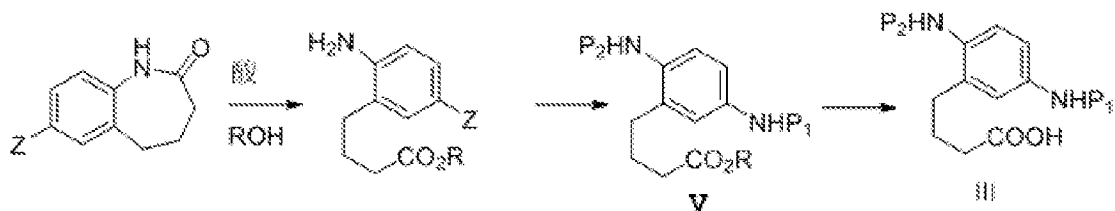


3) X 为硝基、Y 为氨基时:



或者, 式 III 所示的 2,5-二保护氨基苯丁酸通过以下合成路线 2 (酰胺水解法) 提供:

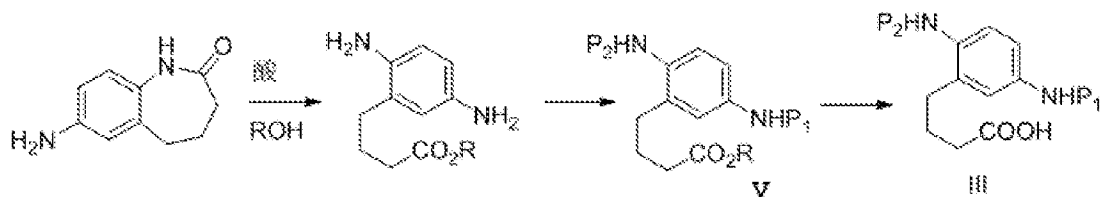
合成路线 2:



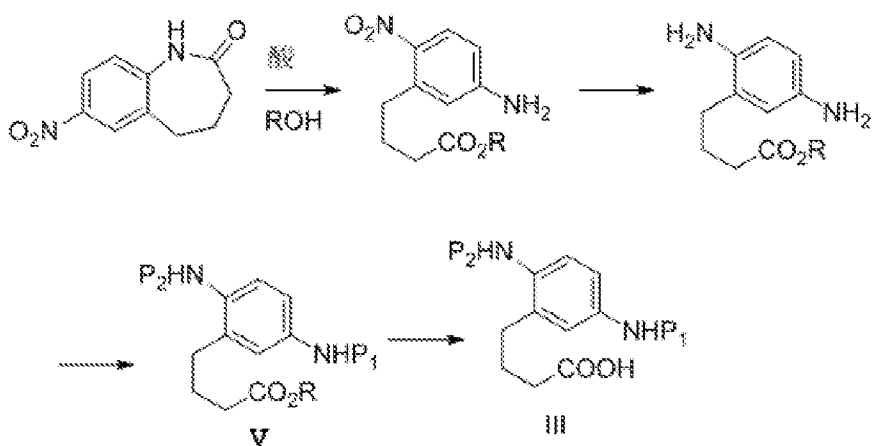
所述合成路线 2 中，Z 为硝基、氨基或 P_1 或 P_2 保护的氨基；R 为 C_1 至 C_6 的烷基或苄基，优选地选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基和苄基，更优选为甲基或乙基。

5 优选地，酸选自硫酸、氯化氢、氯化亚砷和对甲苯磺酸，更优选为硫酸。根据本发明的具体实施方式，所述合成路线 2 包括：

1) Z 为氨基时：

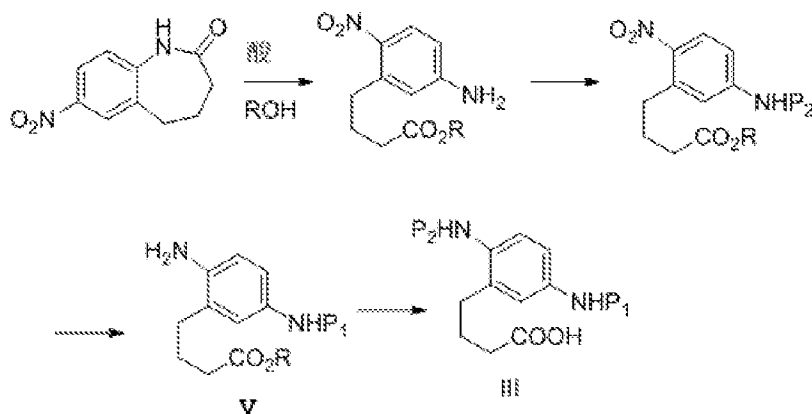


2) Z 为硝基时：



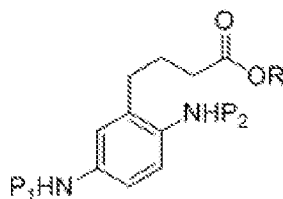
10

或



另一方面，本发明还提供在 5,8-二氨基-3,4-二氢-2H-1-萘酮即化合物 I 的合成方法中采用的中间体化合物，包括：

本发明提供式 V 所示的化合物，

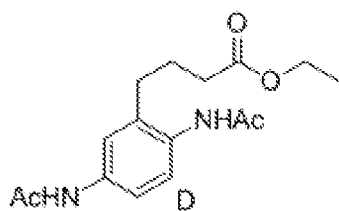


其中， P_1 和 P_2 为氨基保护基；R 为 C_1 至 C_6 的烷基或苄基。

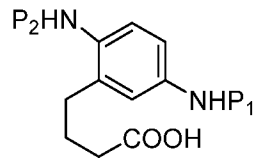
优选地， P_1 和 P_2 独立地选自乙酰基、苯甲酰基、苄氧羰基 (Cbz) 和芴甲氧羰基 (Fmoc)；更优选地， P_1 和 P_2 相同；进一步优选地， P_1 和 P_2 均为乙酰基。

优选地，R 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基和苄基，更优选为甲基或乙基。

根据本发明的具体实施方式，式 V 所示的化合物为化合物 D：



15 本发明提供式 III 所示的化合物：

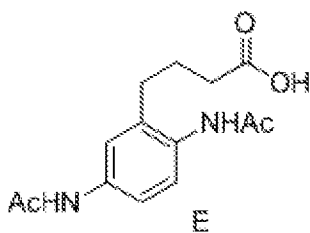


III

其中， P_1 和 P_2 为氨基保护基。

优选地， P_1 和 P_2 独立地选自乙酰基、苯甲酰基、苄氧羰基 (Cbz) 和芴甲氧羰基 (Fmoc)；更优选地， P_1 和 P_2 相同；进一步优选地， P_1 和 P_2 均为乙酰基。

根据本发明的具体实施方式，式 III 所示的化合物为化合物 E：



。

又一方面，本发明提供式 V 所示的化合物和/或式 III 所示的化合物在制备化合物 I、喜树碱类化合物和/或抗体偶联药物中的应用。

与现有技术相比，本发明提供了一种化合物 I 的新的合成方法，该合成方法以本发明提供的式 V 所示的化合物、式 III 所示的化合物为中间体化合物，经过新的合成路线，以高收率实现化合物 I 的合成；并且，该合成方法规避了化合物 I 已有合成路线中硝化、氧化等不适合放大生产的反应与操作，更适合化合物 I 的工业化生产，从而更好地为合成喜树碱类化合物 CPT-1 提供原料化合物。此外，本发明还提供了该合成方法中采用的中间体化合物，为化合物 I、喜树碱类化合物、甚至抗体偶联药物的合成或制备提供了更多可选原料。

