

(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  
2024年1月11日 (11.01.2024)



(10) 国际公布号  
WO 2024/007726 A1

(51) 国际专利分类号:  
C07D 311/72 (2006.01) C07C 391/02 (2006.01)  
C07C 403/20 (2006.01) B01J 31/02 (2006.01)  
C07D 207/16 (2006.01) A61K 8/67 (2006.01)  
A61P 39/06 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/093505

(22) 国际申请日: 2023年5月11日 (11.05.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202211480897.3 2022年11月24日 (24.11.2022) CN

(71) 申请人: 上海克琴科技有限公司 (SHANGHAI COACHCHEM TECHNOLOGY CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市金山区漕泾镇蒋庄村2088号6幢3、4层, Shanghai 201500 (CN).

(72) 发明人: 吴江 (WU, Jiang); 中国上海市金山区漕泾镇蒋庄村2088号6幢3、4层, Shanghai 201500 (CN).

张伟 (ZHANG, Wei); 中国上海市金山区漕泾镇蒋庄村2088号6幢3、4层, Shanghai 201500 (CN)。韩腾飞 (HAN, Tengfei); 中国上海市金山区漕泾镇蒋庄村2088号6幢3、4层, Shanghai 201500 (CN)。周宝萍 (ZHOU, Baoping); 中国上海市金山区漕泾镇蒋庄村2088号6幢3、4层, Shanghai 201500 (CN)。

(74) 代理人: 苏州彰尚知识产权代理事务所 (普通合伙) (SUZHOU JOSHINE INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国江苏省苏州市苏州高新区科技城学森路9号, Jiangsu 215000 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

(54) Title: SMALL-MOLECULE COMPOUND, AND USE THEREOF AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种小分子化合物及其用途和制备方法

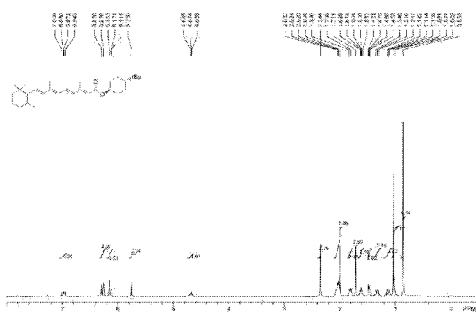
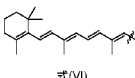
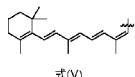
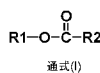
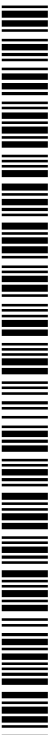


图 2-1



(57) Abstract: The present invention relates to a small-molecule compound, and the use thereof as a cosmetic active ingredient and a preparation method therefor. The small-molecule compound is a compound as shown in the following general formula (I). R1 is selected from a compound as shown in the following general formulas: formula (II), wherein C1 is a five- or six-membered carbocyclic ring or heterocyclic ring, and R11 is any polysubstituted alkyl and ester group on the ring; formula (III), wherein C2 is an aromatic ring, and R12 is any polysubstituted alkyl, ester group, carbonyl, ether group on the ring or a cyclic substituent group formed by bridging two adjacent substituents; and formula (IV), wherein R13, R13' and R13'' are identical or different and are selected from hydrogen, an ester group, alkyl, alkenyl and cycloalkenyl. R2 is selected from formula (V) or formula (VI). The compound has an anti-oxidation effect as a reagent.

(57) 摘要: 本发明涉及一种小分子化合物及其作为化妆品活性成分上的用途和制备方法。小分子化合物为如下通式(I)所示的化合物。其中, R1选自如下通式所示的化合物: 式(II), C1为五元或六元碳环或杂环, R11为环上任意多取代的烷基、酯基; 式(III), C2为芳香环, R12为环上任意多取代的烷基、酯基、羰基、醚基或相邻的两个取代基桥接形成的环状取代基; 式(IV), R13, R13', R13''相同或不相同的选自氢、酯基、烷基、烯基和环烯基; R2选自式(V)或式(VI)。该化合物作为试剂具有抗氧化作用。



WO 2024/007726 A1

PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, 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)。

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))。
- 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该修改后将重新公布(细则48.2(h))。
- 根据申请人的请求, 在条约第21条(2)(a)所规定的期限届满之前进行。

## 一种小分子化合物及其用途和制备方法

### 技术领域

本发明属于化妆品原料、有机合成领域，具体涉及一种化妆品活性成分及其制备方法和化妆用途。

### 背景技术

随着消费升级，功效性护肤成为中国化妆品市场的主流趋势之一，化妆品传统的配方技术和功效成分的应用越来越受到新技术的挑战，新原料的开发应用是其主要的挑战之一。

目前市面上绝大部分化妆品活性物属于单一活性分子，即活性物的分子只包含一种主要的有机结构和功效基团，而该结构对皮肤只发挥一种主要的作用。例如，生育酚（维生素 E），是一种脂溶性维生素，可在脂相介质中直接捕捉自由基，从而中断不饱和脂肪酸过氧化在膜脂双层结构内传播扩散，维持膜上饱和脂肪酸组成的稳定性，有效地终止自由基致脂质过氧化的链式反应，使细胞免受损伤，从而能够有效防止皮肤的氧化老化；

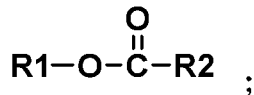
另一方面，维 A 酸属于类视黄醇（Retinoids）家族，具有调节表皮及角质层新陈代谢的功能，已被证实对多种适应症有益处，因此公众对天然或合成类视黄醇有极大兴趣和需求。

但是，传统的类视黄醇类化合物能激活 TRPV1 受体、上调水通道蛋白 3 的表达、破坏细胞间桥粒、影响屏障相关蛋白的表达，引起皮肤出现脱皮、红斑、瘙痒、刺痛、灼热感等刺激作用。此外，类视黄醇化合物往往存在不稳定的问题，在光、温度、氧气等作用下会发生分解或异构化，纯度和含量难以保证。综上，这些特点使得类视黄醇产品在学习上有着非常大的难度和挑战。

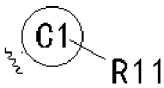
发明内容

本发明旨在克服上述缺陷，提供一种稳定性良好的化妆品活性成分及其制备方法和化妆用途。

本发明提供了一种小分子化合物，其特征在于：为如下通式所示的化合物：

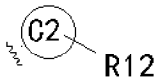


其中，R1 选自如下通式所示的化合物：



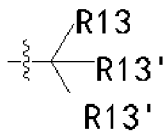
，C1 为五元或六元碳环或杂环，R11 为环上任意多取代的烷基、

酯基；



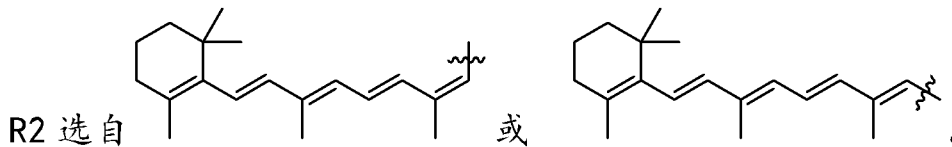
，C2 为芳香环，R12 为环上任意多取代的烷基、酯基、羰基、

醚基或相邻的两个取代基桥接形成的环状取代基；



，R13, R13', R13'' 相同或不不同的选自氢、酯基、烷基、烯

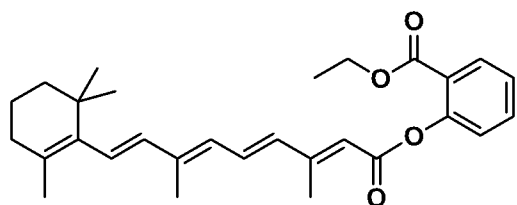
基和环烯基；



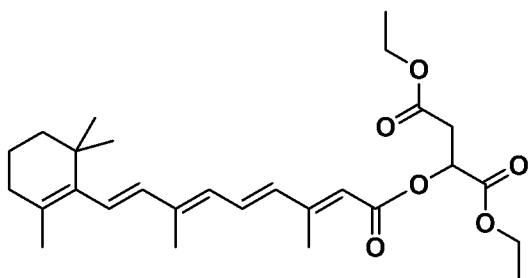
上述烷基选自具有手性或不具有手性的任何烷基基团，优选为碳原子数为 10 以下短链基团，但是当其为 R12 的情况下，基于桥接的造型也可以基于 10 以上碳链长链烷基形成。

上述酯基选自碳原子数为 10 以下短链基团，以 -C(O)-O-R 为通式或 -O-C

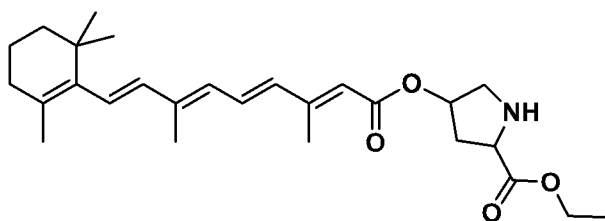




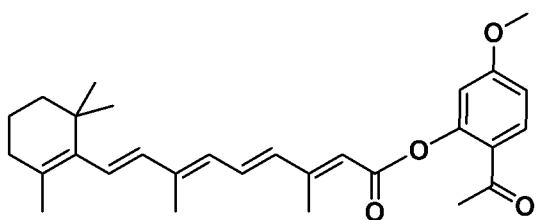
化合物 3



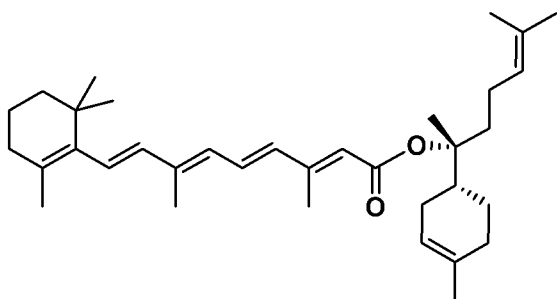
化合物 4;



化合物 5;



