

# (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



(10) 国际公布号  
**WO 2018/028591 A1**

(43) 国际公布日  
2018年2月15日 (15.02.2018)

(51) 国际专利分类号:

*C07D 401/12* (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)

*C07D 215/02* (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)

*A61K 31/4709* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

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)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/096569

(22) 国际申请日: 2017年8月9日 (09.08.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201610649732.2 2016年8月9日 (09.08.2016) CN

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))。

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 殷建明 (YIN, Jianming) [US/CN]; 中国浙江省杭州市拱墅区莫干山路866号, Zhejiang 310011 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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, 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,

(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种喹啉衍生物及其用途

(57) Abstract: Provided are a novel quinoline derivative, a pharmaceutically acceptable salt, a hydrate thereof, or a metabolite formed in any metabolic form, and the use in preparing a drug for preventing and/or treating indications associated with angiogenesis. The quinoline derivative is an ideal and high-efficiency VEGFR inhibitor, able to be used to treat or prevent tumour growth, and other metastasis growth diseases associated with angiogenesis.

(57) 摘要: 提供一种新型的喹啉衍生物、其可药用盐、水合物或以任何形式代谢形成的代谢产物, 及在制备预防和/或治疗与血管生成有关的适应证的药物中的用途; 所述的喹啉衍生物是理想的高效VEGFR抑制剂, 可用于治疗或预防肿瘤生长, 以及其他与血管生成相关的转移生长疾病。



WO 2018/028591 A1

# 一种喹啉衍生物及其用途

## 技术领域

本发明涉及一种喹啉衍生物及其在制备预防和/或治疗与血管生成有关的适应症的药物中的用途。

## 背景技术

血管生成是在已有毛细血管及毛细血管后微静脉的新的毛细血管性血管生长，是一个涉及多种细胞的多种分子的复杂过程。

血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子，可在体内诱导血管新生。VEGF 的表达与组织中微血管的密度及新生血管的数量密切相关。VEGF 受体(VEGFR)家族包括 VEGFR-1, VEGFR-2 和 VEGFR3。

血管生成在肿瘤的发展转移过程中起到重要作用，抑制这一过程能明显阻止肿瘤组织的发展和扩散转移。抑制 VEGFR 能够治疗肿瘤生长，以及其他与血管生成相关的转移生长疾病，如银屑病、卡波西肉瘤、再狭窄如支架诱导的再狭窄、子宫内膜异位症、克隆病、霍奇金病、白血病；关节炎、血管瘤、血管纤维瘤、眼病如糖尿病性视网膜病变和新生血管性青光眼、肾病如肾小球肾炎、糖尿病肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、移植排斥和肾小球病，纤维化病如肝硬化、肾小球膜细胞增生性疾病、动脉硬化、神经组织损伤和老年性角化症等。

## 发明内容

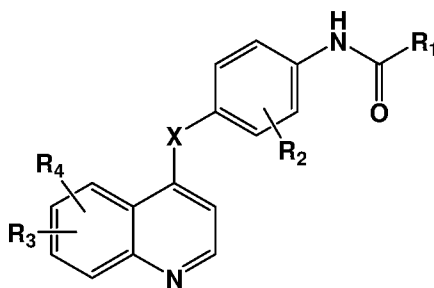
本发明所要解决的技术问题是提供一种新型的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物，或以任何形式代谢形成的代谢产物，其是理想的 VEGFR 抑制剂。

本发明同时还提供喹啉衍生物，其可药用盐、水合物，或以任何形式代谢形成的代谢产物在制备预防和/或治疗与血管生成功能有关的适应症的药物中的用途。

为解决以上技术问题，本发明采取如下技术方案：

具有通式 (I) 所示结构的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物，或以任何形式

代谢形成的代谢产物，



(I),

其中：

$R_1$  选自  $R_5$  或  $NHR_5$ ，其中  $R_5$  为环烷基、杂环或取代杂环；

$R_2$  选自氢、卤素、羟基、烷氧基或氰基；

$R_3$  和  $R_4$  独立地选自  $OR_6$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR_6$ ，其中  $R_6$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基或卤代烷基；

X 选自 NH 或 O；

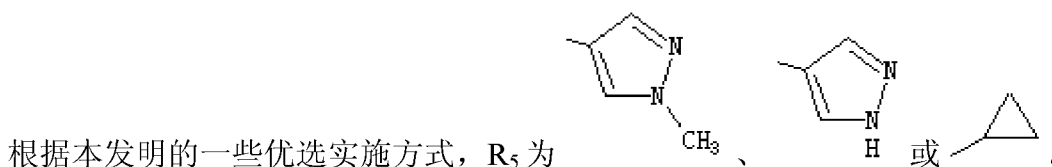
所述具有通式 (I) 所示结构的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物或以任何形式代谢形成的代谢产物中，非交换性的氢未被取代，或部分或全部被氘取代。

本发明中， $R_2$  优选为 Cl 或 F。

本发明中， $R_5$  优选为环烷基或卤代环烷基；含 N 或 O 的杂环，其未被取代或为卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基中的一个或多个取代基取代，其中所述环烷基碳数优选为 3~6 个。

