(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
2011 年 1 月 20 日 (20.01.2011)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2011/006387 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 233/18 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
C07C 231/06 (2006.01) *A61P 25/06* (2006.01)
C07C 231/24 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2010/072233

(22) 国际申请日: 2010 年 4 月 27 日 (27.04.2010)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200910140338.6 2009 年 7 月 11 日 (11.07.2009) CN
200910225969.8 2009 年 11 月 21 日 (21.11.2009) CN
200910225970.0 2009 年 11 月 21 日 (21.11.2009) CN
201010149348.9 2010 年 3 月 13 日 (13.03.2010) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **浙江华海药业股份有限公司 (ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD)** [CN/CN]; 中国浙江省临海汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **周世伟 (ZHOU, Shiwei)** [CN/CN]; 中国浙江省临海汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。 **蹇峰 (JIAN, Feng)** [CN/CN]; 中国浙江省临海汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。 **甘立新 (GAN, Lixin)** [CN/CN]; 中国浙江省临海汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。

(74) 代理人: **北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW)**; 中国北京市朝阳区建国门外大街 22 号赛特广场 7 层, Beijing 100004 (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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: PROCESS FOR PREPARING AGOMELATINE, CRYSTALS OF AGOMELATINE AND PREPARING PROCESS THEREOF

(54) 发明名称 : 阿戈美拉汀的制备方法、阿戈美拉汀晶形及其制备方法

(57) Abstract: The preparing process of agomelatine is provided, which comprises reacting 7-methoxy-1-tetralone with a cyano compound in presence of n-butyllithium (n-BuLi) to obtain 2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-hydroxyl-7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile, then yielding 2-(3,4 -dihydro-1-hydroxyl-7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile through dehydroaromatization, and dehydrating by refluxing to obtain (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile, finally reducing and acetylating the product in one-pot to obtain agomelatine. Process for preparing crystalline form A of agomelatine is also provided. What are also provided are crystalline form B of agomelatine and its preparing process, crystalline form C of agomelatine and its preparing process as well as pharmaceutical composition containing it.

(57) 摘要:

提供了一种阿戈美拉汀的制备方法，包括将 7-甲氧基-1-四氢萘酮与氰基化合物在正丁基锂的作用下反应得到 2-(1,2,3,4-四氢-1-羟基-7-甲氧基-1-萘基)乙腈，然后芳构化脱氢生成 2-(3,4 -二氢-1-羟基-7-甲氧基-1-萘基)乙腈，回流反应脱水生成(7-甲氧基-1-萘基)乙腈，最后一锅法还原乙酰化生成阿戈美拉汀。提供了阿戈美拉汀晶形 A 的制备方法。还提供了阿戈美拉汀晶形 B 及其制备方法、阿戈美拉汀晶形 C 及其制备方法以及包含它的药物组合物。

WO 2011/006387 A1

阿戈美拉汀的制备方法、阿戈美拉汀晶形及其制备方法

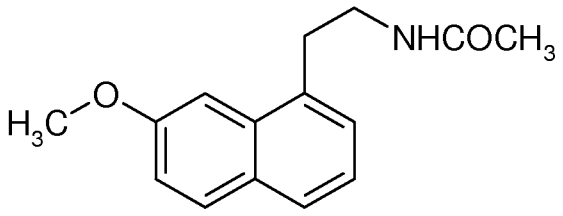
本申请要求于 2009 年 7 月 11 日提交中国专利局、申请号为 200910140338.6、发明名称为“一种 N-[2-（7-甲氧基-1-萘基）乙基]乙酰胺的制备方法”的中国专利申请、于 2009 年 11 月 21 日提交中国专利局、申请号为 200910225969.8、发明名称为“一种阿戈美拉汀晶形 A 制备方法”的中国专利申请、于 2009 年 11 月 21 日提交中国专利局、申请号为 200910225970.0 、发明名称为“一种阿戈美拉汀晶形 B，它的制备方法和包含它的药物组合物”的中国专利申请以及于 2010 年 3 月 13 日提交中国专利局、申请号为 201010149348.9、发明名称为“一种阿戈美拉汀晶形的制备方法”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及医药领域，具体涉及了抗抑郁药物阿戈美拉汀的制备方法、差示扫描热分析在 100℃附近有单一吸热峰的阿戈美拉汀晶形 A 的制备方法、阿戈美拉汀晶形 B 及其制备方法、阿戈美拉汀晶形 c 及其制备方法以及包含它的药物组合物。

背景技术

N-[2-(7-甲氧基-1-萘基）乙基]乙酰胺的通用名为阿戈美拉汀（Agomelatine），由法国施维雅公司研制，是一种新型的抗抑郁药，为褪黑激素受体激动剂和 5-羟色胺(5-HT)2C 受体拮抗剂，主要用于褪黑激素能系统疾病的治疗。2009 年 2 月 24 日，阿戈美拉汀在欧盟获得了上市批准。其商品名为 Valdoxan®/Thymanax® 。欧盟目前批准该药物用于治疗成人抑郁症的治疗。其结构式如下:



EP 0447285 报道了阿戈美拉汀其制备及其治疗用途以及它的合成方法，该专利所公开的方法通过八步反应合成阿戈美拉汀，平均产率小于30%。该方法通过溴乙酸乙酯作用，其后进行芳构化和皂化得到酸，然后将它转化为乙酰胺，并随后脱水，得到（7-甲氧基-1-萘基）乙腈，随后进行还原，然后进行乙酰氯的缩合。该工艺主要存在的问题是芳构化不完全，导致皂化后得不到纯的化合物。

CN1680284 报道了（7-甲氧基-1-萘基）乙腈的合成工艺，该方法主要是通过7-甲氧基-1-四氢萘酮首先与氰乙酸反应生成2-（1，2-二氢-6-甲氧基萘-4-基）乙腈，然后在氢化催化剂 Pd-C 存在下，以甲基丙烯酸烯甲酯为脱氢剂进行脱氢，从而得到（7-甲氧基-1-萘基）乙腈，该工艺主要存在的问题是脱氢工艺中使用到有毒的甲基丙烯酸烯甲酯为脱氢剂，不但产生了大量的污染，而且对人体伤害较大。

《合成通讯》（synthesis communication），2001，31（4）621-629 中报道了（7-甲氧基-1-萘基）乙腈的合成工艺，该方法在脱水步骤中使用到剧毒的苯做溶剂，对人体伤害较大，不符合工业化生产的要求。

中国专利说明书 CN101041629 中描述了阿戈美拉汀通过乙醇和水混合溶剂制备晶形 II 的方法。

中国专利说明书 CN1907959 中描述了将阿戈美拉汀加热熔化，然后缓慢冷却制备晶形 III 的方法。

中国专利说明书 CN1907957 中描述了将阿戈美拉汀加热熔化，然后在50 至 70℃之间迅速冷却，并在 70℃维持约 5 小时制备晶形 IV 的方法。

中国专利说明书 CN1907958 中描述了将阿戈美拉汀加热熔化，然后立即放置于室温下并同时加入少量新制备的晶型Ⅴ冷却制备晶形Ⅴ的方法。

中国专利说明书 CN101429134 中描述了将阿戈美拉汀的异丙醚溶液在沸腾下加热，然后快速冷却至 70℃制备晶形 VI 的方法。

上述阿戈美拉汀晶形制备方法有些较为繁琐，例如将阿戈美拉汀加热熔化，然后冷却得到相应形态的晶体产物，需要使用特定的设备装置；有些重现性不好，存在不确定因素，例如使用异丙醚结晶可以得到晶形 A、晶形 VI 以及它们的混晶；有些使用溶剂重结晶方法会造成阿戈美拉汀产品