化合物 6;



化合物 7。

进一步地，本发明提供的一种小分子化合物，其特征还在于：

上述小分子化合物作为一种应用于化妆品的活性成分。

进一步地，本发明提供的一种小分子化合物，其特征还在于：

包含如下用途中的至少一种：

- A. 作为一种抗氧化剂；
- B. 作为一种应用于化妆品的抗氧化剂。

进一步地，本发明提供的一种小分子化合物，其特征还在于：

- A. 作为一种 DPPH 自由基清除剂；
- B. 作为一种应用于化妆品的 DPPH 自由基清除剂。

进一步地，本发明提供的一种小分子化合物，其特征还在于：

- A. 作为一种细胞内活性氧 ROS 的抑制剂。
- B. 作为一种应用于化妆品的细胞内活性氧 ROS 的抑制剂。

进一步地，本发明提供的一种小分子化合物，其制备方法如下所示：

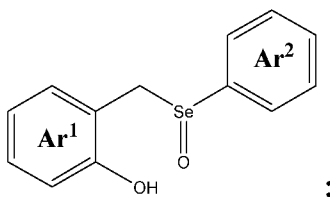
采用含硒催化剂，在其催化作用下，使含有活性单元 A 的羧酸，以及含有活性单元 B 的醇发生反应，形成同时包含有活性单元 A 和活性单元 B 的小分子化合物；

其中，上述含有活性单元 A 的羧酸具有的通式为  $R_2COOH$ ；

上述含有活性单元 B 的醇具有的通式为  $R_1OH$ 。

进一步地，本发明提供的一种小分子化合物的制备方法，其特征还在于：

上述含硒催化剂的结构通式如下所示：



其中，上述  和  为含有或不含有取代基的苯环；

上述取代基选自烷基、烷氧基、氟代烷基、卤素、氰基、胺基。

### 本发明的作用和效果：

在现有的研究中发现，单一使用类视黄醇类活性物分子具有很好的抗氧化功效，作用于肌肤表皮具有改善皮肤弹性、紧致肌肤等功效。但是类视黄醇能够激活 TRPV1 受体引起皮肤出现脱皮、红斑、瘙痒、刺痛、灼热感等副作用，使得其适用人群少，需要建立耐受。同时，其稳定性差，对配方研发设计要求高，大大限制了其应用。

在本发明的研究中发现，虽然维 A 酸具有强烈的皮肤刺激性，但是通过侧链酯化修饰能够有效减轻维 A 酸的刺激性，因此，如：4-叔丁基环己醇视黄酸酯这类修饰的维 A 酸，大大减轻了单独使用维 A 酸时的刺激作用，且酯化后的维 A 酸也更加稳定，其在恶劣和加速环境下均具有良好的稳定性，可以更为便捷地引入到制剂或配方中，更利于商品化的保存。

特别地，在本发明的研究中还发现，4-叔丁基环己醇是一种薄荷醇的衍生物，能够选择性地拮抗 TRPV1 受体，抑制 TRPV1 受体的表达、激活和发挥效应，从而调节皮肤感觉、降低血管高反应、减轻皮肤炎症反应、缓解皮肤敏感症状，一定程度上可以改善使用类黄醇类引起的刺激性。

然而，4-叔丁基环己醇是 TRPV1 受体的拮抗剂单独应用所能发挥的功效也很有限。虽然，配方设计可以同时使用类视黄醇和 4-叔丁基环己醇两种活性物分子以改善类视黄醇所带来的刺激性，但是类视黄醇的稳定性依然具有很大的挑战性，活性保存困难。

因此，在本发明的设计中，为了解决上述问题，考虑将 4-叔丁基环己醇和类黄醇类两种类型的活性物分子通过特殊的拼接技术将二者的功效基团“整合”得到了更加稳定，低刺激无需建立耐受，更方便应用的活性分子，增加了其应

用范围，具有广阔的应用前景。

由此，基于上述设计理念，本发明提供了一种化妆品活性成分，具有两种活性分子的特征性基团，具有抗氧化的作用，其可以开发作为新的化妆品功效原料，具有很好的应用前景。

由此，4-叔丁基环己醇视黄酸酯类似结构的酯化维 A 酸在化妆品领域中表现出较好的应用前景，进一步研究一种高效的，能够节约产能的，降低生产过程中的不安全性和有毒有害性问题的，提高收率的 4-叔丁基环己醇视黄酸酯的合成方法，不仅有利于更加深入的探索其功能和应用，而且还具有很好的经济价值和市场效应。

本发明通过有机硒催化剂，实现了两种化妆品活性物分子的拼接。反应条件温和，无需强酸或脱水剂，只要催化量的有机硒。该方法成本低、工艺简单、绿色安全，适合大规模生产。

## 附图说明

图 1-1、反应过程示意图；

图 1-2、机制图；

图 2-1、实施例 2-1 所对应化合物的氢谱；

图 2-2、实施例 2-1 所对应化合物的碳谱；

图 2-2、实施例 2-1 所对应化合物的元素分析；

图 2-2、实施例 2-1 所对应化合物的质谱；

图 3、抗坏血酸（VC）对 DPPH 自由基清除作用参考曲线；

图 4、维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯对 DPPH 自由基的清除作用

\*\*\*：与对照相比  $p < 0.001$

图 5、维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯对胞内活性氧 ROS 的清除作用

###: 与 Control 组相比  $p < 0.001$ ;

\*\*\*: 与 UVB 对照组相比  $p < 0.001$ ;

NS: 表示无统计学差异,  $p \geq 0.05$

图 6、30 例受试者不同观察世间的皮肤反映情况;

图 7. 光照条件下, 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯和视黄醇稳定性对比;

图 8. 50°C 条件下, 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯和视黄醇稳定性对比;

图 9. 45°C 条件下, 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯和视黄醇稳定性对比;

图 10. 室温条件下, 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯和视黄醇稳定性对比;

图 11. 4°C 条件下, 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯和视黄醇稳定性对比。

## 具体实施方式

关于上述一种小分子化合物的制备方法, 可以采用传统的酯化方式, 但其产率和纯度不太理想, 特别当化合物具备手性的情况下, 故而, 在本实施例中, 提出了一种新的制备方法, 即、采用含硒催化剂, 在其催化作用下, 使含有活性单元 A 的羧酸, 以及含有活性单元 B 的醇发生反应, 形成同时包含有活性单元 A 和活性单元 B 的小分子化合物;

其中, 上述含有活性单元 A 的羧酸具有的通式为  $R_2COOH$ ;

上述含有活性单元 B 的醇具有的通式为  $R_1OH$ 。

反应过程如图 1-1 所示。

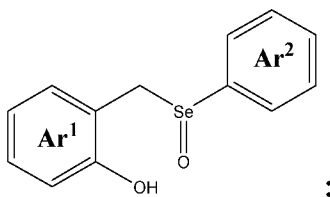
基于硒催化的反应过程中, 上述含有活性单元 A 的羧酸和含有活性单元 B 的醇, 在催化量的含硒催化剂的作用下, 在 60-90°C 的条件下, 回流反应 0.5-10 小时, 获得目标产物。

该含有活性单元 A 的羧酸和含有活性单元 B 的醇的摩尔比一般为 1: 1;

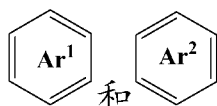
该催化剂的用量, 一般为含有活性单元 A 的羧酸摩尔量的 1-10%;

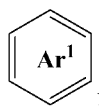
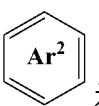
该反应一般在沸点为 60-90°C 的溶剂中进行。

上述含硒催化剂的结构通式如下所示:



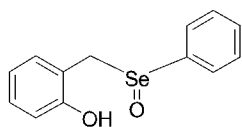
;



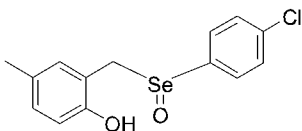
其中, 上述  和  为含有或不含有取代基的苯环;

上述取代基选自烷基、烷氧基、氟代烷基、卤素、氰基、胺基。

上述含硒催化剂优选自如下催化剂 1-催化剂 2 所示的催化剂中的至少一种:



催化剂 1

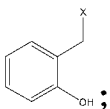


催化剂 2

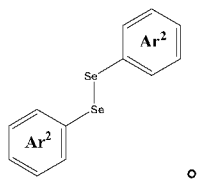
具体反应机制如图 1-2 所示。

上述含硒催化剂, 以邻羟基苯卤与二芳基二硒为原料, 反应获得;

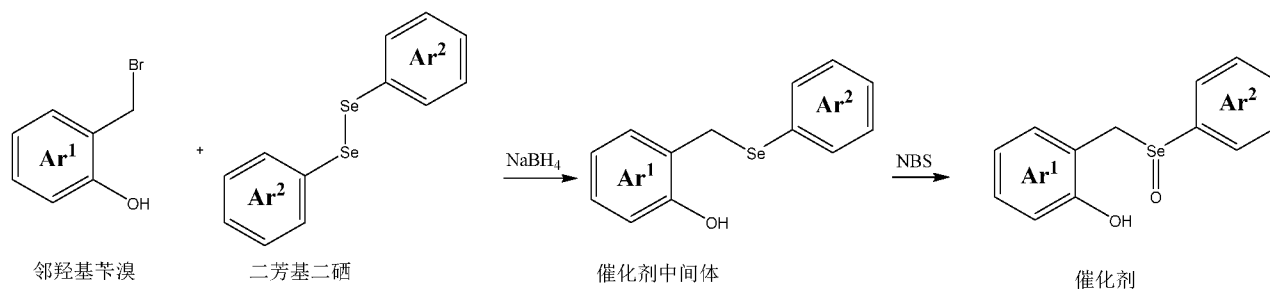
上述邻羟基苯卤的结构如下所示:



上述二芳基二硒的结构如下所示:



X 优选为 Br，其具体反应方程式如下所示：



上述含硒催化剂的制备方法如下所示：

S1. 室温下，向二芳基二硒中加入还原剂，搅拌反应至其澄清；

S2. 室温下，向 S1 的反应溶液中加入邻羟基苄卤后，反应 10-36 小时后，经酸化、萃取、干燥、过滤、浓缩后得到催化剂中间体；

S3. 将 S2 所得的催化剂中间体溶解后，冷至 0 度以下，加入 NBS，反应 1-10 小时后，用碱液淬灭反应，经萃取、干燥、过滤、浓缩、重结晶得目标产物。

进一步地，本发明提供一种小分子化合物的制备方法，其特征还在于：

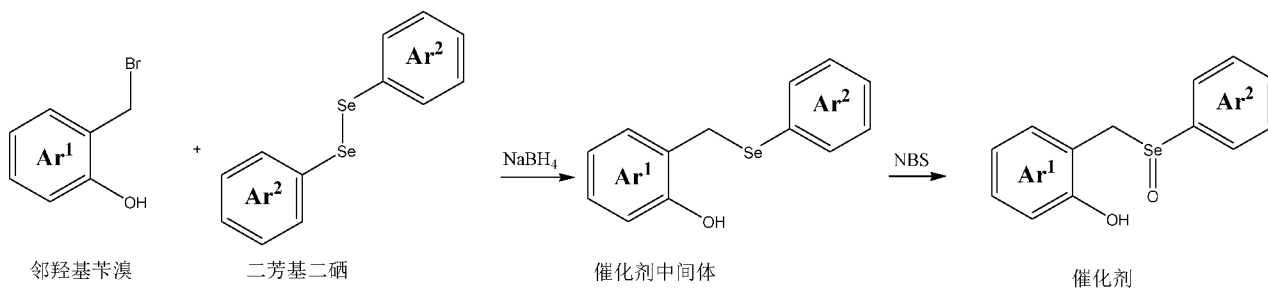
上述邻羟基苄卤与二芳基二硒的摩尔比为 1: 1-2；

上述邻羟基苄卤与还原剂的摩尔比为 1: 2-3；

上述邻羟基苄卤与 NBS 的摩尔比为 1: 2-5。

基于上述方案具体实验如下所示：

实施例 1. 有机硒催化剂的通用合成步骤：

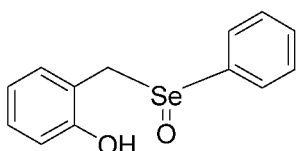


室温下，向二芳基二硒（120 mmol）的四氢呋喃（200 mL）溶液中加入硼

氢氧化钠(200 mmol)，滴完后继续反应，直至溶液变得澄清,然后向其中加入邻羟基苄溴 (100 mmol)，加完继续反应 36 小时后，经盐酸酸化、萃取、干燥、过滤、浓缩后得到催化剂中间体；

接着将所得的催化剂中间体溶解在甲醇和二氯甲烷的混合溶剂中，冷至 0 度以下，加入 NBS (200 mmol)，反应 1 小时后用 10% 氢氧化钠水溶液淬灭反应，然后用二氯甲烷萃取、干燥、过滤、浓缩得粗产品，最后用正己烷和二氯甲烷重结晶得目标产物。

实施例 1-1. 催化剂 1 的制备：

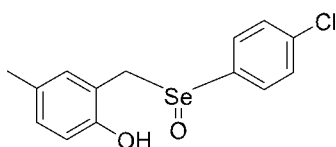


催化剂1

按照有机硒催化剂的通用合成步骤，二芳基二硒选用二苯基二硒，邻羟基苄溴选用无其它取代基的邻羟基苄溴，得催化剂 1，收率 83%，纯度 98.5%。

化合物表征：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.71 (s, 1H), 7.32 – 7.36 (m, 5H), 6.97-7.03 (m, 2H), 6.73-6.83 (m, 2H), 2.65 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 157.3, 135.1, 132.3, 131.1, 130.9, 127.5, 125.5, 124.7, 121.0, 116.2, 62.7. m/z = 280.1. 元素分析：C, 56.01; H, 4.39.

实施例 1-2. 催化剂 2 的制备：



催化剂2

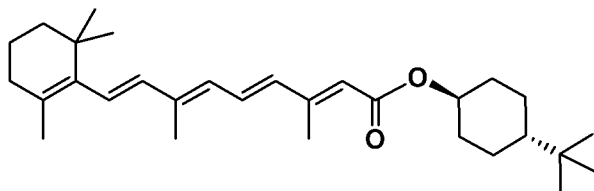
按照有机硒催化剂的通用合成步骤，二芳基二硒选用二对氯苯基二硒，邻羟基苄溴选用 2-溴甲基-4-甲基苯酚，得催化剂 2，收率 81%，纯度 99%。

化合物表征：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.64 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.89-6.91 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 154.2, 134.6, 133.1, 132.0, 130.7, 128.9, 127.5, 124.5, 116.1, 63.5, 21.8. *m/z* = 328.9. 元素分析：C, 51.43; H, 4.21.

## 实施例 2.

### 实施例 2-1. 反-4-叔丁基环己醇和维 A 酸的制备方法：

在反应瓶中依次加入溶剂甲苯 200 ml、维 A 酸 (100 mol)、反-4-叔丁基环己醇 (100 mol)、以及有机硒催化剂 (5 mol)，升温回流反应 18 小时后，用水和乙酸乙酯分液三次，除去水层，有机层用无水硫酸钠干燥。用旋转蒸发器除去溶剂，然后将其通过硅胶色谱纯化，得到纯的拼接产物：

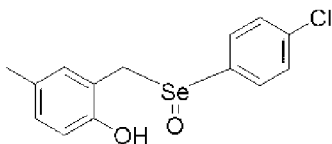


根据实际反应物的差异，上述反-4-叔丁基环己醇与维 A 酸的摩尔比可以在 1-2: 1 中进行调整。

上述有机硒催化剂的摩尔用量为含羟基的活性物的 2-20%。

作为优选的实施例：

在本实施例中，选用了如下结构的化合物作为催化剂：



上述催化剂参照实施例 1-2 有机硒催化剂的合成步骤合成，其合成完成后，经核磁纯度 99%。

以下将以上述催化剂为例进行具体的催化反应实验。

根据两种活性物拼接的通用步骤，有机硒催化剂选用上述催化剂 1，制得维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯，产率 85%，纯度 99.2%。

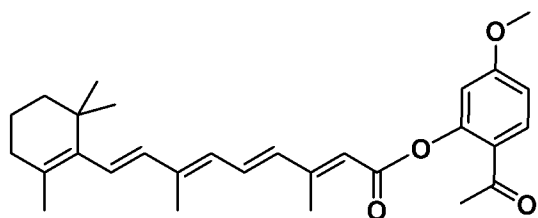
化合物表征（如图 2-1-图 2-4）：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.01-6.94 (m, 1H), 6.29-6.11 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.80-1.58 (m, 6H), 1.48-0.81 (m, 5H), 1.00 (s, 6H), 0.86 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 166.8, 152.4, 139.4, 137.8, 137.4, 135.4, 130.8, 130.0, 129.7, 128.6, 119.3, 77.5, 77.2, 76.8, 73.0, 47.3, 39.7, 34.4, 33.2, 32.4, 29.1, 27.7, 25.6, 21.9, 19.3, 13.9, 13.0.

元素分析：C,82.00; H,10.67.

m/z: 439.4。

实施例 2-2. 维 A 酸与丹皮酚拼接合成如下化合物：



根据两种活性物拼接的通用步骤，含羧酸活性物选用维 A 酸，含羟基活性物选用丹皮酚，有机硒催化剂选用催化剂 1，制得目标化合物，产率 87%，纯度 99.2%。

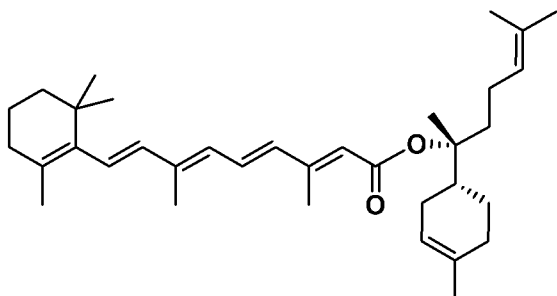
化合物表征：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.33-6.15 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.08-1.80 (m, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.00 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 197.1, 167.5, 166.8, 152.4, 150.4, 139.4, 137.8, 137.4, 135.4, 133.6, 130.8, 130.0, 129.7, 128.6, 119.3, 115.9, 112.3, 105.8, 73.0, 39.7, 34.4, 33.2, 32.4, 29.1, 21.9, 19.3, 13.9, 13.0$ .

元素分析: C, 77.41; H, 8.01.

m/z: 449.2。

实施例 2-3. 维 A 酸与红没药醇拼接合成如下化合物:



根据两种活性物拼接的通用步骤, 含羧酸活性物选用维 A 酸, 含羟基活性物选用红没药醇, 有机硒催化剂选用催化剂 1, 制得目标化合物, 产率 81%, 纯度 99.5%。

化合物表征:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.03-6.97$  (m, 1H), 6.91 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.33-6.15 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.12-1.83 (m, 13H), 1.98 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.61-1.33 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.00 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 167.5, 166.8, 152.4, 139.4, 137.8, 137.4, 135.4, 134.2, 133.6, 131.3, 130.8, 130.0, 129.7, 128.6, 124.5, 121.4, 119.3, 74.7, 73.0, 42.6, 39.7, 34.4, 33.2, 32.4, 31.1, 29.1, 26.9, 24.3, 23.9, 22.4, 22.1, 21.9, 19.3, 13.9, 13.0$ .

