

(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
2014 年 4 月 17 日 (17.04.2014) WIPO | PCT

(10) 国际公布号

WO 2014/056421 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 255/38 (2006.01) *C07C 213/02* (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01) *C07C 233/18* (2006.01)
C07C 217/60 (2006.01) *C07C 231/02* (2006.01)

(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); 中国北京市海淀区大柳树路 17 号富海中心 2 号楼 9 层 909 房间, Beijing 100081 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/084836

(22) 国际申请日: 2013 年 10 月 8 日 (08.10.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201210378968.9 2012 年 10 月 9 日 (09.10.2012) CN
201210378868.6 2012 年 10 月 9 日 (09.10.2012) CN

(71) 申请人: 江西同和药业有限责任公司 (JIANGXI SYNERGY PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江西省宜春市奉新工业园区, Jiangxi 330700 (CN)。

(72) 发明人: 蒋元森 (JIANG, Yuansen); 中国江西省宜春市奉新工业园区, Jiangxi 330700 (CN)。 殷清华 (YIN, Qinghua); 中国江西省宜春市奉新工业园区, Jiangxi 330700 (CN)。 徐烘材 (XU, Hongcui); 中国江西省宜春市奉新工业园区, Jiangxi 330700 (CN)。 蒋慧纲 (JIANG, Huigang); 中国江西省宜春市奉新工业园区, Jiangxi 330700 (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, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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)。

本国国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: 1-CYAN-1-(7-METHOXYL-1-NAPHTYL) METHANOL ESTER COMPOUND AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基) 甲醇酯类化合物及其制备方法和应用

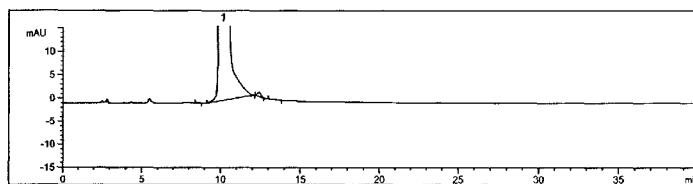


图 2 / Fig. 2

(57) Abstract: Provided are a 1-cyan-1-(7-methoxyl-1-naphthyl) methanol ester compound, and preparation method and use thereof in the preparation of agomelatine intermediate 2-(7-methoxyl-1-naphthyl) ethylamine. Also provided is an agomelatine preparation method by using the 1-cyan-1-(7-methoxyl-1-naphthyl) methanol ester compound as an intermediate.

(57) 摘要: 提供 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基) 甲醇酯类化合物、其制备方法以及在制备阿戈美拉汀中间体 2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙胺中的应用。还提供 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基) 甲醇酯类化合物作为中间体制备阿戈美拉汀的方法。

LC13210009P

1-氟基-1- (7-甲氧基-1-萘基) 甲醇酯类化合物及 其制备方法和应用

相关申请的交叉引用

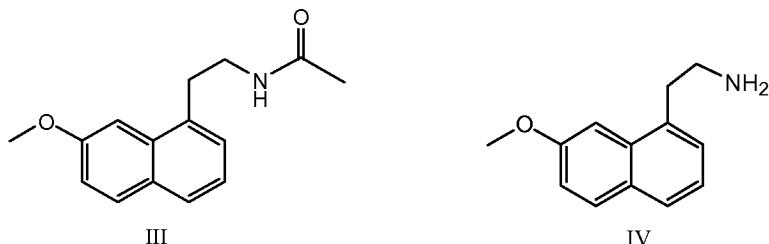
本申请要求 2012 年 10 月 9 日递交的中国专利申请号为 201210378868.6 和 201210378968.9 的专利申请的权益，在此将其全部内容引入作为参考。

技术领域

本发明属于有机化学领域，具体涉及一种新的 1-氟基-1- (7-甲氧基-1-萘基) 甲醇酯类化合物及其制备方法和应用。

背景技术

阿戈美拉汀（N-[2- (7-甲氧基-1-萘基) 乙基]乙酰胺），结构式如 III 所示，是世界上第一个褪黑素受体激动剂的抗抑郁药，其独特的作用靶点，使患者在治疗抑郁症的同时又提高了睡眠质量。



其关键中间体：结构式 IV 的 2- (7-甲氧基-1-萘基) 乙胺，通过乙酸酐酰化后即可得到阿戈美拉汀。关于 2- (7-甲氧基-1-萘基) 乙胺的制备方法，已有多篇文献报道，常见的合成路线有以下几种：

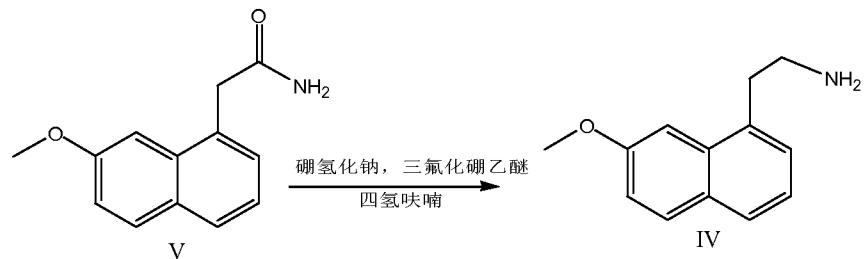
路线一：(中国发明专利说明书，授权公告号 CN101709036B)

天津药物研究院以结构式 V 的 2- (7-甲氧基-1-萘基) 乙酰胺为起始原料，在有机溶媒、还原剂和路易斯酸的存在下，经一步反应，还原得到结构式 IV 的 2- (7-甲氧基-1-萘基) 乙胺，及其盐酸盐。

该专利方法有以下缺点：

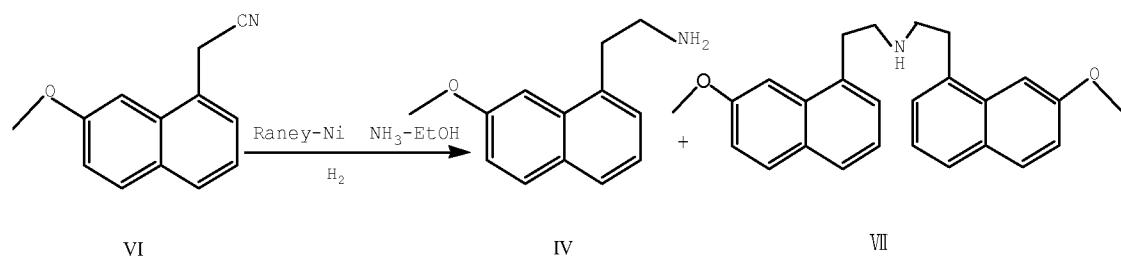
(1) 对水分要求极高，因为使用的路易斯酸——三氟化硼乙醚在空气中遇湿气立即水解，分解成剧毒的氟化氢烟雾，不利于安全操作。

