

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 1 月 16 日 (16.01.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/008640 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 215/26 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/078500

(22) 国际申请日: 2012 年 7 月 11 日 (11.07.2012)

(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 PHARMA-
CEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区
漕宝路 500 号 2 号楼 404 室, Shanghai 200233 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 魏彦君 (WEI, Yanjun)
[CN/CN]; 中国上海市徐汇区漕宝路 500 号 2 号楼
404 室, Shanghai 200233 (CN)。 周海 (ZHOU, Hai)
[CN/CN]; 中国上海市徐汇区漕宝路 500 号 2 号楼
404 室, Shanghai 200233 (CN)。 周建华 (ZHOU,
Jianhua) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区漕宝路 500 号
2 号楼 404 室, Shanghai 200233 (CN)。 王葱葱
(WANG, Congcong) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区漕
宝路 500 号 2 号楼 404 室, Shanghai 200233 (CN)。
王成 (WANG, Cheng) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区
漕宝路 500 号 2 号楼 404 室, Shanghai 200233 (CN)。
于向达 (YU, Xiangda) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区
漕宝路 500 号 2 号楼 404 室, Shanghai 200233 (CN)。

(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)。

(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, QA, RO,
RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,
TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保
护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA,
RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ,
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

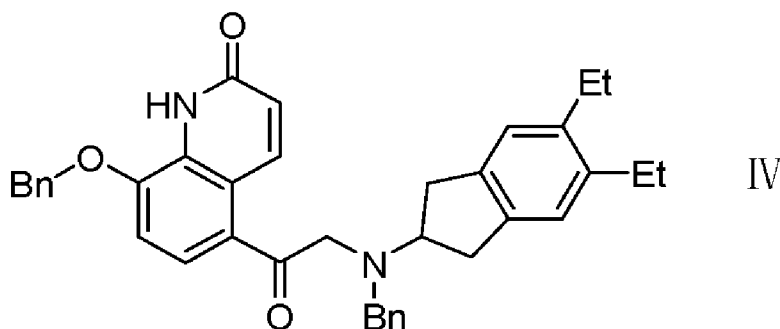
根据细则 4.17 的声明:

一 发明人资格(细则 4.17(iv))

[见续页]

(54) Title: INDACATEROL INTERMEDIATE AND METHOD FOR SYNTHESIZING INDACATEROL

(54) 发明名称: 茚达特罗中间体及茚达特罗的合成方法



(57) Abstract: Disclosed is an intermediate for synthesizing indacaterol, having a structure represented by formula IV. Also disclosed are a method for synthesizing the indacaterol intermediate and a method for synthesizing indacaterol by using the intermediate. During synthesis of indacaterol, the intermediate of formula IV is reduced to obtain a chiral or racemic compound, which is then debenzylated to obtain indacaterol or a raceme thereof. By using the compound of formula IV as an intermediate for synthesizing indacaterol, the present invention provides a new route for synthesizing indacaterol, and avoids various byproducts produced in the process of synthesizing indacaterol using conventional methods.

(57) 摘要: 本发明公开了一种合成茚达特罗的中间体, 其结构式如式 IV 所示。本发明还公开了该茚达特罗中间体的合成方法及应用该中间体合成茚达特罗的方法。合成茚达特罗时, 先将式 IV 中间体经还原得到手性或消旋化合物, 后者再脱苄基得到茚达特罗或其消旋体。本发明以式 IV 化合物为中间体合成茚达特罗, 开辟了茚达特罗的合成新路线, 避免了用现有方法合成茚达特罗过程中所产生的各种副产物。



WO 2014/008640 A1



本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

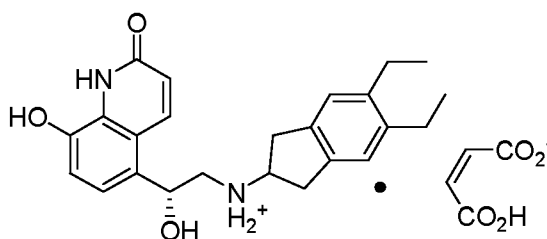
茚达特罗中间体及茚达特罗的合成方法

技术领域

本发明涉及药物合成领域，特别是涉及一种茚达特罗的中间体、该中间体的制备方法，及利用该中间体合成茚达特罗的方法。

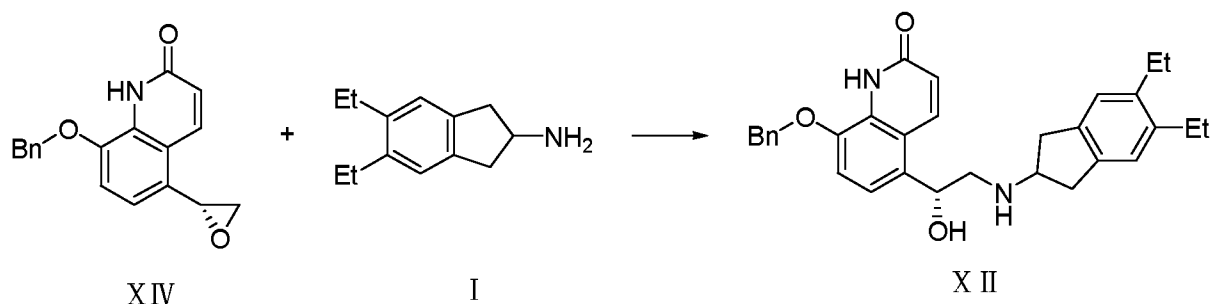
背景技术

茚达特罗马来酸盐 (Indacaterol Maleate) 的化学名称是：5-[(1*R*)-2-[(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茚满-2-基)氨]-1-羟基乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮马来酸盐，其结构式如下：