附图说明

以下，结合附图来详细说明本发明的实施方案，其中：

图 1：化合物 D 的 ^1H NMR (d_6 -DMSO)。

图 2：化合物 E 的 ^1H NMR (d_6 -DMSO)。

图 3：化合物 I 的 ^1H NMR (d_6 -DMSO)。

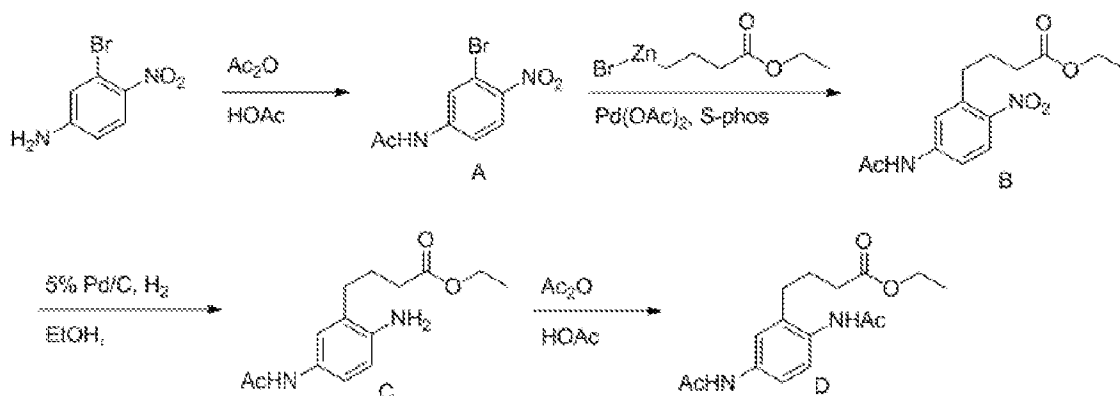
图 4：化合物 I 的质谱。

实施发明的最佳方式

以下参照具体的实施例来说明本发明。本领域技术人员能够理解，这些实施例仅用于说明本发明，其不以任何方式限制本发明的范围。

下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。下述实施例中所用的原料、试剂材料等，如无特殊说明，均为市售购买产品。

实施例 1 中间体 D 的合成（合成路线 1—锌试剂钯催化偶联法）



(1) 中间体 A 的合成

在 500 mL 烧瓶中加入 3-溴-4-硝基苯胺 (25.00 g, 0.12mol) 和 200 mL 醋酸，缓慢滴加 50 mL 乙酸酐，室温下反应 16 小时。TLC 检测原料反应完全后，将反应液过滤，反应液减压浓缩除去醋酸，合并滤饼用 200 mL MTBE 打浆，过滤干燥的黄色固体 (中间体 A) 27.6 g。收率 92%。LC-MS (ESI): m/z 259 ($M+H$)⁺。

(2) 4-乙氧基-4-氧代丁基溴化锌的制备

在一个 250 mL 三口烧瓶中 (温度计，回流冷凝管，橡胶塞) 加入活化过的锌粉 (19.0 g, 0.29mol, 2.00 eq)，置换氮气后加入无水 DMF (145 mL)，再次置换氮气，室温下加入碘单质 (1.86 g, 0.015mol, 0.1 eq)，可观察到溶液由无色变为棕红色，再逐渐变为淡黄色最后恢复无色 (2-3 min)，然后加入 4-溴丁酸乙酯 (28.6 g, 0.15mol, 1.00 eq)，升温至 80℃ (内温) 反应 4~5 小时，TLC 检测反应完全后，将反应液静置，冷却至室温待用，上清液呈淡黄色，浓度为 1 mol/L。

(3) 中间体 B 的合成

500 mL 反应瓶中加入无水 DMF (120 mL) 和中间体 A (25.0 g, 1.00 eq)，

置换氮气后加入醋酸钨 (433 mg, 0.02 eq), 置换氮气室温下搅拌 10 min 后加入 S-PHOS (1.6 g, 0.04 eq), 再次置换氮气, 搅拌 20 min 后室温 (25-30℃) 滴加上述步骤中制备的 4-乙氧基-4-氧代丁基溴化锌 (145 mL, 1.50 eq), 加完后保持 25-30℃ 反应 16 小时。TLC 检测 (DCM:EA=5:1) 原料反应完全后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入氯化铵溶液 (15 mL) 淬灭反应。将反应液倒入 1 L 水中, 加入 400 mL 乙酸乙酯, 分液, 布氏漏斗过滤, 水相用乙酸乙酯 (400 mL * 2) 萃取, 有机相用水 (500 mL) 洗涤两遍, 饱和氯化钠溶液 (500 mL) 洗涤一遍, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得红棕色油状液体 (中间体 B) 37.0 g, 收率 130%。粗产品不用进一步纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 295 (M+H)⁺。

(4) 中间体 C 的合成

3 L 三口反应瓶中加入中间体 B (37.0 g, 1.0 eq) 和乙醇 (1.5 L), 原料完全溶解。反应体系冷却至 5℃, 加入 5% Pd/C (5.7 g, 1.0 eq), 氢气氛围下 (常压) 升温至 25℃ 反应 16 小时。TLC 检测 (DCM:EA=5:1) 反应完毕, 反应体系在硅藻土下过滤, 有机相浓缩得粗产品 (中间体 C) 33.0 g, 收率 130%。粗产品不用进一步纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 265 (M+H)⁺。

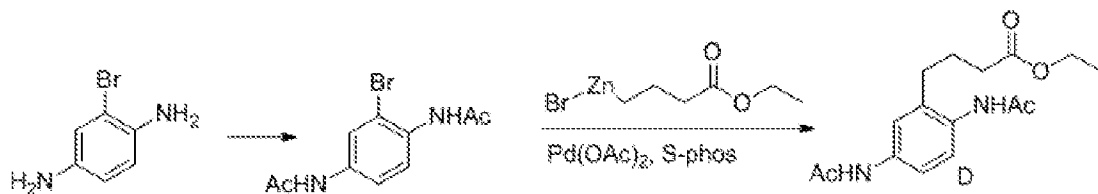
(5) 中间体 D 的合成

在 1 L 烧瓶中加入中间体 C (33.0 g, 1.00 eq) 和 260 mL 醋酸, 缓慢滴加 46 mL 乙酸酐, 室温下反应 2 小时。TLC 检测 (DCM:MeOH=10:1) 原料反应完全后, 将反应液过滤, 反应液减压浓缩除去醋酸, 加入 250 mL 水, 水相用乙酸乙酯 (400 mL * 2) 萃取, 有机相用水 (500 mL) 洗涤两遍, 饱和氯化钠溶液 (500 mL) 洗涤一遍, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗产品 32g。粗产品用 400 mL MTBE 打浆, 过滤干燥的淡黄色固体 (中间体 D) 27.0 g, 收率 91%。四步反应总收率为 83.7%。

LC-MS (ESI): m/z 307 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

¹H NMR 谱图见图 1。

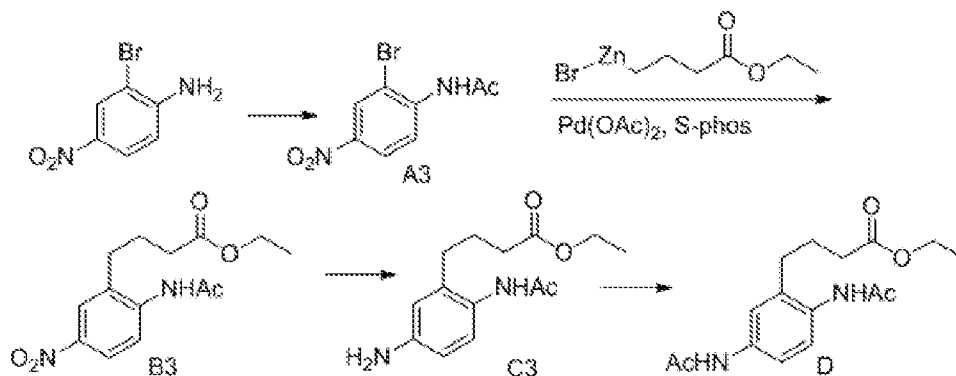
实施例 2 中间体 D 的合成 (合成路线 1—锌试剂钯催化偶联法)

按实施例 1 步骤 1 中类似的方法将 2,5-二氨基溴苯经乙酰化得到 2,5-二
5 乙酰氨基溴苯, 为淡黄色固体, 收率 93%。

锌试剂 (4-乙氧基-4-氧代丁基溴化锌) 按照实施例 1 步骤 2 中的方法制备得到。

500 mL 反应瓶中加入无水 DMF (120 mL) 和 2,5-二乙酰氨基溴苯 (26.1 g, 96.5mmol, 1.00 eq), 置换氮气后加入醋酸钯 (433 mg, 1.93mmol, 0.02 eq),
10 置换氮气室温下搅拌 10 min 后加入 S-PHOS (1.6 g, 3.85mmol, 0.04 eq), 再次置换氮气, 搅拌 20 min 后室温 (25-30℃) 滴加上述步骤中制备的 4-乙氧基-4-氧代丁基溴化锌 (145 mL, 145mmol, 1.50 eq), 加完后保持 65~70℃ 反应 16 小时。TLC 检测原料反应完全后, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入氯化铵溶液 (15 mL) 淬灭反应。将反应液倒入 1 L 水中, 加入 400 mL
15 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯 (400 mL * 2) 萃取。合并有机相, 用水 (500 mL) 洗涤两遍, 饱和氯化钠溶液 (500 mL) 洗涤一遍, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 粗产品经柱层析纯化, 洗脱剂 DCM: MeOH=50:1~30:1, 得中间体 D 为淡黄色固体, 13.8g, 收率 46.7%。两步反应总收率 43.4%。LC-MS (ESI): m/z 307 (M+H)⁺。