(2) 收率不高，只有 72.2%。并且反应各种原料价格较高，不适合工业生产。



路线二：（中国发明专利说明书，授权公告号 CN1321106C，以及欧洲专利申请，公开号 EP0447285）

法国瑟维尔实验室公开的阿戈美拉汀的制备方法，由结构式 VI 的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙腈经雷尼镍催化，在氨水，乙醇的存在下经高压加氢还原反应，制得结构式 IV 的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺。



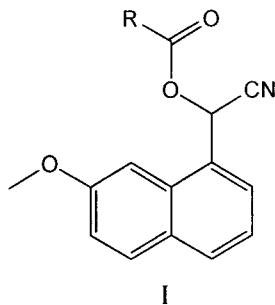
该方法存在的缺陷为：加氢还原反应必须在高压下(3Mpa)进行，对生产设备要求较高，不利于规模工业化生产。并且还伴随着生成如结构式 VII 的偶联副产物，其性质与 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺相似，很难纯化。

发明内容

因此，本发明针对现有技术的不足，提供一种新化合物，其在温和条件下经雷尼镍的催化还原即可得到阿戈美拉汀的关键中间体 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺，反应副产物少，易于纯化。随着该新化合物的应用，也带来了一种阿戈美拉汀新的合成方法。该合成方法具有合成路线短，反应条件简单，原料价廉易得，反应条件温和，环境友好，产品收率和纯度高等优点，尤适于大规模工业化生产。

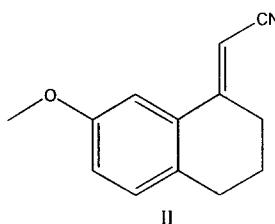
为了实现上述发明目的，本发明采用如下的技术方案：

一种结构式 I 的化合物，



其中 R 为甲基、乙基、丙基。

本发明的一个目的在于，提供所述的结构式 I 化合物的制备方法：结构式 II 的化合物在芳构化试剂的存在下，与有机酸反应，得到所述结构式 I 的化合物。

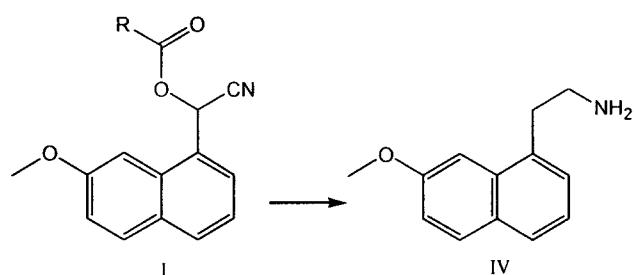


优选的，所述芳构化试剂与结构式 II 的化合物的摩尔比为 1-10: 1；更优选的，所述芳构化试剂与结构式 II 的化合物的摩尔比为 2-2.5: 1。

优选的，所述芳构化试剂为二氯二氟基苯醌或四氯苯醌；更优选的，所述芳构化试剂为四氯苯醌。

优选的，所述有机酸选自己酸，丙酸和正丁酸中的一种。

本发明的另一个目的在于，提供结构式 I 的化合物在制备结构式 IV 的阿戈美拉汀关键中间体 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺中的应用：所述结构式 I 的化合物在含氨的 C₁-C₄ 脂肪醇中，在雷尼镍的催化下加氢还原，得到所述 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺。



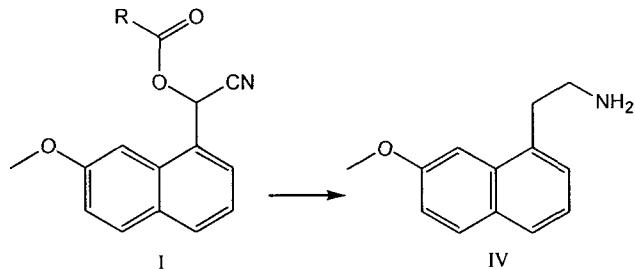
其中 R 为甲基、乙基或丙基。

优选的，所述加氢还原反应的压力为 0.1-2Mpa；更优选的，所述加氢还

原反应的压力为 0.3-0.8 Mpa。

所述 C₁-C₄ 脂肪醇选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或叔丁醇；更优选的，所述 C₁-C₄ 脂肪醇为乙醇。

本发明还有一个目的在于，提供一种阿戈美拉汀的合成方法，包括由所述结构式 I 的化合物在含氨的 C₁-C₄ 脂肪醇中，在雷尼镍的催化下加氢还原制备所述结构式 IV 的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺，

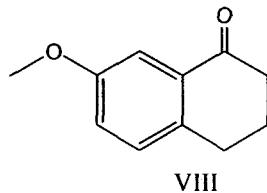


其中 R 为甲基、乙基或丙基。

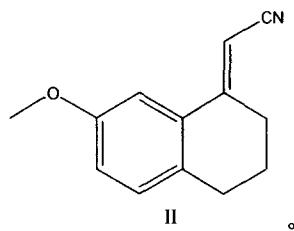
优选的，加氢还原反应的压力为 0.1-2Mpa；更优选为 0.3-0.8 Mpa。

优选的，所述 C₁-C₄ 脂肪醇选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或叔丁醇；更优选为乙醇。

本发明所述阿戈美拉汀的合成方法，还包括结构式 VIII 的 7-甲氧基-1-萘满酮，



氢化钠催化下，在非质子极性溶剂中与腈甲基磷酸二甲酯反应，生成结构式 II 的(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈，



优选的，所述非质子极性溶剂为 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、乙二醇二甲醚、二甲基亚砜或环丁砜；更优选为乙二醇二甲醚。