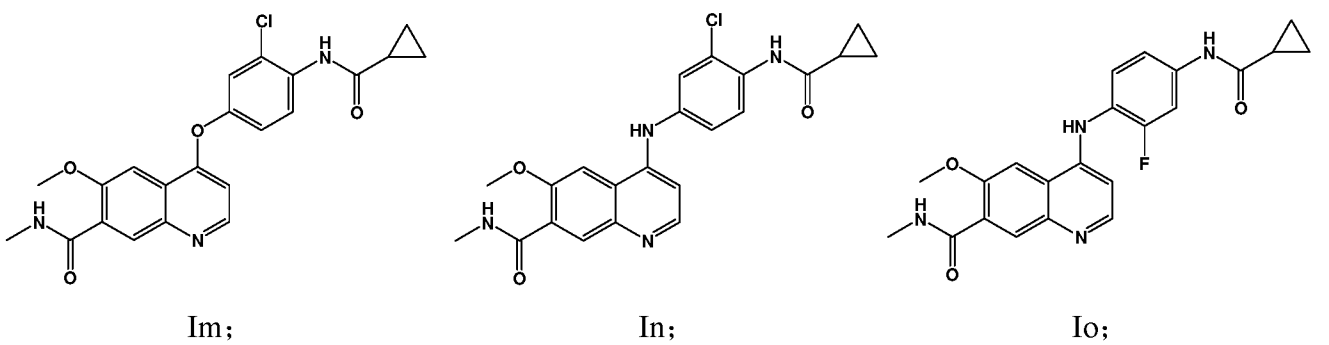
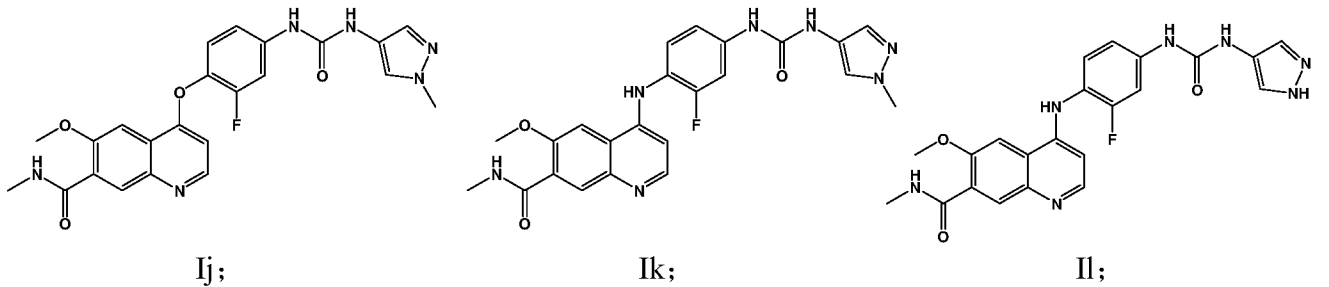
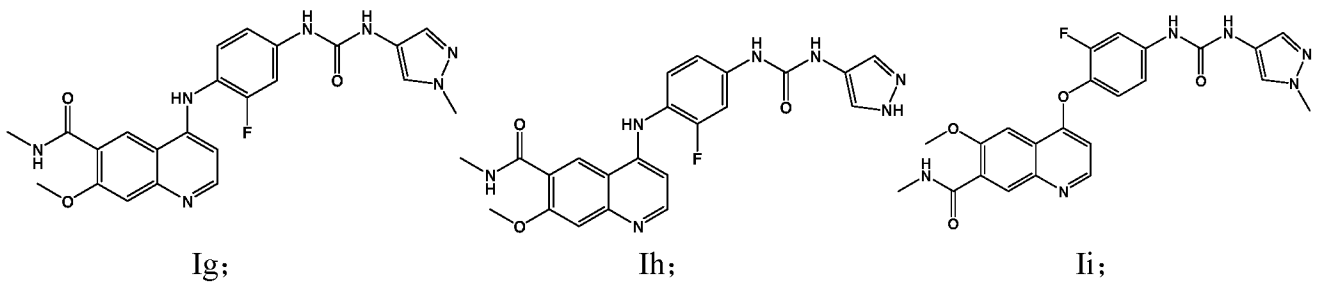
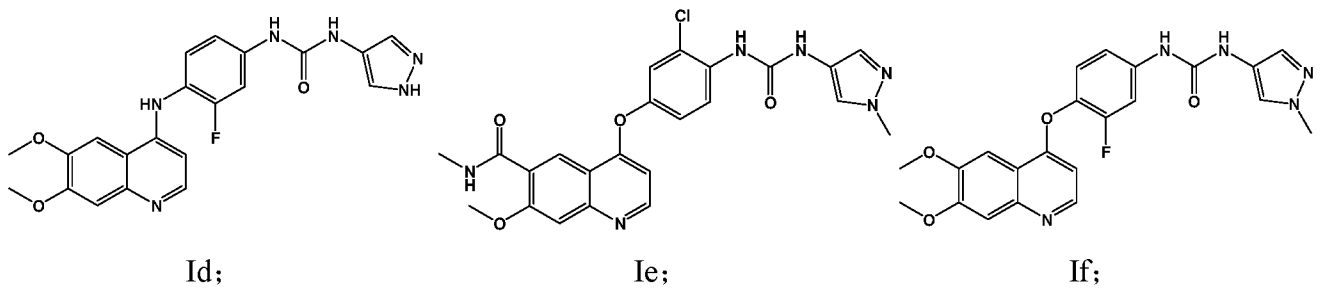
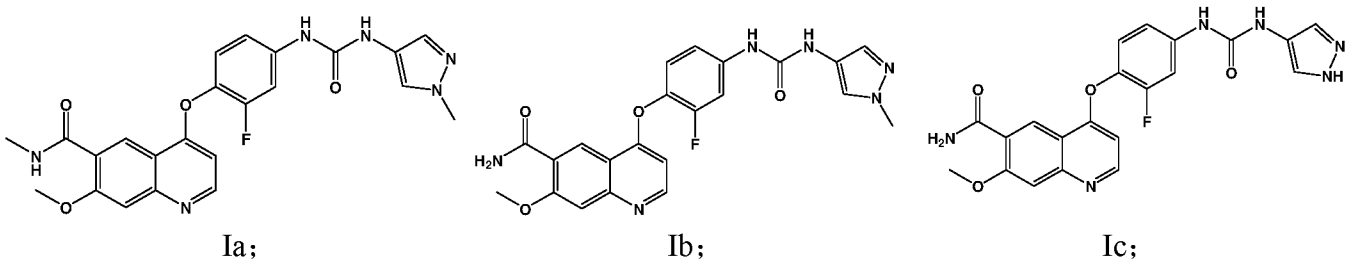
更优选地， $R_5$  为碳数为 3 的环烷基；含 1 或 2 或 3 个 N 的不饱和五元或六元杂环，其未被取代或被一个或二个选自甲基、乙基取代。

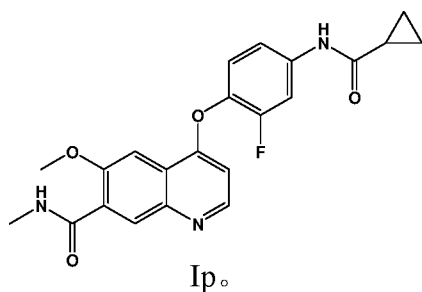
进一步更优选地， $R_5$  为碳数为 3 的环烷基；含 2 个 N 的不饱和五元杂环，其未被取代或被一个甲基取代。



本发明中， $R_6$  优选为甲基或乙基。

本发明中，所述的喹啉衍生物的代表性化合物为如下结构式表示的化合物中的一种：

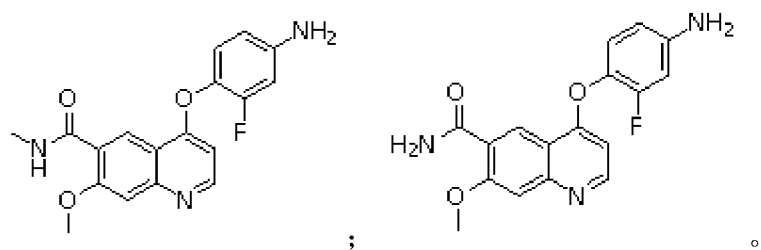




根据本发明，所述的喹啉衍生物的化合物，其不仅包括单一的某种化合物形式，还包括多种结构满足通式（I）要求的化合物的混合物形式，以及同一化合物的不同异构体形式例如外消旋体、对映异构体、非对映异构体等。所述的可药用盐包括但不限于盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、醋酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、苯酸盐、甲基苯磺酸盐、琥珀酸盐、延胡索酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、没食子酸盐、柠檬酸盐等。“具有通式（I）的化合物的前药”指一种物质，当采用适当的方法施用后，可在受试者体内进行代谢或化学反应而转变成通式（I）的至少一种化合物或其盐。

本发明喹啉衍生物的制备可以通过化学领域众所周知的那些类似的方法的合成途径，特别是根据本文包含的描述合成本发明的化合物。试剂一般从商业来源获得或易于使用本领域技术人员众所周知的方法制备。

本发明的又一技术方案：一种喹啉衍生物中间体，所述中间体为如下结构式表示的化合物中的一种：



本发明采用的另一技术方案：上述喹啉衍生物，其可药用盐、水合物或以任何形式代谢形成的代谢产物在制备预防和/或治疗与血管生成有关的适应症的药物中的用途。

所述与血管生成有关的适应症包括恶性肿瘤疾病。

所述恶性肿瘤疾病包括肺癌、间皮瘤、胃肠癌、乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌、卵巢癌、食管癌、头颈癌、结肠癌、皮肤癌、前列腺癌、子宫颈癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、神经胶质瘤和鼻咽癌等多种恶性肿瘤疾病。

所述与血管生成有关的适应症还包括其他与血管生成相关的转移生长疾病，如银屑病，卡波西肉瘤，再狭窄如支架诱导的再狭窄，子宫内膜异位症，克隆病，霍奇金病，白血病，关节炎，血管瘤，血管纤维瘤，眼病如糖尿病性视网膜病变和新生血管性青光眼，肾病如肾小球肾炎、糖尿病肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、移植排斥和肾小球病，纤维化病如肝硬化、肾小球膜细胞增生性疾病、动脉硬化、神经组织损伤和老年性角化症等。

本发明采用的又一技术方案：一种预防和/或治疗与血管生成有关的适应症的药物，含有上述的具有通式（I）的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物，或以任何形式代谢形成的代谢产物。

由于以上技术方案的实施，本发明与现有技术相比具有如下优点：

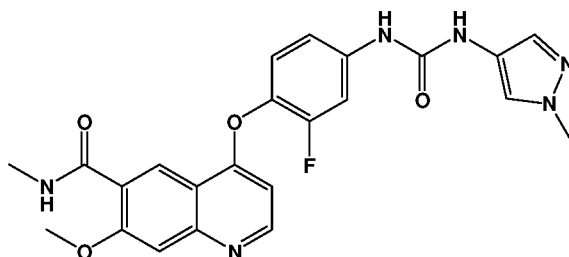
本发明提供的化合物是新型的喹啉衍生物，其是理想的高效理想的 VEGFR 抑制剂，通过作用于 VEGFR，可以抑制血管生成，在血管生成有关的疾病方面具有一定的药物治疗作用。因此本发明化合物可用于制备治疗或预防各种与血管生成有关的适应症的药物，而且通过对血管生成的抑制也能够增强其他药物的抗肿瘤作用。