20

实施例 3 中间体 D 的合成 (合成路线 1—锌试剂钯催化偶联法)

按实施例 1 步骤 1 类似的方法将 2-氨基-5-硝基溴苯乙酰化得到 2-乙酰氨基-5-硝基溴苯，黄色固体，收率 90%。

锌试剂（4-乙氧基-4-氧代丁基溴化锌）按照实施例 1 步骤 2 中的方法制备得到。

5 (1) 中间体 B3 的合成

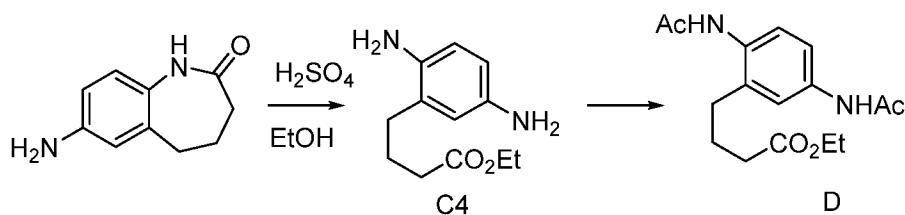
500 mL 反应瓶中加入无水 DMF (120 mL) 和 2-乙酰氨基-5-硝基溴苯 (25.0g, 96.5mmol, 0.1mol)，置换氮气后加入醋酸钨 (433 mg, 1.93mmol, 0.02 eq)，置换氮气室温下搅拌 10 min 后加入 S-PHOS (1.6 g, 3.85mmol, 0.04 eq)，再次置换氮气，搅拌 20 min 后室温 (25-30°C) 滴加上述步骤中制备的 4-乙氧基-4-氧代丁基溴化锌 (145 mL, 145mmol, 1.50 eq)，加完后保持 65~70°C 反应 16 小时。TLC 检测原料反应完全后，将反应液冷却至室温，向反应液中加入氯化铵溶液 (15 mL) 淬灭反应。将反应液倒入 1 L 水中，加入 400 mL 乙酸乙酯，分液，水相用乙酸乙酯 (400 mL * 2) 萃取。合并有机相，用水 (500 mL) 洗涤两遍，饱和氯化钠溶液 (500 mL) 洗涤一遍，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，粗产品经柱层析纯化，洗脱剂 DCM: MeOH=50:1~30:1，得中间体 B3 黄色固体，10.3g，收率 36.5%。LC-MS (ESI): m/z 295 (M+H)+。

(2) 中间体 C3 的合成

500ml 反应瓶中将中间体 B3 (10.3 g) 和乙醇 (250ml) 混合。反应体系冷却至 5°C，加入 5% Pd/C (1.5g, 15% w)，氢气氛围下 (常压) 升温至 25°C 反应 16 小时。TLC 检测 (DCM:EA=5:1) 反应完毕，反应体系在硅藻土下过滤，有机相浓缩得粗产品 (中间体 C3) 9.4 g。粗产品不经纯化，按理论量直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 265 (M+H)+。

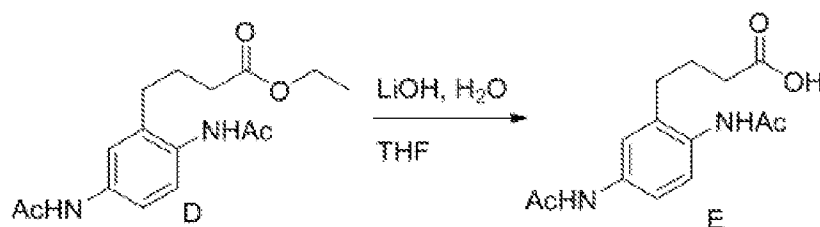
(3) 中间体 D 的合成

在 1 L 烧瓶中加入中间体 C3 (9.4g, 1.00 eq) 和 260 mL 醋酸，缓慢滴加 46 mL 乙酸酐，室温下反应 2 小时。TLC 检测 (DCM:MeOH=10:1) 原料反应完全后，将反应液过滤，反应液减压浓缩除去醋酸，加入 150 mL 水，水相用乙酸乙酯 (100 mL * 2) 萃取，有机相用水 (100 mL) 洗涤两遍，饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤一遍，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗产品，粗产品用 200 mL MTBE 打浆，过滤干燥的淡黄色固体 (中间体 D) 9.6g，收率 89%。四步反应总收率为 29.2%。LC-MS (ESI): m/z 307 (M+H)+。

实施例 4 中间体 D 的合成（合成路线 2—酰胺水解法）

于 500ml 三口烧瓶中，将 7-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮 (17.6g, 0.1mol)，乙醇 (250ml)，98%硫酸 (5ml) 混合，加热回流反应 24 小时。取样检测，待反应完全后，将反应液减压浓缩至干。残留物加入二氯甲烷 (200ml) 和水 (100ml)，冰浴降温至 10℃ 以下，用 1N 氢氧化钠水溶液调节 pH7~8，搅拌分液，水相用二氯甲烷萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压蒸馏，蒸除有机溶剂，得到二氨基乙酯中间体 C4 粗品，25g，直接下一步反应。

中间体 C4 溶于二氯甲烷 (200ml) 中，加入三乙胺 (20.2g, 0.2mol, 2eq)，冰浴降温至 10℃ 以下，滴加乙酸酐 (25.5g, 0.25mol, 2.5eq)。滴毕，保温反应 1 小时，取样检测，待反应完全后，将反应液倒入冰的 1N 盐酸中，搅拌 15 分钟，分液，水相二氯甲烷 (50ml*3) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压蒸馏，蒸除有机溶剂，粗产品用 400 mL MTBE 打浆，过滤干燥得中间体 D 为淡黄色固体，26.9 g。两步反应总收率 87.8%。LC-MS (ESI): m/z 307 (M+H)⁺。

实施例 5 中间体 E 的合成

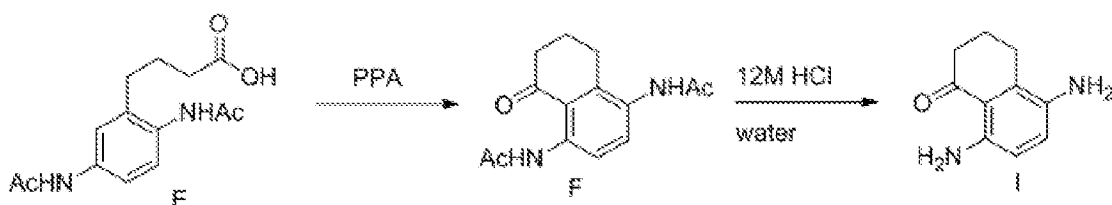
500 mL 三口反应瓶中加入中间体 D (27.0 g, 88mmol, 1.0 eq)，水 (100 mL) 和四氢呋喃 (200 mL)，原料完全溶解。室温条件下加入一水合氢氧化锂 (18.5 g, 441mmol, 5.0 eq)，反应体系维持室温继续反应 3 小时。TLC 检测反应完毕，减压蒸出大部分四氢呋喃，残留物加入 300 mL 水，水相用 EA 萃取 (2×100 mL)，弃去有机相。水相在冰浴下用 6N 盐酸调 pH 至 4，有

固体析出，过滤得中间体 E 为白色固体，19.1 g，收率 78%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.76 – 1.61 (m, 2H).