本发明所述阿戈美拉汀合成方法，还包括 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺与乙酸酐反应，生成阿戈美拉汀，并以固体形式分离出来。

作为本发明的一个优选的实施方案，一种阿戈美拉汀的制备方法，具体包括如下步骤：

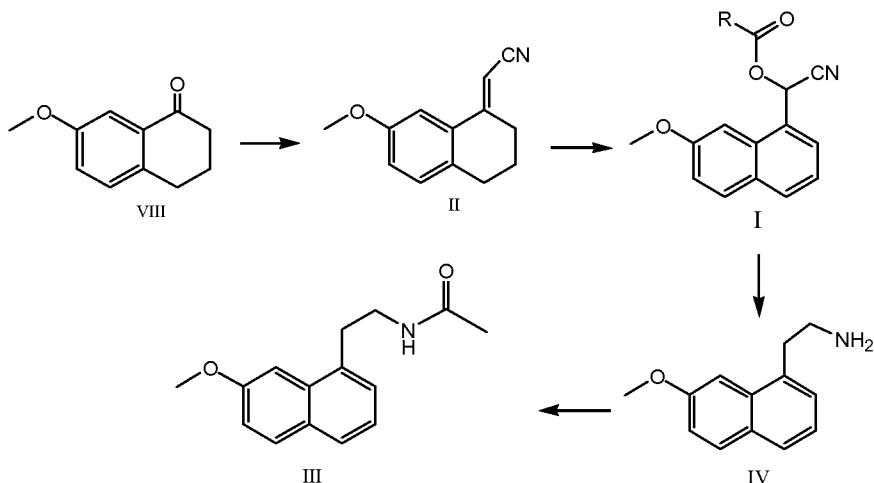
1) 反应容器中投入乙二醇二甲醚，氢化钠，温度控制在 $15 \pm 2^\circ\text{C}$ ，加入结构式 4 的化合物，滴加腈甲基磷酸二甲酯，3-4 小时滴完，控制温度 10°C ，搅拌 15 小时，冷却至 5°C 以下，缓慢加入少量水，将剩余的氢化钠反应完，再滴入 10% 的盐酸溶液调 PH 至 5-6，加入二氯甲烷萃取，有机层减压浓缩至干，残留物加入乙醇升温溶解，冷却结晶，过滤，得到 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基) 乙腈；

2) 反应容器中投入四氯苯醌，冰乙酸以及步骤 1 制备的 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基) 乙腈，搅拌，加热至回流，反应 12 小时，冷至室温，减压蒸馏反应液，残留物加入甲苯溶解，过滤，滤液用 5% 的亚硫酸钠溶液洗涤，再用水洗涤，过滤，分层，甲苯层减压浓缩，残留物加入乙醇溶解，搅拌，冷却结晶，过滤，得到 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基) 甲醇乙酸酯；

3) 高压釜中投入步骤 2 制备的 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基) 甲醇乙酸酯，雷尼镍，乙醇，氨水，氮气置换，通入氢气，控制压力在 0.3-0.8 Mpa，温度 $40-60^\circ\text{C}$ ，反应 7 小时，反应液冷却，过滤回收雷尼镍，滤液减压浓缩至干，加入甲苯和水洗涤，分层，甲苯层再加入饱和食盐水洗涤，分层，甲苯层减压浓缩得到 2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙胺；

4) 反应容器中投入甲苯、三乙胺以及步骤 3 制备的 2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙胺，在温度 30°C 以下缓慢滴加乙酸酐，滴毕后于 $20-30^\circ\text{C}$ 反应 5 小时，反应结束后滴入水，水解掉剩余的乙酸酐，过滤，滤饼水洗至 PH=7，滤液的甲苯层水洗至 PH=7，合并滤饼和所述滤液的甲苯层，减压浓缩至干，残留物加入甲苯，升温回流溶清，冷至 $0-5^\circ\text{C}$ ，结晶，过滤，滤饼烘干得到所述阿戈美拉汀。

本发明涉及的反应路线如下所示：



本发明所述结构式 I 的化合物，经一步反应得到结构式 IV 的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺，收率高，平均收率在 95%以上；反应温和，对压力要求不高，在 0.3-0.8Mpa 下，即可进行反应；反应产物比较单一，没有结构式 VII 的偶联副产物，后处理简单，反应收率高。将其应用于阿戈美拉汀的合成，终产物阿戈美拉汀的纯度高（>99.5%），适于大规模工业化生产。

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：实施例 8 合成的阿戈美拉汀的 HPLC 图谱，其中 1 号峰是阿戈美拉汀的吸收峰。

图 2：实施例 9 合成的阿戈美拉汀的 HPLC 图谱，其中 1 号峰是阿戈美拉汀的吸收峰。

图 3：实施例 10 合成的阿戈美拉汀的 HPLC 图谱，其中 1 号峰是阿戈美拉汀的吸收峰。

实施发明的最佳方式

下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述，给出的实施例仅为了阐明本发明，而不是为了限制本发明的范围。

实施例 1 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈的制备

1000ml 的四口瓶中投入乙二醇二甲醚 200ml，钠氢 17.0 g (0.71mol)，控制温度 15±2℃，加入 7-甲氧基-1-萘满酮 50g(0.28mol)，搅拌 30 分钟，反应液在 15℃下滴加腈甲基磷酸二乙酯 70.4g (0.40mol)，3-4 小时滴毕，

控温 10℃，搅拌反应 15 小时，检测反应完全，反应液冷至 5℃以下，缓慢滴加水 200ml，30 分钟滴毕，再用盐酸调 PH 至 5-6，加入二氯甲烷 2×100ml 萃取两次，有机层减压浓缩至干，残留物加入 95%乙醇 200ml，升温溶解，搅拌 1 小时，再冷至 0℃，搅拌结晶 2 小时，过滤，40℃鼓风烘干得到目标产物 56.3g, 收率 89%，纯度 99.1%。