损失，大大增大了工业化大规模生产的难度和成本。

而药物不同的晶形可能具有不同的熔点，吸水性，稳定性，溶解度及溶出度，晶形特性，生物利用度等。在制备有效的药物制剂中，这些药物晶形的性质都是必须要考虑的。因此选择制备合适的药物晶形对药物制剂是十分重要的。

发明内容

本申请人开发出新的工业化合成方法和结晶方法，该方法操作简单，革除了繁琐的过柱纯化的工艺，以及以前工艺中需使用到的剧毒物，从而得到符合药用纯度的阿戈美拉汀。

本申请提供阿戈美拉汀的制备方法。包括以下步骤:

（1）氰基化制备 2-（1，2，3，4-四氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈

以 7-甲氧基-1-四氢萘酮为起始原料，在一定的温度下，以四氢呋喃和乙腈为溶剂，在正丁基锂的作用下氰基化反应得到 2-（1，2，3，4-四氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈。

该反应的温度可控制在-75～-85℃，优选温度为-78℃。其中 7-甲氧基-1-四氢萘酮: 正丁基锂摩尔比为 1: 2.28，反应所需的时间大概为 1～2 小时。

（2） 芳构化脱氢制备 2-（1，2-二氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈

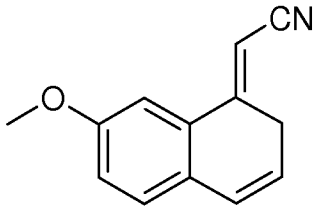
将步骤（1）反应得到的 2-（1，2，3，4-四氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈，以二氯甲烷作为溶剂，在 DDQ（2,3-二氯-5,6-二氰基对苯醌）的作用下，芳构化脱氢制备得到 2-（1，2-二氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈。

该反应的温度可控制在 25℃左右，反应物 2-（1，2，3，4-四氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈: DDQ 摩尔比为 1: 1.2； 反应时间可控制在 1～3 小时。

（3） 回流脱水制备（7-甲氧基-1-萘基）乙腈

将步骤（2）得到的 2-（1，2-二氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈在 80-110℃下，以环己烷为溶剂，在对甲苯磺酸的作用下回流脱水制备得到（7-甲氧基-1-萘基）乙腈。

该反应的温度可控制在 80-110℃，优选在环己烷沸点 80℃下进行回流脱水反应，反应物 2-（1，2-二氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈：对甲苯磺酸摩尔比为 1：0.05，溶剂为环己烷。在该步骤中采用环己烷作为反应溶剂，可以避免反应过程中生成侧链烯烃化杂质，从而提高反应的选择性和产物的纯度。侧链烯烃化杂质的结构式如下：



而且以往的（7-甲氧基-1-萘基）乙腈的合成工艺，在该脱水步骤中使用剧毒的苯做溶剂，对人体伤害较大，不符合工业化生产的要求。（《合成通讯》（synthesis communication），2001，31（4）621-629）

（4）还原和乙酰化一锅法制备 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺

将步骤（3）得到的（7-甲氧基-1-萘基）乙腈在一定的有机溶剂中，在镍的作用下，一定氢气压力下，发生还原反应然后不带任何分离步骤直接乙酰化的一锅法制备得到 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺。

步骤（4）所述反应温度为 40-50℃；所述的压力位为 0.5-10Mpa；所述的溶剂为四氢呋喃，乙醇或甲醇，所用的乙酰化试剂为乙酐；（7-甲氧基-1-萘基）乙腈：乙酐摩尔比为 1：2.2，（7-甲氧基-1-萘基）乙腈：镍：溶剂 W:W:V=5:1:75，反应时间为 5-10 小时，优选为 6 小时。

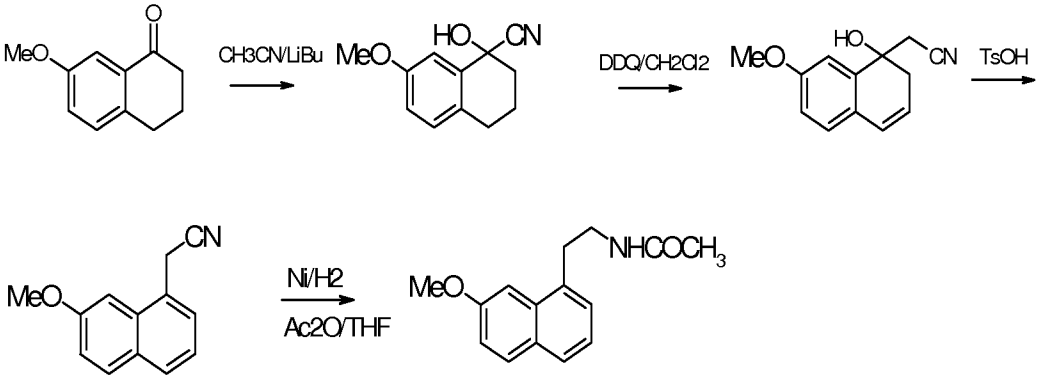
(5)溶剂结晶制备 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺结晶固体

将步骤（4）得到的 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺油状物，以异丙醚或异丙醚和四氢呋喃的混合溶剂为结晶溶剂制备 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺结晶固体。

将反应液减压浓缩至干，加入异丙醚，加热至 50±5℃，溶清，然后冷至 10±5℃，搅拌析晶 2±0.5 小时，得到 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺结晶固体。

依据专利 EP 0447285 中的合成方法，得到的 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺固体粗品，纯度不高，需要体积 100 倍量以上的异丙醚才能精制，采用本发明的一锅法工艺得到的 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺油状物，只需直接加入 20～30 倍量体积的异丙醚就能溶清，从而起到较好的精制效果，大大降低了工业成本，而且操作简单。

该方法的反应式如下:



本发明还提供一种差示扫描热分析在 100℃附近有单一吸热峰的阿戈美拉汀晶形 A 制备方法，该方法包括如下步骤:

（a）将阿戈美拉汀加热溶解于甲醇中;

（b）将阿戈美拉汀甲醇溶液冷却至 10～20℃;

（c）控制温度 10～20℃向阿戈美拉汀甲醇溶液中滴加水，使阿戈美拉汀结晶析出。

本发明使用溶解性好的良性溶剂甲醇溶解阿戈美拉汀,然后使用溶解性很差的不良溶剂水滴加溶入阿戈美拉汀甲醇溶液中,水和甲醇是相互混溶的，水溶入甲醇中降低了甲醇对阿戈美拉汀的溶解能力，使阿戈美拉汀形成过饱和而沉淀析出。其中甲醇用量相对于 1g 阿戈美拉汀所需用量为 3～5ml，水用量相对于 1ml 甲醇所需用量为 8～10ml,结晶过程中需要控温 10～20℃.实验研究发现，当甲醇用量相对于 1g 阿戈美拉汀所需用量为 3～5ml 时，阿戈美拉汀甲醇溶液在 10～20℃能形成饱和溶液；当水用