元素分析: C, 83.31; H, 10.45.

m/z: 505.8。

实施例 3. 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯的 DPPH 抗氧化测定:

**3.1 实验原理:** DPPH 清除活性评价方法是一种体外模拟测定抗氧化活性的方法。DPPH 在有机溶剂中是一种稳定的大分子自由基, 在甲醇或乙醇中呈紫色, 于 517 nm 波长处有最大光吸收。DPPH—比色法主要是根据自由基清除剂可以提供一个电子与 DPPH 的孤对电子配对, 在 517 nm 波长时, 自身的紫色可变为黄色, 吸光度变化程度也与自由基清除程度呈线性关系, 即自由基清除剂的清除能力越强, 吸光度越小。

### 3.2 试验材料

试剂: DPPH(Sigma)、PBS(Gibco)、无水乙醇(国药试剂)、石油醚(国药试剂)、维生素 C (CNW)、无水乙醇(国药试剂)。

主要设备: 酶标仪 (Tecan, Spark)、微量振荡器 (其林贝尔, TS-92)。

### 3.3 体外 DPPH 自由基清除试验方法

#### 3.3.1 绘制体系参考品 DPPH 自由基清除参考曲线

以抗坏血酸 (VC) 作为体系参考品, 经 PBS 分别稀释至 12.5、25、50、100、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$  5 个梯度浓度, 按照 3.3.2 的试验方法进行测试和计算, 以参考品浓度为 x 轴, DPPH 自由基清除率为 y 轴, 绘制参考曲线。

#### 3.3.2 体外 DPPH 自由基清除试验

将样品配制成相应浓度的待测液, 按照表 1 中各试剂添加量配制反应体系, 混匀, 每个浓度设置 3 个复孔, 1 个背景对照孔。

表 1 DPPH 自由基清除试验反应体系

单位 ( $\mu\text{L}$ )	C1	C2	T1	T2
DPPH 乙醇溶液	180	0	180	0
待测液	0	0	20	20
无水乙醇	0	180	0	180
PBS	20	20	0	0

将反应体系置于室温, 避光反应 30min。反应结束后, 于 515nm 下读取吸

光度 OD 值，按照下式计算样品对 DPPH 自由基的清除率。

$$\text{样品对 DPPH 自由基的清除率} = [(C1-C2) - (T1-T2)] / (C1-C2) \times 100\%$$

式中：C1——空白有 DPPH 体系吸光度值

C2——空白无 DPPH 体系吸光度值

T1——样品组有 DPPH 体系吸光度值

T2——样品组无 DPPH 体系吸光度值

### 3.4 体外 DPPH 自由基清除试验结果

#### 3.4.1 体系参考品 DPPH 自由基清除参考曲线

见表 1 和图 3。

表 2 体系参考品结果分析

VC 浓度 (μg/mL)	200	100	50	25	12.5
DPPH 自由基清除率(%)	101.28	101.32	64.58	30.26	20.55
	92.01	95.11	65.09	31.17	18.55
	108.75	97.07	62.73	32.98	20.32

#### 3.4.2 体外 DPPH 自由基清除试验结果

见表 3 和图 4。

表 3 DPPH 自由基清除试验结果分析

样品	样品浓度 (%, v/v)	DPPH 自由基清除率 (%, v/v)	<i>p</i>	显著性
维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯	0	0.00±1.22	/	/
	4	83.96±1.22	<0.001	***
	2	48.12±1.07	<0.001	***
	0.5	36.72±1.98	<0.001	***
	0.1	15.91±1.25	<0.001	***
	0.02	9.87±3.44	<0.001	***

注：数据为均值±SD。用 t-test 方法进行统计分析时，不同浓度的 4-叔丁基环己醇视黄酸酯实验组与空白对照组相比，显著性以\*表示，*p*<0.001 表示为\*\*\*。

结论：维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯在 0.02%-4%浓度下能够提高 DPPH 自由基的清除率，与对照组相比具有统计学差异 (*p*<0.001)，具有抗氧化能力。

实施例 4. 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯的活性氧 ROS 的清除试验：

#### 4.1 实验目的

氧化是皮肤衰老的最大威胁，主要由环境压力因素，如紫外线辐照、环境污染、烟雾、生活压力等造成，其中紫外线辐射是最主要的因素。当皮肤受到

紫外线辐射后，细胞内会产生过量的活性氧，引起衰老相关基因表达，诱发炎症级联反应并降低弹力蛋白和胶原蛋白的表达量导致皮肤出现松弛、皱纹等光老化现象。光老化主要发生真皮层，因此，本测试以成纤维细胞为测试系统，测试 ROS 的变化情况，评价维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯受试品是否具有降低 ROS 的抗氧化的功效。

## 4.2 实验方案

使用 UVB 对永生化上皮细胞（Hacat 细胞）进行照射处理，诱导胞内活性氧生成。UVB 处理 Hacat 细胞辐照剂量为  $20\text{mJ}/\text{cm}^2$ ，辐照处理完成后加入含不同浓度维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯受试品培养 24h，使用 ROS 检测试剂盒进行胞内活性氧（ROS）水平的检测。

## 4.3 实验结果

应用 Graph Pad Prism 统计作图，结果表示为 Mean $\pm$ SD。采用 t-test 统计分析。p<0.05 被认为具有差异显著性，其中 \*p<0.05，0.005<\*\*p<0.01，\*\*\*p<0.001，p 值越小越显著。用 t-test 方法进行统计分析时，UVB 对照组与 Control 组相比，显著性以#表示（p<0.001 表示为###）；不同浓度的维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯受试品实验组与 UVB 对照组相比，显著性以\*表示（“ns”表示无统计学差异，p $\geq$ 0.05；p<0.001 表示为\*\*\*）

维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯胞内活性氧 ROS 清除试验结果如下图 5 所示。结论：UVB 可显著提高 Hacat 细胞的 ROS 水平，维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯可降低 UVB 引起的细胞内 ROS 水平，与对照组相比具有统计学差异（p<0.001），具有抗氧化能力。

实施例 5. 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯的斑贴测试：

## 5.1 材料和方法

5.1.1 受试物：2%维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯油溶液（此处载体油脂为辛酸/癸酸甘油三酯）。

5.1.2 阴性对照：滤片。

5.1.3 受试者：共 30 人，男 15 人，女 15 人，年龄 22 至 55 岁，平均年龄 40.73 ± 1.76 岁，符合受试者志愿入选标准。（为避免有受试者中途退出，本实验受试者，男女各备选 2 人）

5.1.4 斑试方法：选用合格的斑试器材，以封闭性斑贴试验方法，将受试物约 0.020mL~0.025mL（液体）置于斑试器，外用低致敏胶带贴敷于受试者背部，24 小时后去除受试物，分别于去除后 0.5、24、48 小时观察皮肤反应，按现行有效的技术规范中皮肤反应分级标准记录其结果。

## 5.2 试验结果

人体皮肤斑贴试验结果显示，前 30 名受试者皮肤反应均为阴性反应。汇总结果见表 4。

表 4 化妆品人体皮肤斑贴试验结果汇总

组别	受试人数	观察时间	斑贴试验不同皮肤反应人数				
			0	1	2	3	4
受试物	30	0.5	30	0	0	0	0
		24	30	0	0	0	0
		48	30	0	0	0	0
对照	30	0.5	30	0	0	0	0
		24	30	0	0	0	0
		48	30	0	0	0	0

注：前 30 例受试者不同观察时间皮肤反应情况见图 6。

## 6. 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯与视黄醇的稳定性对比

### 6.1 试验目的

比较不同条件下维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯、类视黄醇（选取视黄醇为代

表) 的稳定性。

## 6.2 试验方案

取视黄醇、维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯各若干份, 分别置于光照、4°C、25°C、45°C、50°C 条件下放置 28 天, 定时取样测定其含量以考察光和温度对其稳定性的影响。

## 6.3 仪器与用具

高效液相色谱仪 (HPLC-DAD) 电子天平 (精度 0.01mg)、色谱柱 (Welch Ultimate 系列 XB-C18 色谱柱, 250mm\*4.6mm, 5 $\mu$ m)、容量瓶若干

## 6.4 试剂、溶液、对照品

试剂: 乙腈 (色谱级)、甲酸 (色谱级)、超纯水

对照品 1: 视黄醇, 纯度 99.5% 以上, 厂家: 克琴实验室自制 (-20°C、避光密封、抽真空保存)

对照品 2: 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯, 纯度 99.0% 以上, 厂家: 克琴实验室自制 (-20°C、避光密封、抽真空保存)

空白溶剂: 乙腈-0.1% 甲酸水 (95/5) 溶液

## 6.5 样品制备

6.5.1 对照品 1 溶液: 精密称取视黄醇晶体纯品对照品约 10.0 mg, 置 20mL 棕色量瓶中, 先加抗氧化剂 BHT (丁羟甲苯) 适量, 再加乙腈适量避光超声并稀释至刻度, 摇匀, 平行配制 2 份。

6.5.2 对照品 2 溶液: 精密称取维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯晶体纯品对照品约 10.0 mg, 置 20mL 棕色量瓶中, 先加抗氧化剂 BHT (丁羟甲苯) 适量, 再加乙腈适量避光超声并稀释至刻度, 摇匀, 平行配制 2 份。

6.5.3 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯供试品溶液: 精密称取上述 6.2 中光照、

4°C、25°C、45°C、50°C条件下所得的维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯样品约 0.1g，置 100mL 棕色量瓶中，加乙腈适量避光超声并稀释至刻度，摇匀，每个条件下样品平行配制 2 份。

6.5.4 视黄醇供试品溶液：精密称取上述 6.2 中光照、4°C、25°C、45°C、50°C 条件下所得的视黄醇样品约 0.1g，置 100mL 棕色量瓶中，加乙腈适量避光超声并稀释至刻度，摇匀，每个条件下样品平行配制 2 份。

## 6.6 色谱条件

### 6.6.1 视黄醇色谱条件

流动相：A 相 乙腈；B 相 0.1%甲酸-水

柱温：25°C

流速：1.0mL/min

波长：325nm

进样体积：10 $\mu$ L

等度洗脱程序见下表：

视黄醇洗脱程序表

时间 (min)	A 相 (%)	B 相 (%)
0	95	5
25	95	5

视黄醇保留时间  $t=9.2$  min 左右

### 6.6.2 维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯色谱条件

流动相: A 相 乙腈; B 相 0.1%甲酸-水

柱温: 35°C

流速: 1.5mL/min

波长: 355nm

进样体积: 10 $\mu$ L

等度洗脱程序见下表:

维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯洗脱程序表

时间 (min)	A 相 (%)	B 相 (%)
0	100	0
25	100	0

维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯保留时间  $t=17.0$  min 左右

## 6.7 测试

按高效液相色谱仪使用和维护操作规程操作:

- I) 空白溶剂, 进样 2 针, 记录色谱图至 30 分钟;
- II) 对照品溶液 1, 至少连续 3 针, 记录色谱图至 30 分钟;
- III) 对照品溶液 2, 进样 2 针, 记录色谱图至 30 分钟;
- IV) 供试品溶液 2 份, 各进样 2 针, 记录色谱图至 30 分钟;
- V) 调整色谱图量程, 积分, 打印。

## 6.8 系统适用性试验

对照品溶液 2 份主峰校正因子的 RSD 不得过 3.0%;

对照品溶液色谱图中, 理论塔板数按视黄醇计算不低于 3000, 拖尾因子不大于 2.0。

## 6.9 含量计算

$$C_r = \frac{M_r \cdot P}{V_r}$$

;

$$F = \frac{C_r}{A_r}$$

$$\text{含量} (\%) = \frac{A_s \times F \times V_s}{M_s \times (1 - W_s)} \times 100\%$$

式中：Cr 表示对照品溶液浓度 (mg/mL)；

Mr 表示对照品的称样量 (mg)；

P 表示对照品含量赋值；此处，克琴实验室提供的 P=99.0%；

Vr 表示对照品溶液的稀释倍数；

F 表示视黄醇的校正因子；

Ar 表示对照品溶液主峰面积；

As 表示供试品溶液主峰面积；

Vs 表示供试品溶液的稀释倍数；

Ms 表示供试品的称样量 (mg)；

Ws 表示供试品的水分含量，若无水分，则此处 Ws=0.00%

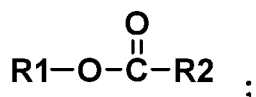
## 6.10 稳定性测试结果

通过上述稳定性考察表明，除了 4°C 条件下，其他光照、室温、45°C、50°C 条件下维 A 酸反-4-叔丁基环己醇酯的稳定性远远高于视黄醇。4°C、室温条件下，放置 28 天、其含量依然高于 98%，基本无降解，具有较好的稳定性。结果见图 7-图 11。

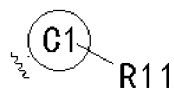
以上所述，仅为本发明的具体实施方式，但本发明的保护范围并不局限于此，任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内，可轻易想到变化或替换，都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此，本发明的保护范围应以所述权利要求的保护范围为准。

### 权利要求书

1、一种小分子化合物，其特征在于，为如下通式所示的化合物：



其中，R1 选自如下通式所示的化合物：



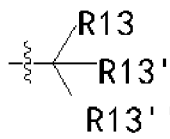
，C1 为五元或六元碳环或杂环，R11 为环上任意多取代的烷基、酯

基；



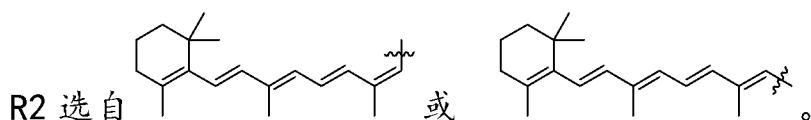
，C2 为芳香环，R12 为环上任意多取代的烷基、酯基、羰基、醚基

或相邻的两个取代基桥接形成的环状取代基；

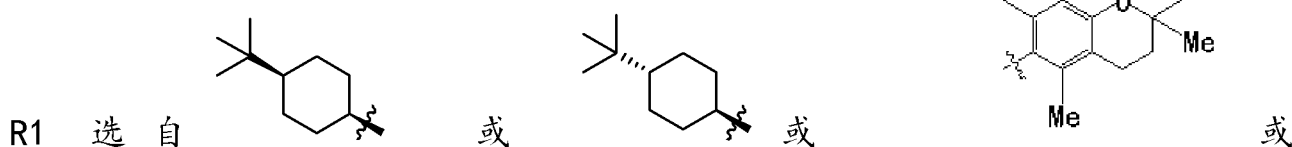


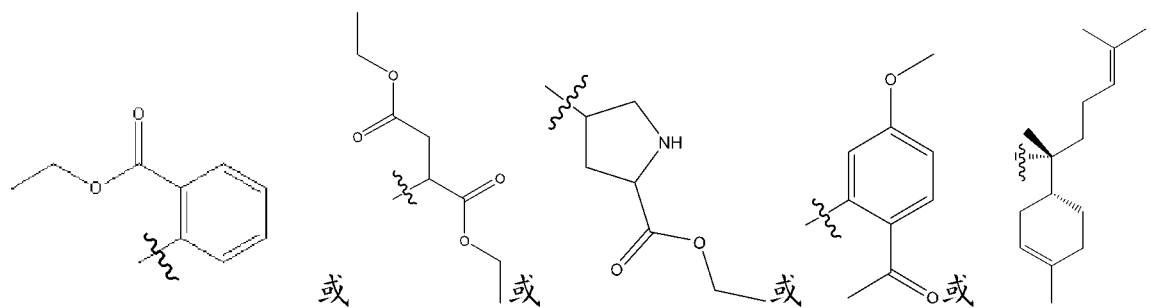
，R13, R13', R13' 相同或不相同的选自氢、酯基、烷基、烯基和

环烯基；



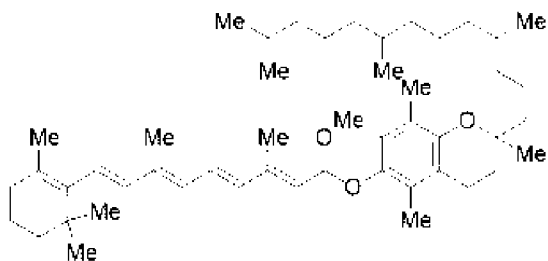
2、如权利要求 1 所述的一种小分子化合物，其特征在于：



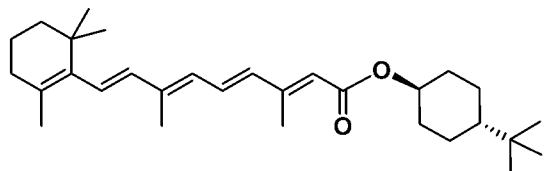


3、如权利要求 1 所述的一种小分子化合物，其特征在于：

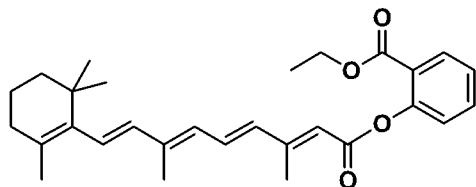
所述小分子化合物选自如下结构所示化合物：



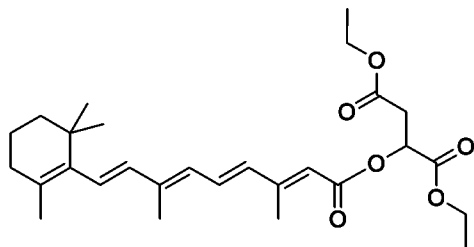
化合物 1；



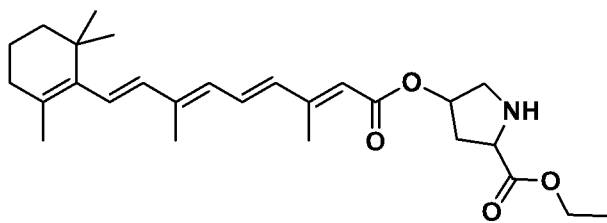
化合物 2；



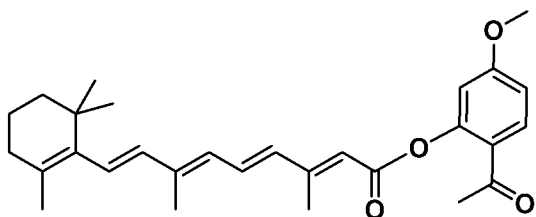
化合物 3；



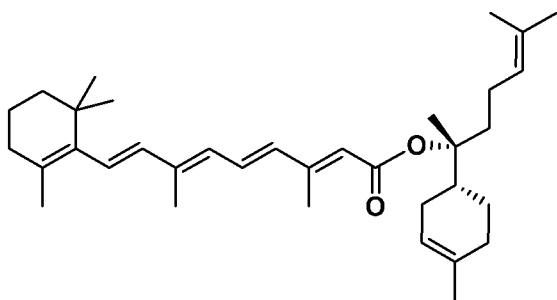
化合物 4；



化合物 5;



化合物 6;



化合物 7。

4、如权利要求 1 所述的一种小分子化合物的用途，其特征在于：

所述小分子化合物作为一种应用于化妆品的活性成分。

5、如权利要求 1 所述的一种小分子化合物的用途，其特征在于：

包含如下用途中的至少一种：

A. 作为一种抗氧化剂；

B. 作为一种应用于化妆品的抗氧化剂。

6、如权利要求 1 所述的一种小分子化合物的用途，其特征在于：

- A. 作为一种 DPPH 自由基清除剂；  
B. 作为一种应用于化妆品的 DPPH 自由基清除剂。

7、如权利要求 1 所述的一种小分子化合物的用途，其特征在于：

- A. 作为一种细胞内活性氧 ROS 的抑制剂。  
B. 作为一种应用于化妆品的细胞内活性氧 ROS 的抑制剂。

8、如权利要求 1 所述的一种小分子化合物的制备方法，其特征在于：

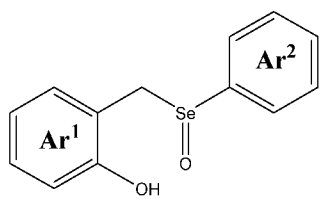
采用含硒催化剂，在其催化作用下，使含有活性单元 A 的羧酸，以及含有活性单元 B 的醇发生反应，形成同时包含有活性单元 A 和活性单元 B 的小分子化合物；