实施例 2 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇乙酸酯的制备

反应瓶中投入四氯苯醌 85.30g (0.35mol)，冰乙酸 600ml，搅拌，加入实施例 1 得到的(7-甲氧-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈 30g(0.15mol)，搅拌 1 小时，加热至回流，反应 12 小时。冷至室温，减压蒸馏反应液，回收乙酸，残留物加入甲苯 200ml，搅拌 1 小时，过滤，滤液用 2×200ml 的 5% 的亚硫酸氢钠水溶液，洗涤 2 次，再用 2×100ml 的水，洗涤 2 次，过滤，甲苯层减压浓缩，残留物加入 200ml 乙醇，室温搅拌 1 小时，再冷至 0℃，搅拌 1 小时，过滤，40℃真空干燥，得到目标化合物 34.6g，收率 90%，GC 纯度 99.9%。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ2.16(s, 3H), 4.39 (s, 3H) , 7.02(s, 1H), 7.20-7.23(m, 1H), 7.27-7.28(d, J=4.0 Hz, 1H), 7.33-7.37(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.75-7.80(m, 2H), 7.85-7.87(d, J=8.0, 1H)。

¹³C-NMR(400MHz, CDCl₃) δ20.45, 55.47, 61.50, 101.43, 116.20, 119.27, 122.85, 125.71, 128.33, 129.42, 130.71, 131.23, 131.51, 158.87, 169.14。

MS (ESI) : 278[M+Na]⁺。

实施例 3 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇乙酸酯的应用

高压釜中投入实施例 2 得到的 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇乙酸酯 30.0g (0.118mol)，雷尼镍 6g，20%氨水 40ml，95%乙醇 180ml，氮气置换，通入氢气，压力控制在 0.4-0.5Mpa，温度为 40-50℃，反应 7 小时后停止反应；反应液冷却至室温，过滤回收雷尼镍，滤液减压浓缩至干，加入甲苯 200ml,水 100ml 洗涤一次,分层，甲苯层加入饱和食盐水 100ml，洗涤一次,分层，甲苯层减压浓缩得油状物 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺 23.26g, 收率 98%。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ1.80(s, 3H), 3.05-3.08 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.12-3.16 (t, J=8.0 Hz, 2H) , 7.14-7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H) , 7.22-7.31

(m, 3H), 7.63-7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72-7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H)。

实施例 4 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇丙酸酯的制备

反应瓶中投入四氯苯醌 185g (0.75mol), 丙酸 600ml, 搅拌, 加入按照实施例 1 所述方法制备得到的(7-甲氧-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈 30g(0.15mol), 搅拌 1 小时, 加热至回流, 反应 12 小时。冷至室温, 减压蒸馏反应液, 回收丙酸, 残留物加入甲苯 200ml, 搅拌 1 小时, 过滤, 滤液用 2×200ml 的 5% 的亚硫酸氢钠水溶液, 洗涤 2 次, 再用 2×100ml 的水, 洗涤 2 次, 过滤, 甲苯层减压浓缩, 残留物加入 200ml 乙醇, 室温搅拌 1 小时, 再冷至 0℃, 搅拌 1 小时, 过滤, 40℃ 真空干燥, 得到所述目标化合物 36.9g, 收率 91%, GC 纯度 99.5%。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ1.16-1.18 (t, 3H), 2.01-2.04 (m, 2H), 4.38 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.27-7.28 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.32-7.36 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.86-7.88 (d, J=8.0, 1H)。

¹³C-NMR(400MHz, CDCl₃) δ11.2, 27.5, 57.47, 66.3, 102.43, 117.20, 120.27, 124.85, 127.71, 131.33, 131.72, 132.41, 133.56, 135.1, 159.76, 173.14。

MS (ESI) : 292[M+Na]⁺。

实施例 5 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇丙酸酯的应用

高压釜中投入实施例 4 得到 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇丙酸酯 31.7g (0.118mol), 雷尼镍 6g, 20% 氨水 40ml, 95% 乙醇 180ml, 氮气置换, 通入氢气, 压力控制在 0.7-0.8Mpa, 温度为 50-55℃, 反应 7 小时后停止反应, 反应液冷却至室温, 过滤回收雷尼镍, 滤液减压浓缩至干, 加入甲苯 200ml, 水 100ml 洗涤一次, 分层, 甲苯层加入饱和食盐水 100ml, 洗涤一次, 分层, 甲苯层减压浓缩得油状物 (7-甲氧基-1-萘基) 乙胺 22.94g, 收率 97%。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ1.80 (s, 3H), 3.05-3.08 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.12-3.16 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.14-7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.63-7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72-7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H)

实施例 6 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇丁酸酯的制备

反应瓶中投入二氯二氰基苯醌 272g (1.2mol), 正丁酸 700ml, 搅拌,

加入按照实施例 1 所述方法制备得到的(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈 30g(0.15mol), 搅拌 1 小时, 加热至回流, 反应 12 小时。反应液冷至室温, 减压蒸馏反应液, 回收正丁酸, 残留物加入甲苯 200ml, 搅拌 1 小时, 过滤, 滤液用 2×200ml 的 5% 的亚硫酸氢钠水溶液, 洗涤 2 次, 再用 2×100ml 的水, 洗涤 2 次, 过滤, 甲苯层减压浓缩, 残留物加入 200ml 乙醇, 室温搅拌 1 小时, 再冷至 0℃, 搅拌 1 小时, 过滤, 40℃ 真空干燥, 得到所述目标化合物 38.4g, 收率 90%, GC 纯度 99.7%。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ0.98-1.01(t, 3H), 1.74-1.76(m, 2H), 2.24-2.26(m, 2H), 4.39(s, 3H), 7.02(s, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 7.26-7.27(d, J=4.0 Hz, 1H), 7.33-7.37(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.77-7.82(m, 2H), 7.84-7.86(d, J=8.0, 1H)。

¹³C-NMR(400MHz, CDCl₃) δ15.32, 20.45, 37.58, 55.47, 67.86, 102.43, 116.20, 120.27, 123.13, 127.52, 130.45, 131.47, 132.74, 133.83, 135.45, 157.87, 173.22