量相对于 1ml 甲醇所需用量为 8～10ml 时，甲醇水混合溶液对阿戈美拉汀已经几乎没有溶解度；结晶过程中控温 10～20℃是由于向阿戈美拉汀甲醇溶液加水使阿戈美拉汀结晶析出过程中，阿戈美拉汀溶液体系会放出大量的热量，温度会急剧升高；但是当温度维持在较低时，甲醇对阿戈美拉汀溶解度急剧降低，阿戈美拉汀会过饱和析出生成别的晶形；而当温度维持在较高时，加水结晶析出的阿戈美拉汀晶体不是单一晶形。

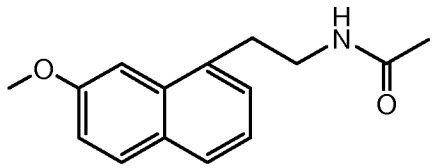
根据本发明制备得到的阿戈美拉汀晶形 A 具有使用 D/max-rA 转靶 X 射线衍射仪（铜对阴极）测定并以晶面间距 d、布拉格 2θ 角、强度和相对强度（以相对于最强射线的百分数表示）表达的以下 X 射线衍射图：

2θ 角（°） 实测值	d（Å） 实测值	强度（%） 实测值
9.641	9.1663	2.6
10.822	8.1687	5.4
11.180	7.9075	8.5
11.878	7.4443	27.6
13.460	6.5730	2.1
13.800	6.4117	2.7
14.557	6.0798	1.9
14.919	5.9331	4.0
15.358	5.7646	2.1
17.541	5.0519	26.2
18.360	4.8283	20.5
19.761	4.4890	100.0
20.559	4.3165	11.2
21.001	4.2267	6.3
21.240	4.1796	6.6
21.801	4.0734	15.7
22.559	3.9381	14.7
23.058	3.8539	12.3

23.979	3.7081	5.1
24.620	3.6129	8.1
24.881	3.5756	3.2
25.439	3.4985	15.0
26.081	3.4138	2.8
26.362	3.3780	2.9
27.080	3.2900	8.5
27.739	3.2134	3.8
28.919	3.0849	2.7
30.139	2.9627	5.1
31.581	2.8307	9.7
31.961	2.7979	7.2
33.059	2.7074	2.5
33.380	2.6821	2.0

本发明提供的阿戈美拉汀晶形 A 制备方法采用甲醇溶解阿戈美拉汀，水反滴析出晶体，相较于已知的阿戈美拉汀结晶方法，收率大大提高，达98%以上，且不需要特别的设备装置，方法操作简单易行，工业生产的难度和成本大大降低，更适合于工业化生产。

本发明还提供一种阿戈美拉汀晶形 B，阿戈美拉汀化学结构式如式（Ⅰ）所示，



（Ⅰ）

所述阿戈美拉汀晶形 B 通过以下 X 射线粉末衍射图表征，应用 D/max-rA 转靶 X 射线衍射仪（铜对阴极）测定并以晶面间距 d、布拉格 2θ 角、强度和相对强度（以相对于最强射线的百分数表示）表示如下:

2θ 角（°） 实测值	d（Å） 实测值	强度（%） 实测值

9.259	9.5437	6.5
9.659	9.1489	2.0
10.539	8.3870	7.3
10.822	8.1682	7.3
11.182	7.9060	10.5
11.880	7.4432	27.7
12.621	7.0081	4.4
13.284	6.6597	2.2
14.559	6.0790	1.7
14.921	5.9325	5.1
15.341	5.7710	7.6
15.820	5.5971	2.3
16.838	5.2610	3.3
17.159	5.1634	12.5
17.558	5.0468	24.6
18.362	4.8278	13.9
18.581	4.7714	17.6
19.018	4.6627	3.8
19.541	4.5390	74.2
19.778	4.4851	100.0
20.542	4.3199	10.2
21.020	4.2228	7.0
21.221	4.1833	8.5
21.820	4.0698	12.6
22.139	4.0118	7.6
22.559	3.9381	14.4
23.061	3.8536	7.9
23.962	3.7107	6.8
24.623	3.6125	6.4

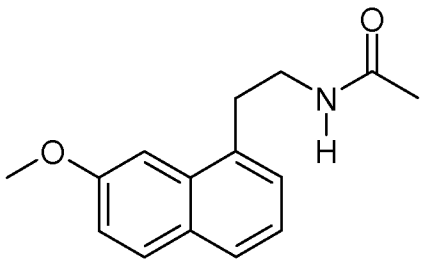
25.438	3.4985	16.1
26.061	3.4163	7.4
27.099	3.2878	7.8
27.740	3.2133	2.6
30.139	2.9627	4.8
31.598	2.8292	7.5
31.979	2.7963	7.8

本发明还提供阿戈美拉汀晶形 B 的制备方法，将阿戈美拉汀溶解于乙醇中，室温下再向阿戈美拉汀乙醇溶液中滴加水，使阿戈美拉汀结晶析出。其中乙醇用量相对于1g阿戈美拉汀所需用量为 3～5ml，水用量相对于1ml乙醇所需用量为 8～10ml。

本发明使用溶解性好的良性溶剂乙醇溶解阿戈美拉汀，然后使用溶解性很差的不良溶剂水滴加溶入阿戈美拉汀乙醇溶液中，水和乙醇是相互混溶的，水溶入乙醇中降低了乙醇对阿戈美拉汀的溶解能力，使阿戈美拉汀形成过饱和而沉淀析出。其中乙醇用量相对于 1g 阿戈美拉汀所需用量为 3～5ml，水用量相对于 1ml 乙醇所需用量为 8～10ml.实验研究发现，当乙醇用量相对于 1g 阿戈美拉汀所需用量为 3～5ml 时，阿戈美拉汀乙醇溶液在室温下能形成饱和溶液；当水用量相对于 1ml 乙醇所需用量为 8～10ml 时，乙醇水混合溶液对阿戈美拉汀已经几乎没有溶解度。

本发明提供的阿戈美拉汀晶形 B 制备方法采用乙醇溶解阿戈美拉汀，水反滴析出晶体，相较于已知的阿戈美拉汀结晶方法，收率大大提高，达98%以上，且不需要特别的设备装置，方法操作简单易行，工业生产的难度和成本大大降低，更适合于工业化生产。

本发明还提供一种阿戈美拉汀晶形 C，化学结构式如式（ Ⅰ ）所示，



(I)

其通过以下 X 射线粉末衍射图表征，应用 D/max-rA 转靶 X 射线衍射仪（铜对阴极）测定并以晶面间距 d、布拉格 2θ 角、强度和相对强度（以相对于最强射线的百分数表示）表示如下：