^1H NMR 谱图见图 2。

实施例 6 化合物 I 的合成（多聚磷酸关环）



250 mL 反应瓶中加入多聚磷酸 40ml，加热至 90°C ，分批加入中间体 E (5.0 g, 17.97mmol)，内温保持 $95-100^\circ\text{C}$ 反应 5 小时。TLC 检测反应完毕，撤去加热，体系降温至 $50-60^\circ\text{C}$ ，向反应体系中滴加 15 mL 4M HCl(aq)（温度会升至 100°C ）淬灭反应，滴毕，冰浴下滴加 600 mL 4M NaOH 水溶剂调 pH 到 10。水相用乙酸乙酯 (50 mL * 3) 萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一遍，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得黄色固体（中间体 F）3.75 g，收率 80.5%。不经纯化直接下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 261 ($M+H$) $^+$ 。

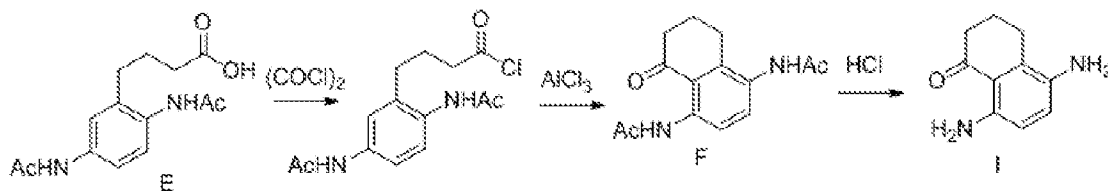
250 mL 三口反应瓶中将原料中间体 F (3.75 g) 悬浮于 19% 盐酸 (30 mL) 中。反应体系加热至 90°C （内温）反应 3 小时。TLC 检测原料反应完毕，冰盐浴降温至 5°C 以下，滴加 4M NaOH 溶液 (45 mL, 30 eq) 调 pH 到 10，水相用乙酸乙酯 (80 mL * 5) 萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一遍，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗产品 2.45g。粗产品柱层析纯化，洗脱剂为 DCM，得黄色固体（化合物 I），1.93 g，收率 76%。两步反应总收率 61.2%。

MS (ESI): m/z 177 ($M+H$) $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.55 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.00 – 1.80 (m, 2H).

^1H NMR 谱图和质谱分别见图 3 和图 4。

实施例7 化合物I的合成（分步关环）



250 mL 三口烧瓶中将中间体 E (13.9, 0.05mol) 溶于二氯甲烷 (200ml) 中, 冰浴控温 5~10℃, 加入 DMF (1ml), 滴加草酰氯 (7.62g, 0.06mol, 1.2eq), 滴毕, 保温反应 2 小时, 取样加甲醇后 TLC 检测, 原料反应完全。减压蒸出有机溶剂, 残留物用二氯甲烷 (50ml) 溶解后再次减压蒸干, 重复 2 次。得酰氯粗品 16.2g, 直接下一步反应。

于 250ml 三口烧瓶中，将二氯甲烷 (200ml) 和三氯化铝 (8g, 0.06mol, 1.2eq) 混合搅拌，冰浴冷却至 5~10℃，滴加上述酰氯的二氯甲烷溶液 (16.2g 粗品溶于 100ml 二氯甲烷中)，滴毕，保温反应 5 小时。TLC 检测反应完毕，将反应液倒入冰的 1N 盐酸 (300ml) 中，搅拌 15 分钟，分液，水相用二氯甲烷 (100ml*3) 萃取，合并有机相，饱和氯化钠溶液 (80 mL) 洗涤一遍，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得中间体 F 粗品 10g，含部分掉乙酰基产物，可不经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 261 (M+H)⁺。

中间体 F 粗品与盐酸反应，与实施例 6 相同，得到化合物 I，2.3g，三步总收率 26.1%。

LC-MS (ESI): m/z 177 ($M+H$)⁺.

化合物 I 合成的总收率如表 1 所示。

表 1 化合物 I 合成的总收率

路线	化合物 D	化合物 E	化合物 I (多聚磷酸法)	总收率
锌试剂钨催化偶联法	83.7%*	78%	61.2%	40.0%
酰胺水解法	87.8%			41.9%

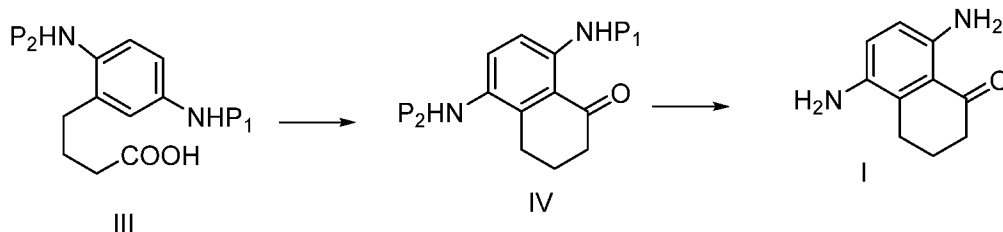
*实施例 1 中的收率

以上对本发明具体实施方式的描述并不限制本发明，本领域技术人员可

以根据本发明作出各种改变或变形，只要不脱离本发明的精神，均应属于本发明所附权利要求的范围。

权 利 要 求

1. 5,8-二氨基-3,4-二氢-2H-1-萘酮（化合物 I）的合成方法，所述合成方法包括，使式 III 所示的 2,5-二保护氨基苯丁酸经傅克反应关环，再脱去氨基上的保护基，得到化合物 I，



其中， P_1 和 P_2 为氨基保护基。

2. 根据权利要求 1 所述的合成方法，其特征在于， P_1 和 P_2 独立地选自乙酰基、苯甲酰基、苄氧羰基（Cbz）和芴甲氧羰基（Fmoc）；

优选地， P_1 和 P_2 相同；

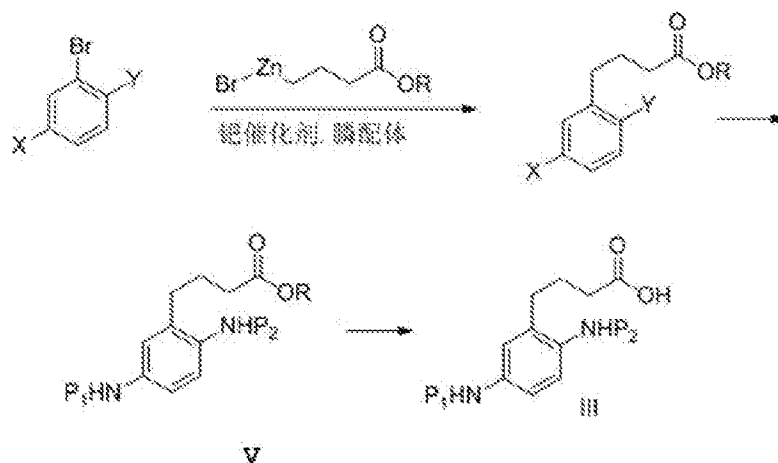
进一步优选地， P_1 和 P_2 均为乙酰基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的合成方法，其特征在于，所述关环反应在多聚磷酸催化下进行；或者，

所述关环反应经由将式 III 所示的 2,5-二保护氨基苯丁酸与草酰氯或氯化亚砷反应制成酰氯中间体后再在三氧化铝催化下进行。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的合成方法，其特征在于，所述合成方法中，式 III 所示的 2,5-二保护氨基苯丁酸通过以下合成路线 1 提供：

合成路线 1：



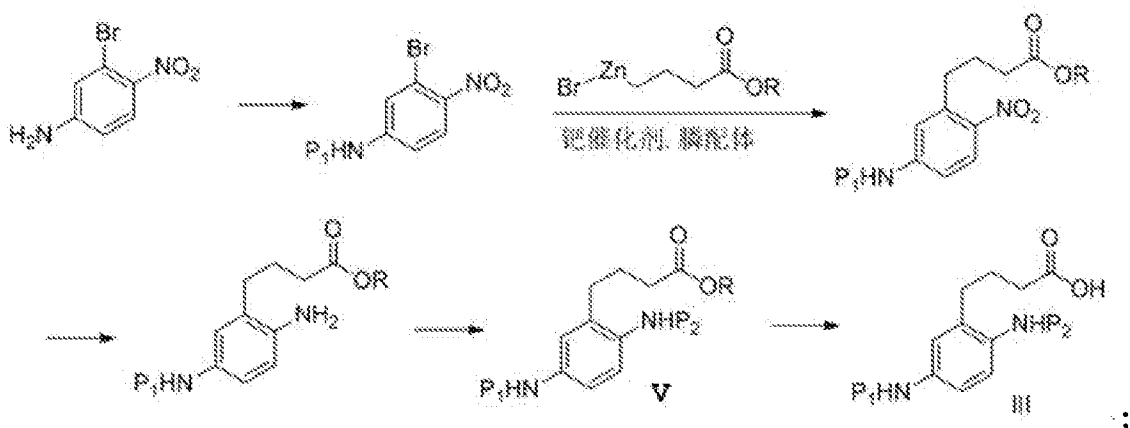
其中, X 和 Y 独立地为硝基、氨基或 P_1 或 P_2 保护的氨基; R 为 C_1 至 C_6 的烷基或苄基, 优选地选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基和苄基, 更优选为甲基或乙基;

优选地, 钯催化剂选自醋酸钯、氯化钯、dppf 二氯化钯和四三苯基膦钯等, 更优选为醋酸钯;