### 具体实施方式

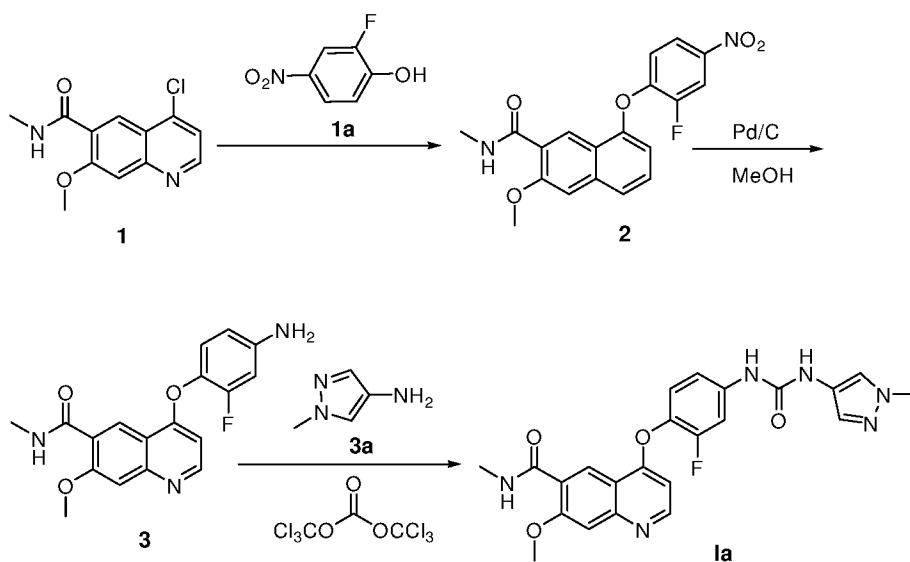
下面结合具体实施例对本发明做进一步详细的说明，但本发明并不限于以下实施例。

#### 实施例 1

本实施例提供式 Ia 化合物，其化学结构如下：



式 Ia 化合物可通过如下合成路线获得：



式 Ia 化合物的制备方法具体包括如下步骤：

(1)、制备中间体 2：在 50 mL 反应瓶中，依次加入化合物 1 (500 mg, 2 mmol)、NMP (20 mL)、化合物 1a (471 mg, 3 mmol) 和 DIPEA (774 mg, 6 mmol)。将混合物加热到 160 °C 搅拌反应 2 小时。冷却后浓缩，硅胶柱层析分离得到中间体 2 (0.4 g, 1.08 mmol, 收率 56%)，为灰色固体。

(2)、制备中间体 3：在 250 mL 反应瓶中，依次加入中间体 2 (400 mg, 1.08 mmol)、MeOH (80 mL) 和钯碳 (5%，100 mg)。反应液在氢气中常温搅拌 3 小时。过滤反应液，滤液浓缩后得到中间体 3 (0.3 g, 0.88 mmol, 收率 80%)，为白色固体。LCMS 显示分子离子峰  $m/z$   $[MH]^+$ ：342.2。

(3)、制备式 Ia 化合物：在 50 mL 三口瓶中依次加入中间体 3 (0.3 g, 0.88 mmol) 和干燥 THF (20 mL)。在氮气保护下将反应液冷却到 0 °C，缓慢滴加 DIPEA (0.227 g, 1.76 mmol)。反应液 0 °C 搅拌反应 1 小时。向反应液中加入三光气 (90 mg, 0.3 mmol)。反应液 0 °C 搅拌反应 3 小时。然后向反应液中快速加入化合物 3a (94 mg, 0.97 mmol)。反应液在室温搅拌过夜，浓缩，HPLC 分离得到式 Ia 化合物 (0.12 g, 0.26 mmol, 收率 29%)，为白色固体。

对得到的目标产品式 Ia 化合物进行了氢核磁共振  $^1H$ -NMR (400 MHz, d-DMSO) 和质谱测试，结果如下：

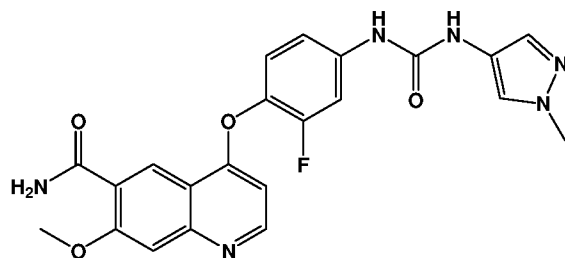
$^1H$ -NMR 谱图中吸收峰： $\delta$ =8.99 (s, 1H, ArH), 8.65 (d,  $J$ =5.2 Hz, 1H, ArH), 8.59 (s,

1H, ArH), 8.51 (s, 1H, ArH), 8.37-8.36 (m, 1 H, CONHCH<sub>3</sub>), 7.74-7.71 (m, 2 H, 一个 CONH, 一个 ArH), 7.50 (s, 1H, ArH), 7.39-7.34 (m, 2H, 一个 CONH, 一个 ArH), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 6.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, ArH), 4.00 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, CONHCH<sub>3</sub>)。

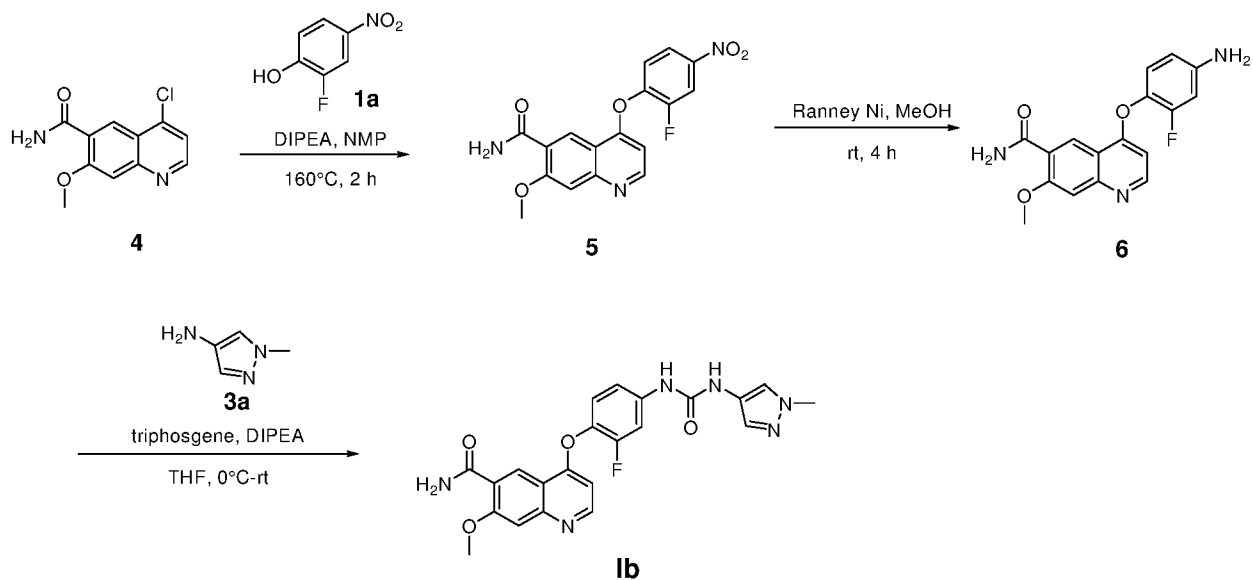
$m/z$  [MH]<sup>+</sup>: 465.2。计算得出产品具有分子式 C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 精确分子质量(exact mass) 为 464.16。

## 实施例 2

本实施例提供式 Ib 化合物, 其化学结构如下:



式 Ib 化合物可通过如下合成路线获得:



式 Ib 化合物的制备方法具体包括如下步骤:



(1)、制备中间体 5: 在 150 mL 三口瓶中依次加入化合物 4 (1.8 g, 7.63 mmol)、NMP (40 mL)、化合物 1a (1.797 g, 11.45 mmol) 和 DIPEA (5.9 g, 45.78 mmol)。将混合物加热到 160 °C 反应 2 小时。冷却到室温后, 将反应液加入到水中, 析出固体。过滤混合物, 滤饼用水洗涤, 干燥得到中间体 5 (2.2 g, 收率 80%), 为灰色固体。LCMS 显示分子离子峰  $m/z$   $[MH]^+$ : 358.1。

(2)、制备中间体 6: 在 500 mL 三口瓶中依次加入中间体 5 (700 mg, 1.96 mmol)、MeOH (200 mL) 和雷尼镍 (700 mg)。反应液在氢气中常温搅拌反应 3 小时。过滤反应液, 滤液浓缩干燥后得到中间体 6 (620 mg, 收率 96.7%), 为浅棕色固体。LCMS 显示分子离子峰  $m/z$   $[MH]^+$ : 328.1。