其中，上述含有活性单元 A 的羧酸具有的通式为  $R_2COOH$ ；

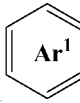
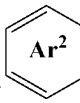
上述含有活性单元 B 的醇具有的通式为  $R_1OH$ 。

9、如权利要求 8 所述的一种小分子化合物的制备方法，其特征在于：

所述含硒催化剂的结构通式如下所示：



；

其中，所述  和  为含有或不含有取代基的苯环；

所述取代基选自烷基、烷氧基、氟代烷基、卤素、氰基、胺基。

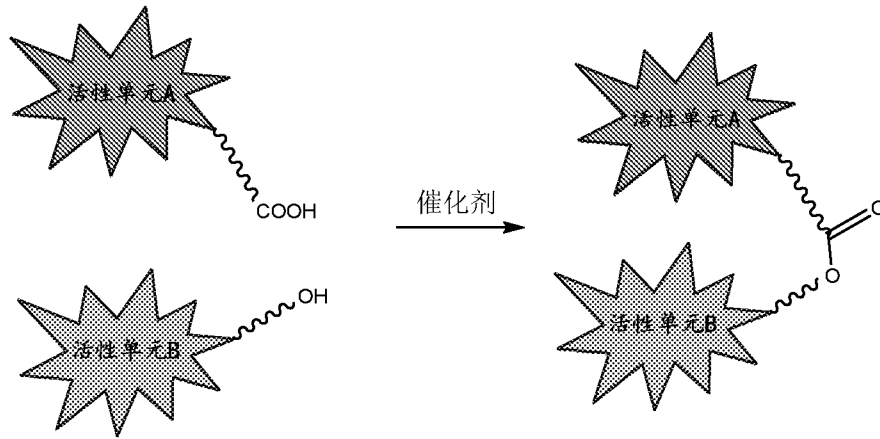


图 1-1



图 1-2

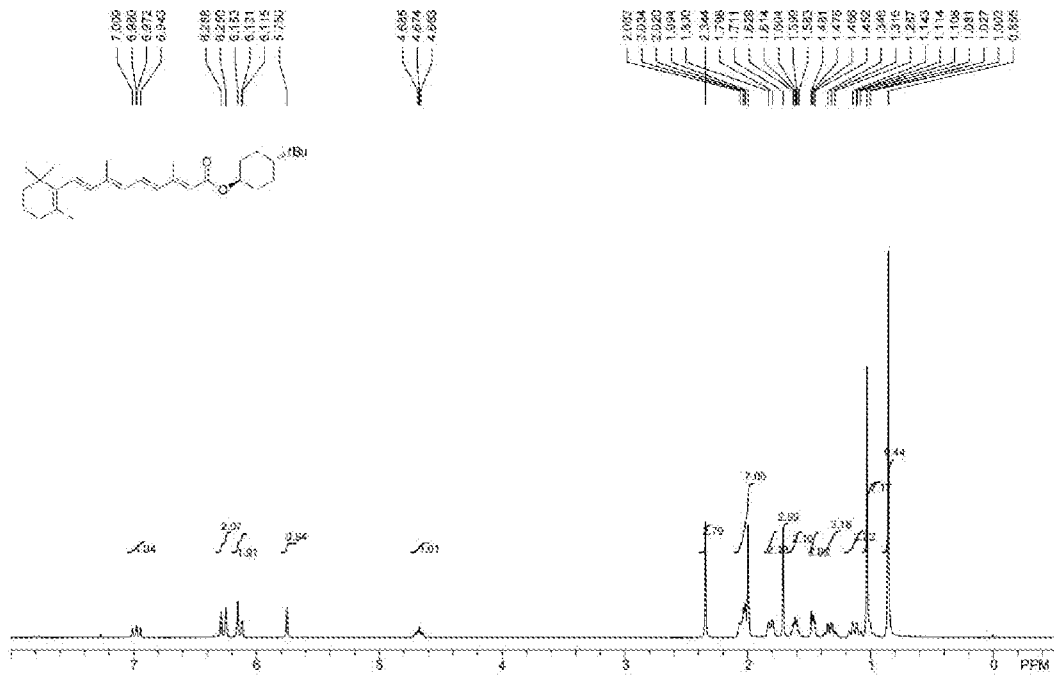


图 2-1

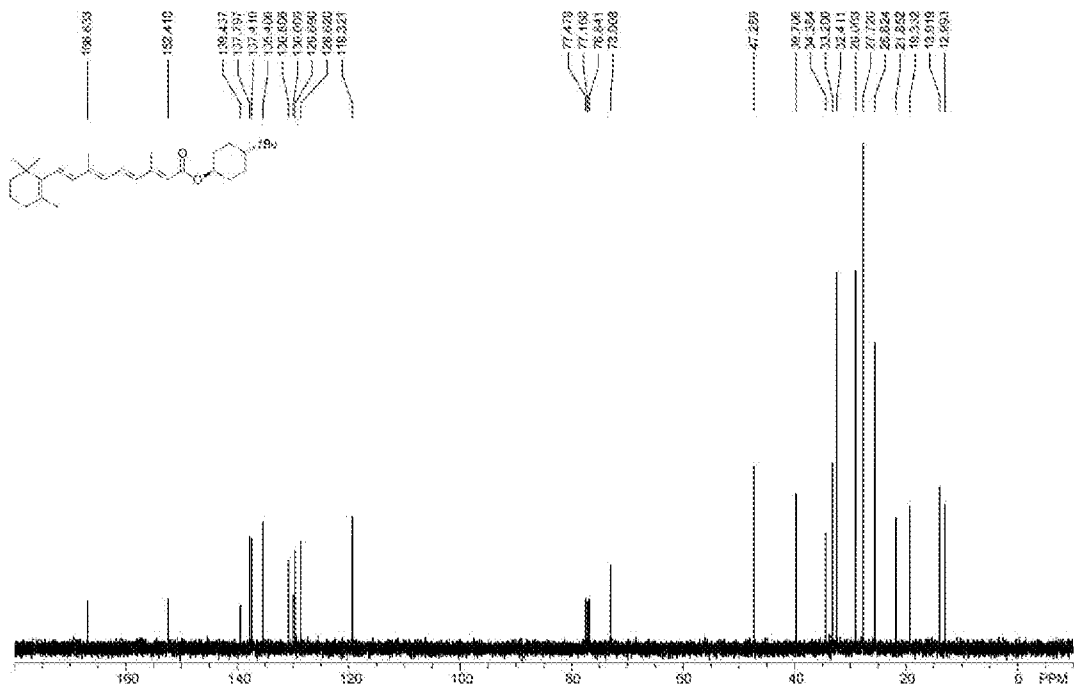


图 2-2

分析测试中心 元素分析报告			
送样编号:	S221122-2009011-001	状态:	用户已确认
操作员:		联系方式:	
样品名称:	KQ-1	预计费用:	150元
要求分析项目:	C,H	样品所含元素:	C,H,O
固体、熔点:		液体、沸点:	
样品性质:	<input checked="" type="checkbox"/> 常规 <input type="checkbox"/> 感光 <input type="checkbox"/> 吸水 <input type="checkbox"/> 挥发 <input type="checkbox"/> 毒性 <input type="checkbox"/> 放射性 <input type="checkbox"/> 爆炸		
可能分子式或结构式:	C20H48O2	预估百分比含量:	C, 82.14; H, 10.87; O, 7.29
测试要求:	<input checked="" type="checkbox"/> 常规 <input type="checkbox"/> 无水无氧 <input type="checkbox"/> 电话送样 <input type="checkbox"/> 电话送样的无水无氧 <input type="checkbox"/> 其他:		
实验结果			
计费方式:	自定义	测试费用:	120.00元
备注:	测试员		
	样品重量	2.273 mg	2.378 mg
百分比含量	C	82.00 %	82.03 %
	H	10.87 %	10.70 %
		0.0000 %	0.0000 %
备注:			
	文件名	类型	版本信息
			操作

