

(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5月5日 (05.05.2011)



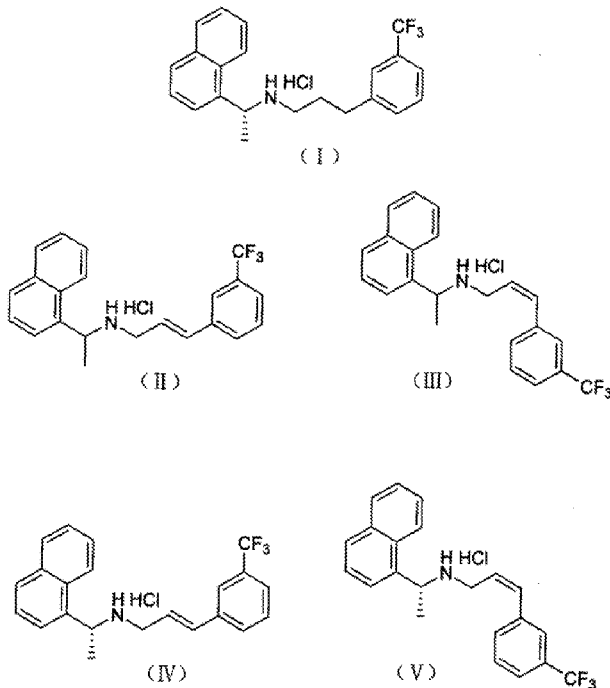
(10) 国际公布号  
WO 2011/050499 A1

- (51) 国际专利分类号: C07C 209/70 (2006.01) C07C 211/30 (2006.01) 中国上海市松江高科技园区寅西路 469 号, Shanghai 201615 (CN)。
- (21) 国际申请号: PCT/CN2009/001216 (74) 代理人: 上海浦一知识产权代理有限公司 (DING & ASSOCIATES PATENT TRADEMARK & LAW); 中国上海市浦东新区张江高科技园区张衡路 1000 弄 13 号楼, Shanghai 201203 (CN)。
- (22) 国际申请日: 2009 年 11 月 2 日 (02.11.2009)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海威智医药科技有限公司 (SHANGHAI VIWIT PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市松江高科技园区寅西路 469 号, Shanghai 201615 (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, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 于向达 (YU, Xiangda) [CN/CN]; 中国上海市松江高科技园区寅西路 469 号, Shanghai 201615 (CN)。 威雨 (QI, Yu) [CN/CN]; 中国上海市松江高科技园区寅西路 469 号, Shanghai 201615 (CN)。 魏彦君 (WEI, Yanjun) [CN/CN];
- (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, LS, MW, MZ, NA,

[见续页]

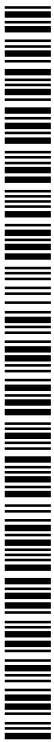
(54) Title: METHODS OF SYTHESIZING CINACALCET HYDROCHLORIDE

(54) 发明名称: 盐酸西那卡塞的合成方法



(57) Abstract: Methods of synthesizing cinacalcet hydrochloride of formula (I) or solvates thereof are provided. By reducing N-(1-(1-naphthyl)ethyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-propenyl-1-amine hydrochloride (compound which has structure shown by formula (II), (III), (IV) and/or (V)) or solvates thereof, cinacalcet hydrochloride of formula (I) or solvates thereof are obtained. Compared with prior methods, the present methods are more suitable for large scale industrial production.

[见续页]



WO 2011/050499 A1

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)。

**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))。

---

**(57) 摘要:**

提供了式 (I) 所示的盐酸西那卡塞或其溶剂化物的合成方法。该方法通过还原 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐 (具有式 (II)、(III)、(IV) 和/或 (V) 所示结构的化合物) 或其溶剂化物, 得到式 (I) 所示的盐酸西那卡塞或其溶剂化物。所述方法与现有工艺相比, 更适用于大规模工业生产。

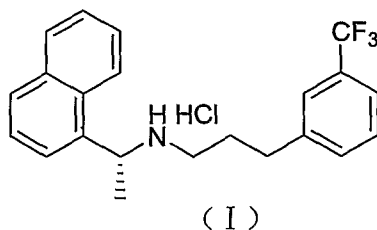
## 盐酸西那卡塞的合成方法

## 技术领域:

本发明涉及一种的合成方法, 尤其涉及一种盐酸西那卡塞 (Cinacalcet hydrochloride) 的药物活性成分 (Active Pharmaceutical Ingredients) 的合成方法。

## 背景技术:

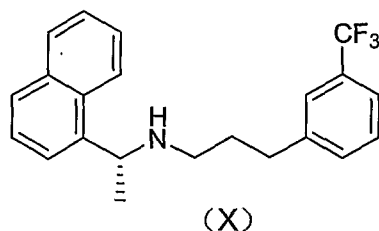
盐酸西那卡塞 (Cinacalcet hydrochloride) 是安进公司 (Amgen) 在美国上市的商品名为 Sensipar 的新药和在欧洲上市的商品名为 Mimpara、Parareg 的新药国际非专利药品名称 (International Nonproprietary Name)。盐酸西那卡塞的药物活性成分 (Active Pharmaceutical Ingredients) 的化学结构式如 (I) 所示:



盐酸西那卡塞是一系列已知的拟钙剂类 (Calcimimetics) 化合物中第一种被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的类药物。拟钙剂是一种口服活性小分子类药物, 其能减少钙受体激活甲状旁腺激素的分泌。甲状旁腺激素的分泌通常受钙敏感受体的控制。拟钙剂增加这种受体敏感性钙, 能抑制甲状旁腺激素的释放, 并降低了数小时内甲状旁腺激素水平。拟钙剂是用来治疗因甲状旁腺钙受体不能正确地反映在

血液中的钙的水平而导致过度甲状旁腺激素分泌引起的甲状旁腺功能亢进症。甲状旁腺激素水平升高是甲状旁腺功能亢进的标志，改变钙磷代谢，导致骨质疏松，并且是冠心病的诱发因素。作为一种拟钙剂，盐酸西那卡塞能够调节甲状旁腺钙受体的行为，通过增强受体对血液中钙水平的敏感性，以降低甲状旁腺激素、钙、磷和钙-磷产品的水平。它获准的适应症为：用于治疗慢性肾病（CKD）行透析病人的继发性甲状腺功能亢进和用于治疗甲状旁腺癌患者的钙水平升高（高血钙）。

无机离子受体活性分子，尤其是钙离子受体活性分子及其药学上可接受的盐，例如盐酸西那卡塞及其同系物的生物活性被 NPS Pharmaceuticals 公司申请的发明专利公开【Bradford C. Van Wagenen *et al.*, U. S. Pat. No. 6, 211, 244】，但是该专利中就盐酸西那卡塞及其同系物的制备只是公开了实验室的一般合成方法，不能用于工业生产。现有专利所公开的盐酸西那卡塞合成方法采用的是由西那卡塞自由碱（结构式（III）所示）合成盐酸西那卡塞，参考专利文献如下：W02006/127933，EP 1, 990, 333，U. S. Pub. No. 2007/0260091，U. S. Pub. No. 2007/0259964，W02008/117299，W02008/035381，W02008/068625。