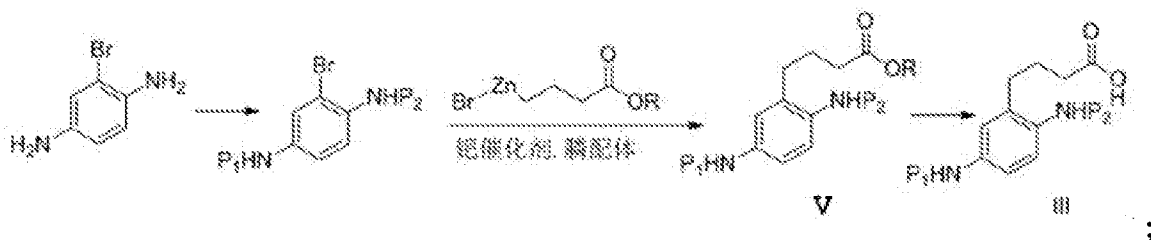
优选地, 膦配体选自 BINAP、S-PHOS 和 X-PHOS, 更优选为 S-PHOS。

5. 根据权利要求 4 所述的合成方法, 其特征在于, 所述合成路线 1 包括:

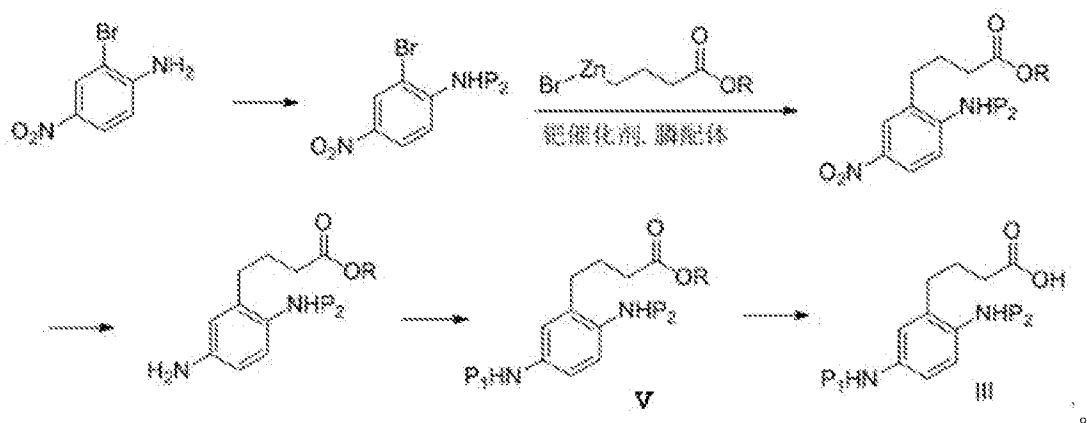
1) X 为氨基、Y 为硝基时:



2) X、Y 均为氨基时:

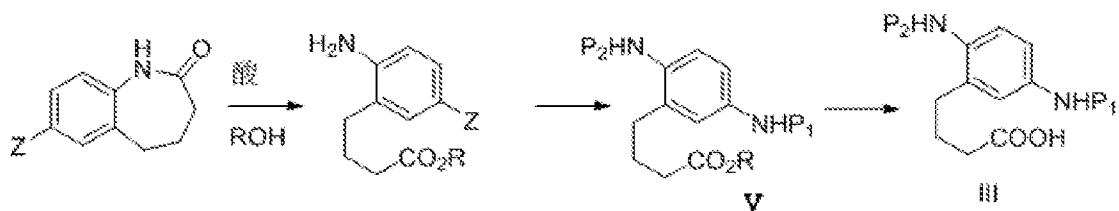


3) X 为硝基、Y 为氨基时:



6. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的合成方法, 其特征在于, 所述合成方法中, 式 III 所示的 2,5-二保护氨基苯丁酸通过以下合成路线 2 提供:

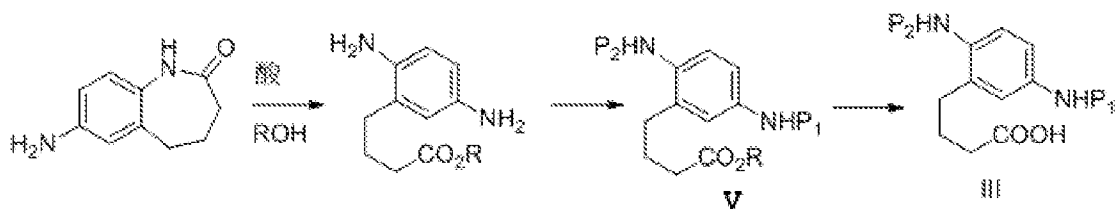
合成路线 2:



5 其中, Z 为硝基、氨基或 P_1 或 P_2 保护的氨基; R 为 C_1 至 C_6 的烷基或苄基, 优选地选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基和苄基, 更优选为甲基或乙基; 优选地, 酸选自硫酸、氯化氢、氯化亚砷和对甲苯磺酸, 更优选为硫酸。

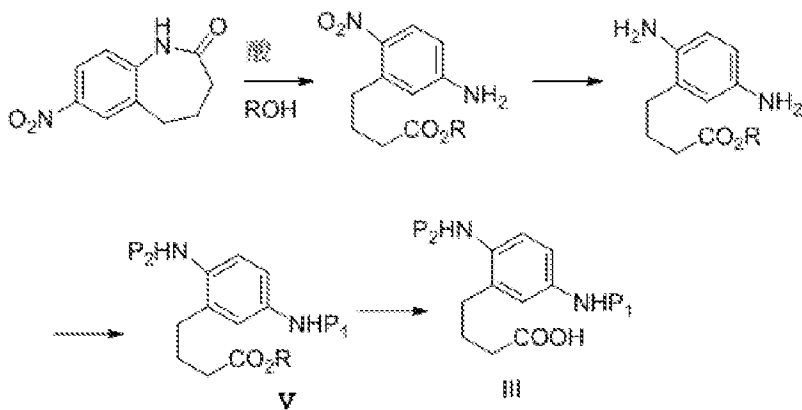
7. 根据权利要求 6 所述的合成方法, 其特征在于, 所述合成路线 2 包括:

1) Z 为氨基时:

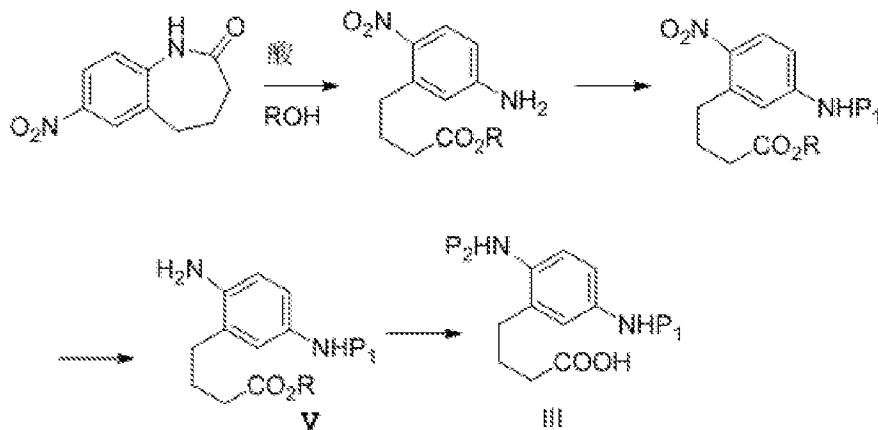


10

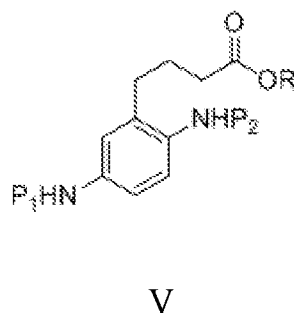
2) Z 为硝基时:



或



8. 式 V 所示的化合物,

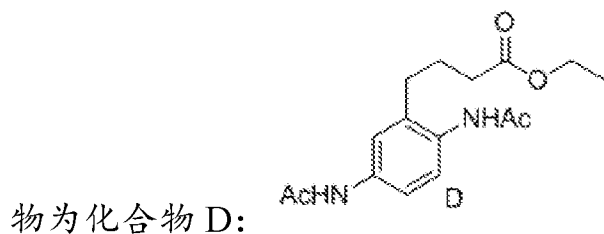


5 其中, P_1 和 P_2 为氨基保护基; R 为 C_1 至 C_6 的烷基或苄基。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物, 其特征在于, P_1 和 P_2 独立地选自乙酰基、苯甲酰基、苄氧羰基 (Cbz) 和芴甲氧羰基 (Fmoc); 更优选地, P_1 和 P_2 相同; 进一步优选地, P_1 和 P_2 均为乙酰基;