2θ 角（°） 实测值	d（Å） 实测值	强度（%） 实测值
7.462	11.8368	0.4
9.258	9.5445	0.9
9.665	9.1433	2.0
9.862	8.9614	1.3
10.857	8.1421	7.3
11.200	7.8936	8.1
11.901	7.4306	23.3
13.837	6.3945	2.7
14.580	6.0704	1.5
14.957	5.9183	3.3
15.379	5.7568	2.0
15.846	5.5884	1.6
16.835	5.2620	0.8
17.561	5.0461	21.3
18.381	4.8228	9.7
19.579	4.5304	50.3
19.802	4.4798	100.0
20.597	4.3086	12.9

21.024	4.2222	1.8
21.263	4.1752	3.0
21.858	4.0629	12.5
22.503	3.9479	11.6
23.079	3.8506	9.7
24.018	3.7021	4.3
24.640	3.6102	6.3
25.465	3.4950	20.6
26.105	3.4107	1.7
26.382	3.3755	1.2
27.081	3.2900	5.2
27.298	3.2643	6.3
27.800	3.2065	2.9
30.160	2.9608	4.8
31.265	2.8586	4.3
31.600	2.8290	6.2
32.002	2.7945	6.9
33.763	2.6526	2.0
36.846	2.4374	0.7
37.338	2.4064	0.9

本发明还提供所述阿戈美拉汀晶形 C 的制备方法，该方法将阿戈美拉汀加热溶解于二正丙胺中，冷却得到阿戈美拉汀晶形 C。

本发明提供的阿戈美拉汀晶形 C 制备方法制备阿戈美拉汀晶形 C，不需要特别的设备装置，方法操作简单易行，工业生产的难度和成本大大降低，适合于工业化生产。

将本发明提供的阿戈美拉汀晶形 C 的三个批次在加速试验条件下进行测试，即在温度（40±2）℃、相对湿度（75±5）%条件下储存 0、1、2、3、6 个月，各批次中总的有关物质含量百分比测定结果如下表所示：

时间（月）	第一批	第二批	第三批

0	0.13	0.11	0.15
1	0.13	0.12	0.15
2	0.13	0.12	0.15
3	0.13	0.13	0.17
6	0.15	0.13	0.18

通过上表可以得知本发明制得的阿戈美拉汀晶形 C 在加速试验条件下，总的有关物质含量随时间没有显著的变化，说明本发明制备得到的阿戈美拉汀稳定性非常好，这对于评价一个药物安全性方面是非常有利的。

本发明还提供包含治疗有效量的阿戈美拉汀晶形 C 与一种或多种药用载体结合的药物组合物。

本发明制得的阿戈美拉汀晶形 C 的药物组合物适用于治疗严重性抑郁、季节性压抑紊乱、睡眠障碍、心血管疾病、消化系统疾病、失眠及由于时差所导致的疲劳、食欲紊乱、精神分裂和肥胖症。

具体实施方式

本发明公开了抗抑郁药物阿戈美拉汀的制备方法、差示扫描热分析在100℃附近有单一吸热峰的阿戈美拉汀晶形 A 的制备方法、阿戈美拉汀晶形 B 及其制备方法、阿戈美拉汀晶形 c 及其制备方法以及包含它的药物组合物，本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明。本发明的产品、方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。

下面以具体实施例来进一步说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围不限于此：

实施例 1

2-（1，2，3，4-四氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈的制备方法:

向反应瓶中加入乙腈（7ml,132mmol），THF(150ml)，冷却到-78℃，氮气保护下滴加 2.2N 正丁基锂(60ml,132mol)，滴毕，-78℃搅拌 0.5h，滴加 7-甲氧基-1-四氢萘酮(15.5g,88mmol)/THF(50ml)溶液；滴毕，-78℃搅拌 1h，饱和氯化铵水溶液(300ml)淬灭，乙酸乙酯(200ml*2)提取水层，合并有机层，无水 MgSO4 干燥，过滤，减压蒸去多余溶剂，得棕黄色油状液体 18.2g，收率 95.2%。

实施例 2

2-（1，2-二氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈的制备方法:

向反应瓶中加入（1-羟基-7-甲氧基-1，2，3，4-四氢-1-萘基）乙腈（12g,55mmol），二氯甲烷(250ml)，DDQ(15.5g,66mmol)，室温搅拌 1.5h，过滤，10% NaOH 水溶液(200ml*2)洗涤，水洗(300ml*2)，无水 MgSO4 干燥，过滤，减压浓缩去除多余溶剂，得棕红色油状液体 10.7g，收率 90%。

实施例 3

（7-甲氧基-1-萘基）乙腈的制备方法:

向反应瓶中加入（（1-羟基-7-甲氧基-3，4-二氢-1-萘基）乙腈（11g,51mmol），环己烷(110ml)，TsOH.H2O(0.2g,1.06mmol)，加热回流 1.5h，热过滤，搅拌下 0℃冷却析晶，得棕黄色至类白色固体粉末 8g，收率 80%。。

实施例 4

N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺的制备方法:

向氢化釜中加入（7-甲氧基-1-萘基）乙腈（10g，50mmol），THF(150ml)，乙酐（12g，110mmol)，Raney-Ni(2g)，然后 40℃，3MPa 下氢化 6 小时，过滤，滤液活性炭脱色减压浓缩至油状液体。

实施例 5

N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺固体的制备

将依据实施例4制备的N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺油状物与200ml异丙醚混合，室温搅拌1小时，然后冷却至0℃搅拌2小时，有大量灰白色固体粉末析出，过滤，50℃真空干燥过夜得白色固体粉末11.1g，HPLC≥99.5%。

实施例6

N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺固体的制备

将依据实施例4制备的N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺油状物与300ml异丙醚混合，室温搅拌1小时，然后冷却至0℃搅拌2小时，有大量灰白色固体粉末析出，过滤，50℃真空干燥过夜得白色固体粉末11.3g，HPLC≥99.8%。

实施例7：阿戈美拉汀晶形A制备

向反应瓶中加入100g阿戈美拉汀、300ml甲醇，加热升温搅拌溶解。将所得的阿戈美拉汀甲醇溶液冷却至10～20℃，缓慢缓慢滴加2400ml饮用水，保持温度10～20℃；滴加完毕，过滤析出的晶体，真空干燥后得到阿戈美拉汀99.1g，收率：99.1%。

所得产品经D/max-rA转靶X射线衍射仪（铜对阴极）测定并以晶面间距d、布拉格2θ角、强度和相对强度（以相对于最强射线的百分数表示）表示如下：

2θ角（°） 实测值	d（Å） 实测值	强度（%） 实测值
9.641	9.1663	2.6
10.822	8.1687	5.4
11.180	7.9075	8.5
11.878	7.4443	27.6
13.460	6.5730	2.1
13.800	6.4117	2.7