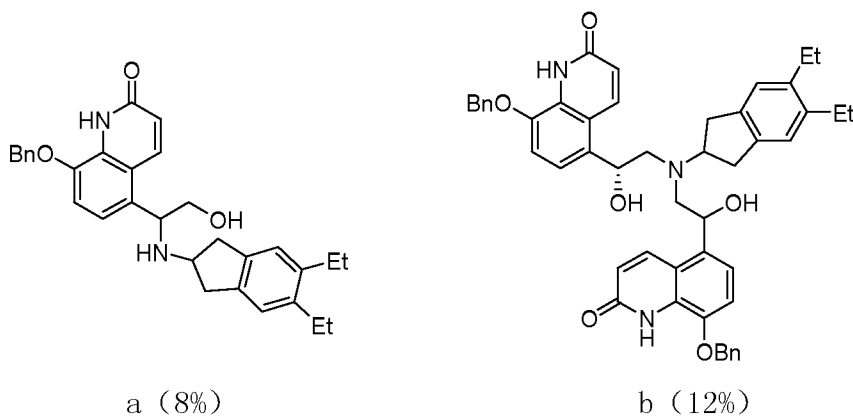


马来酸茚达特罗是由瑞士诺华公司开发的一种新型超长效 β_2 受体激动剂。于 2011 年 7 月 1 日获美国 FDA 批准上市，其商品名为 Arcapta。该成品药为吸入粉硬胶囊，用于有慢性支气管阻塞病 (COPD) 气流阻塞患者，包括慢性支气管炎或肺气肿的治疗，但不适用于急性恶化的慢性支气管阻塞病及哮喘的治疗。

现有技术中关于茚达特罗的合成，如 W02004/76422、W02005/123684、US6878721、US2011/118469 等专利报导的均以化合物 5-(2*R*)-2-环氧乙烷基-8-苄氧基-2(1*H*)-喹啉酮与 5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茚-2-胺缩合而成。反应式如下：



上述中间体的合成方法中都不可避免地产生副产物，其中包括：异构体副产物（式 a），一分子茚胺和两分子环氧缩合的副产物（式 b），两副产物各约占 8% 和 12%，其结构如下：

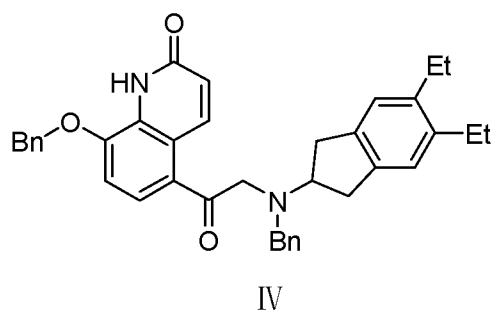


所以已报导的制备方法杂质种类较多，杂质含量较大，增大了产物分离提纯的难度，产品的收率较低，生产成本较高，从成本的层面推高了制剂产品的销售价格，给患者增加了经济负担。

发明内容

本发明要解决的技术问题之一是提供一种合成茚达特罗的中间体，用该中间体合成茚达特罗可以减少合成反应的副产物。

为解决上述技术问题，本发明的合成茚达特罗的中间体，其结构式如式IV所示：

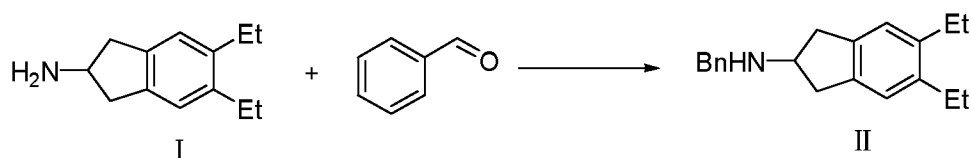


其中，Bn（苄基）是胺基保护基。

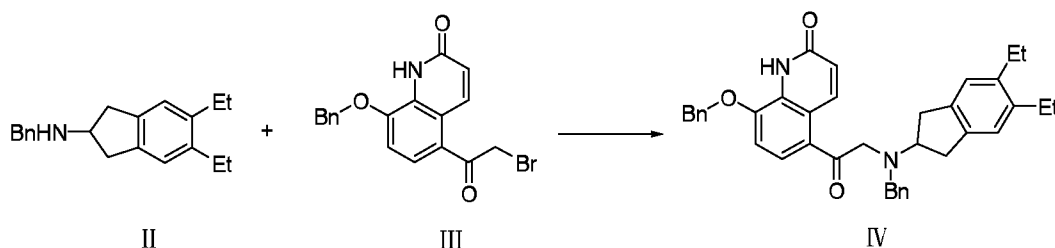
本发明要解决的技术问题之二是提供上述茚达特罗中间体的合成方法。

为解决上述技术问题，本发明的茚达特罗中间体的合成方法，包括以下步骤：

- 1) 将式 I 化合物（制备方法参见 Journal of Medicinal Chemistry; vol.53; nb.9; (2010); p. 3675 - 3684 和美国专利 US6878721）和苯甲醛反应，得到式 II 化合物；