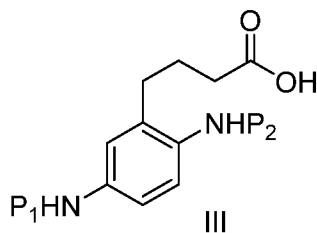
10 优选地, R 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基和苄基, 更优选为甲基或乙基。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的化合物, 其特征在于, 式 V 所示的化合



物为化合物 D:

11. 式 III 所示的化合物:

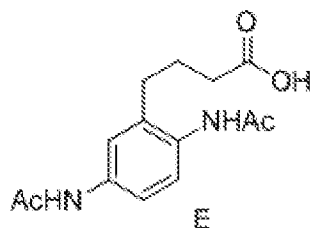


III

其中， P_1 和 P_2 为氨基保护基。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物，其特征在于， P_1 和 P_2 独立地选自乙酰基、苯甲酰基、苄氧羰基 (Cbz) 和芴甲氧羰基 (Fmoc)；更优选地， P_1 和 P_2 相同；进一步优选地， P_1 和 P_2 均为乙酰基。

13. 根据权利要求 10 或 11 所述的化合物，其特征在于，式 III 所示的化



合物为化合物 E：

14. 权利要求 8 至 10 中任一项所述的式 V 所示的化合物和/或权利要求 11 至 13 中任一项所述的式 III 所示的化合物在制备化合物 I、喜树碱类化合物和/或抗体偶联药物中的应用。