图 2-3

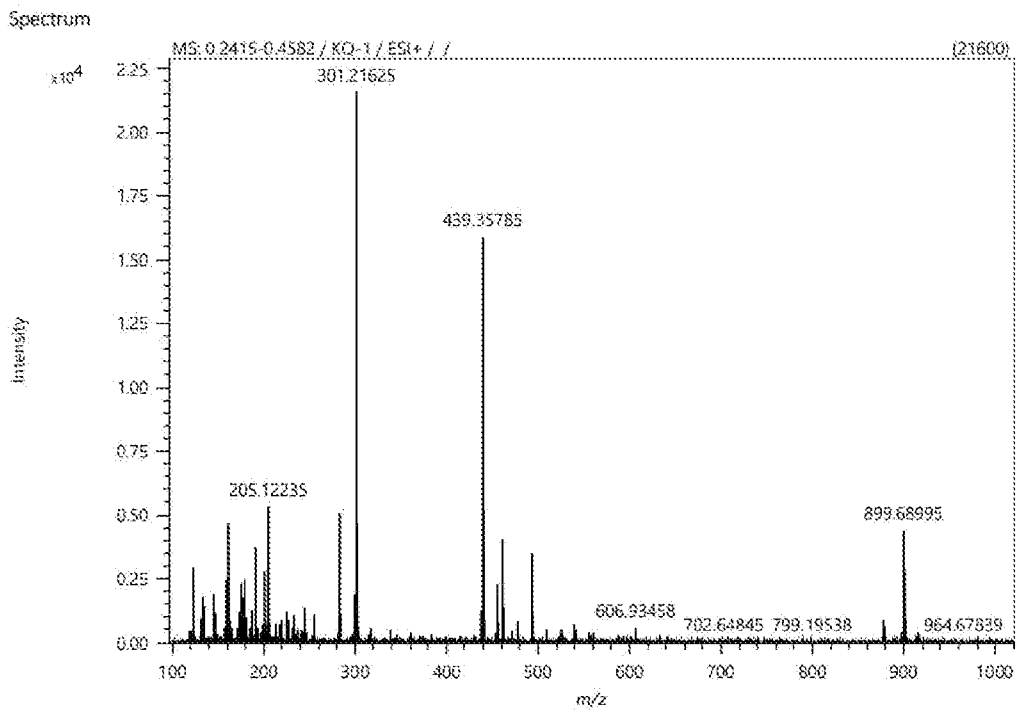


图 2-4

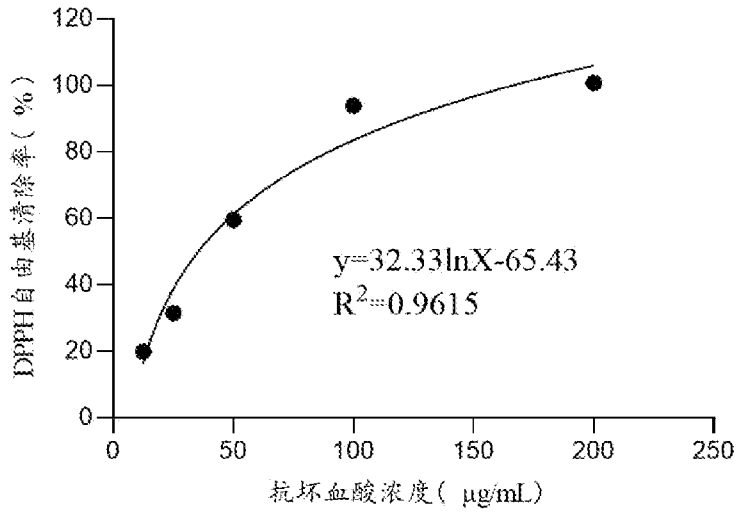


图 3

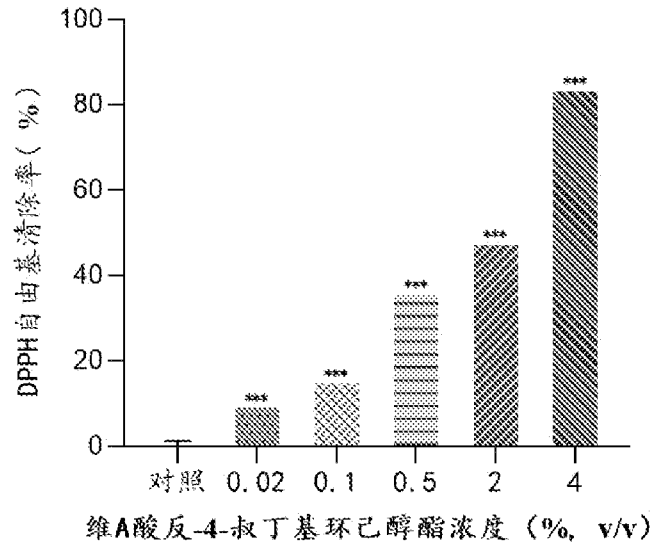


图 4

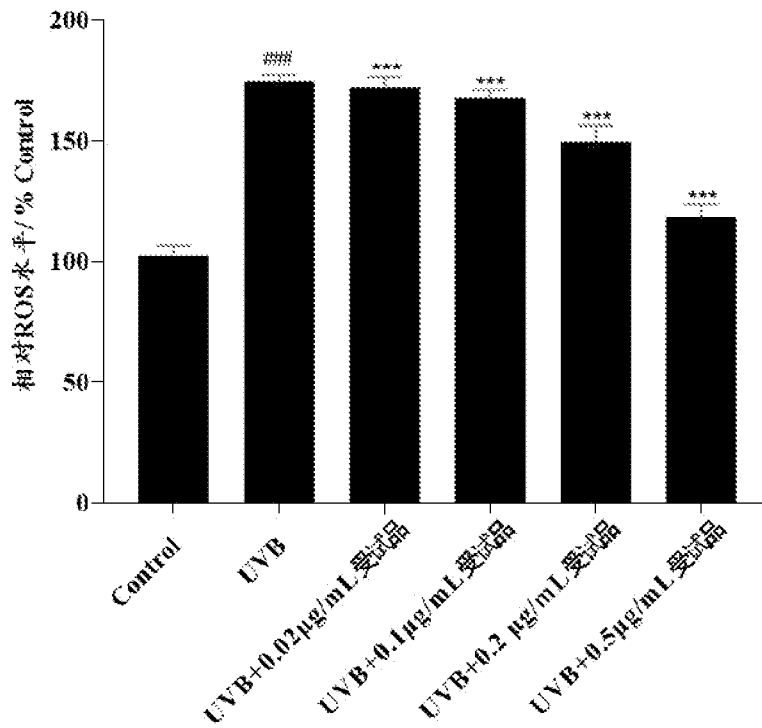


图 5

30例受试者不同观察时间皮肤反应情况

编号	姓名 (首字母)	性别	年龄	阳性对照			试验物		
				0.5h	24h	48h	0.5h	24h	48h
1	WCY	女	55	0	0	0	0	0	0
2	DOO	男	55	0	0	0	0	0	0
3	WBJ	女	45	0	0	0	0	0	0
4	TYV	男	46	0	0	0	0	0	0
5	GFH	女	50	0	0	0	0	0	0
7	SSJ	男	35	0	0	0	0	0	0
8	SO	男	32	0	0	0	0	0	0
9	JHZ	女	35	0	0	0	0	0	0
10	XS	男	52	0	0	0	0	0	0
11	LL	男	43	0	0	0	0	0	0
12	CJ	女	50	0	0	0	0	0	0
13	DQL	男	22	0	0	0	0	0	0
14	ZXF	女	31	0	0	0	0	0	0
15	ZCY	男	38	0	0	0	0	0	0
16	ZMI	女	31	0	0	0	0	0	0
17	CY	男	31	0	0	0	0	0	0
18	MZ	男	43	0	0	0	0	0	0
19	WXT	女	34	0	0	0	0	0	0
20	LRV	男	24	0	0	0	0	0	0
21	JYP	男	48	0	0	0	0	0	0
22	GHQ	女	55	0	0	0	0	0	0
23	LY	男	43	0	0	0	0	0	0
24	GXY	女	55	0	0	0	0	0	0
25	WLH	女	34	0	0	0	0	0	0
26	VLN	男	45	0	0	0	0	0	0
27	XP	女	45	0	0	0	0	0	0
28	HCR	女	45	0	0	0	0	0	0
29	BYJ	男	42	0	0	0	0	0	0
30	HFF	女	29	0	0	0	0	0	0
31	LNN	女	30	0	0	0	0	0	0