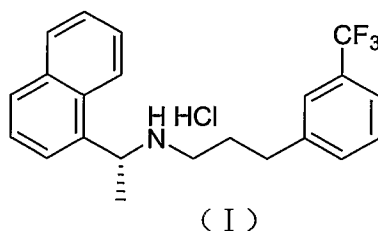
用现有技术首先要合成结构式（X）所示的西那卡塞自由碱，再

与氯化氢源作用才能得到合成的盐酸西那卡塞。由于仲胺的不稳定性以及合成西那卡塞自由碱的成本较高等问题导致现有技术在大规模生产时有一定的局限性。

### 发明内容:

本发明要解决的技术问题是提供一种盐酸西那卡塞(Cinacalcet hydrochloride)的合成方法。应用本发明所述方法适用于大规模工业生产。

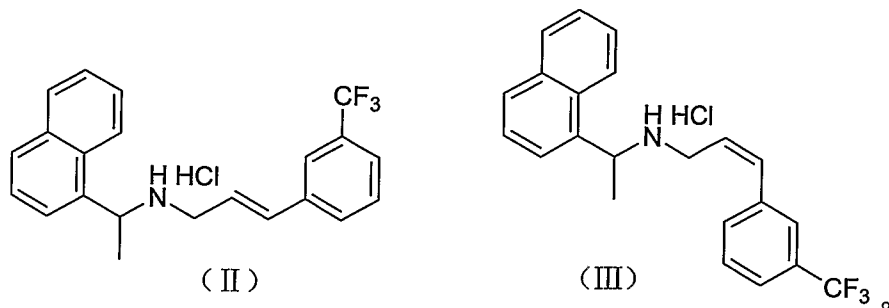
为解决上述技术问题,本发明提供一种结构式(I)所示盐酸西那卡塞的药物活性成分(Active Pharmaceutical Ingredients)或其溶剂化物、或其水合物的一种新合成方法,



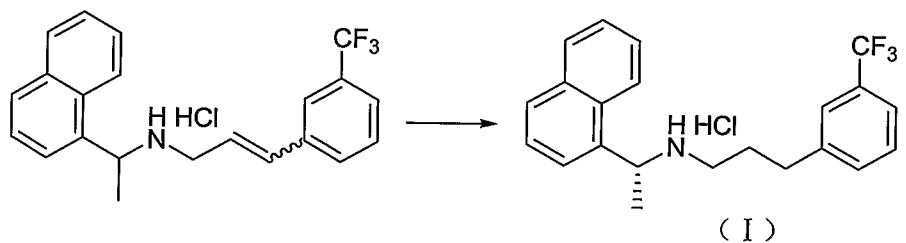
包括如下步骤:

(1) 提供一个包括化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐(N-(1-(naphthalene-1-yl)ethyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-amine hydrochloride)(或其溶剂化物、或其水合物)和还原剂的混合物;其中, N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐选自结构式(II)所示化合物或结构式(III)所示化合物,或者结构式(II)所示化合物和结构式(III)所示化合物的

混合物，而不受限制：

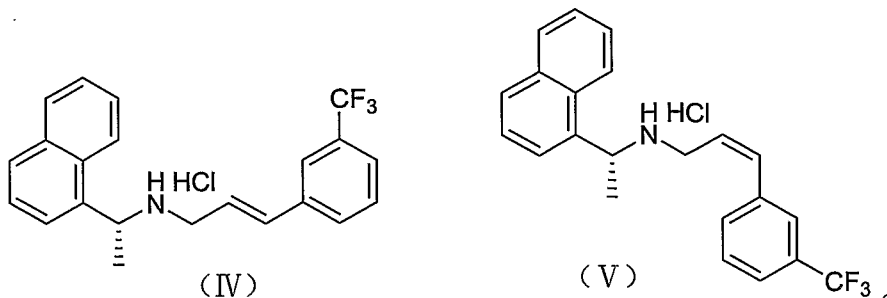


(2) 将上述混合物进行还原反应，得到结构式 (I) 所示的盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物，可以由路线一表示：



在一些实施例中，本发明涉及的化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基)-1-胺盐酸盐优选为具有手性，更优选为具有非常高的对映纯度。此时，本发明涉及的化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基)-1-胺盐酸盐选自具有如下结构式 (IV) 所示化合物或结构式 (V) 所示化合物，或者结构式 (IV) 所示化合物和结构式 (V) 所示化合物的混合物，其中，结构式 (IV) 所示化合物为 (*R, E*)-N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基)-1-胺盐酸盐 ((*R, E*)-N-(1-(naphthalene-1-yl)ethyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-amine hydrochloride)，结构式 (V) 所示化合物为 (*R, Z*)-N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基)-1-

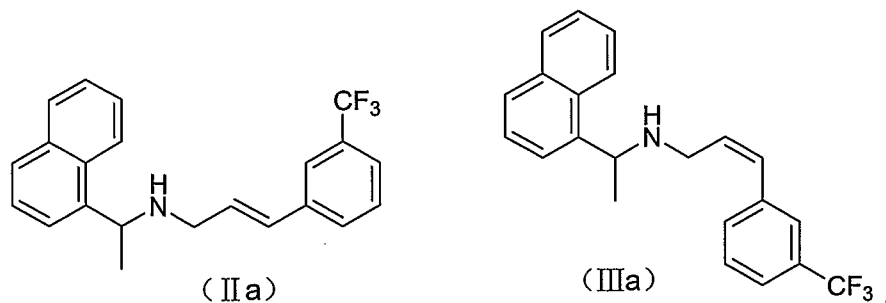
胺 盐 酸 盐 ( ( R, Z ) -N-(1-(naphthalene-1-yl)ethyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-amine hydrochloride):



本发明所述的合成方法包括那些“原位生成”化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐的例子。这类实施例方案包括如下步骤:

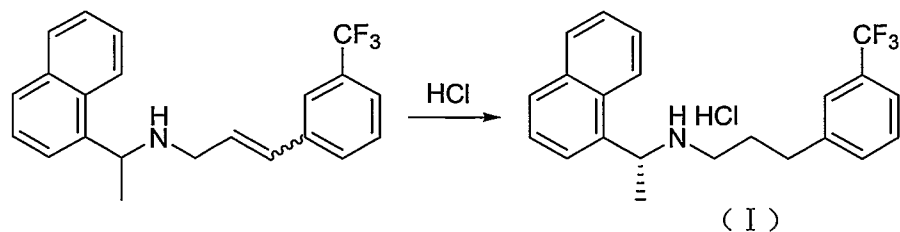
(1) 提供一个包括化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺 (或其溶剂化物、或其水合物)、HCl 和还原剂的混合物;

其中, N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺选自结构式 (II) 所示化合物或结构式 (III) 所示化合物的自由碱 (Free base), 或者结构式 (II) 所示化合物和结构式 (III) 所示化合物自由碱的混合物, 而不受限制, 结构如 (IIa) 和 (IIIa) 所示:



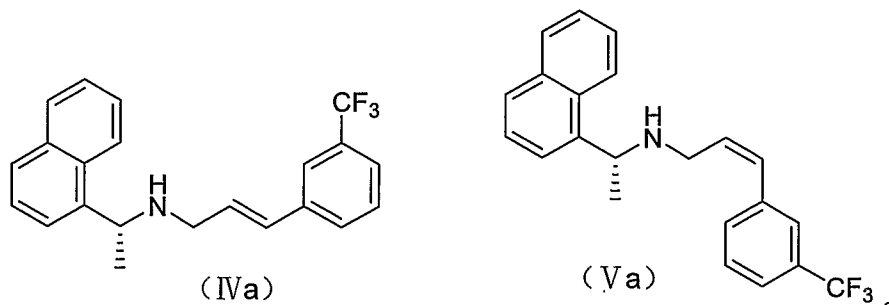
(2) 将上述混合物进行还原反应, 得到结构式 (I) 所示的盐

酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物，可以由路线二表示：



其中，术语“原位生成”属于本领域的公知常识，本领域技术人员将其作为一个常规的技术手段进行普通的理解。

此时，在一些实施例中，本发明涉及的化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺优选为具有手性，更优选为具有非常高的对映纯度。此时，本发明涉及的化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺选自具有如下结构式 (IVa) 所示化合物或结构式 (Va) 所示化合物，或者结构式 (IVa) 所示化合物和结构式 (Va) 所示化合物的混合物，其中，结构式 (IVa) 所示化合物为 (*R, E*)-N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺，结构式 (Va) 所示化合物为 (*R, Z*)-N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺：



本发明中术语“立体异构体”、“对映异构体”、“手性中心”“手



性部分”属于本领域技术人员的公知常识。因此，“立体异构体”是具有相同的原子连接，但原子空间排列不同的化合物。“对映异构体”是具有镜像关系的立体异构体，也就是说，在所有相应的手性中心上立体化学的构型是相反的。术语“对映纯度”用来表示“对映过量”，其是主要对映异构体比次要对映异构体多的量，用总量的百分比表示。优选为结构式（IV）或结构式（V）化合物手性部分的对映纯度至少为大约 98%，更优选为至少大约 99%，更有选为至少大约 99.5%和最有选为至少大约 99.9%。

本发明中术语“包括”定义为“含有”，但不仅限于此之意。

本发明中术语“大约”于此使用修饰一个上下相差 10% 的数值。

本发明中术语“还原剂”是指在氧化还原反应里，失去电子或有电子偏离的元素或者化合物，在这种情况下，它被氧化，因此在氧化还原反应中，它是电子给予体。

本发明所涉及的专利和科技文献对于本领域技术人员建立了知识。除非另行说明，本发明涉及的所有的技术和科学术语被本领域技术人员作为一个正常的技术技巧进行普通的理解。虽然能够使用类似或者相当于本发明专利所述的方法和材料来实践或者测试本发明专利所述，但本发明专利所公开的是优选的方法和材料。本发明所提及的任何公开案、专利和专利申请案都是以全文引用的方式并入，其引用程度就如同将每一个别公开案、专利或专利申请案特定且个别地以全文引用的方式并入。存在不一致的情况下，本发明、包括定义具有解释权。此外，本发明所述材料、方法和实施例是说明性的，而不是

限制本发明专利的范围。

本发明所述的一种盐酸西那卡塞的合成方法中，在一些实施例中，还原剂包括  $H_2$  或者其他等价还原剂，优选  $H_2$ 。当还原剂是  $H_2$  或者其他等价还原剂时，步骤 (1) 所述的混合物优选为包括：化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐 (或其溶剂化物、或其水合物)、溶剂、催化剂 (Catalyst)。

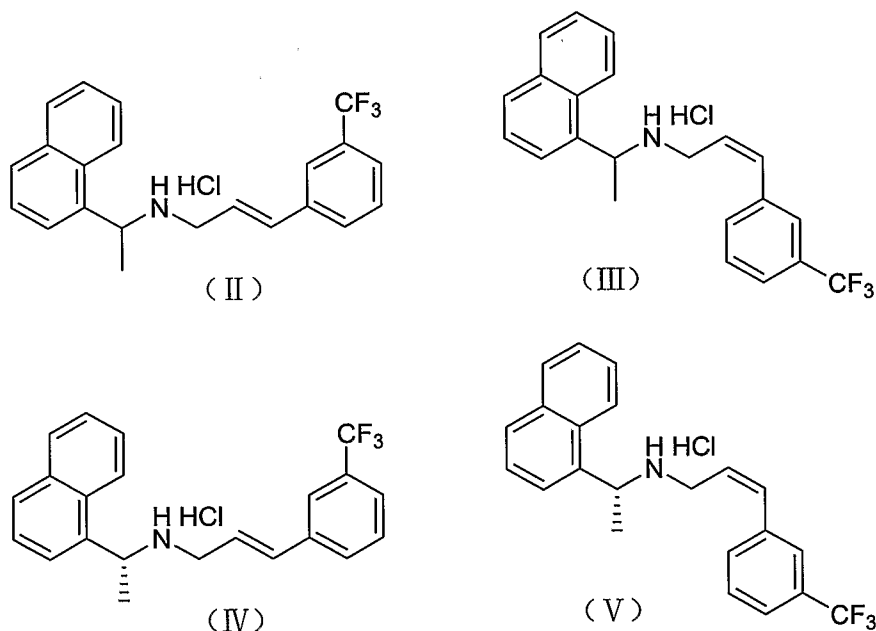
本发明中术语“催化剂”的定义与国际纯粹与应用化学联合会 (IUPAC) 于 1981 年提出的定义相同，即催化剂是一种物质，它能够改变反应的速率而不改变该反应的标准 Gibbs 自由焓变化。催化剂 (Catalyst) 会诱导化学反应发生改变，而使化学反应变快或减慢或者在较低的温度环境下进行化学反应，是参与化学反应而不会在反应过程中发生质量变化或化学性质的变化，作用是加快化学反应的速率的物质。催化剂在工业上也称为触媒。

对于本领域技术人员来说，都能够理解当使用  $H_2$  及其等价还原剂还原有机化合物时，如果不使用催化剂，除了少数例子外，大多数都要在较高温度下进行。催化剂能够键和  $H_2$  和不饱和基团，促使它们结合。适合应用在本发明所公开工艺的催化剂包括所有那些能够促进氢和不饱和基团结合的均相和多相催化剂，例如镍、铂、钯、铑和铱以及它们化合物、络合物和其他加合物，例如包括钯碳 (Pd/C) 催化剂、二氧化铂、雷尼镍 (Raney nickel)、威尔金森催化剂 (Wilkinson's catalyst) 等，但是并不仅限于此。