1/4

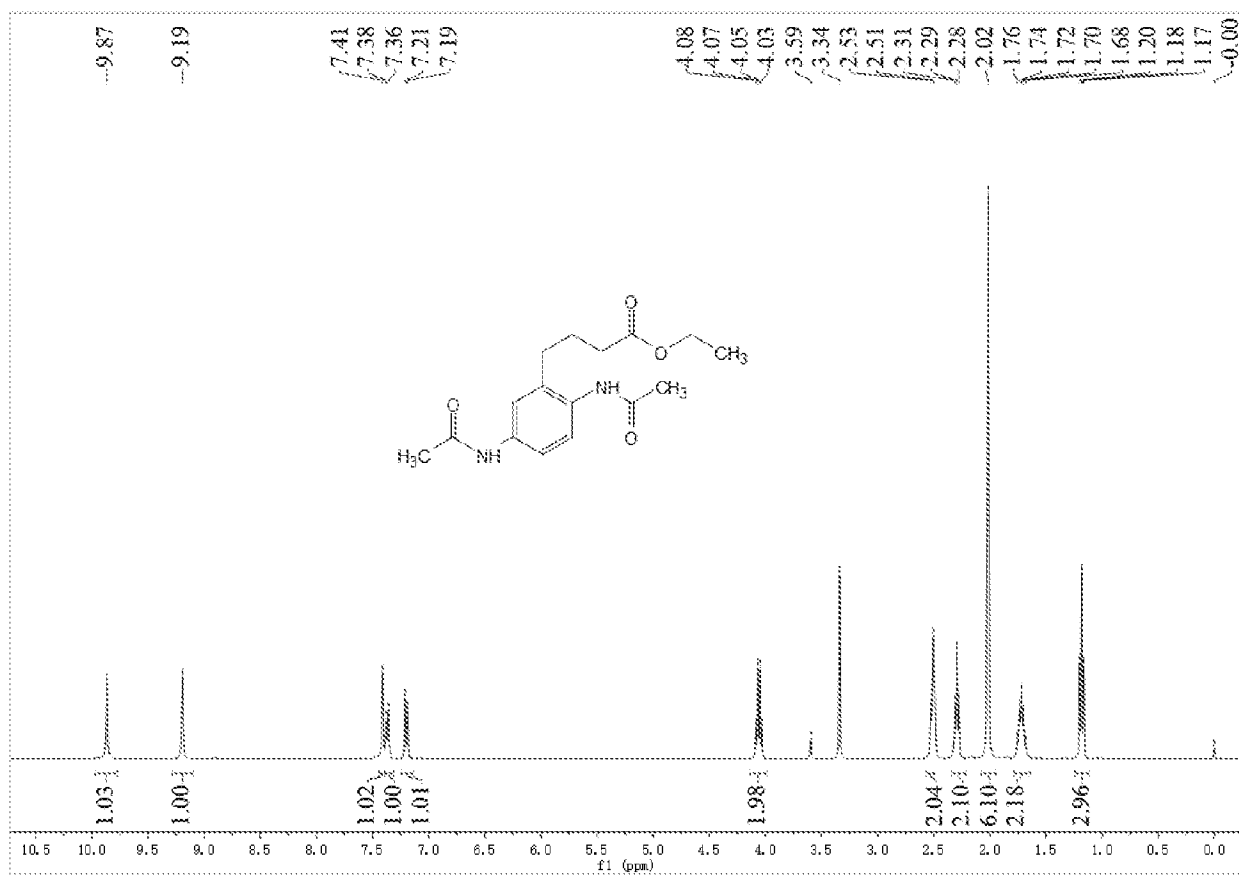


图 1

2/4

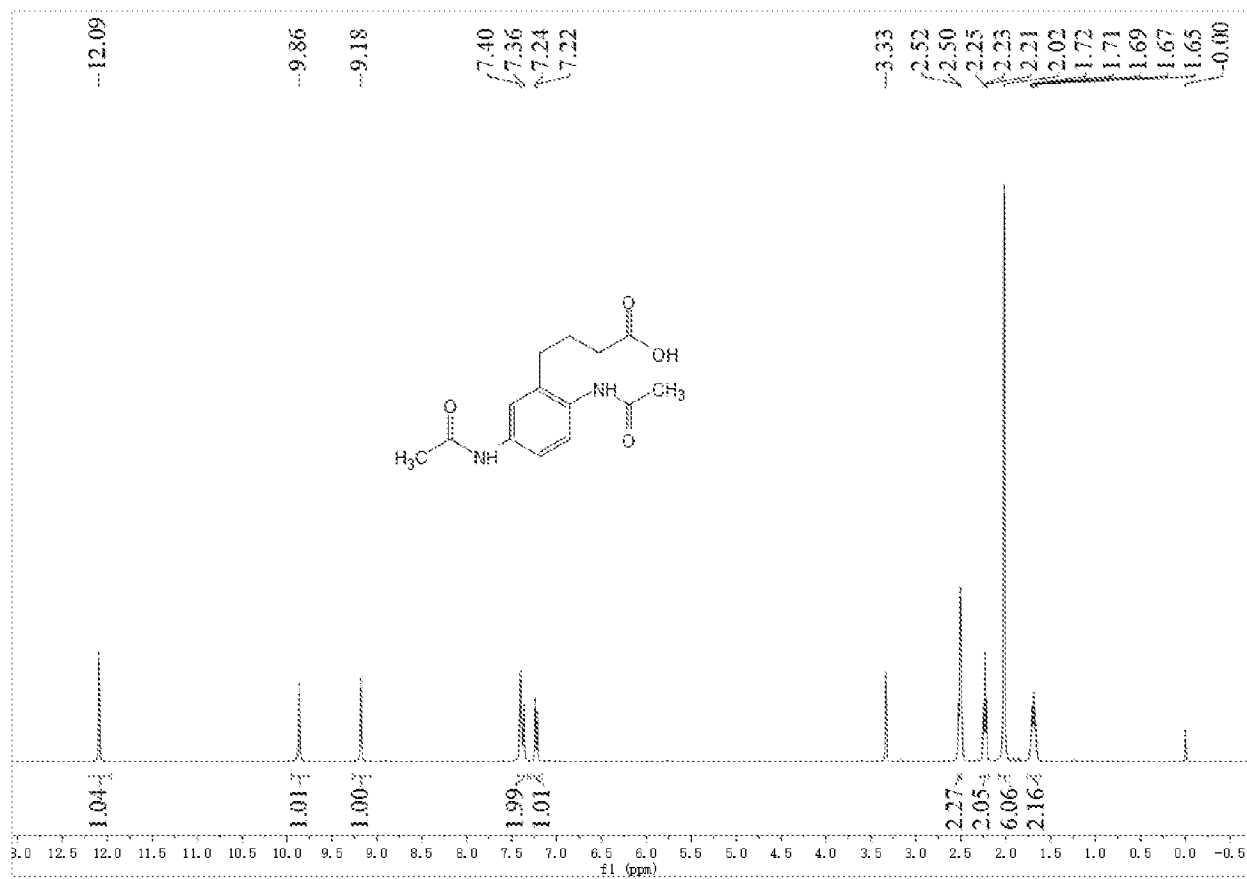


图 2

3/4

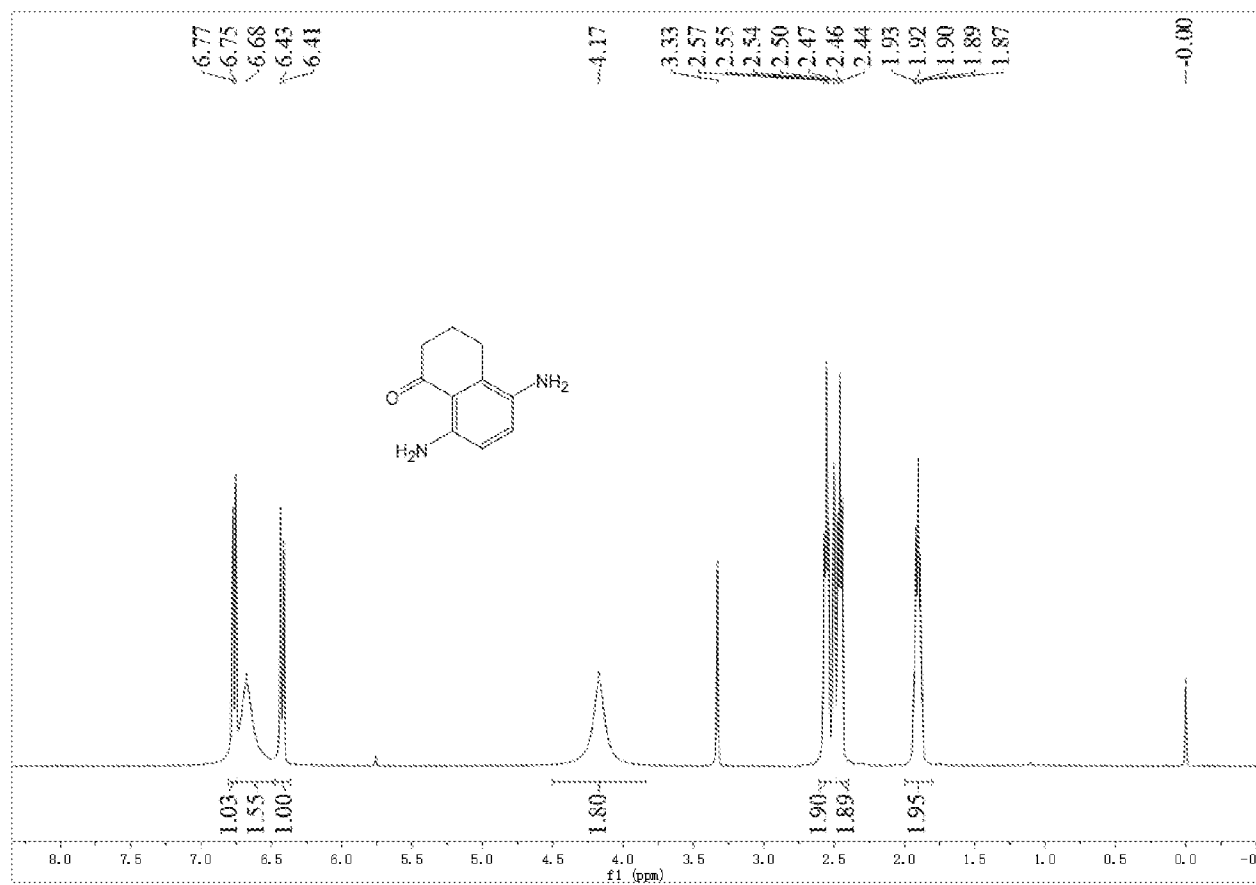


图 3

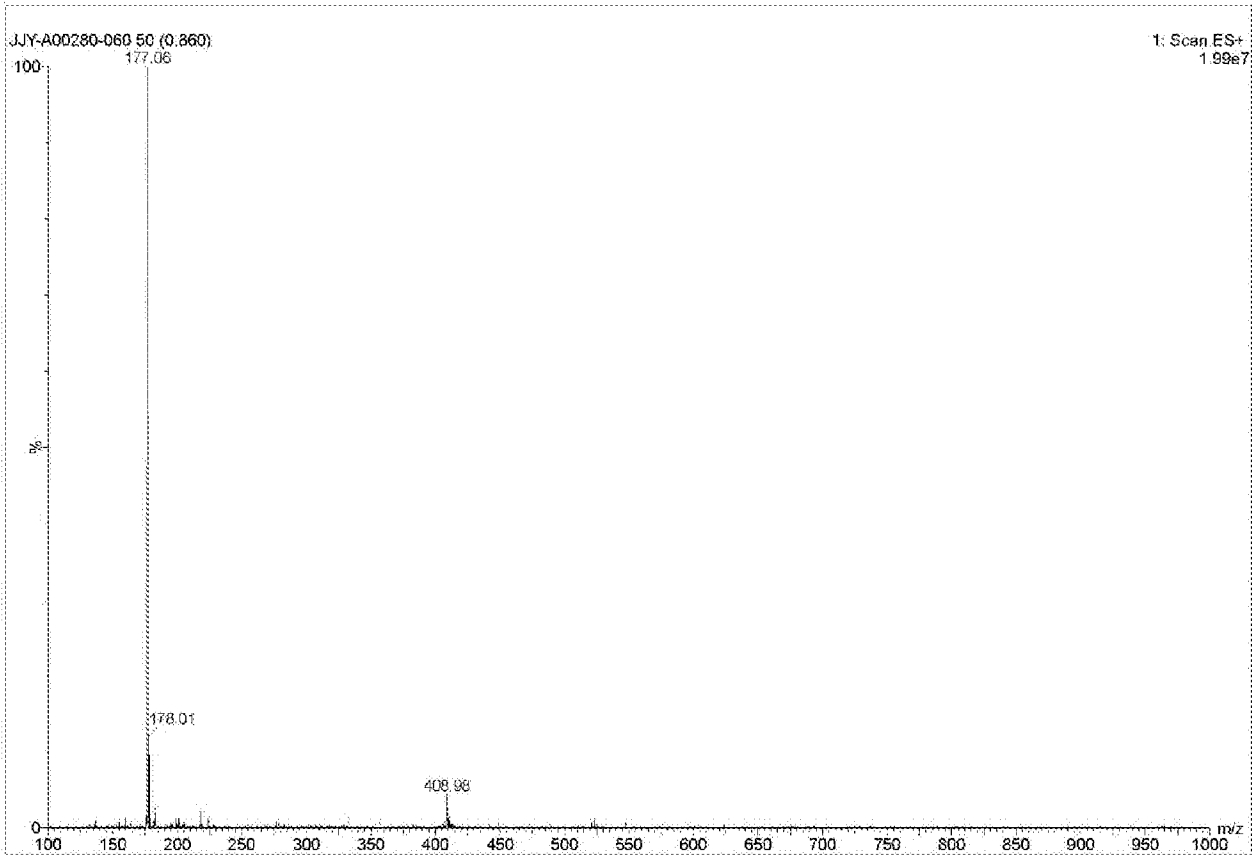


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/112985

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 49/613(2006.01)i; C07C 13/28(2006.01)i; C07C 233/15(2006.01)i; C07D 491/22(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)

C07C; C07D

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, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CNKI, 万方, WANFANG: 喜树碱, 迈威, 迈威康, 二氨基, 蔡酮, 中间体, ADC, cyclic, camptothecin, alkaloid, amino, tetralone, 结构通式检索, search on structural formula

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Registry. "CAS registration number" 2354052-20-1; 2353778-63-7; 2353212-84-5, 09 July 2019 (2019-07-09),	11-12,
Y	CN 111065621 A (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 24 April 2020 (2020-04-24) description, paragraphs [0198]-[0200], embodiments 3-1 to 5-2	1-14
Y	SUGIMORI, Masamichi et al. "Synthesis and Antitumor Activity of Ring A- and F-Modified Hexacyclic Camptothecin Analogues" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 41, No. 13, 03 June 1998 (1998-06-03), pp. 2308-2318	1-14
Y	CN 112300019 A (EAST CHINA NORMAL UNIVERSITY) 02 February 2021 (2021-02-02) embodiments 1-4, and description, paragraphs [0030]-[0031]	4-5
A	EP 0495432 A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 22 July 1992 (1992-07-22) embodiments 1-50	1-14
A	JP 06-87746 A (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 29 March 1994 (1994-03-29) embodiments 1-50	1-14