(3)、制备式 Ib 化合物: 在 10 mL 三口瓶中依次加入中间体 6 (163 mg, 0.5 mmol)、三光气 (49 mg, 0.165 mmol) 和干燥 THF (5 mL)。在氮气保护下将反应液冷却到 0 °C, 缓慢滴加 DIPEA (194 mg, 1.5 mmol)。反应液搅拌反应 10 分钟。然后向反应液中快速加入化合物 3a (62 mg, 0.5 mmol)。反应液在室温搅拌过夜, 浓缩, 用反相柱层析和 HPLC 纯化得到式 Ib 化合物 (38 mg, 收率 16.9%), 为白色固体。

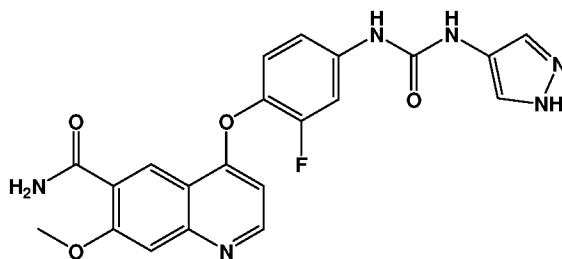
对得到的目标产品式 Ib 化合物进行了氢核磁共振  $^1H$ -NMR (400 MHz, d-DMSO) 和质谱测试, 结果如下:

$^1H$ -NMR 谱图中吸收峰:  $\delta=9.16$  (s, 1H, ArH), 8.85 (d,  $J=6$  Hz, 1H, ArH), 8.72 (s, 1H, ArH), 8.67 (s, 1H, ArH), 7.95 (b, 1 H, CONH<sub>2</sub>), 7.86 (b, 1 H, CONH<sub>2</sub>), 7.80 (dd, 1H,  $J_1=2.4$  Hz,  $J_2=13.2$  Hz, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.59 (s, 1H, CONH), 7.45 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H, ArH), 7.40 (s, 1H, CONH), 7.30-7.28 (m, 1 H, ArH), 6.76 (d,  $J=6$  Hz, 1 H, ArH), 4.07 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)。

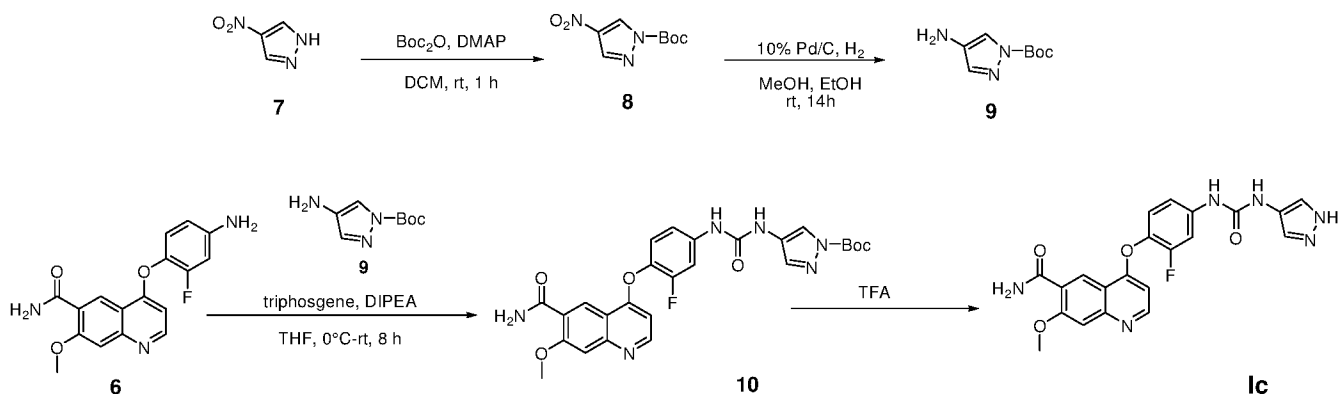
$m/z$   $[MH]^+$ : 451.2。计算得出产品具有分子式 C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 精确分子质量 (exact mass) 为 450.15。

### 实施例 3

本实施例提供式 Ic 化合物, 其化学结构如下:



式 Ic 化合物可通过如下合成路线获得：



式 Ic 化合物的制备方法具体包括如下步骤：

(1)、制备中间体 8：在 500 mL 三口瓶中依次加入化合物 7 (11.3 g, 100 mmol)、DMAP (2.44 g, 20 mmol) 和 DCM (140 mL)。将(Boc)<sub>2</sub>O (26 g, 120 mmol) 溶解在 DCM (40 mL) 中，缓慢加入到三口瓶中。反应液在室温搅拌反应 1 小时。反应液用 0.5 N HCl (150 mL) 洗涤两次，饱和食盐水洗涤，Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥浓缩后得到中间体 8 (20 g, 收率 93.8%)，为白色固体。

(2)、制备中间体 9：在 250 mL 三口瓶中依次加入中间体 8 (10 g, 46.9 mmol)、MeOH (200 mL)、EtOH (100 mL) 和 10% Pd/C (2 g)。反应液在氢气中室温搅拌反应 14 小时。反应液过滤浓缩，滤饼干燥后得到中间体 9 (8.0 g, 收率 93.2%)，为浅紫色固体。

(3)、制备式 Ic 化合物：在 10 mL 三口瓶中依次加入中间体 6 (220 mg, 0.67 mmol)、三光气 (66 mg, 0.22 mmol) 和干燥 THF (5 mL)。在氮气保护下将反应液冷却到 0 °C，缓慢滴加 DIPEA (173 mg, 1.34 mmol)。反应液搅拌反应 10 分钟。

然后向反应液中快速加入中间体 9 (240 mg, 1.34 mmol)。反应液在室温搅拌过夜，浓缩，反相柱层析分离得到中间体 10 (95 mg, 收率 32.4%)，为白色固体。因为在溶液中有 TFA，冻干的过程中中间体 10 转变为式 Ic 化合物。

对得到的目标产品式 Ic 化合物进行了氢核磁共振  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, d-DMSO) 和质谱测试，结果如下：

$^1\text{H-NMR}$  谱图中吸收峰： $\delta=9.17-9.14$  (m, 1H, ArH), 8.90-8.89 (m, 1H, ArH), 8.73 (s, 1H, ArH), 8.65-8.62 (m, 1H, ArH), 7.97 (b, 1 H, CONH<sub>2</sub>), 7.88 (b, 1 H, CONH<sub>2</sub>), 7.82 (dd, 1H,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 13.6$  Hz, ArH), 7.63 (s, 2H, NHCONH), 7.59 (m, 1H, ArH), 7.46 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H, ArH), 7.32-7.29 (m, 1 H, ArH), 6.83-6.82 (m, 1 H, ArH), 4.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)。

$m/z$  [MH]<sup>+</sup>: 437.2。计算得出产品具有分子式 C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>，精确分子质量 (exact mass) 为 436.13。

#### 实施例 4

本实施例提供化合物酶活性测试试验。

##### 1、试验方法

化合物的半抑制浓度 IC<sub>50</sub> (把酶活性抑制至 50% 时所需的化合物的浓度) 是以固定的酶混合特定底物及不同浓度的待测化合物来测定的。所用的测定方法是卡尺迁移变动分析 (Caliper Mobility Shift Assay)，所测定的激酶为 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、FLT3、PDGFR、PDGFR、FGFR1、RET、EGFR 和 IGF1R，所应用的标准参照化合物为星形孢菌素 (staurosporine)。

##### 2、试验结果

表 1 总结了目标化合物 (Ia、Ib 和 Ic) 对 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、FLT3、PDGFR、PDGFR、FGFR1、RET、EGFR 和 IGF1R 酶活性抑制实验结果，结果显示目标化合物对 VEGFR2 具有很强的抑制活性，对其他相关激酶，特别是 EGFR 和 IGF1R 具有很好的选择性抑制活性。这一对 VEGFR2 选择性的抑制作用对血管生成有关的适应症包括恶性肿瘤疾病及其他与血管生成相关的转移生长疾病的治疗

具有重要的治疗意义。表 1 也总结了目前已经上市疗效较好的 VEGFR2 抑制剂瑞戈非尼的相关数据。

表 1 化合物酶活性抑制实验结果

激酶	激酶抑制活性 (IC <sub>50</sub> , nM)			
	式 Ia 化合物	式 Ib 化合物	式 Ic 化合物	瑞戈非尼
VEGFR1	381	555	831	185
VEGFR2	2.4	3	11	34
VEGFR3	56	84	34	43
FLT3	576	890	708	178
PDGFR	27	37	42	26
PDGFR	110	165	151	67
FGFR1	>1000	>1000	>1000	298
RET	106	290	204	35
EGFR	>500000	>200000	>200000	10606
IGF1R	>500000	>200000	>200000	>400000