14.557	6.0798	1.9
14.919	5.9331	4.0
15.358	5.7646	2.1
17.541	5.0519	26.2
18.360	4.8283	20.5
19.761	4.4890	100.0
20.559	4.3165	11.2
21.001	4.2267	6.3
21.240	4.1796	6.6
21.801	4.0734	15.7
22.559	3.9381	14.7
23.058	3.8539	12.3
23.979	3.7081	5.1
24.620	3.6129	8.1
24.881	3.5756	3.2
25.439	3.4985	15.0
26.081	3.4138	2.8
26.362	3.3780	2.9
27.080	3.2900	8.5
27.739	3.2134	3.8
28.919	3.0849	2.7
30.139	2.9627	5.1
31.581	2.8307	9.7
31.961	2.7979	7.2
33.059	2.7074	2.5
33.380	2.6821	2.0

实施例 8：阿戈美拉汀晶形 A 制备

向反应瓶中加入 100g 阿戈美拉汀、500ml 甲醇，加热升温搅拌溶解。

将所得的阿戈美拉汀甲醇溶液冷却至 10～20℃，缓慢缓慢滴加 5000ml 饮用水，保持温度 10～20℃；滴加完毕，过滤析出的晶体，真空干燥后得到阿戈美拉汀 98.7g，收率：98.7%。

实施例 9：阿戈美拉汀晶形 A 制备

向反应瓶中加入 100g 阿戈美拉汀、400ml 甲醇，加热升温搅拌溶解。将所得的阿戈美拉汀甲醇溶液冷却至 10～20℃，缓慢缓慢滴加 3200ml 饮用水，保持温度 10～20℃；滴加完毕，过滤析出的晶体，真空干燥后得到阿戈美拉汀 98.4g，收率：98.4%。

实施例 10：阿戈美拉汀晶形 A 制备

向反应瓶中加入 100g 阿戈美拉汀、300ml 甲醇，加热升温搅拌溶解。将所得的阿戈美拉汀甲醇溶液冷却至 10～20℃，缓慢滴加 3000ml 饮用水，保持温度 10～20℃；滴加完毕，过滤析出的晶体，真空干燥后得到阿戈美拉汀 99.3g，收率：99.3%。

实施例 11：阿戈美拉汀晶形 B 制备

向反应瓶中加入 100g 阿戈美拉汀、300ml 乙醇，加热升温搅拌溶解。将所得的阿戈美拉汀甲醇溶液冷却至室温，缓慢滴加 2400ml 饮用水；滴加完毕，过滤析出的晶体，真空干燥后得到阿戈美拉汀 98.7g，收率：98.7%。

所得产品经 D/max-rA 转靶 X 射线衍射仪（铜对阴极）测定并以晶面间距 d、布拉格 2θ 角、强度和相对强度（以最强射线的百分数表示）表示如下：

2θ 角（°） 实测值	d（Å） 实测值	强度（%） 实测值
9.259	9.5437	6.5
9.659	9.1489	2.0
10.539	8.3870	7.3

10.822	8.1682	7.3
11.182	7.9060	10.5
11.880	7.4432	27.7
12.621	7.0081	4.4
13.284	6.6597	2.2
14.559	6.0790	1.7
14.921	5.9325	5.1
15.341	5.7710	7.6
15.820	5.5971	2.3
16.838	5.2610	3.3
17.159	5.1634	12.5
17.558	5.0468	24.6
18.362	4.8278	13.9
18.581	4.7714	17.6
19.018	4.6627	3.8
19.541	4.5390	74.2
19.778	4.4851	100.0
20.542	4.3199	10.2
21.020	4.2228	7.0
21.221	4.1833	8.5
21.820	4.0698	12.6
22.139	4.0118	7.6
22.559	3.9381	14.4
23.061	3.8536	7.9
23.962	3.7107	6.8
24.623	3.6125	6.4
25.438	3.4985	16.1
26.061	3.4163	7.4
27.099	3.2878	7.8

27.740	3.2133	2.6
30.139	2.9627	4.8
31.598	2.8292	7.5
31.979	2.7963	7.8

实施例 12：阿戈美拉汀晶形 B 制备

向反应瓶中加入 100g 阿戈美拉汀、500ml 乙醇，加热升温搅拌溶解。将所得的阿戈美拉汀甲醇溶液冷却至室温，缓慢缓慢滴加 5000ml 饮用水；滴加完毕，过滤析出的晶体，真空干燥后得到阿戈美拉汀 98.5g，收率：98.5%。

实施例 13：阿戈美拉汀晶形 B 制备

向反应瓶中加入 100g 阿戈美拉汀、400ml 乙醇，加热升温搅拌溶解。将所得的阿戈美拉汀甲醇溶液冷却至室温，缓慢缓慢滴加 3200ml 饮用水；滴加完毕，过滤析出的晶体，真空干燥后得到阿戈美拉汀 98.2g，收率：98.2%。

实施例 14：阿戈美拉汀晶形 B 制备

向反应瓶中加入 100g 阿戈美拉汀、300ml 乙醇，加热升温搅拌溶解。将所得的阿戈美拉汀甲醇溶液冷却至室温，缓慢缓慢滴加 3000ml 饮用水；滴加完毕，过滤析出的晶体，真空干燥后得到阿戈美拉汀 98.8g，收率：98.8%。

实施例 15：阿戈美拉汀晶形 C 制备

向反应瓶中加入 100g 阿戈美拉汀、500ml 二正丙胺，加热升温搅拌溶解；缓慢冷却析晶，过滤析出的晶体，真空干燥后得到阿戈美拉汀晶形 C 88.5g，收率：88.5%。

所得产品经 D/max-rA 转靶 X 射线衍射仪（铜对阴极）测定并以晶面间距 d、布拉格 2θ 角、强度和相对强度（以最强射线的百分数表示）表示如下：

2θ角（°） 实测值	d（Å） 实测值	强度（%） 实测值
7.462	11.8368	0.4
9.258	9.5445	0.9
9.665	9.1433	2.0
9.862	8.9614	1.3
10.857	8.1421	7.3
11.200	7.8936	8.1
11.901	7.4306	23.3
13.837	6.3945	2.7
14.580	6.0704	1.5
14.957	5.9183	3.3
15.379	5.7568	2.0
15.846	5.5884	1.6
16.835	5.2620	0.8
17.561	5.0461	21.3
18.381	4.8228	9.7
19.579	4.5304	50.3
19.802	4.4798	100.0
20.597	4.3086	12.9
21.024	4.2222	1.8
21.263	4.1752	3.0
21.858	4.0629	12.5
22.503	3.9479	11.6
23.079	3.8506	9.7
24.018	3.7021	4.3

24.640	3.6102	6.3
25.465	3.4950	20.6
26.105	3.4107	1.7
26.382	3.3755	1.2
27.081	3.2900	5.2
27.298	3.2643	6.3
27.800	3.2065	2.9
30.160	2.9608	4.8
31.265	2.8586	4.3
31.600	2.8290	6.2
32.002	2.7945	6.9
33.763	2.6526	2.0
36.846	2.4374	0.7
37.338	2.4064	0.9

实施例 16：阿戈美拉汀晶形 C 制备

向反应瓶中加入 100g 阿戈美拉汀、600ml 二正丙胺，加热升温搅拌溶解；缓慢冷却析晶，过滤析出的晶体，真空干燥后得到阿戈美拉汀晶形 C 86.2g，收率：86.2%。