MS (ESI) : 306[M+Na]⁺。

实施例 7 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇丁酸酯的应用

高压釜中投入实施例 6 得到 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇丁酸酯 33.4g (0.118mol), 雷尼镍 6g, 20% 氨水 40ml, 95% 乙醇 180ml, 氮气置换, 通入氢气, 压力控制在 0.5-0.6Mpa, 温度为 40-45℃, 反应 8 小时后停止反应, 反应液冷却至室温, 过滤回收雷尼镍, 滤液减压浓缩至干, 加入甲苯 200ml, 水 100ml 洗涤一次, 分层, 甲苯层加入饱和食盐水 100ml, 洗涤一次, 分层, 甲苯层减压浓缩得油状物 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺 22.7g, 收率 96%。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ1.80(s, 3H), 3.05-3.08(t, J=6.0 Hz, 2H), 3.12-3.16(t, J=8.0 Hz, 2H), 7.14-7.16(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.22-7.31(m, 3H), 7.63-7.65(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72-7.74(d, J=8.0 Hz, 1H)。

实施例 8 阿戈美拉汀的合成

反应瓶中加入实施例 3 得到的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺 23.26g, 三乙胺 20ml, 甲苯 120ml, 搅拌, 冷却至 20℃, 缓慢滴加乙酸酐 17g, 控制温度 30℃ 以下滴加完毕, 并于 20-30℃ 反应 4-5 小时, 检测反应完全, 滴加水 100ml, 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼用水 3×100ml 淋洗三次, 滤液分

层，甲苯层加入水 3×100ml，萃取 3 次，将甲苯层及滤饼合并，减压浓缩至干，残留物加入甲苯 100ml，加热至回流，保温 30 分钟，冷却至 0-5℃，搅拌结晶 2 小时，过滤，烘干，得到白色结晶的阿戈美拉汀 25.30g。收率 90%，纯度 99.9%，HPLC 图谱见图 1。

实施例 9 阿戈美拉汀的合成

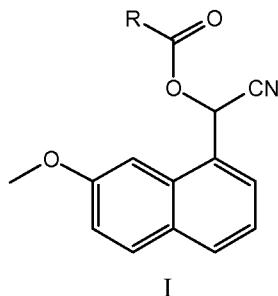
反应瓶中加入实施例 5 得到的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺 22.94g，通过与实施例 8 相同的操作步骤，得到白色结晶的阿戈美拉汀 24.74g。收率 88%，纯度 99.7%，HPLC 图谱见图 2。

实施例 10 阿戈美拉汀的合成

反应瓶中加入实施例 7 得到的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺 22.7g，通过与实施例 8 相同的操作步骤，得到白色结晶的阿戈美拉汀 23.4g。收率 85%，纯度 99.8%，HPLC 图谱见图 3。

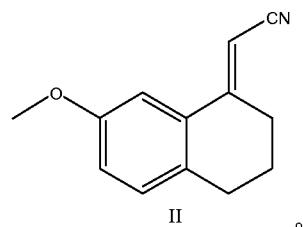
权 利 要 求

1. 一种结构式 I 的化合物，



其中 R 为甲基、乙基或丙基。

2. 权利要求 1 所述的结构式 I 化合物的制备方法，其特征在于：结构式 II 的(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈在芳构化试剂的存在下，与有机酸反应，得到所述结构式 I 的化合物，



3. 根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于：所述芳构化试剂与结构式 II 的化合物的摩尔比为 1-10:1。

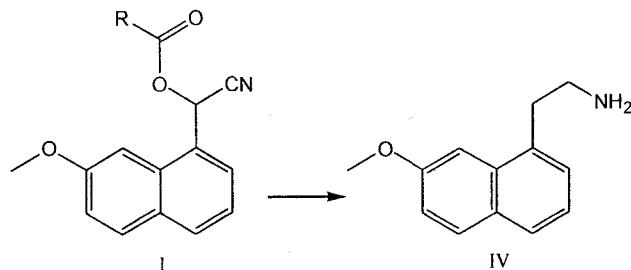
4. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于：所述芳构化试剂与结构式 II 的化合物的摩尔比为 2-2.5:1。

5. 根据权利要求 2 至 4 中任一项所述的制备方法，其特征在于：所述芳构化试剂为二氯二氟基苯醌或四氯苯醌。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法，其特征在于：所述芳构化试剂为四氯苯醌。

7. 根据权利要求 2 至 6 中任一项所述的制备方法，其特征在于：所述有机酸选自己酸、丙酸和正丁酸中的一种。

8. 权利要求 1 所述的结构式 I 的化合物在制备结构式 IV 的阿戈美拉汀关键中间体 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺中的应用，其特征在于，所述结构式 I 的化合物在含氨的 C₁-C₄ 脂肪醇中，在雷尼镍的催化下加氢还原，得到所述 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺，



其中 R 为甲基、乙基或丙基。

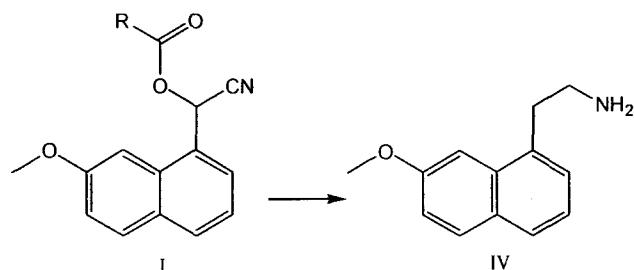
9. 根据权利要求 8 所述的应用，其特征在于：加氢还原反应的压力为 0.1-2Mpa。

10. 根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于：加氢还原反应的压力为 0.3-0.8 Mpa。

11. 根据权利要求 8 至 10 中任一项所述的应用，其特征在于：所述 C₁-C₄ 脂肪醇选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或叔丁醇。

12. 根据权利要求 11 所述的应用，其特征在于：所述 C₁-C₄ 脂肪醇为乙醇。

13. 一种阿戈美拉汀的合成方法，其特征在于：包括由所述结构式 I 的化合物在含氨的 C₁-C₄ 脂肪醇中，在雷尼镍的催化下加氢还原制备所述结构式 IV 的 2- (7-甲氧基-1-萘基) 乙胺，



其中 R 为甲基、乙基或丙基。

14. 根据权利要求 13 所述的合成方法，其特征在于：加氢还原反应的压力为 0.1-2Mpa。

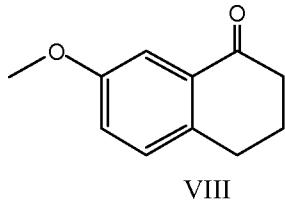
15. 根据权利要求 14 所述的合成方法，其特征在于：加氢还原反应的压力为 0.3-0.8 Mpa。