### 实施例 5

本实施例提供药物动力学属性评估试验。

#### 1、实验方法

实验动物： CD-1 小鼠、雄性和雌性； 体重： 20-25g；

供试品配制： 将目标化合物配制成 0.2 mg/mL， 待用。 给药途径： 静脉注射。

给药容量及频率： 2 mL/kg， 单次给药。 剂量： 3 mg/kg。

样品采集：按照下列时间点采集血液，给药后 5min、15min、30min、1hr、2hr、4hr、8hr 和 24hr 取血。

## 2、样品分析及结果

样品分析：使用 LC-MS/MS 方法对采集样品进行检测。使用仪器型号为 API4000。

药物动力学数据分析：使用 WinNolin 按照非房室模型法对所得血药浓度数据进行拟合和计算，部分结果总结在表 2 中。

表 2 按照非房室模型法计算出的目标化合物药物动力学参数

药物动力学参数 (单位)	式 Ia 化合物	式 Ib 化合物
CL (L/hr/kg)	1.51	1.83
Vss (L/kg)	0.525	1.48
Terminal $t_{1/2}$ (hr)	0.47	2.24
AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL)	2042	1605
MRT <sub>INF</sub> (hr)	0.34	0.82

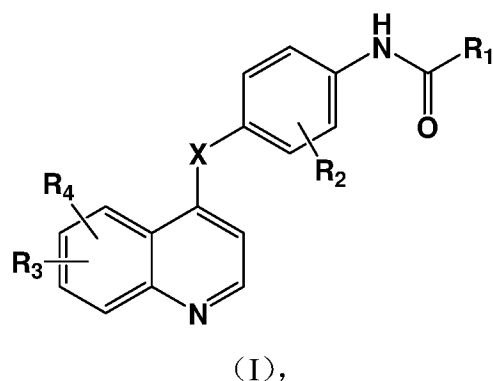
试验结果表明本发明化合物具有与治疗途径相当的药物动力学特征。

以上实施例仅是代表性的。通过上述实施例可见，本发明的化合物是理想的高效选择性 VEGFR2 激酶抑制剂，可期望用于治疗或预防血管生成有关的适应症包括恶性肿瘤疾病及其他与血管生成相关的转移生长疾病并取得非常好的效果，其还可以和不同类型的药用盐相结合制成口服制剂（片剂或胶囊等）。用本发明化合物制成的片剂或胶囊可被服用每日一次或多次。本发明化合物还可和其他它药物结合制成复方制剂或局部用药制剂。

上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点，其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施，并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明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之内。

## 权利要求书

1、具有通式 (I) 所示结构的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物或以任何形式代谢形成的代谢产物，



其中：

$R_1$  选自  $R_5$  或  $NHR_5$ ，其中  $R_5$  为环烷基、杂环或取代杂环；

$R_2$  选自氢、卤素、羟基、烷氧基或氰基；

$R_3$  和  $R_4$  独立地选自  $OR_6$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR_6$ ，其中  $R_6$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基或卤代烷基；

X 选自 NH 或 O；

所述具有通式 (I) 所示结构的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物或以任何形式代谢形成的代谢产物中，非交换性的氢未被取代，或部分或全部被氘取代。

2、根据权利要求 1 所述的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物或以任何形式代谢形成的代谢产物，其特征在于： $R_2$  为 Cl 或 F。

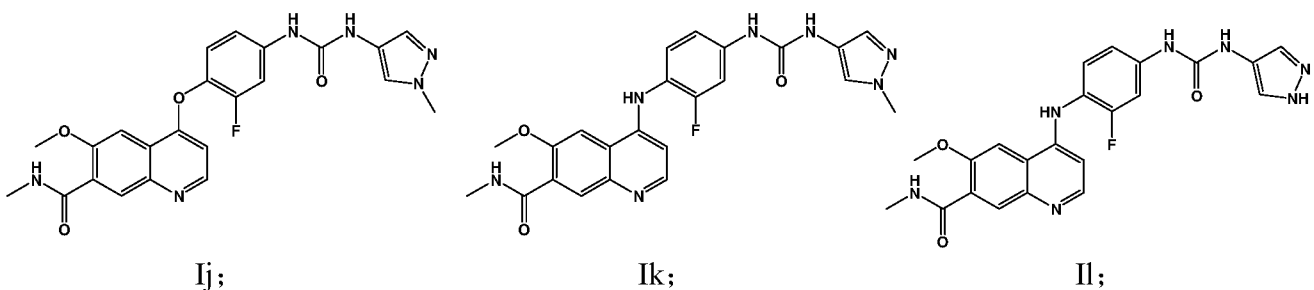
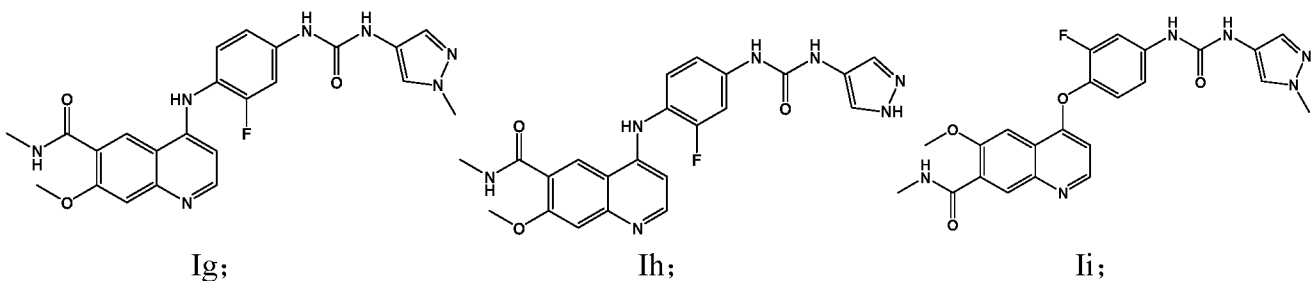
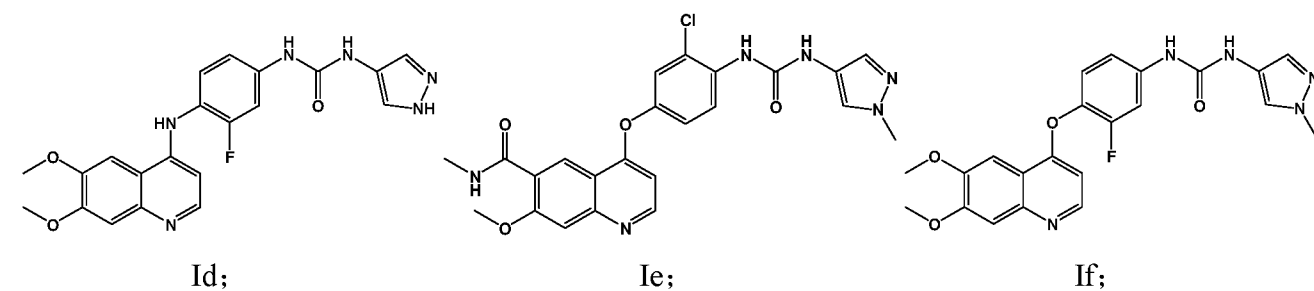
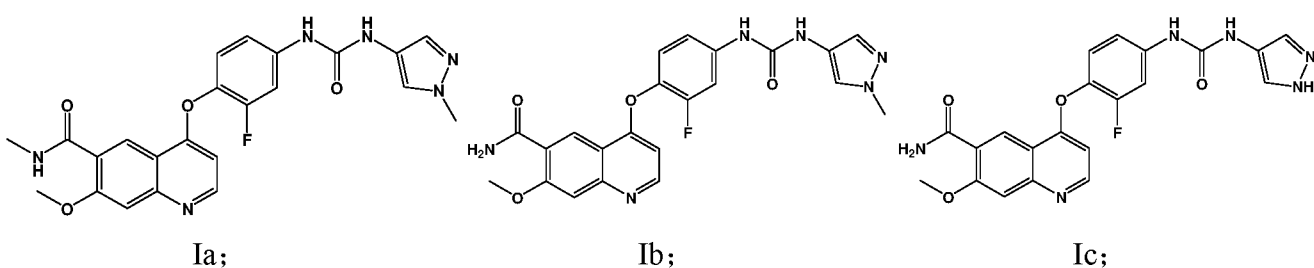
3、根据权利要求 1 所述的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物或以任何形式代谢形成的代谢产物，其特征在于： $R_5$  为环烷基或卤代环烷基；含 N 或 O 的杂环，其未被取代或为卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基中的一个或多个取代基取代，其中所述环烷基碳数优选为 3~6 个。