实施例 17：阿戈美拉汀晶形 C 药物组合

材料	用量	单位
阿戈美拉汀晶形 C	25	g
淀粉	41	g
硬脂酸镁	0.5	g
微晶纤维素	33	g
10%淀粉浆	3	g

制备方法：将阿戈美拉汀晶形 C 过 80 目筛后与淀粉、微晶纤维素混匀，加入淀粉浆制成软材，用 14 目筛制粒后，70～80℃干燥后于 12 目整

粒，加入硬脂酸镁混匀后压片。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

权 利 要 求

1. 一种阿戈美拉汀的制备方法，其特征在于，包括以下步骤:

（1）以 7-甲氧基-1-四氢萘酮为起始原料，以四氢呋喃为溶剂，在正丁基锂的作用下氰基化反应得到 2-（1，2，3，4-四氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈;

（2）将步骤（1）反应得到的 2-（1，2，3，4-四氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈，以二氯甲烷作为溶剂，在 DDQ（2,3-二氯-5,6-二氰基对苯醌）的作用下，芳构化脱氢制备得到 2-（1，2-二氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈;

（3）将步骤（2）得到的 2-（1，2-二氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈在 80-110℃下，以环己烷为溶剂，在对甲苯磺酸的作用下回流脱水制备得到（7-甲氧基-1-萘基）乙腈;

（4）将步骤（3）得到的（7-甲氧基-1-萘基）乙腈在一定的有机溶剂中，在镍的作用下，0.5-10Mpa 氢气压力下，发生还原反应然后不带任何分离步骤直接乙酰化的一锅法制备得到 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺;

（5）将步骤（4）得到的 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺油状物，以异丙醚为结晶溶剂制备 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺结晶固体。

2. 根据权利要求 1 所述的工业化生产阿戈美拉汀的制备方法，其特征在于步骤(1)所述的 7-甲氧基-1-四氢萘酮,正丁基锂的摩尔比为 1:2～3；其中优选为 1：2.28。

3.根据权利要求 1 所述的制备方法，步骤（1）的反应温度为-75～-85℃，优选温度为-78℃。

4.根据权利要求 1 所述的制备方法，步骤（3）所述的 2-（1，2-二氢-1-羟基-7-甲氧基萘-1-基）乙腈和对甲苯磺酸摩尔比为 1：0.05。

5.根据权利要求 1 所述的制备方法，步骤（4）所述的溶剂为四氢呋喃，乙醇或甲醇。

6.根据权利要求 1 所述的制备方法，步骤（4）所用的乙酰化试剂为乙酐；且（7-甲氧基-1-萘基）乙腈：乙酐摩尔比优选为 1：2.2；（7-甲氧基-1-萘基）乙腈（g）：镍（g）：溶剂（ml）W:W:V 优选为 5:1:75。

7.根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤(5)使用的异丙醚与 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺的体积质量比以 ml/g 计为 20～30。

8.一种差示扫描热分析在 100℃附近有单一吸热峰的阿戈美拉汀晶形 A 的制备方法，包括如下步骤：

（a）将阿戈美拉汀加热溶解于甲醇中；

（b）将阿戈美拉汀甲醇溶液冷却至 10～20℃；

（c）控制温度 10～20℃向阿戈美拉汀甲醇溶液中滴加水，使阿戈美拉汀结晶析出。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法，制备得到的阿戈美拉汀晶形 A 具有使用 D/max-rA 转靶 X 射线衍射仪测定并以晶面间距 d、布拉格 2θ 角、强度和相对强度表示如下：

2θ 角（°）实测值	d（Å）实测值	强度（%）实测值
9.641	9.1663	2.6
10.822	8.1687	5.4
11.180	7.9075	8.5
11.878	7.4443	27.6
13.460	6.5730	2.1
13.800	6.4117	2.7
14.557	6.0798	1.9
14.919	5.9331	4.0
15.358	5.7646	2.1
17.541	5.0519	26.2
18.360	4.8283	20.5
19.761	4.4890	100.0
20.559	4.3165	11.2

21.001	4.2267	6.3
21.240	4.1796	6.6
21.801	4.0734	15.7
22.559	3.9381	14.7
23.058	3.8539	12.3
23.979	3.7081	5.1
24.620	3.6129	8.1
24.881	3.5756	3.2
25.439	3.4985	15.0
26.081	3.4138	2.8
26.362	3.3780	2.9
27.080	3.2900	8.5
27.739	3.2134	3.8
28.919	3.0849	2.7
30.139	2.9627	5.1
31.581	2.8307	9.7
31.961	2.7979	7.2
33.059	2.7074	2.5
33.380	2.6821	2.0

10.根据权利要求 8 所述的制备方法，其中甲醇用量相对于 1g 阿戈美拉汀所需用量为 3～5ml。

11. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其中水用量相对于 1ml 甲醇所需用量为 8～10ml

12.一种阿戈美拉汀晶形 B，其应用 D/max-rA 转靶 X 射线衍射仪测定并以晶面间距 d、布拉格 2θ 角、强度和相对强度表示如下：

2θ 角（°）实测值	d（Å）实测值	强度（%）实测值
9.259	9.5437	6.5
9.659	9.1489	2.0
10.539	8.3870	7.3

10.822	8.1682	7.3
11.182	7.9060	10.5
11.880	7.4432	27.7
12.621	7.0081	4.4
13.284	6.6597	2.2
14.559	6.0790	1.7
14.921	5.9325	5.1
15.341	5.7710	7.6
15.820	5.5971	2.3
16.838	5.2610	3.3
17.159	5.1634	12.5
17.558	5.0468	24.6
18.362	4.8278	13.9
18.581	4.7714	17.6
19.018	4.6627	3.8
19.541	4.5390	74.2
19.778	4.4851	100.0
20.542	4.3199	10.2
21.020	4.2228	7.0
21.221	4.1833	8.5
21.820	4.0698	12.6
22.139	4.0118	7.6
22.559	3.9381	14.4
23.061	3.8536	7.9
23.962	3.7107	6.8
24.623	3.6125	6.4
25.438	3.4985	16.1
26.061	3.4163	7.4
27.099	3.2878	7.8

27.740	3.2133	2.6
30.139	2.9627	4.8
31.598	2.8292	7.5
31.979	2.7963	7.8

13.权利要求 12 所述阿戈美拉汀晶形 B 的制备方法，其特征在于，将阿戈美拉汀溶解于乙醇中，室温下再向阿戈美拉汀乙醇溶液中滴加水，使阿戈美拉汀结晶析出。

14.根据权利要求 13 所述的制备方法，其中乙醇用量相对于 1g 阿戈美拉汀所需用量为 3～5ml。

15. 根据权利要求 13 所述的制备方法，其中水用量相对于 1ml 乙醇所需用量为 8～10ml

16、一种阿戈美拉汀晶形 C，其 X 射线粉末衍射值以布拉格 2θ 角、晶面间距 d 和相对强度表示如下:

2θ 角（°）实测值	d（Å）实测值	强度（%）实测值
7.462	11.8368	0.4
9.258	9.5445	0.9
9.665	9.1433	2.0
9.862	8.9614	1.3
10.857	8.1421	7.3
11.200	7.8936	8.1
11.901	7.4306	23.3
13.837	6.3945	2.7
14.580	6.0704	1.5
14.957	5.9183	3.3
15.379	5.7568	2.0
15.846	5.5884	1.6
16.835	5.2620	0.8
17.561	5.0461	21.3
18.381	4.8228	9.7

19.579	4.5304	50.3
19.802	4.4798	100.0
20.597	4.3086	12.9
21.024	4.2222	1.8
21.263	4.1752	3.0
21.858	4.0629	12.5
22.503	3.9479	11.6
23.079	3.8506	9.7
24.018	3.7021	4.3
24.640	3.6102	6.3
25.465	3.4950	20.6
26.105	3.4107	1.7
26.382	3.3755	1.2
27.081	3.2900	5.2
27.298	3.2643	6.3
27.800	3.2065	2.9
30.160	2.9608	4.8
31.265	2.8586	4.3
31.600	2.8290	6.2
32.002	2.7945	6.9
33.763	2.6526	2.0
36.846	2.4374	0.7
37.338	2.4064	0.9

17、权利要求 16 所述阿戈美拉汀晶形 C 的制备方法，其特征在于，将阿戈美拉汀加热溶解于二正丙胺中，冷却得到阿戈美拉汀晶形 C。

18、一种药物组合物，包含有效量的权利要求 16 所述的阿戈美拉汀晶形 C 和一种或多种药物载体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/072233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See 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: C07C233/-, C07C231/-, A61K31/-, A61P25/-, A61P9/-

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; CNKI; CNPAT; STN; 6836-19-7, 59081-65-1, 360766-78-5, 138113-08-3, 138112-76-2, naphthalenone, tetralone, Naphthaleneacetonitrile, acetonitrile, aromatizat?, dehydrogenate?, dehydrate?, cryst?, agomelatine, methanol

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim
Y	CHU, GuoHua et al., synthesis of naphthalenic melatonin receptor ligands, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 2001, vol. 31, no. 4, pages 621-629	1-7
Y	TANG, Jia Deng et al., synthesis of agomelatine, CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS, 2008, vol. 39, no. 3, pages 161-162	1-7
Y	US5225442A (ANDRIEUX, Jean et al.), 06 July 1993 (06.07.1993), description column 6 example 1	1-7
A		8-18
A	TINANT, B. et al., N-[2-(7-methoxyl-1-naphthyl)ethyl]acetamide, a potent melatonin analog, ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION C, 1994, C50, pages 907-910	8-18
A	CN1680284A (LES LAB SERVIER), 12 Oct. 2005(12.10.2005), description pages 1-9	8-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 July 2010(02.07.2010)	**12 Aug. 2010 (12.08.2010)**
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer XIE, Rong Telephone No. (86-10)82245731

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/072233

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1907959A (LES LAB SERVIER), 07 Feb. 2007(07.02.2007), claim 1	8-18
A	CN1907957A (LES LAB SERVIER), 07 Feb. 2007(07.02.2007), claim 1	8-18
A	CN1907958A (LES LAB SERVIER), 07 Feb. 2007(07.02.2007), claim 1	8-18
A	CN101429134A (LES LAB SERVIER), 13 May 2009(13.05.2009), claim 1	8-18
PA	CN101585779A (SHANGHAI INST PHARM INDUSTRY), 25 Nov. 2009(25.11.2009), claim 2	8-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/072233

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US5225442A	06.07.1993	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
		NZ237226A	25.02.1994
		US5318994A	07.06.1994
		ES2059069T	01.11.1994
		JP7048331A	21.02.1995
		IE66011B	29.11.1995
		JP2624901B2	25.06.1997
		CA2036876C	18.08.1998
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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/072233

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		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
		KR100692776B	12.03.2007
		EP1564202B1	10.09.2008
		DE602005009585E	23.10.2008
		US7498465B2	03.03.2009
		US7498466B2	03.03.2009
		ES2314588T	16.03.2009
		US7544839B2	09.06.2009
		MX258085B	23.06.2008
		JP4316517B2	19.08.2009
		TW200927710A	01.07.2009
		IL166815A	29.04.2010
CN1907959A	07.02.2007	US2006270876A1	30.11.2006
		CA2555117A1	03.02.2007
		EP1752445A1	14.02.2007
		FR2889521A1	09.02.2007
		JP2007051140A	01.03.2007
		NO20063516A	05.02.2007
		SG130112A1	20.03.2007
		WO2007015003A2	08.02.2007
		AU2006203336A1	22.02.2007
		KR20070017019A	08.02.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/072233

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		US2006270876A1	30.11.2006
		CA2555117A1	03.02.2007
		EP1752445A1	14.02.2007
		FR2889521A1	09.02.2007
		JP2007051140A	01.03.2007
		NO20063516A	05.02.2007
		SG130112A1	20.03.2007
		WO2007015003A2	08.02.2007
		AU2006203336A1	22.02.2007
CN1907957A	07.02.2007	US2006270875A1	30.11.2006
		WO2007015002A2	08.02.2007
		FR2889522A1	09.02.2007
		EP1752444A1	14.02.2007
		CA2555119A1	03.02.2007
		JP2007051141A	01.03.2007
		NO20063518A	05.02.2007
		BRPI0603043A	20.03.2007
		SG130111A1	20.03.2007
		AU2006203340A1	22.02.2007
		KR20070017020A	08.02.2007
		MXPA06008693A	01.02.2007
		INDEL200601756A	24.08.2007
		ZA200606455A	27.12.2007
		NZ548863A	28.03.2008
		EP2008994A1	31.12.2008
		TW200736198A	01.10.2007
		CN100445264C	24.12.2008
		US7645905B2	12.01.2010
CN1907958A	07.02.2007	US2006270877A1	30.11.2006
		WO2007015004A2	08.02.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/072233

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		FR2889523A1	09.02.2007
		EP1752443A1	14.02.2007
		CA2555115A1	03.02.2007
		NO20063517A	05.02.2007
		JP2007056017A	08.03.2007
		SG130110A1	20.03.2007
		AU2006203342A1	22.02.2007
		KR20070017021A	08.02.2007
		MXPA06008789A	01.02.2007
		BRPI0603059A	14.08.2007
		INDEL200601755A	24.08.2007
		ZA200606453A	27.12.2007
		NZ548864A	28.03.2008
		US7358395B2	15.04.2008
		TW200736199A	01.10.2007
		KR100904116B	24.06.2009
		CN100448843C	07.01.2009
		MX265535B	31.03.2009
CN101429134A	13.05.2009	US2009069434A1	12.03.2009
		EP2058296A1	13.05.2009
		FR2923482A1	15.05.2009
		CA2643622A1	09.05.2009
		KR20090048364A	13.05.2009
		JP2009137943A	25.06.2009
		SG152991A1	29.06.2009
		BRPI0804994A2	21.07.2009
		WO2009095555A1	06.08.2009
		AU2008243132A1	28.05.2009
		INDEL200802422A	26.06.2009
		MXPA08013782A	31.05.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/072233