注：采用系统抽样方法统计前30例有效受试者结果。

图 6

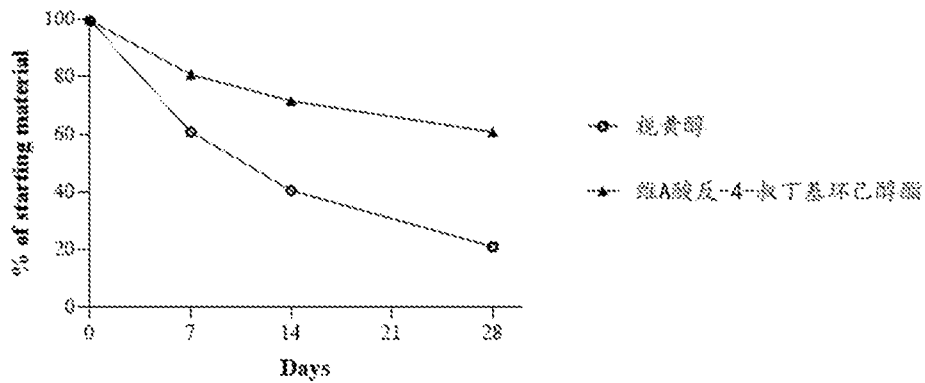


图 7

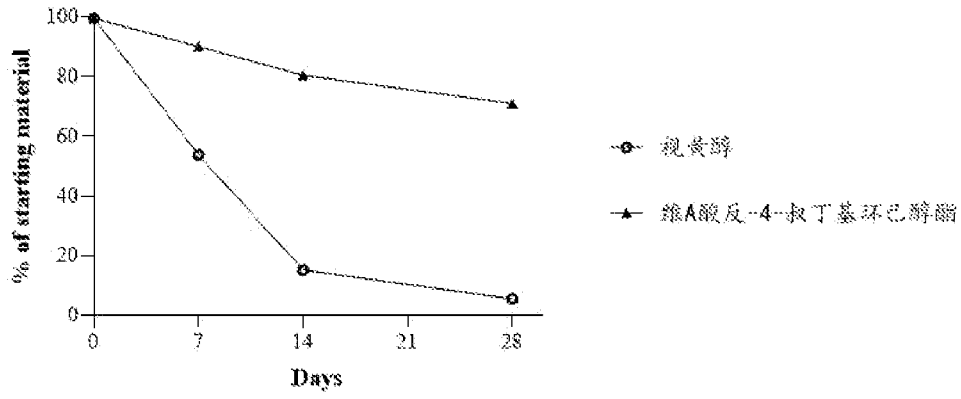


图 8

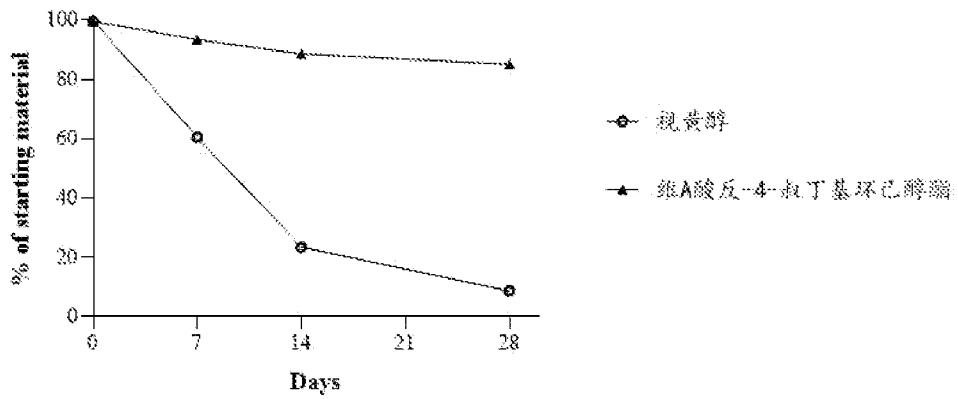


图 9

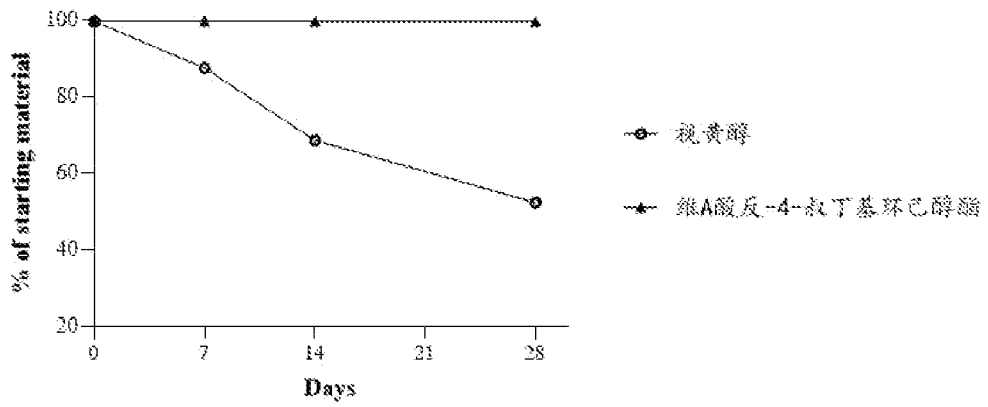


图 10

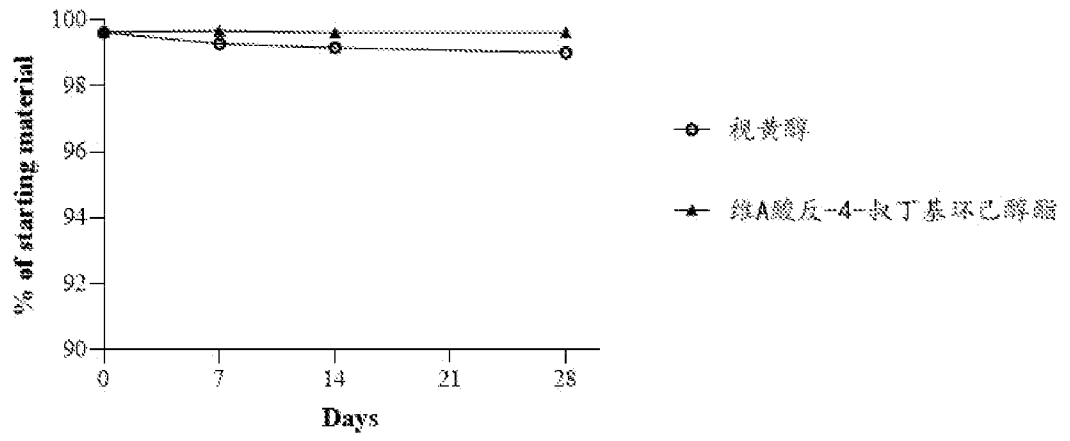


图 11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/093505

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D311/72(2006.01)i; C07C403/20(2006.01)i; C07D207/16(2006.01)i; A61P39/06(2006.01)i; C07C391/02(2006.01)i; B01J31/02(2006.01)i; A61K8/67(2006.01)i; A61Q19/08(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC:C07D,C07C,A61P,A61Q,B01J,A61K		
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) VEN, CNKI, CNTXT, 万方 WANFANG, REGISTRY, CAPLUS, CASREACT: 上海克琴科技, 视黄醇, 硒催化剂, 视黄酸, 维生素A酸, 生育酚, 维生素e, 活性氧, 自由基清除, tocopheryl retinoatr, tocoperetinoate, tocoretinate, dpph, ros, free radical, reactive oxygen, STN structure search, reaction searc		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106631950 A (SUZHOU PHARMPower MEDICINE TECHNOLOGY CO., LTD.) 10 May 2017 (2017-05-10) see claim 1, and description, page 3 paragraph 37	1-7
PX	CN 115925666 A (SHANGHAI COACHCHEM TECHNOLOGY CO., LTD.) 07 April 2023 (2023-04-07) see claims 1-9	1-9
X	CN 114907304 A (SHANGHAI COACHCHEM TECHNOLOGY CO., LTD.) 16 August 2022 (2022-08-16) see description, page 1 paragraphs 3-4	1-7
A	JEON, H. S. et al. "Stereoselective and Convergent Syntheses of Retinoic Acid and its Ester Derivatives by the Sulfone Olefination Reaction" <i>Synthesis</i> , Vol. 17, 15 October 2004 (2004-10-15), pp. 2813-2820	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 <b>01 September 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>06 September 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088</b>		Authorized officer  Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	俞磊 (YU, Lei). "硒催化绿色合成反应进展 (Progresses in Se-catalyzed Green Synthetic Reactions)" <i>化学试剂 (Chemical Reagents)</i> , Vol. 41, No. 6, 29 December 2018 (2018-12-29), pp. 545-549	1-9
A	左玉等 (ZUO, Yu et al.). "维生素类化合物的研究进展 (The Direction of Research and Development of Vitamins)" <i>粮食与油脂 (Cereals &amp; Oils)</i> , Vol. 28, No. 9, 30 September 2015 (2015-09-30), pp. 1-5	1-9

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

International application No.

**PCT/CN2023/093505**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106631950	A	10 May 2017	None			
CN	115925666	A	07 April 2023	CN	115925666	B	14 July 2023
CN	114907304	A	16 August 2022	None			

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D311/72(2006.01)i; C07C403/20(2006.01)i; C07D207/16(2006.01)i; A61P39/06(2006.01)i; C07C391/02(2006.01)i; B01J31/02(2006.01)i; A61K8/67(2006.01)i; A61Q19/08(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>IPC:C07D, C07C, A61P, A61Q, B01J, A61K</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>VEN, CNKI, CNTXT, 万方, REGISTRY, CAPLUS, CASREACT:上海克琴科技, 视黄醇, 硒催化剂, 视黄酸, 维生素A酸, 生育酚, 维生素e, 活性氧, 自由基清除, tocopheryl retinoatr, tocoperetinoate, tocoretinate, dpsh, ros, free radical, reactive oxygen, STN structure search, reaction search</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 106631950 A (苏州药基美研医药科技有限公司) 2017年5月10日 (2017 - 05 - 10) 参见权利要求1, 说明书第3页第37段</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 115925666 A (上海克琴科技有限公司) 2023年4月7日 (2023 - 04 - 07) 参见权利要求1-9</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 114907304 A (上海克琴科技有限公司) 2022年8月16日 (2022 - 08 - 16) 参见说明书第1页第3-4段</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JEON Hye-Sun等. "Stereoselective and Convergent Syntheses of Retinoic Acid and its Ester Derivatives by the Sulfone Olefination Reaction" SYNTHESIS, 第17卷, 2004年10月15日 (2004 - 10 - 15), 第2813-2820页</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>俞磊. "硒催化绿色合成反应进展" 化学试剂, 第41卷, 第6期, 2018年12月29日 (2018 - 12 - 29), 第545-549页</td> <td>1-9</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 106631950 A (苏州药基美研医药科技有限公司) 2017年5月10日 (2017 - 05 - 10) 参见权利要求1, 说明书第3页第37段	1-7	PX	CN 115925666 A (上海克琴科技有限公司) 2023年4月7日 (2023 - 04 - 07) 参见权利要求1-9	1-9	X	CN 114907304 A (上海克琴科技有限公司) 2022年8月16日 (2022 - 08 - 16) 参见说明书第1页第3-4段	1-7	A	JEON Hye-Sun等. "Stereoselective and Convergent Syntheses of Retinoic Acid and its Ester Derivatives by the Sulfone Olefination Reaction" SYNTHESIS, 第17卷, 2004年10月15日 (2004 - 10 - 15), 第2813-2820页	1-9	A	俞磊. "硒催化绿色合成反应进展" 化学试剂, 第41卷, 第6期, 2018年12月29日 (2018 - 12 - 29), 第545-549页	1-9
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 106631950 A (苏州药基美研医药科技有限公司) 2017年5月10日 (2017 - 05 - 10) 参见权利要求1, 说明书第3页第37段	1-7																		
PX	CN 115925666 A (上海克琴科技有限公司) 2023年4月7日 (2023 - 04 - 07) 参见权利要求1-9	1-9																		
X	CN 114907304 A (上海克琴科技有限公司) 2022年8月16日 (2022 - 08 - 16) 参见说明书第1页第3-4段	1-7																		
A	JEON Hye-Sun等. "Stereoselective and Convergent Syntheses of Retinoic Acid and its Ester Derivatives by the Sulfone Olefination Reaction" SYNTHESIS, 第17卷, 2004年10月15日 (2004 - 10 - 15), 第2813-2820页	1-9																		
A	俞磊. "硒催化绿色合成反应进展" 化学试剂, 第41卷, 第6期, 2018年12月29日 (2018 - 12 - 29), 第545-549页	1-9																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <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>"D" 申请人在国际申请中引证的文件</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>2023年9月1日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年9月6日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>赵鹏</p> <p>电话号码 (+86) 010-62084369</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
A	左玉等. “维生素类化合物的研究进展” 粮食与油脂, 第28卷, 第9期, 2015年9月30日 (2015 - 09 - 30), 第1-5页	1-9

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/093505

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 106631950 A	2017年5月10日	无	
CN 115925666 A	2023年4月7日	CN 115925666 B	2023年7月14日
CN 114907304 A	2022年8月16日	无	