4、根据权利要求 3 所述的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物或以任何形式代谢形成的代谢产物，其特征在于： $R_5$  为碳数为 3 的环烷基；含 1 或 2 或 3 个 N 的不饱和五元或六元杂环，其未被取代或被一个或二个选自甲基、乙基取代。

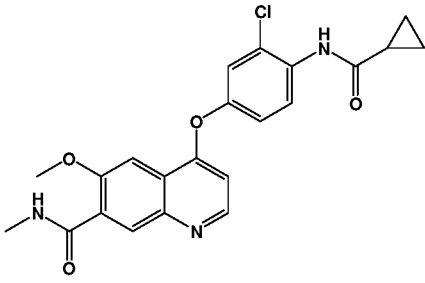
5、根据权利要求4所述的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物或以任何形式代谢形成的代谢产物，其特征在于： $R_5$ 为碳数为3的环烷基；含2个N的不饱和五元杂环，其未被取代或被一个甲基取代。

6、根据权利要求1所述的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物或以任何形式代谢形成的代谢产物，其特征在于： $R_6$ 为甲基或乙基。

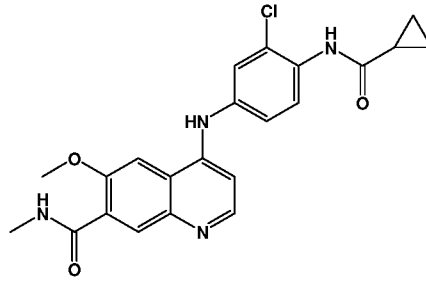
7、根据权利要求1所述的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物或以任何形式代谢形成的代谢产物，其特征在于：所述的喹啉衍生物为如下结构式表示的化合物中的一种：



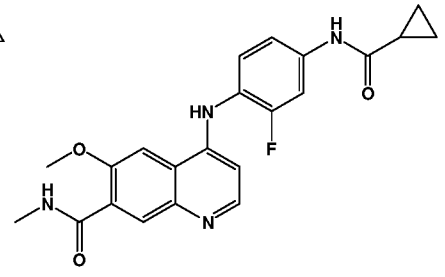




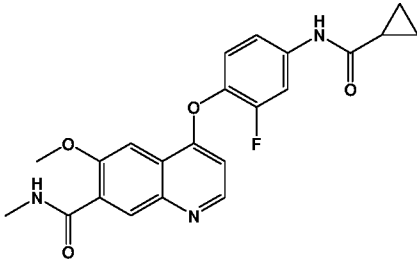
Im;



In;

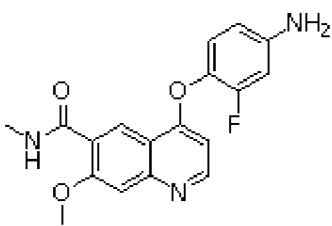


Io;

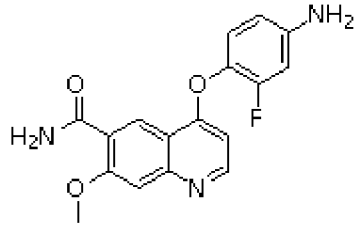


Ip。

8、一种制备如权利要求 1 至 7 中任一项权利要求所述的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物的中间体，其特征在于：所述中间体为如下结构式表示的化合物中的一种：



;



。

9、如权利要求 1 至 7 中任一项权利要求所述的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物，或以任何形式代谢形成的代谢产物在制备预防和/或治疗与血管生成有关的适应症的药物中的用途。

10、一种预防和/或治疗与血管生成有关的适应症的药物，其特征在于：含有如权利要求 1 至 7 中任一项权利要求所述的喹啉衍生物，其可药用盐、水合物，或以任何形式代谢形成的代谢产物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/096569

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12 (2006.01) i; C07D 215/02 (2006.01) i; A61K 31/4709 (2006.01) i; A61K 31/47 (2006.01) i; A61P 9/00 (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)

C07D 401/-; C07D 215/-; A61K 31/-; A61P 9/-; A61P 25/-

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; STN-CAPLUS; STN-REGISTRY: quinoline, VEGF, cancer, tumor, tumour

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1478078 A (EISAI CO., LTD.) 25 February 2004 (25.02.2004) see pages 26, 28 and 59, and tables 25, 35, 40 and 44	1-7, 9, 10
X	CN 103124729 A (LEAD DISCOVERY CENTER GMBH et al.) 29 May 2013 (29.05.2013) see page 32, and table 1	1-5, 9, 10
X	CN 103405429 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 27 November 2013 (27.11.2013) see paragraphs [0009], [0012] and [0013]	1-5, 9, 10
X	CN 1543459 A (KIRIN BREWERY COMPANY) 03 November 2004 (03.11.2004) see pages 9 and 11, and table 1	1-5, 9, 10
X	CN 103003262 A (KYOWA-KIRIN CO., LTD.) 27 March 2013 (27.03.2013) see page 6, and tables 1-3 and 5-9	1-3, 9, 10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 30 September 2017	Date of mailing of the international search report 02 November 2017
--	--

<p>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</p>	<p>Authorized officer  AN, Lingling  Telephone No. (86-10) 82246746</p>
--	---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/CN2017/096569

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013180949 A1 (XI NING) 05 December 2013 (05.12.2013) see paragraph [0014], embodiments 1, 2, 3, 6, 9-11 and 14-17	1, 2, 9, 10
X	WO 2012008564 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO. LTD. et al.) 19 January 2012 (19.01.2012) see paragraph [0017], and tables 1-9, 11 and 12	1, 2, 9, 10
X	CN 101998951 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 March 2011 (30.03.2011) see paragraph [0366]	8

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/096569

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1478078 A	25 February 2004	NL 300764 I1	29 December 2015
		HU 0302603 A2	28 November 2003
		NO 2015021 I1	19 October 2015
		IL 155447 A	05 June 2008
		PT 1415987 E	31 May 2007
		TW I304061 B	11 December 2008
		AT 355275 T	15 March 2006
		NL 300764 I2	29 December 2015
		KR 100600550 B1	13 July 2006
		EP 1415987 A4	18 August 2004
		CA 2426461 A1	25 April 2002
		AU 2006236039 B2	22 May 2008
		AU 2006203099 A1	10 August 2006
		US 7612092 B2	03 November 2009
		IL 189677 D0	05 June 2008
		HU S1600009 I1	29 March 2016
		NO 20031731 D0	14 April 2003
		DE 60126997 D1	12 April 2007
		US 2006160832 A1	20 July 2006
		US 7973160 B2	05 July 2011
		NO 20074657 A	19 June 2003
		NO 326781 B1	16 February 2009
		IL 155447 D0	23 November 2003
CA 2426461 C	12 April 2011		
NZ 525324 A	24 March 2005		
AU 2001295986 A1	04 July 2002		
EP 1777218 A1	25 April 2007		
MX 242553 B	06 December 2006		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/096569

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		JP 5086304 B2	28 November 2012
		JP 2005272474 A	06 October 2005
		AU 2006236039 A1	07 December 2006
		ES 2282299 T3	16 October 2007
		DK 1415987 T3	02 July 2007
		US 2010197911 A1	05 August 2010
		EP 1415987 B1	28 February 2007
		EP 1506962 B1	02 July 2008
		JP WO2002032872 A1	26 February 2004
		LU 92858 I2	23 December 2015
		KR 100589032 B1	14 June 2006
		MX PA03003362 A	01 August 2003
		WO 0232872 A1	25 April 2002
		US 2004053908 A1	18 March 2004
		NO 20031731 A	19 June 2003
		DE 60126997 T2	25 October 2007
		KR 20050108426 A	16 November 2005
		CY 1107491 T1	13 March 2013
		ES 2318649 T3	01 May 2009
		JP 4354929 B2	28 October 2009
		AU 2001295986 B2	17 August 2006
CN 103124729 A	29 May 2013	EP 2609091 A1	03 July 2013
		KR 20130084291 A	24 July 2013
		CA 2807620 C	17 May 2016
		ES 2530492 T3	03 March 2015
		WO 2012028332 A8	07 March 2013
		KR 101624296 B1	25 May 2016
		EP 2423208 A1	29 February 2012