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		TW200936548A	01.09.2009
		NZ572636A	26.03.2010
		FR2923482B1	29.01.2010
CN101585779A	25.11.2009	none	none

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/072233

Continuation of:
A CLSSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C233/18 (2006.01)i
C07C231/06 (2006.01)i
C07C231/24 (2006.01)i
A61K31/165 (2006.01)i
A61P25/20 (2006.01)i
A61P25/22 (2006.01)i
A61P25/24 (2006.01)i
A61P25/06 (2006.01)i
A61P25/16 (2006.01)i
A61P25/18 (2006.01)i
A61P25/00 (2006.01)i
A61P9/00 (2006.01)i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/072233

A. 主题的分类

参见附加页

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：C07C233/-，C07C231/-，A61K31/-，A61P25/-，A61P9/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

WPI；EPODOC；CNKI；CNPAT；STN；6836-19-7, 59081-65-1, 360766-78-5, 138113-08-3, 138112-76-2, naphthalenone, tetralone, Naphthaleneacetonitrile, acetonitrile, aromatizat?, dehydrogenate?, dehydrate?, cryst?, agomelatine, methanol, 阿戈美拉汀，萘，四氢萘酮，乙腈

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
Y	CHU, GuoHua et al., synthesis of naphthalenic melatonin receptor ligands, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 2001, vol. 31, no. 4, 第 621-629 页	1-7
Y	唐家邓等，阿戈美拉汀的合成，中国医药工业杂志，2008，第 39 卷，第 3 期，第 161-162 页	1-7
Y	US5225442A（ANDRIEUX, Jean et al.），06.7 月 1993（06.07.1993），说明书第 6 栏实施例 1	1-7
A		8-18
A	TINANT, B. et al., N-[2-(7-methoxyl-1-naphthyl)ethyl]acetamide, a potent melatonin analog, ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION C, 1994, C50, 第 907-910 页	8-18
A	CN1680284A （瑟维尔实验室），12.10 月 2005（12.10.2005），说明书第 1-9 页	8-18
A	CN1907959A（瑟维尔实验室），07.2 月 2007（07.02.2007），权利要求 1	8-18
A	CN1907957A（瑟维尔实验室），07.2 月 2007（07.02.2007），权利要求 1	8-18

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
02. 7 月 2010（02.07.2010）	**12.8 月 2010 (12.08.2010)**
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 谢蓉 电话号码：(86-10) **82245731**

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/072233

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	CN1907958A（瑟维尔实验室），07.2 月 2007（07.02.2007），权利要求 1	8-18
A	CN101429134A（瑟维尔实验室），13.5 月 2009（13.05.2009），权利要求 1	8-18
PA	CN101585779A（上海医药工业研究院），25.11 月 2009（25.11.2009），权利要求 2	8-18

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/072233

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US5225442A	06.07.1993	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
		NZ237226A	25.02.1994
		US5318994A	07.06.1994
		ES2059069T	01.11.1994
		JP7048331A	21.02.1995
		IE66011B	29.11.1995
		JP2624901B2	25.06.1997
		CA2036876C	18.08.1998
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

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/072233

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		CN101041629A	26.09.2007
		KR100692776B	12.03.2007
		EP1564202B1	10.09.2008
		DE602005009585E	23.10.2008
		US7498465B2	03.03.2009
		US7498466B2	03.03.2009
		ES2314588T	16.03.2009
		US7544839B2	09.06.2009
		MX258085B	23.06.2008
		JP4316517B2	19.08.2009
		TW200927710A	01.07.2009
		IL166815A	29.04.2010
CN1907959A	07.02.2007	US2006270876A1	30.11.2006
		CA2555117A1	03.02.2007
		EP1752445A1	14.02.2007
		FR2889521A1	09.02.2007
		JP2007051140A	01.03.2007
		NO20063516A	05.02.2007
		SG130112A1	20.03.2007
		WO2007015003A2	08.02.2007
		AU2006203336A1	22.02.2007
		KR20070017019A	08.02.2007
CN1907957A	07.02.2007	US2006270875A1	30.11.2006
		CA2555117A1	03.02.2007
		EP1752445A1	14.02.2007
		FR2889521A1	09.02.2007
		JP2007051140A	01.03.2007
		NO20063516A	05.02.2007
		SG130112A1	20.03.2007
		WO2007015003A2	08.02.2007
		AU2006203336A1	22.02.2007
		US2006270875A1	30.11.2006
		WO2007015002A2	08.02.2007
		FR2889522A1	09.02.2007
		EP1752444A1	14.02.2007
		CA2555119A1	03.02.2007
		JP2007051141A	01.03.2007
		NO20063518A	05.02.2007

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/072233

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		BRPI0603043A	20.03.2007
		SG130111A1	20.03.2007
		AU2006203340A1	22.02.2007
		KR20070017020A	08.02.2007
		MXPA06008693A	01.02.2007
		INDEL200601756A	24.08.2007
		ZA200606455A	27.12.2007
		NZ548863A	28.03.2008
		EP2008994A1	31.12.2008
		TW200736198A	01.10.2007
		CN100445264C	24.12.2008
		US7645905B2	12.01.2010
CN1907958A	07.02.2007	US2006270877A1	30.11.2006
		WO2007015004A2	08.02.2007
		FR2889523A1	09.02.2007
		EP1752443A1	14.02.2007
		CA2555115A1	03.02.2007
		NO20063517A	05.02.2007
		JP2007056017A	08.03.2007
		SG130110A1	20.03.2007
		AU2006203342A1	22.02.2007
		KR20070017021A	08.02.2007
		MXPA06008789A	01.02.2007
		BRPI0603059A	14.08.2007
		INDEL200601755A	24.08.2007
		ZA200606453A	27.12.2007
		NZ548864A	28.03.2008
		US7358395B2	15.04.2008
		TW200736199A	01.10.2007
		KR100904116B	24.06.2009
		CN100448843C	07.01.2009
		MX265535B	31.03.2009
CN101429134A	13.05.2009	US2009069434A1	12.03.2009
		EP2058296A1	13.05.2009
		FR2923482A1	15.05.2009
		CA2643622A1	09.05.2009
		KR20090048364A	13.05.2009
		JP2009137943A	25.06.2009

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/072233

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		SG152991A1	29.06.2009
		BRPI0804994A2	21.07.2009
		WO2009095555A1	06.08.2009
		AU2008243132A1	28.05.2009
		INDEL200802422A	26.06.2009
		MXPA08013782A	31.05.2009
		TW200936548A	01.09.2009
		NZ572636A	26.03.2010
		FR2923482B1	29.01.2010
CN101585779A	25.11.2009	无	无

续：A. 主题的分类

C07C233/18 (2006.01)i
C07C231/06 (2006.01)i
C07C231/24 (2006.01)i
A61K31/165 (2006.01)i
A61P25/20 (2006.01)i
A61P25/22 (2006.01)i
A61P25/24 (2006.01)i
A61P25/06 (2006.01)i
A61P25/16 (2006.01)i
A61P25/18 (2006.01)i
A61P25/00 (2006.01)i
A61P9/00 (2006.01)i