本发明中涉及的“其他等价还原剂”是指那些不是  $H_2$  但是在

化学反应中可以实现转移氢化的还原剂，例如这些还原剂包括甲酸、肼等，但是并不仅限于此。

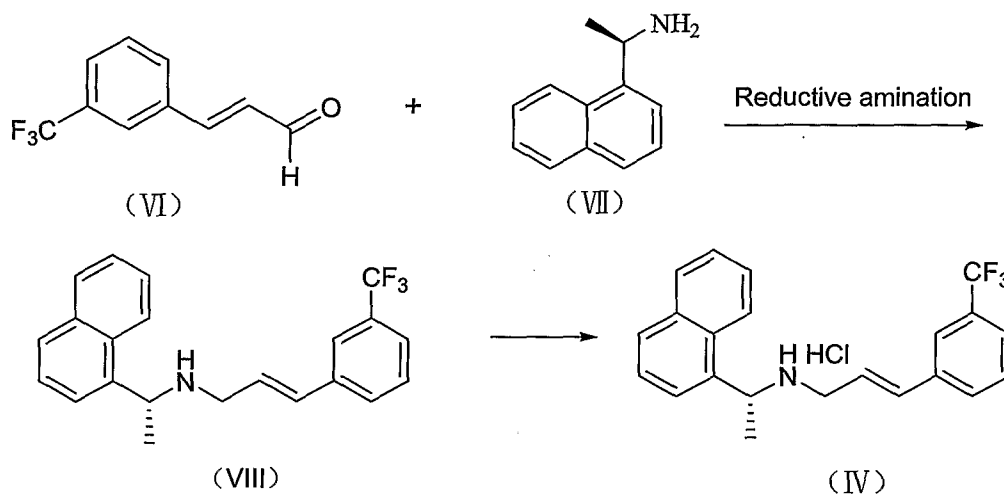
此外，本发明还提供合成盐酸西那卡塞方法的原料：结构式（II）所示化合物，或结构式（III）所示化合物，或结构式（IV）所示的（*R*, *E*）-*N*-（1-（1-萘基）乙基）-3-（3-（三氟甲基）苯基）-2-丙烯基-1-胺盐酸盐，或结构式（V）所示的（*R*, *Z*）-*N*-（1-（1-萘基）乙基）-3-（3-（三氟甲基）苯基）-2-丙烯基-1-胺盐酸盐，或者是结构式（II）所示化合物和结构式（III）所示化合物的混合物，或者是结构式（IV）和结构式（V）所示化合物的混合物：



或其溶剂化物、或其水合物。

本发明中结构式（II）、（III）、（IV）和/或（V）所示的化合物（或其溶剂化物、或其水合物）是合成盐酸西那卡塞的原料，对于本领域技术人员能够理解，结构式（II）、（III）、（IV）和/或（V）所示的化合物（或其溶剂化物、或其水合物）可以由多种方法来合成，

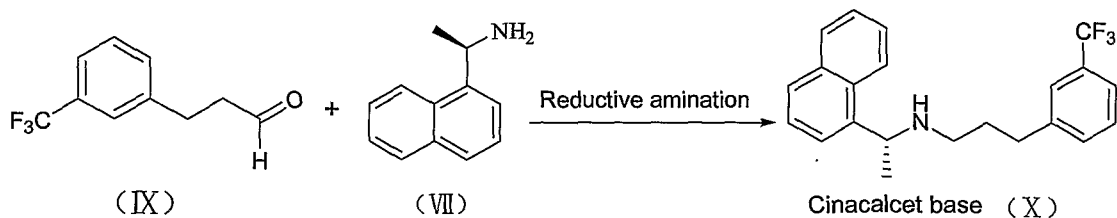
而不受限制。例如包括如下方法，结构式 (IV) 所示化合物 (或其溶剂化物、或其水合物) 由结构式 (VI) 所示的醛和结构式 (VII) 所示的萘乙胺进行还原胺化 (Reductive amination) 反应成盐后得到，如路线三表示：



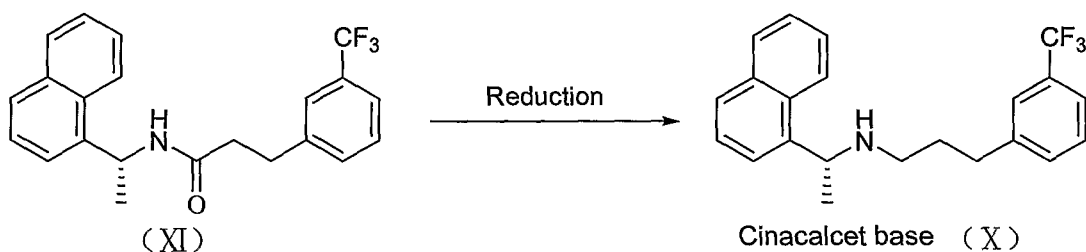
但是并不仅限于此。本领域技术人员可以用类似的方法合成结构式 (V) 所示的化合物 (或其溶剂化物、或其水合物)，还可以用类似的方法合成结构式 (IV) 和结构式 (V) 所示化合物的混合物。

背景技术中提及的由以往的合成路线都是先合成西那卡塞自由碱，再由西那卡塞自由碱合成盐酸西那卡塞，本发明所述的盐酸西那卡塞合成工艺是一种新合成方法，本发明所述的合成工艺使用的原料 (结构式 (II)、(III)、(IV) 和/或 (V) 所示化合物或其溶剂化物、或其水合物) 的工业应用性优于西那卡塞自由碱，且作为有机盐比西那卡塞自由碱更稳定，更适合工业化大量生产。所有的已知合成西那卡塞自由碱的方法中，可以总结如下 (路线四、五、六)：

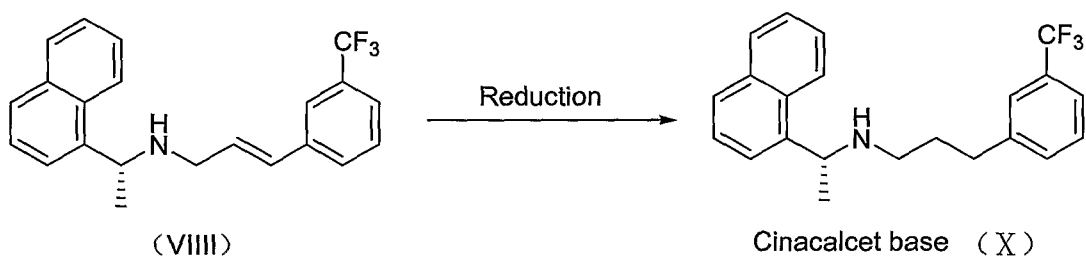
路线四:



路线五:



路线六:



比较路线三、四、五和六，我们不难发现结构式 (II)、(III)、(IV) 和/或 (V) 所示的化合物 (或其溶剂化物、或其水合物) 在合成方法、合成成本等方面比结构式 (X) 所示的西那卡塞自由碱 (Cinacalcet base) 具有优势。

根据上述说明，本发明所述的盐酸西那卡塞合成工艺是一种新合成方法，明显在成本上和工业应用性方面不同于以往的技术。

本发明所述的一种结构式 (I) 所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的一种新合成方法，所述一个包括结构式 (II)、(III)、(IV) 和/或 (V) 所示化合物 (或其溶剂化物、或