16. 根据权利要求 13 至 15 中任一项所述的合成方法，其特征在于：所述 C₁-C₄ 脂肪醇选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇或叔丁醇。

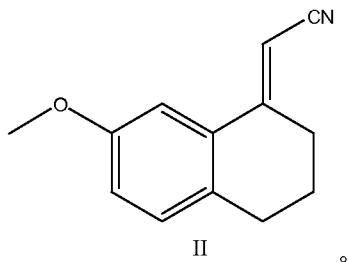
17. 根据权利要求 16 所述的合成方法，其特征在于：所述 C₁-C₄ 脂肪

醇为乙醇。

18. 根据权利要求 13 至 17 中任一项所述的合成方法，其特征在于：还包括：结构式 VIII 的 7-甲氧基-1-萘满酮，



氢化钠催化下，在非质子极性溶剂中与腈甲基磷酸二甲酯反应，生成结构式 II 的(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈，



19. 根据权利要求 18 所述的合成方法，其特征在于：所述非质子极性溶剂为 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、乙二醇二甲醚、二甲基亚砜或环丁砜。

20. 根据权利要求 19 所述的合成方法，其特征在于：所述非质子极性溶剂为乙二醇二甲醚。

21. 根据权利要求 13 至 20 中任一所述的合成方法，其特征在于：还包括 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺与乙酸酐反应，生成阿戈美拉汀，并以固体形式分离出来。

22. 一种阿戈美拉汀的制备方法，其特征在于：具体包括如下步骤：

1) 反应容器中投入乙二醇二甲醚，氢化钠，温度控制在 $15 \pm 2^\circ\text{C}$ ，加入结构式 4 的化合物，滴加腈甲基磷酸二甲酯，3-4 小时滴完，控制温度 10°C ，搅拌 15 小时，冷却至 5°C 以下，缓慢加入少量水，将剩余的氢化钠反应完，再滴入 10% 的盐酸溶液调 PH 至 5-6，加入二氯甲烷萃取，有机层减压浓缩至干，残留物加入乙醇升温溶解，冷却结晶，过滤，得到 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈；

2) 反应容器中投入四氯苯醌，冰乙酸以及步骤 1 制备的 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈，搅拌，加热至回流，反应 12 小时，冷至室温，减压蒸馏反应液，残留物加入甲苯溶解，过滤，滤液用 5% 的亚硫酸钠溶液洗涤，再用水洗涤，过滤，分层，甲苯层减压浓缩，残留物加入乙醇溶解，搅

拌，冷却结晶，过滤，得到 1-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇乙酸酯；

3) 高压釜中投入步骤 2 制备的 1-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇乙酸酯，雷尼镍，乙醇，氨水，氮气置换，通入氢气，控制压力在 0.3-0.8 Mpa，温度 40-60℃，反应 7 小时，反应液冷却，过滤回收雷尼镍，滤液减压浓缩至干，加入甲苯和水洗涤，分层，甲苯层再加入饱和食盐水洗涤，分层，甲苯层减压浓缩得到 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺；

4) 反应容器中投入甲苯、三乙胺以及步骤 3 制备的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺，在温度 30℃ 以下缓慢滴加乙酸酐，滴毕后于 20-30℃ 反应 5 小时，反应结束后滴入水，水解掉剩余的乙酸酐，过滤，滤饼水洗至 PH=7，滤液的甲苯层水洗至 PH=7，合并滤饼和所述滤液的甲苯层，减压浓缩至干，残留物加入甲苯，升温回流溶清，冷至 0-5℃，结晶，过滤，滤饼烘干得到所述阿戈美拉汀。

1/1

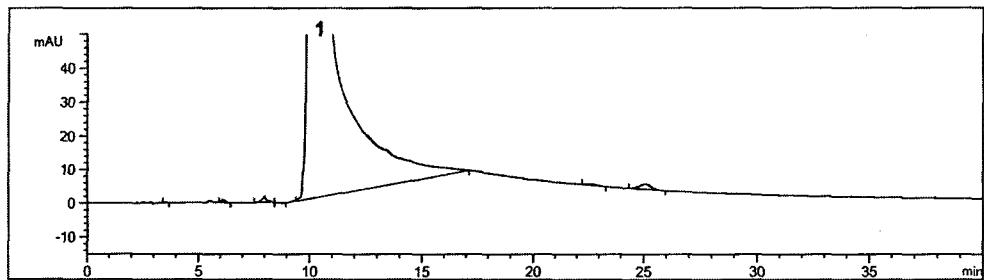


图 1

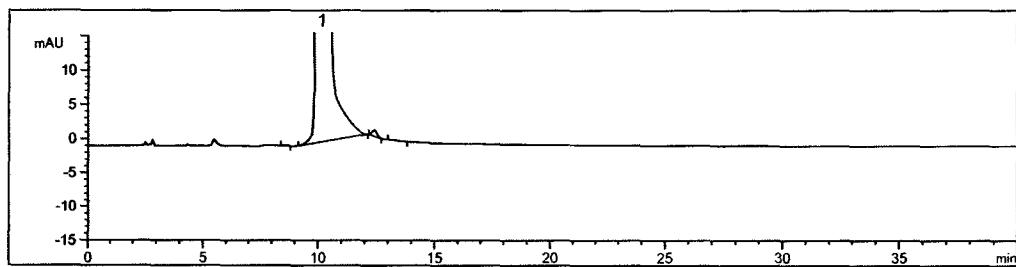


图 2

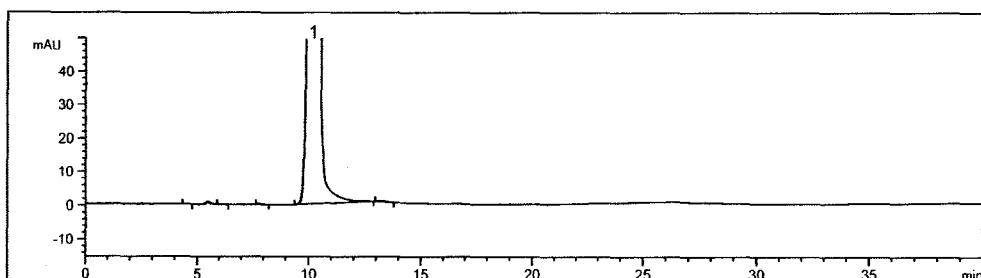


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/084836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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: C07C 255/-; C07C 253/-; C07C 217/-; C07C 213/-; C07C 233/-; C07C 231/-