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

29 October 2022

Date of mailing of the international search report

18 November 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/112985**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020200880 A1 (MEDIMMUNE LTD.) 08 October 2020 (2020-10-08) description, page 52, line 1-page 59, line 16	1-14
A	CN 1175943 A (DAIICHI SEIYAKU CO. et al.) 11 March 1998 (1998-03-11) embodiments 1-3	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/112985

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111065621	A	24 April 2020	KR	20200033949	A	30 March 2020
				CA	3074208	A1	07 March 2019
				EP	3677568	A1	08 July 2020
				JP	WO2019044946	A1	15 October 2020
				US	2022226497	A1	21 July 2022
				KR	20220104292	A	26 July 2022
				AU	2018327170	A1	12 March 2020
				US	2020384121	A1	10 December 2020
				AU	2021203889	A1	08 July 2021
				SG	11202001514 X	A	30 March 2020
				IL	272964	A	30 April 2020
				WO	2019044946	A1	07 March 2019
				BR	112020003466	A2	25 August 2020
				TW	201920078	A	01 June 2019
				None			
CN	112300019	A	02 February 2021	None			
EP	0495432	A1	22 July 1992	DE	69211023	D1	04 July 1996
				CA	2059305	A1	17 July 1992
				NO	920201	D0	15 January 1992
				ES	2090366	T3	16 October 1996
				HK	1001561	A1	26 June 1998
				AU	1018592	A	23 July 1992
				GR	3020395	T3	30 September 1996
				KR	920014816	A	25 August 1992
				AT	138661	T	15 June 1996
				FI	920194	A0	16 January 1992
				JP	H0559061	A	09 March 1993
				IE	920079	A1	29 July 1992
				RU	2071476	C1	10 January 1997
				DK	0495432	T3	21 October 1996
WO	2020200880	A1	08 October 2020	JP	2022528851	A	16 June 2022
				US	2022211863	A1	07 July 2022
				TW	202104235	A	01 February 2021
				IL	286291	A	31 October 2021
				US	2021322401	A1	21 October 2021
				CA	3133757	A1	08 October 2020
				AU	2020252034	A1	11 November 2021
				BR	112021018986	A2	18 January 2022
				EC	SP21078204	A	30 November 2021
				CR	20210541	A	20 December 2021
				EP	3946464	A1	09 February 2022
				CO	2021014566	A2	19 November 2021
				SG	11202110524V	A	28 October 2021
				CL	2021002498	A1	03 June 2022
				US	2020306243	A1	01 October 2020
				CN	113631196	A	09 November 2021
				ZA	202106612	B	31 August 2022
				KR	20210144845	A	30 November 2021
CN	1175943	A	11 March 1998	EA	199700189	A1	26 February 1998
				FI	973434	A0	21 August 1997
				DK	0811603	T3	16 December 2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/112985

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CA 2213201 A1	29 August 1996
		ES 2187634 T3	16 June 2003
		KR 19980702346 A	15 July 1998
		PT 811603 E	31 March 2003
		NO 973842 L	21 August 1997
		DE 69624796 D1	19 December 2002
		AT 227703 T	15 November 2002
		US 5849945 A	15 December 1998
		WO 9626181 A1	29 August 1996
		EP 0811603 A1	10 December 1997
		JP 9626181 A1	31 March 1998

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/112985

A. 主题的分类 C07C 49/613(2006.01)i; C07C 13/28(2006.01)i; C07C 233/15(2006.01)i; C07D 491/22(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) C07C; C07D 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, EPDOC, CNPAT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CNKI, 万方:喜树碱, 迈威, 迈威康, 二氨基, 萘酮, 中间体, ADC, cyclic, camptothecin, alkaloid, amino, tetralone, 结构通式检索		
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	Registry. "CAS登记号" 2354052-20-1; 2353778-63-7; 2353212-84-5, 2019年7月9日 (2019 - 07 - 09),	11-12
Y	CN 111065621 A (第一三共株式会社) 2020年4月24日 (2020 - 04 - 24) 说明书第[0198]-[0200]段, 实施例3-1至实施例5-2	1-14
Y	SUGIMORI, Masamichi et al. "Synthesis and Antitumor Activity of Ring A- and F-Modified Hexacyclic Camptothecin Analogues" J. Med. Chem., 第41卷, 第13期, 1998年6月3日 (1998 - 06 - 03), 第2308-2318页	1-14
Y	CN 112300019 A (华东师范大学) 2021年2月2日 (2021 - 02 - 02) 实施例1-4, 说明书第[0030]-[0031]段	4-5
A	EP 0495432 A1 (DAIICHI SEIYAKU CO等) 1992年7月22日 (1992 - 07 - 22) 实施例1-50	1-14
A	JP 特开平06-87746 A (DAIICHI SEIYAKU CO等) 1994年3月29日 (1994 - 03 - 29) 实施例1-50	1-14
A	WO 2020200880 A1 (MEDIMMUNE LTD) 2020年10月8日 (2020 - 10 - 08) 说明书第52页第1行-第59页第16行	1-14
☒ 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 2022年10月29日		国际检索报告邮寄日期 2022年11月18日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 王超 电话号码 86-(10)-53962337

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
A	CN 1175943 A (第一制药株式会社 等) 1998年3月11日 (1998 - 03 - 11) 实施例1-3	1-14

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/112985

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	111065621	A	2020年4月24日	KR	20200033949	A	2020年3月30日
				CA	3074208	A1	2019年3月7日
				EP	3677568	A1	2020年7月8日
				JP	W02019044946	A1	2020年10月15日
				US	2022226497	A1	2022年7月21日
				KR	20220104292	A	2022年7月26日
				AU	2018327170	A1	2020年3月12日
				US	2020384121	A1	2020年12月10日
				AU	2021203889	A1	2021年7月8日
				SG	11202001514X	A	2020年3月30日
				IL	272964	A	2020年4月30日
				WO	2019044946	A1	2019年3月7日
				BR	112020003466	A2	2020年8月25日
				TW	201920078	A	2019年6月1日
				无			
CN	112300019	A	2021年2月2日	无			
EP	0495432	A1	1992年7月22日	DE	69211023	D1	1996年7月4日
				CA	2059305	A1	1992年7月17日
				NO	920201	D0	1992年1月15日
				ES	2090366	T3	1996年10月16日
				HK	1001561	A1	1998年6月26日
				AU	1018592	A	1992年7月23日
				GR	3020395	T3	1996年9月30日
				KR	920014816	A	1992年8月25日
				AT	138661	T	1996年6月15日
				FI	920194	A0	1992年1月16日
				JP	H0559061	A	1993年3月9日
				IE	920079	A1	1992年7月29日
				RU	2071476	C1	1997年1月10日
				DK	0495432	T3	1996年10月21日
				无			
WO	2020200880	A1	2020年10月8日	JP	2022528851	A	2022年6月16日
				US	2022211863	A1	2022年7月7日
				TW	202104235	A	2021年2月1日
				IL	286291	A	2021年10月31日
				US	2021322401	A1	2021年10月21日
				CA	3133757	A1	2020年10月8日
				AU	2020252034	A1	2021年11月11日
				BR	112021018986	A2	2022年1月18日
				EC	SP21078204	A	2021年11月30日
				CR	20210541	A	2021年12月20日
				EP	3946464	A1	2022年2月9日
				CO	2021014566	A2	2021年11月19日
				SG	11202110524V	A	2021年10月28日
				CL	2021002498	A1	2022年6月3日
				US	2020306243	A1	2020年10月1日
				CN	113631196	A	2021年11月9日
				ZA	202106612	B	2022年8月31日
				KR	20210144845	A	2021年11月30日
				无			
CN	1175943	A	1998年3月11日	EA	199700189	A1	1998年2月26日
				FI	973434	A0	1997年8月21日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/112985

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)
		DK 0811603 T3	2002年12月16日
		CA 2213201 A1	1996年8月29日
		ES 2187634 T3	2003年6月16日
		KR 19980702346 A	1998年7月15日
		PT 811603 E	2003年3月31日
		NO 973842 L	1997年8月21日
		DE 69624796 D1	2002年12月19日
		AT 227703 T	2002年11月15日
		US 5849945 A	1998年12月15日
		WO 9626181 A1	1996年8月29日
		EP 0811603 A1	1997年12月10日
		JP 9626181 A1	1998年3月31日