其水合物)和还原剂的混合物包括所有理论上可能的比例,在一些实施例中,作为优选条件,为了能够提高产率,降低精制难度,混合物中还原剂含有的活性氢摩尔数量不低于结构式(II)、(III)、(IV)和/或(V)所示化合物(或其溶剂化物、或其水合物)摩尔数量的0.5倍。于此使用的术语“活性氢”是指在本发明所述工艺的还原反应中能够还原碳-碳双键的氢原子。

在一些实施例中,本发明所述的一种结构式(I)所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的一种新合成方法优选为以 $H_2$ 为还原剂,此时,包括钯碳(Pd/C)在内的所有适用于催化氢化反应的催化剂都属于本发明保护的范围,也可以是单一成分或者混合成分;包括水、液态的醇类在内的所有适用于氢化反应的溶剂都属于本发明保护的范围,溶剂可以是单一溶剂,也可以是混合溶剂。本发明中,液态的醇类溶剂优选为在步骤(1)所述的条件下能够溶解结构式(II)、(III)、(IV)和/或(V)所示的化合物(或其溶剂化物、或其水合物)的醇类,更优选为低沸点的短链醇。

在一些实施例中,本发明所述的一种结构式(I)所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的一种新合成方法优选为以 $H_2$ 为还原剂,此时,反应非常容易进行,反应时间很短,选自大约0.2~24小时,优选为大约0.3~12.0小时。较短的反应时间明显降低了生产成本,同时也避免了长时间的反应造成杂质出现。较短的反应时间也是本发明所述工艺优于以往技术之处。

适合本发明所述工艺的反应温度选自 $-100\sim 160\text{ }^\circ\text{C}$ ,优选为

-50~100℃，最优选为-20~100℃。

在一些实施例中，本发明所述的一种结构式（I）所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的一种新合成方法，优选为分离得到纯度大于99%的结构式（I）所示盐酸西那卡塞的药物活性成分。

### 具体实施方式：

下面用实施例来进一步说明本发明，但本发明并不受其限制。

#### 实施例 1：

向反应容器中加入结构式（IV）所示的盐酸盐39.2 g，钯碳（5%）干重2.1 g，乙醇100毫升，大约25℃常压氢化，大约0.3小时全部转化成盐酸西那卡塞。通过硅藻土过滤除去钯碳。旋转蒸发除去部分乙醇，降温至0℃左右得到白色固体。过滤，得到盐酸西那卡塞 36.5 g。对制得的盐酸西那卡塞进行如下分析：

高效液相色谱（HPLC）分析纯度为99.7%；

熔点：178~179℃；

质谱（ESI） $[M-HCl+1]=358$ ；

核磁共振氢谱  $^1H$  NMR（300MHz，氘代二甲亚砜 DMSO-d<sub>6</sub>）： $\delta$  9.74(br s, 1H)，9.20(br s, 1H)，8.25(d, J = 8.7 Hz, 1H)，8.03~7.94(m, 3H)，7.66~7.46(m, 7H)，5.32(m, 1H)，2.98(br s, 1H)，2.78(br s, 1H)，2.72(m, 2H)，1.98(m, 2H)，1.67(d, J = 6.6 Hz, 3H)。

## 实施例 2

向反应容器中加入结构式 (V) 所示的盐酸盐 392 g, 钯碳 (5%) 干重 21 g, 乙醇 1000 毫升, 大约  $5 \times 10^5$  帕斯卡, 温度  $100^\circ\text{C}$  氢化至全部转化成盐酸西那卡塞。通过硅藻土过滤除去钯碳。旋转蒸发除去部分乙醇, 降温至  $0^\circ\text{C}$  左右得到白色固体。过滤, 得到盐酸西那卡塞。高效液相色谱 (HPLC) 分析纯度为 99.8%。

## 实施例 3

向反应容器中加入结构式 (IV) 和 (V) 所示的盐酸盐混合物 392 g, 钯碳 (5%) 干重 21 g, 甲醇 1000 毫升, 大约  $25^\circ\text{C}$ ,  $3 \times 10^5$  帕斯卡氢化至全部转化成盐酸西那卡塞。通过硅藻土过滤除去钯碳。旋转蒸发除去部分甲醇, 降温至  $0^\circ\text{C}$  左右得到白色固体。过滤, 得到盐酸西那卡塞 g。高效液相色谱 (HPLC) 分析纯度为 99.7%。

## 实施例 4

向反应容器中加入结构式 (II) 所示的盐酸盐 39.2 g, 钯碳 (5%) 干重 2.1 g, 甲醇 100 毫升, 大约  $-20^\circ\text{C}$ ,  $3 \times 10^5$  帕斯卡氢化反应大约 12.0 小时, 至全部转化成盐酸西那卡塞。通过硅藻土过滤除去钯碳。旋转蒸发除去部分甲醇, 降温至  $0^\circ\text{C}$  左右得到白色固体。过滤, 得到盐酸西那卡塞。高效液相色谱 (HPLC) 分析纯度为 99.7%。

## 实施例 5:

向反应容器中加入结构式 (IV) 所示的盐酸盐 39.2 g, 二氧化铂 0.2 g, 乙醇 100 毫升, 大约  $25^\circ\text{C}$  常压氢化至全部转化成盐酸西那卡塞。通过硅藻土过滤除去钯碳。旋转蒸发除去部分乙醇, 降温至  $0^\circ\text{C}$



℃左右得到白色固体。过滤，得到盐酸西那卡塞。高效液相色谱(HPLC)分析纯度为 99.9%。

实施例 6:

向反应容器中加入结构式 (IV) 所示的盐酸盐 39.2 g, 钨碳 (5%) 干重 3.1 g, 乙醇 200 毫升, 大约 50℃常压氢化至全部转化成盐酸西那卡塞。通过硅藻土过滤除去钨碳。旋转蒸发除去部分乙醇, 降温至 0℃左右得到白色固体。过滤, 得到盐酸西那卡塞。高效液相色谱 (HPLC) 分析纯度为 99.7%。

实施例 7:

向反应容器中加入结构式 (IV) 所示的盐酸盐 39.2 g, 钨碳 (10%) 干重 1.1 g, 乙醇 100 毫升, 大约 0℃常压氢化至全部转化成盐酸西那卡塞。通过硅藻土过滤除去钨碳。旋转蒸发除去部分乙醇, 降温至 0℃左右得到白色固体。过滤, 得到盐酸西那卡塞。高效液相色谱 (HPLC) 分析纯度为 99.7%。

实施例 8:

向反应容器中加入结构式 (IV) 所示的盐酸盐 39.2 g, 二氧化铂 0.2 g, 乙醇 100 毫升, 大约 100℃温度下,  $5 \times 10^5$  帕斯卡氢化至全部转化成盐酸西那卡塞。通过硅藻土过滤除去钨碳。旋转蒸发除去部分乙醇, 降温至 0℃左右得到白色固体。过滤, 得到盐酸西那卡塞。高效液相色谱 (HPLC) 分析纯度为 99.9%。

### 实施例 9:

向反应容器中加入结构式 (IV) 所示的盐酸盐 39.2 g, 二氧化铂 0.5 g, 甲醇 100 毫升, 大约 -20°C 常压氢化至全部转化成盐酸西那卡塞。通过硅藻土过滤除去钯碳。旋转蒸发除去部分乙醇, 降温至 0°C 左右得到白色固体。过滤, 得到盐酸西那卡塞。高效液相色谱 (HPLC) 分析纯度为 99.9%。