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/096569

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		JP 5843861 B2	13 January 2016
		EP 2609091 B1	26 November 2014
		AU 2011297889 A1	21 February 2013
		HK 1185879 A1	31 March 2017
		CN 103124729 B	20 January 2016
		MY 158494 A	14 October 2016
		RU 2013113733 A	10 October 2014
		US 2014018365 A1	16 January 2014
		JP 2013536813 A	26 September 2013
		ZA 201300533 B	26 March 2014
		US 8999982 B2	07 April 2015
		AU 2011297889 B2	24 December 2015
		WO 2012028332 A1	08 March 2012
		RU 2573834 C2	27 January 2016
		AU 2011297889 A8	06 June 2013
		MX 2013002289 A	28 October 2013
		SG 187597 A1	28 March 2013
		CA 2807620 A1	08 March 2012
		DK 2609091 T3	12 January 2015
CN 103405429 A	27 November 2013	None	
CN 1543459 A	03 November 2004	EP 1652847 B1	28 May 2008
		US 6821987 B2	23 November 2004
		EP 1382604 B1	28 December 2005
		DK 1382604 T3	18 April 2006
		MX PA03009662 A	06 December 2004
		DE 60208364 D1	02 February 2006
		US 2003087907 A1	08 May 2003
		KR 100879669 B1	21 January 2009

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/096569

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		ES 2256466 T3	16 July 2006
		ZA 200307861 A	08 October 2004
		TW 1324154 B	01 May 2010
		NZ 529046 A	28 October 2005
		KR 20040015143 A	18 February 2004
		BR PI0209216 B1	30 May 2017
		ZA 200307861 B	08 October 2004
		PL 367105 A1	21 February 2005
		US 2004229876 A1	18 November 2004
		EP 1652847 A1	03 May 2006
		WO 02088110 A1	07 November 2002
		NO 20034595 A	19 December 2003
		RU 2003134376 A	20 April 2005
		EP 1382604 A1	21 January 2004
		JP 2010077131 A	08 April 2010
		BR 0209216 A	06 July 2004
		NO 20034595 D0	14 October 2003
		PL 209822 B1	31 October 2011
		EP 1652847 A3	02 August 2006
		AU 2002255284 B2	04 October 2007
		DE 60226912 D1	10 July 2008
		HK 1070649 A1	16 February 2007
		DE 60208364 T2	28 September 2006
		AT 396988 T	15 June 2008
		CN 1273466 C	06 September 2006
		IL 158459 D0	12 May 2004
		NO 326325 B1	10 November 2008
		RU 2283841 C2	20 September 2006

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/096569

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CA 2445333 A1	07 November 2002
		EP 1382604 A4	08 September 2004
		US 7211587 B2	01 May 2007
		CA 2445333 C	22 March 2011
CN 103003262 A	27 March 2013	EP 2594566 A1	22 May 2013
		EP 2594566 A4	01 October 2014
		JP WO2012008563 A1	09 September 2013
		JP 5789259 B2	07 October 2015
		WO 2012008563 A1	19 January 2012
		KR 20130091331 A	16 August 2013
		US 2013225581 A1	29 August 2013
WO 2013180949 A1	05 December 2013	None	
WO 2012008564 A1	19 January 2012	None	
CN 101998951 A	30 March 2011	JP 4667537 B2	13 April 2011
		BR PI0911679 A2	13 October 2015
		US 2011034439 A1	10 February 2011
		PT 2287155 E	26 July 2013
		SI EP2287155 T1	30 October 2013
		RU 2010145526 A	20 May 2012
		RU 2503664 C2	10 January 2014
		KR 101414931 B1	04 July 2014
		AU 2009234978 B2	06 March 2014
		EP 2287155 A4	09 May 2012
		TW 201000451 A	01 January 2010
		CA 2720552 A1	15 October 2009
		HK 1151288 A1	29 November 2013
		EP 2287155 A1	23 February 2011
		CA 2720552 C	14 June 2016



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/096569

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		WO 2009125597 A1	15 October 2009
		CY 1114166 T1	31 August 2016
		HR P20130984 T1	22 November 2013
		SI 2287155 T1	30 October 2013
		CN 101998951 B	17 July 2013
		EP 2287155 B1	17 July 2013
		TW I438193 B	21 May 2014
		ES 2423851 T3	24 September 2013
		DK 2287155 T3	29 July 2013
		AU 2009234978 A1	15 October 2009
		MX 2010011097 A	01 November 2010
		KR 20100132023 A	16 December 2010
		JP WO2009125597 A1	04 August 2011
		US 8304427 B2	06 November 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/096569

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 401/12(2006.01)i; C07D 215/02(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																										
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 401/- C07D215/- A61K31/- A61P9/- A61P35/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>WPI;EPODOC;CNPAT;STN-CAPLUS;STN-REGISTRY:喹啉, 血管内皮生长因子, 癌, 肿瘤, quinoline, VEGF, cancer, tumor, tumour</p>																										
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 1478078 A (卫材株式会社) 2004年 2月 25日 (2004 - 02 - 25) 参见第26、28、59页和表25、35、40、44</td> <td>1-7、9-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103124729 A (利德探索中心有限公司等) 2013年 5月 29日 (2013 - 05 - 29) 参见第32页和表1</td> <td>1-5、9-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103405429 A (中国药科大学) 2013年 11月 27日 (2013 - 11 - 27) 参见第0009、0012-0013段</td> <td>1-5、9-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1543459 A (麒麟麦酒株式会社) 2004年 11月 3日 (2004 - 11 - 03) 参见第9、11页和表1</td> <td>1-5、9-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103003262 A (协和发酵麒麟株式会社) 2013年 3月 27日 (2013 - 03 - 27) 参见第6页和表1-3、5-9</td> <td>1-3、9-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2013180949 A1 (XI NING) 2013年 12月 5日 (2013 - 12 - 05) 参见第0014段和实施例1-2、3、6、9-11、14-17</td> <td>1-2、9-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2012008564 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO. LTD. 等) 2012年 1月 19日 (2012 - 01 - 19) 参见第0017段和表1-9、11-12</td> <td>1-2、9-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 1478078 A (卫材株式会社) 2004年 2月 25日 (2004 - 02 - 25) 参见第26、28、59页和表25、35、40、44	1-7、9-10	X	CN 103124729 A (利德探索中心有限公司等) 2013年 5月 29日 (2013 - 05 - 29) 参见第32页和表1	1-5、9-10	X	CN 103405429 A (中国药科大学) 2013年 11月 27日 (2013 - 11 - 27) 参见第0009、0012-0013段	1-5、9-10	X	CN 1543459 A (麒麟麦酒株式会社) 2004年 11月 3日 (2004 - 11 - 03) 参见第9、11页和表1	1-5、9-10	X	CN 103003262 A (协和发酵麒麟株式会社) 2013年 3月 27日 (2013 - 03 - 27) 参见第6页和表1-3、5-9	1-3、9-10	X	WO 2013180949 A1 (XI NING) 2013年 12月 5日 (2013 - 12 - 05) 参见第0014段和实施例1-2、3、6、9-11、14-17	1-2、9-10	X	WO 2012008564 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO. LTD. 等) 2012年 1月 19日 (2012 - 01 - 19) 参见第0017段和表1-9、11-12	1-2、9-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
X	CN 1478078 A (卫材株式会社) 2004年 2月 25日 (2004 - 02 - 25) 参见第26、28、59页和表25、35、40、44	1-7、9-10																								
X	CN 103124729 A (利德探索中心有限公司等) 2013年 5月 29日 (2013 - 05 - 29) 参见第32页和表1	1-5、9-10																								
X	CN 103405429 A (中国药科大学) 2013年 11月 27日 (2013 - 11 - 27) 参见第0009、0012-0013段	1-5、9-10																								
X	CN 1543459 A (麒麟麦酒株式会社) 2004年 11月 3日 (2004 - 11 - 03) 参见第9、11页和表1	1-5、9-10																								
X	CN 103003262 A (协和发酵麒麟株式会社) 2013年 3月 27日 (2013 - 03 - 27) 参见第6页和表1-3、5-9	1-3、9-10																								
X	WO 2013180949 A1 (XI NING) 2013年 12月 5日 (2013 - 12 - 05) 参见第0014段和实施例1-2、3、6、9-11、14-17	1-2、9-10																								
X	WO 2012008564 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO. LTD. 等) 2012年 1月 19日 (2012 - 01 - 19) 参见第0017段和表1-9、11-12	1-2、9-10																								
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p>																										
<p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																										
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																										
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 9月 30日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 11月 2日</p>																								
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>安玲玲</p> <p>电话号码 (86-10)82246746</p>																								