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)

WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, REGISTRY, CASREACT

agomelatine, methoxy, naphthyl, ethyl, acetamide, ethanamine, ethylamine, tetralone, 127299-26-7, 138113-09-4, jiangxi synergy

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1680284 A (SERVIER LAB) 12 October 2005 (12.10.2005) see description, page 3, paragraph [0005] to page 5, paragraph [0003], embodiments 1 and 2	1-22
A	US 5194614 A (ADIR ET COMPAGNIE) 16 March 1993 (16.03.1993) see preparation 1, embodiment 1	1-22
A	WO 2012/046253 A2 (MSN LABORATORIES LIMITED) 12 April 2012 (12.04.2012) see description, page 26, and schemes 1 and 2	1-22

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 28 November 2013 (28.11.2013)	Date of mailing of the international search report 16 January 2014 (16.01.2014)
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 HAN, Tao Telephone No. (86-10) 61648369

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2013/084836

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102276492 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY) 14 December 2011 (14.12.2011) see description, page 5, paragraphs [0038]-[0047]	1-22
A	CN 101096346 A (SERVIER LAB) 02 January 2008 (02.01.2008) see claims 1 and 5 and embodiment 1	1
PX	CN 102875408 A (JIANGXI SYNERGY PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 16 January 2013 (16.01.2013) see claims 1-13 and embodiments 1 and 2	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/084836

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1680284 A	12.10.2005	EP 1564202 A1	17.08.2005
		FR 2866335 A1	19.08.2005
		NO 20050741 A	15.08.2005
		US 2005182276 A1	18.08.2005
		WO 2005077887 A1	25.08.2005
		CA 2495967 A1	13.08.2005
		JP 2005247844 A	15.09.2005
		AU 2005200616 A1	01.09.2005
		BRPI 0500393 A	27.09.2005
		SG 114703 A1	28.09.2005
		MXPA 05001637 A	01.08.2005
		NZ 538191 A	23.12.2005
		ZA 200501257 A	30.11.2005
		KR 20060042943 A	15.05.2006
		INDEL 200500242 A	29.12.2006
		US 7250531 B2	31.07.2007
		US 2007197829 A1	23.08.2007
		CN 1321106 C	13.06.2007
		US 2008004347 A1	03.01.2008
		US 2008004352 A1	03.01.2008
		CA 2495967 C	22.01.2008
		CN 101041629 A	26.09.2007
		KR 100692776 B1	12.03.2007
		EP 1564202 B1	10.09.2008
		DE 602005009585 E	23.10.2008
		US 7498465 B2	03.03.2009
		US 7498466 B2	03.03.2009
		ES 2314588 T3	16.03.2009
		US 7544839 B2	09.06.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/084836

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		MX 258085 B	23.06.2008
		JP 4316517 B2	19.08.2009
		TW 200927710 A	01.07.2009
		IL 166815 A	29.04.2010
		AU 2005200616 B2	19.08.2010
		AU 2010207746 A1	26.08.2010
		AU 2005200616 B8	02.09.2010
		CN 101041629 B	13.10.2010
		PH 1200900266 A	28.03.2011
		PH 1200500069 B1	16.04.2010
		PH 1200900265 A	28.03.2011
		TW 200716511 A	01.05.2007
		AU 2010207746 B2	19.01.2012
US 5194614 A	16.03.1993	EP 0447285 A	18.09.1991
		AU 7137591 A	29.08.1991
		FR 2658818 A	30.08.1991
		CA 2036876 A	28.08.1991
		PT 96890 A	31.10.1991
		ZA 9101403 A	27.11.1991
		US 5194614 A	16.03.1993
		AU 634350 B	18.02.1993
		EP 0447285 B1	12.05.1993
		DE 69100079 E	17.06.1993
		US 5225442 A	06.07.1993
		NZ 237226 A	25.02.1994
		US 5318994 A	07.06.1994
		ES 2059069 T3	01.11.1994
		JPH 0748331 A	21.02.1995
		IE 66011 B	29.11.1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/084836

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		JP 2624901 B2	25.06.1997
		CA 2036876 C	18.08.1998
		ES 2059069 T4	13.03.2012
WO 2012046253 A2	12.04.2012	WO 2012046253 A3	31.05.2012
CN 102276492 A	14.12.2011	WO 2011153939 A1	15.12.2011
		AU 2011264206 A1	13.12.2012
		CA 2801822 A1	15.12.2011
		MXPA 12013870 A	31.01.2013
		KR 20130028134 A	18.03.2013
		EP 2580189 A1	17.04.2013
CN 101096346 A	02.01.2008	EP 1873140 A1	02.01.2008
		FR 2903102 A1	04.01.2008
		US 2008004349 A1	03.01.2008
		WO 2008000968 A1	03.01.2008
		CA 2593621 A1	30.12.2007
		JP 2008013557 A	24.01.2008
		NO 20073295 A	02.01.2008
		SG 138589 A1	28.01.2008
		INDEL 200701374 A	25.01.2008
		BRPI 0702817 A	19.02.2008
		AU 2007203044 A1	17.01.2008
		KR 20080003265 A	07.01.2008
		ZA 200704955 A	27.08.2008
		NZ 556188 A	28.11.2008
		US 7462741 B2	09.12.2008
		TW 200811085 A	01.03.2008
		KR 100912163 B1	14.08.2009
		MXPA 07007899 A	28.02.2009
		EP 1873140 B1	30.09.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/084836

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		DE 602007002591 E	12.11.2009
		MX 271813 B	13.11.2009
		FR 2903102 B1	13.08.2010
		CA 2593621 C	24.08.2010
		CN 101096346 B	15.12.2010
		JP 4675938 B2	27.04.2011
		MY 142817 A	14.01.2011
		HK 1111403 A1	21.04.2011
		TWI 326679 B	01.07.2010
		IN 251457 B	23.03.2012
CN 102875408 A	16.01.2013	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/084836

Continuation of: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 255/38 (2006.01) i