### 实施例 10

向反应容器中加入结构式 (IV) 所示的盐酸盐 392 g, 钯碳 (5%) 干重 21 g, 乙醇 500 毫升, 水 500 毫升, 大约 25°C,  $5 \times 10^5$  帕斯卡, 氢化至全部转化成盐酸西那卡塞。通过硅藻土过滤除去钯碳。旋转蒸发除去部分乙醇, 降温至 0°C 左右得到白色固体。过滤, 得到盐酸西那卡塞。高效液相色谱 (HPLC) 分析纯度为 99.8%。

### 实施例 11

向反应容器中加入结构式 (IVa) 所示的 (*R, E*)-N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺 35.6 g, 钯碳 (5%) 干重 2.1 g, 乙醇 100 毫升, 浓盐酸 12 g, 大约 25°C, 常压氢化至全部转化成盐酸西那卡塞。通过硅藻土过滤除去钯碳。旋转蒸发除去部分乙醇, 降温至 0°C 左右得到白色固体。过滤, 得到盐酸西那卡塞。高效液相色谱 (HPLC) 分析纯度为 99.6%。

### 实施例 12

上述实施例中, 结构式 (IVa) 所示的 (*R, E*)-N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺及其盐酸盐 (结

构式 (IV) 所示盐酸盐) 可以由多种方法来合成, 而不受限制。例如可以由下述方法合成:

向反应容器中加入 17.1 g 醛 (结构式 (VI)) (可以从市场上购买) 和 20 g (R)-1-(1-萘基)-乙胺 (结构式 (VII)) (可以从市场上购买), 四异丙基氧钛 28.5 g, 四氢呋喃 100 ml, 硼氢化钠 7.4 g 室温搅拌至反应完全。向体系加入 1N (1mol/l) 盐酸 100 ml, 继续搅拌 0.5 小时。旋转蒸发除去四氢呋喃, 正己烷 50 ml 洗涤残液两次。饱和碳酸氢钠水溶液中中和至碱性, 乙酸乙酯萃取水相, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 旋转蒸干得到结构式 (IVa) 所示的自由碱 (R, E)-N-(1-(1-萘基) 乙基)-3-(3-(三氟甲基) 苯基)-2-丙烯基-1-胺;

如果 0~5°C 向体系通入氯化氢气体, 直至 pH 值到 4 左右, 则得到结构式 (IV) 所示的盐酸盐: (R, E)-N-(1-(1-萘基) 乙基)-3-(3-(三氟甲基) 苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐。

对制得的结构式 (IV) 所示的 (R, E)-N-(1-(1-萘基) 乙基)-3-(3-(三氟甲基) 苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐进行如下分析:

质谱 (ESI)  $[M-HCl+1]= 356$ ;

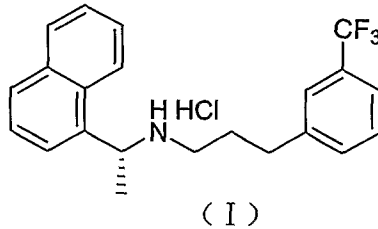
核磁共振氢谱  $^1H$  NMR (300MHz, 氘代二甲亚砜 DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.03(br s, 1H), 9.48(br s, 1H), 8.24(m, 1H), 8.01~7.95(m, 3H), 7.70~7.58(m, 7H), 6.72(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.52~6.42(m, 1H), 5.37(m, 1H), 3.71(m, 2H), 1.71(d,  $J = 6.3$  Hz, 3H)。

参照合成结构式 (IV) 的方法, 可以合成结构式 (II)、(III)、

(V) 所示化合物，同样也可以合成结构式 (IV) 和 (V) 组成的混合物。

### 权利要求书

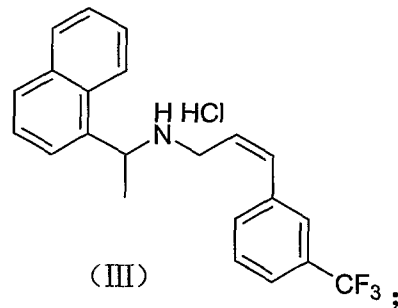
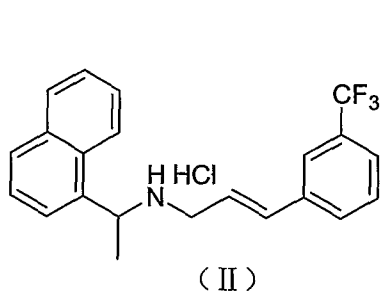
1、一种结构式 (I) 所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的合成方法，



包括如下步骤：

(1) 提供一个包括化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐或其溶剂化物、或其水合物和还原剂的混合物；

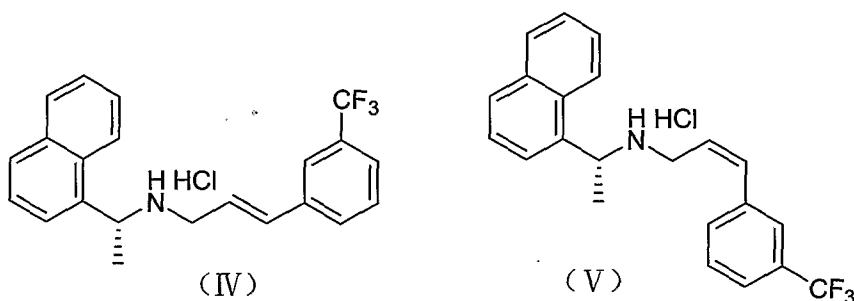
其中，化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐为结构式 (II) 所示化合物和/或结构式 (III) 所示化合物：



(2) 将上述混合物进行还原反应，得到结构式 (I) 所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物。

2、如权利要求 1 所述的一种结构式 (I) 所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的合成方法，其特征在于，所述化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)

-2-丙烯基-1-胺盐酸盐具有非常高的对映纯度，此时 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐为结构式 (IV) 所示化合物和/或结构式 (V) 所示化合物，结构式 (IV) 所示化合物为 (R, E)-N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐，结构式 (V) 所示化合物为 (R, Z)-N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐。



3、如权利要求 1 或 2 所述的一种结构式 (I) 所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的合成方法，其特征在于，步骤 (1) 所述的还原剂为  $H_2$ 。

4、如权利要求 1 或 2 所述的一种结构式 (I) 所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的合成方法，其特征在于，步骤 (1) 所述的混合物还包括溶剂和催化剂。

5、如权利要求 4 所述的一种结构式 (I) 所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的合成方法，其特征在于，所述催化剂选自镍、铂、钯、碳、铑和铱以及它们化合物、络合物和其他加合物中的一种或其组合。