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 101998951 A (大鹏药品工业株式会社) 2011年 3月 30日 (2011 - 03 - 30) 参见第0366段	8

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/096569

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	1478078	A	2004年 2月 25日	NL	300764	I1	2015年 12月 29日
				HU	0302603	A2	2003年 11月 28日
				NO	2015021	I1	2015年 10月 19日
				IL	155447	A	2008年 6月 5日
				PT	1415987	E	2007年 5月 31日
				TW	I304061	B	2008年 12月 11日
				AT	355275	T	2006年 3月 15日
				NL	300764	I2	2015年 12月 29日
				KR	100600550	B1	2006年 7月 13日
				EP	1415987	A4	2004年 8月 18日
				CA	2426461	A1	2002年 4月 25日
				AU	2006236039	B2	2008年 5月 22日
				AU	2006203099	A1	2006年 8月 10日
				US	7612092	B2	2009年 11月 3日
				IL	189677	D0	2008年 6月 5日
				HU	S1600009	I1	2016年 3月 29日
				NO	20031731	D0	2003年 4月 14日
				DE	60126997	D1	2007年 4月 12日
				US	2006160832	A1	2006年 7月 20日
				US	7973160	B2	2011年 7月 5日
				NO	20074657	A	2003年 6月 19日
				NO	326781	B1	2009年 2月 16日
				IL	155447	D0	2003年 11月 23日
				CA	2426461	C	2011年 4月 12日
				NZ	525324	A	2005年 3月 24日
				AU	2001295986	A1	2002年 7月 4日
				EP	1777218	A1	2007年 4月 25日
				MX	242553	B	2006年 12月 6日
				JP	5086304	B2	2012年 11月 28日
				JP	2005272474	A	2005年 10月 6日
				AU	2006236039	A1	2006年 12月 7日
				ES	2282299	T3	2007年 10月 16日
				DK	1415987	T3	2007年 7月 2日
				US	2010197911	A1	2010年 8月 5日
				EP	1415987	B1	2007年 2月 28日
				EP	1506962	B1	2008年 7月 2日
				JP	W02002032872	A1	2004年 2月 26日
				LU	92858	I2	2015年 12月 23日
				KR	100589032	B1	2006年 6月 14日
				MX	PA03003362	A	2003年 8月 1日
				WO	0232872	A1	2002年 4月 25日
				US	2004053908	A1	2004年 3月 18日
				NO	20031731	A	2003年 6月 19日
				DE	60126997	T2	2007年 10月 25日
				KR	20050108426	A	2005年 11月 16日
				CY	1107491	T1	2013年 3月 13日
				ES	2318649	T3	2009年 5月 1日
				JP	4354929	B2	2009年 10月 28日
				AU	2001295986	B2	2006年 8月 17日
CN	103124729	A	2013年 5月 29日	EP	2609091	A1	2013年 7月 3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/CN2017/096569

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)
		KR 20130084291 A	2013年 7月 24日
		CA 2807620 C	2016年 5月 17日
		ES 2530492 T3	2015年 3月 3日
		WO 2012028332 A8	2013年 3月 7日
		KR 101624296 B1	2016年 5月 25日
		EP 2423208 A1	2012年 2月 29日
		JP 5843861 B2	2016年 1月 13日
		EP 2609091 B1	2014年 11月 26日
		AU 2011297889 A1	2013年 2月 21日
		HK 1185879 A1	2017年 3月 31日
		CN 103124729 B	2016年 1月 20日
		MY 158494 A	2016年 10月 14日
		RU 2013113733 A	2014年 10月 10日
		US 2014018365 A1	2014年 1月 16日
		JP 2013536813 A	2013年 9月 26日
		ZA 201300533 B	2014年 3月 26日
		US 8999982 B2	2015年 4月 7日
		AU 2011297889 B2	2015年 12月 24日
		WO 2012028332 A1	2012年 3月 8日
		RU 2573834 C2	2016年 1月 27日
		AU 2011297889 A8	2013年 6月 6日
		MX 2013002289 A	2013年 10月 28日
		SG 187597 A1	2013年 3月 28日
		CA 2807620 A1	2012年 3月 8日
		DK 2609091 T3	2015年 1月 12日
CN 103405429 A	2013年 11月 27日	无	
CN 1543459 A	2004年 11月 3日	EP 1652847 B1	2008年 5月 28日
		US 6821987 B2	2004年 11月 23日
		EP 1382604 B1	2005年 12月 28日
		DK 1382604 T3	2006年 4月 18日
		MX PA03009662 A	2004年 12月 6日
		DE 60208364 D1	2006年 2月 2日
		US 2003087907 A1	2003年 5月 8日
		KR 100879669 B1	2009年 1月 21日
		ES 2256466 T3	2006年 7月 16日
		ZA 200307861 A	2004年 10月 8日
		TW I324154 B	2010年 5月 1日
		NZ 529046 A	2005年 10月 28日
		KR 20040015143 A	2004年 2月 18日
		BR PI0209216 B1	2017年 5月 30日
		ZA 200307861 B	2004年 10月 8日
		PL 367105 A1	2005年 2月 21日
		US 2004229876 A1	2004年 11月 18日
		EP 1652847 A1	2006年 5月 3日
		WO 02088110 A1	2002年 11月 7日
		NO 20034595 A	2003年 12月 19日
		RU 2003134376 A	2005年 4月 20日
		EP 1382604 A1	2004年 1月 21日
		JP 2010077131 A	2010年 4月 8日
		BR 0209216 A	2004年 7月 6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/CN2017/096569

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)
		NO 20034595 D0	2003年 10月 14日
		PL 209822 B1	2011年 10月 31日
		EP 1652847 A3	2006年 8月 2日
		AU 2002255284 B2	2007年 10月 4日
		DE 60226912 D1	2008年 7月 10日
		HK 1070649 A1	2007年 2月 16日
		DE 60208364 T2	2006年 9月 28日
		AT 396988 T	2008年 6月 15日
		CN 1273466 C	2006年 9月 6日
		IL 158459 D0	2004年 5月 12日
		NO 326325 B1	2008年 11月 10日
		RU 2283841 C2	2006年 9月 20日
		CA 2445333 A1	2002年 11月 7日
		EP 1382604 A4	2004年 9月 8日
		US 7211587 B2	2007年 5月 1日
		CA 2445333 C	2011年 3月 22日
CN 103003262 A	2013年 3月 27日	EP 2594566 A1	2013年 5月 22日
		EP 2594566 A4	2014年 10月 1日
		JP W02012008563 A1	2013年 9月 9日
		JP 5789259 B2	2015年 10月 7日
		WO 2012008563 A1	2012年 1月 19日
		KR 20130091331 A	2013年 8月 16日
		US 2013225581 A1	2013年 8月 29日
WO 2013180949 A1	2013年 12月 5日	无	
WO 2012008564 A1	2012年 1月 19日	无	
CN 101998951 A	2011年 3月 30日	JP 4667537 B2	2011年 4月 13日
		BR PI0911679 A2	2015年 10月 13日
		US 2011034439 A1	2011年 2月 10日
		PT 2287155 E	2013年 7月 26日
		SI EP2287155 T1	2013年 10月 30日
		RU 2010145526 A	2012年 5月 20日
		RU 2503664 C2	2014年 1月 10日
		KR 101414931 B1	2014年 7月 4日
		AU 2009234978 B2	2014年 3月 6日
		EP 2287155 A4	2012年 5月 9日
		TW 201000451 A	2010年 1月 1日
		CA 2720552 A1	2009年 10月 15日
		HK 1151288 A1	2013年 11月 29日
		EP 2287155 A1	2011年 2月 23日
		CA 2720552 C	2016年 6月 14日
		WO 2009125597 A1	2009年 10月 15日
		CY 1114166 T1	2016年 8月 31日
		HR P20130984 T1	2013年 11月 22日
		SI 2287155 T1	2013年 10月 30日
		CN 101998951 B	2013年 7月 17日
		EP 2287155 B1	2013年 7月 17日
		TW I438193 B	2014年 5月 21日
		ES 2423851 T3	2013年 9月 24日
		DK 2287155 T3	2013年 7月 29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/CN2017/096569

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)
		AU	2009234978	A1	2009年 10月 15日
		MX	2010011097	A	2010年 11月 1日
		KR	20100132023	A	2010年 12月 16日
		JP	W02009125597	A1	2011年 8月 4日
		US	8304427	B2	2012年 11月 6日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)