C07C 253/30 (2006.01) i

C07C 217/60 (2006.01) i

C07C 213/02 (2006.01) i

C07C 233/18 (2006.01) i

C07C 231/02 (2006.01) i

28. 主题的分类

参见附件页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07C 255/-; C07C 253/-; C07C 217/-; C07C 213/-; C07C 233/-; C07C 231/-

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))

WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, REGISTRY, CASREACT

阿戈美拉汀, 甲氧基, 萍基, 乙基, 乙酰胺, 乙胺, 萍满酮, 江西同和, agomelatine, methoxy, naphthyl, ethyl, acetamide, ethanamine, ethylamine, tetralone, 127299-26-7, 138113-09-4, iangxi synergy

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 1680284 A (瑟维尔实验室) 12. 10 月 2005 (12.10.2005) 参见说明书第 3 页第 5 段至第 5 页第 3 段, 实施例 1-2	1-22
A	US 5194614 A (ADIR ET COMPAGNIE) 16. 3 月 1993 (16.03.1993) 参见制备例 1, 实施例 1	1-22
A	WO 2012/046253 A2 (MSN LABORATORIES LIMITED) 12. 4 月 2012 (12.04.2012) 参见说明书第 26 页流程图 1 和 2	1-22
A	CN 102276492 A (上海医药工业研究院) 14. 12 月 2011 (14.12.2011) 参见说明书第 5 页第[0038]-[0047]段	1-22

 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目的文件

“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

28. 11 月 2013 (28.11.2013)

国际检索报告邮寄日期

16.1 月 2014 (16.01.2014)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

韩涛

电话号码: (86-10) 61648369

C(续). 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 101096346 A (瑟维尔实验室) 02. 1 月 2008 (02.01.2008) 参见权利要求 1、5，实施例 1	1
PX	CN 102875408 A (江西同和药业有限责任公司) 16. 1 月 2013 (16.01.2013) 权利要求 1-13，实施例 1-2	1-22

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/084836

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1680284A	12.10.2005	EP1564202A1	17.08.2005
		FR2866335A1	19.08.2005
		NO20050741A	15.08.2005
		US2005182276A1	18.08.2005
		WO2005077887A1	25.08.2005
		CA2495967A1	13.08.2005
		JP2005247844A	15.09.2005
		AU2005200616A1	01.09.2005
		BRPI0500393A	27.09.2005
		SG114703A1	28.09.2005
		MXPA05001637A	01.08.2005
		NZ538191A	23.12.2005
		ZA200501257A	30.11.2005
		KR20060042943A	15.05.2006
		INDEL200500242A	29.12.2006
		US7250531B2	31.07.2007
		US2007197829A1	23.08.2007
		CN1321106C	13.06.2007
		US2008004347A1	03.01.2008
		US2008004352A1	03.01.2008
		CA2495967C	22.01.2008
		CN101041629A	26.09.2007
		KR100692776B1	12.03.2007
		EP1564202B1	10.09.2008
		DE602005009585E	23.10.2008
		US7498465B2	03.03.2009
		US7498466B2	03.03.2009
		ES2314588T3	16.03.2009
		US7544839B2	09.06.2009
		MX258085B	23.06.2008
		JP4316517B2	19.08.2009
		TW200927710A	01.07.2009
		IL166815A	29.04.2010
		AU2005200616B2	19.08.2010
		AU2010207746A1	26.08.2010
		AU2005200616B8	02.09.2010
		CN101041629B	13.10.2010

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/084836

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		PH1200900266A	28.03.2011
		PH1200500069B1	16.04.2010
		PH1200900265A	28.03.2011
		TW200716511A	01.05.2007
		AU2010207746B2	19.01.2012
US5194614A	16.03.1993	EP0447285A	18.09.1991
		AU7137591A	29.08.1991
		FR2658818A	30.08.1991
		CA2036876A	28.08.1991
		PT96890A	31.10.1991
		ZA9101403A	27.11.1991
		US5194614A	16.03.1993
		AU634350B	18.02.1993
		EP0447285B1	12.05.1993
		DE69100079E	17.06.1993
		US5225442A	06.07.1993
		NZ237226A	25.02.1994
		US5318994A	07.06.1994
		ES2059069T3	01.11.1994
		JPH0748331A	21.02.1995
		IE66011B	29.11.1995
		JP2624901B2	25.06.1997
		CA2036876C	18.08.1998
		ES2059069T4	13.03.2012
WO2012046253A2	12.04.2012	WO2012046253A3	31.05.2012
CN102276492A	14.12.2011	WO2011153939A1	15.12.2011
		AU2011264206A1	13.12.2012
		CA2801822A1	15.12.2011
		MXPA12013870A	31.01.2013
		KR20130028134A	18.03.2013
		EP2580189A1	17.04.2013
CN101096346A	02.01.2008	EP1873140A1	02.01.2008
		FR2903102A1	04.01.2008
		US2008004349A1	03.01.2008
		WO2008000968A1	03.01.2008
		CA2593621A1	30.12.2007
		JP2008013557A	24.01.2008

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/084836

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		NO20073295A	02.01.2008
		SG138589A1	28.01.2008
		INDEL200701374A	25.01.2008
		BRPI0702817A	19.02.2008
		AU2007203044A1	17.01.2008
		KR20080003265A	07.01.2008
		ZA200704955A	27.08.2008
		NZ556188A	28.11.2008
		US7462741B2	09.12.2008
		TW200811085A	01.03.2008
		KR100912163B1	14.08.2009
		MXPA07007899A	28.02.2009
		EP1873140B1	30.09.2009
		DE602007002591E	12.11.2009
		MX271813B	13.11.2009
		FR2903102B1	13.08.2010
		CA2593621C	24.08.2010
		CN101096346B	15.12.2010
		JP4675938B2	27.04.2011
		MY142817A	14.01.2011
		HK1111403A1	21.04.2011
		TWI326679B	01.07.2010
		IN251457B	23.03.2012
CN 102875408 A	16.01.2013	无	

续：主题的分类

C07C 255/38 (2006.01) i

C07C 253/30 (2006.01) i

C07C 217/60 (2006.01) i

C07C 213/02 (2006.01) i

C07C 233/18 (2006.01) i

C07C 231/02 (2006.01) i