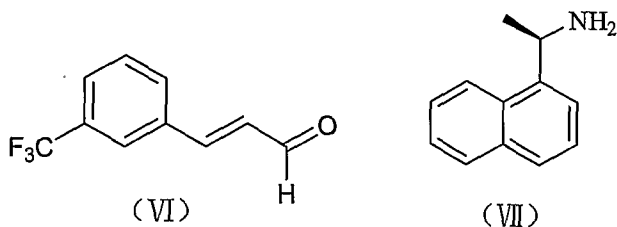
6、如权利要求 4 所述的一种结构式 (I) 所示盐酸西那卡塞的

药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的合成方法，其特征在于，所述溶剂选自水和液态的醇类中的一种或其组合，所述液态的醇类溶剂为能够溶解结构式（II）、（III）、（IV）和/或（V）所示化合物或其溶剂化物、或其水合物的醇类。

7、如权利要求 1 或 2 所述的一种结构式（I）所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的合成方法，其特征在于，所述步骤（2）中得到的结构式（I）所示的盐酸西那卡塞药物活性成分纯度大于 99%。

8、如权利要求 1 或 2 所述的一种结构式（I）所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的合成方法，其特征在于，所述步骤（2）的反应温度为-20~100℃。

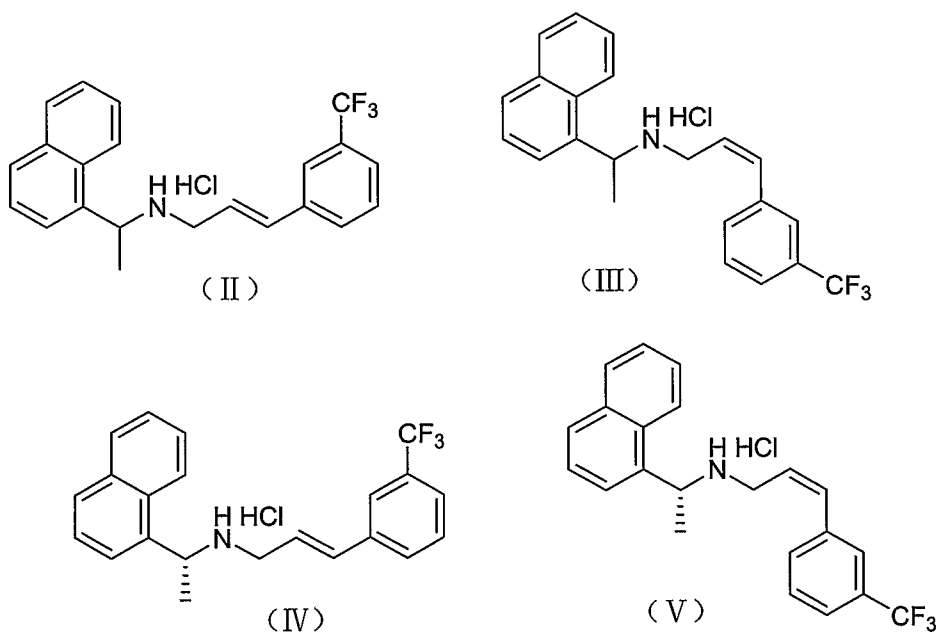
9、如权利要求 2 所述的一种结构式（I）所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的合成方法，其特征在于，所述步骤（1）中结构式（IV）所示化合物或其溶剂化物、或其水合物由结构式（VI）所示的醛和结构式（VII）所示的萘乙胺进行还原胺化反应成盐后得到。



10、如权利要求 3 所述的一种结构式（I）所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的合成方法，其特征在于，步骤（2）所述的还原反应时间为 0.3~12.0 小时。

11、如权利要求 1 或 2 所述的一种结构式 (I) 所示盐酸西那卡塞的药物活性成分或其溶剂化物、或其水合物的合成方法,其特征在于,步骤 (1) 中,所述化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐或其溶剂化物、或其水合物可以由化合物 N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺或其溶剂化物、或其水合物和 HCl 替代。

12、下述结构式 (II) 所示化合物和/或结构式 (III) 所示化合物,或者结构式 (IV) 所示化合物和/或结构式 (V) 所示化合物:



或其溶剂化物、或其水合物;其中,结构式 (IV) 所示化合物为 (R,E)-N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐,结构式 (V) 所示化合物为 (R,Z)-N-(1-(1-萘基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)-2-丙烯基-1-胺盐酸盐。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/001216

## 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: C07C

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)

See extra sheet

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO2010015935A2(ACTAVIS GROUP PTC EHF) 11 February 2010(11.02.2010)  See examples 1 and 6-7, claim 1.	1-8,10
X	WO2007127449A1(TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 08 November 2007(08.11.2007)  See pages 7-9 in description, and examples 1-3.	1-8,10-12
Y		9
X	WO2009002427A2(AMGEN INC.) 31 December 2008(31.12.2008)  See pages 12 and 14 in description, claim 1.	1-8, 10-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;”document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search  
23 May 2010(23.05.2010)

Date of mailing of the international search report  
**05 Aug. 2010 (05.08.2010)**

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  
**DAI, Qingwei**  
Telephone No. (86-10)62084480

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2009/001216

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y		9
X	EP1990333A1(SANDOZ AG) 12 November 2008(12.11.2008) See page 2 in description.	1-8,10-12
Y		9
X	CN1220658A(NPS PHARM INC)23 June 1999(23.06.1999) See pages 41-42 in description, and compound 22J.	1-8,10-12
Y		9
Y	AU2004202208A1(NPS PHARMACEUTICALS, INC.) 17 June 2004(17.06.2004) See example 6.	9

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

International application No.  
PCT/CN2009/001216

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2010015935A2	11.02.2010	None	
WO2007127449A1	08.11.2007	US2007260091 A	08.11.2007
		US7393967 B	01.07.2008
		CA2649245 A	08.11.2007
		KR20080011320 A	01.02.2008
		EP1928817 A	11.06.2008
		MX2008000140 A	23.02.2009
		JP2009535350T T	01.10.2009
WO2009002427A2	31.12.2008	CA2691196 A	31.12.2008
		AU2008269181 A	31.12.2008
		US2009137837 A	28.05.2009
		EP2170805 A	07.04.2010
EP1990333A1	12.11.2008	None	
CN1220658A	23.06.1999	CA2173747 A	27.04.1995
		AU702629B	25.02.1999
		AU8087294 A	08.05.1995
		WO9612697 A	02.05.1996
		CA2202879 A	02.05.1996
		AU4195796 A	15.05.1996
		EP0724561 A	07.08.1996
		JP9504032T	22.04.1997
		EP0787122 A	06.08.1997
		PL319812 A	01.09.1997
		PL183499B	28.06.2002
		CZ9701182 A	17.09.1997
		CZ290670 B	11.09.2002
		US5688938 A	18.11.1997

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

International application No.  
PCT/CN2009/001216

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		BR9509411 A	30.12.1997
		US5763569 A	09.06.1998
		JP10513436T	22.12.1998
		US5858684 A	12.01.1999
		HU77980 A	01.02.1999
		JP2882882B2	12.04.1999
		JP11130737 A	18.05.1999
		JP4002338B2	31.10.2007
		CN1147459C	28.04.2004
		AU709303B	26.08.1999
		NZ297157 A	30.08.1999
		US5962314 A	05.10.1999
		US6001884 A	14.12.1999
		US6011068 A	04.01.2000
		US6031003 A	29.02.2000
		US6211244 B	03.04.2001
		US6313146 B	06.11.2001
		EP1203761 A	08.05.2002
		RU2195446 C	27.12.2002
		EP1275635 A	15.01.2003
		CZ292709 B	12.11.2003
		TW568896B	01.01.2004
		AT264292T	15.04.2004
		CN1534016 A	06.10.2004
		CN1312116C	25.04.2007
		HK1020041 A	05.11.2004
		HK1012620 A	14.01.2005
		AT287390T	15.02.2005
		DE69433714T	31.03.2005
		DK1203761T	11.04.2005
		PT1203761E	29.04.2005

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

International application No.  
PCT/CN2009/001216

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		ES2234768T	01.07.2005
		EP1553078 A	13.07.2005
		HK1046900 A	29.07.2005
		NL300199I	01.08.2005
		DE122005000033I	29.09.2005
		DE69533948T	15.12.2005
		LU91182 A	11.07.2006
		US2006229470 A	12.10.2006
		DE122005000033I	23.11.2006
		CN1907949 A	07.02.2007
		CN100558698C	11.11.2009
		AT359259T	15.05.2007
		JP2007204482 A	16.08.2007
		JP4353985B2	28.10.2009
		ES2285707T	16.11.2007
		HK1002454 A	23.11.2007
		DE69535461T	25.09.2008
AU2004202208A1	17.06.2004	AU2640601 A	19.07.2001
		AU2004202208B	12.07.2007
		AU2007221967 A	01.11.2007

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/001216

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C209/70(2006.01)i

C07C211/30(2006.01)i

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Electronic data base: WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN

search terms : cinacalcet, naphthalen+, naphthyl, 226256-56-0, 364782-34-3

<b>A. 主题的分类</b> <p style="text-align: center;">参见附加页</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				
<b>B. 检索领域</b> 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) <p style="text-align: center;">IPC: C07C</p> 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)) <p style="text-align: center;">参见附加页</p>				
<b>C. 相关文件</b>				
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求		
E	WO2010015935A2(ACTAVIS GROUP PTC EHF) 11.2 月 2010(11.02.2010) 参见实施例 1 和 6-7, 权利要求 1	1-8,10		
X	WO2007127449A1(TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 08.11 月 2007(08.11.2007) 参见说明书第 7-9 页, 实施例 1-3	1-8,10-12		
Y		9		
X	WO2009002427A2(AMGEN INC.) 31.12 月 2008(31.12.2008) 参见说明书第 12 和 14 页, 权利要求 1	1-8, 10-12		
Y		9		
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <span style="margin-left: 100px;"><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</span>				
<table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">           * 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         </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">           “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            “&amp;” 同族专利的文件         </td> </tr> </table>			* 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
* 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 <p style="text-align: center;">23.5 月 2010(23.05.2010)</p>		国际检索报告邮寄日期 <p style="text-align: center;"><b>05.8 月 2010 (05.08.2010)</b></p>		
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		授权官员 <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">代庆伟</p> 电话号码: (86-10) <b>62084480</b>		

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
X	EP1990333A1(SANDOZ AG) 12.11 月 2008(12.11.2008) 参见说明书第 2 页	1-8,10-12
Y		9
X	CN1220658A(NPS 药物有限公司)23.6 月 1999(23.06.1999) 参见说明书第 41-42 页, 化合物 22J	1-8,10-12
Y		9
Y	AU2004202208A1(NPS PHARMACEUTICALS, INC.) 17.6 月 2004(17.06.2004) 参见实施例 6	9



国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2009/001216

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2010015935A2	11.02.2010	无	
WO2007127449A1	08.11.2007	US2007260091 A	08.11.2007
		US7393967 B	01.07.2008
		CA2649245 A	08.11.2007
		KR20080011320 A	01.02.2008
		EP1928817 A	11.06.2008
		MX2008000140 A	23.02.2009
		JP2009535350T T	01.10.2009
WO2009002427A2	31.12.2008	CA2691196 A	31.12.2008
		AU2008269181 A	31.12.2008
		US2009137837 A	28.05.2009
		EP2170805 A	07.04.2010
EP1990333A1	12.11.2008	无	
CN1220658A	23.06.1999	CA2173747 A	27.04.1995
		AU702629B	25.02.1999
		AU8087294 A	08.05.1995
		WO9612697 A	02.05.1996
		CA2202879 A	02.05.1996
		AU4195796 A	15.05.1996
		EP0724561 A	07.08.1996
		JP9504032T	22.04.1997
		EP0787122 A	06.08.1997
		PL319812 A	01.09.1997
		PL183499B	28.06.2002
		CZ9701182 A	17.09.1997
		CZ290670 B	11.09.2002
		US5688938 A	18.11.1997
		BR9509411 A	30.12.1997
		US5763569 A	09.06.1998
		JP10513436T	22.12.1998
		US5858684 A	12.01.1999
		HU77980 A	01.02.1999
		JP2882882B2	12.04.1999

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2009/001216

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		JP11130737 A	18.05.1999
		JP4002338B2	31.10.2007
		CN1147459C	28.04.2004
		AU709303B	26.08.1999
		NZ297157 A	30.08.1999
		US5962314 A	05.10.1999
		US6001884 A	14.12.1999
		US6011068 A	04.01.2000
		US6031003 A	29.02.2000
		US6211244 B	03.04.2001
		US6313146 B	06.11.2001
		EP1203761 A	08.05.2002
		RU2195446 C	27.12.2002
		EP1275635 A	15.01.2003
		CZ292709 B	12.11.2003
		TW568896B	01.01.2004
		AT264292T	15.04.2004
		CN1534016 A	06.10.2004
		CN1312116C	25.04.2007
		HK1020041 A	05.11.2004
		HK1012620 A	14.01.2005
		AT287390T	15.02.2005
		DE69433714T	31.03.2005
		DK1203761T	11.04.2005
		PT1203761E	29.04.2005
		ES2234768T	01.07.2005
		EP1553078 A	13.07.2005
		HK1046900 A	29.07.2005
		NL300199I	01.08.2005
		DE122005000033I	29.09.2005
		DE69533948T	15.12.2005
		LU91182 A	11.07.2006
		US2006229470 A	12.10.2006
		DE122005000033I	23.11.2006
		CN1907949 A	07.02.2007
		CN100558698C	11.11.2009
		AT359259T	15.05.2007
		JP2007204482 A	16.08.2007

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2009/001216**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		JP4353985B2	28.10.2009
		ES2285707T	16.11.2007
		HK1002454 A	23.11.2007
		DE69535461T	25.09.2008
AU2004202208A1	17.06.2004	AU2640601 A	19.07.2001
		AU2004202208B	12.07.2007
		AU2007221967 A	01.11.2007

**A. 主题的分类**

C07C209/70(2006.01)i

C07C211/30(2006.01)i

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))

数据库: WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN

检索词: 西那卡塞, 萘基, cinacalcet, naphthalen+, naphthyl, 226256-56-0, 364782-34-3