2) 式II化合物与式III化合物(制备方法见 W02008/104781)进行耦合反应得到式IV化合物;



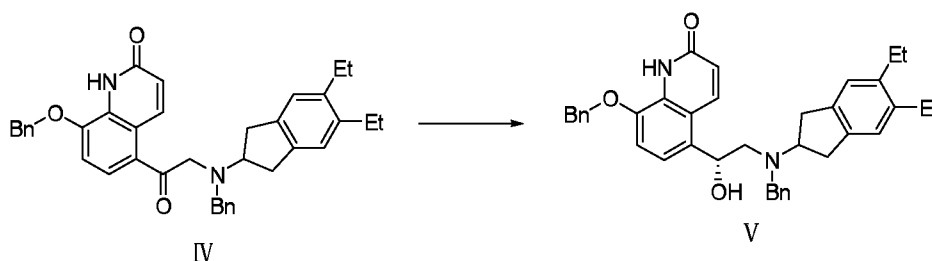
上述步骤1)中,溶剂选自C1~4的醇类溶剂(例如甲醇、乙醇)或醚类、环醚类溶剂(例如四氢呋喃)。反应温度为-25℃~80℃。苯甲醛的用量为式I化合物用量的0.6~2.0当量。反应可以使用还原剂,还原剂可以选自那些能够将亚胺还原为胺的还原剂,例如NaBH₄(硼氢化钠)、NaBH₃CN(氰基硼氢化钠)或NaBH(OAc)₃(三乙酰氧基硼氢化钠),还原剂的用量优选为式I化合物用量的0.5~5.0当量;在一些实施例中,该步反应也可以使用催化氢化法进行还原。

上述步骤2)中,反应可以在无介质的体系中进行,也可选择乙腈、C3~C6的酮类溶剂(例如丙酮)或C2~C8的醚类溶剂(例如四氢呋喃)作为反应的介质。反应温度为-25℃~80℃。式II化合物与式III化合物的摩尔比优选为1:0.7~1:1.3。为了提升反应效果,可以加入碱,碱可以选自K₂CO₃(碳酸钾)、Na₂CO₃(碳酸钠)、三乙胺或二异丙基乙胺,优选三乙胺;碱及式III化合物的用量优选为式II化合物用量的0.6~2.0当量。

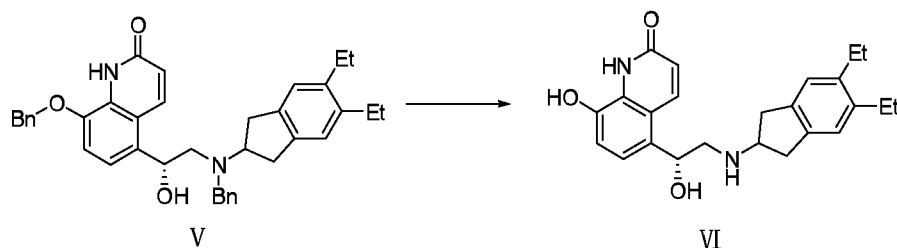
本发明要解决的技术问题之三,是提供一种应用上述中间体合成茚达特罗的方法,该方法操作简单,成本低,适合产业化。

为解决上述技术问题,本发明的茚达特罗合成方法,包括以下步骤:

1) 式IV化合物还原,得到式V手性化合物:

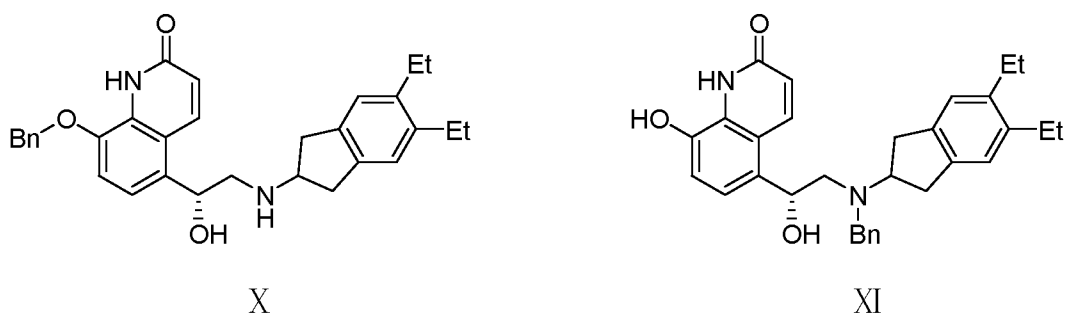


2) 将式V化合物脱苄基,得到式VI的茚达特罗:

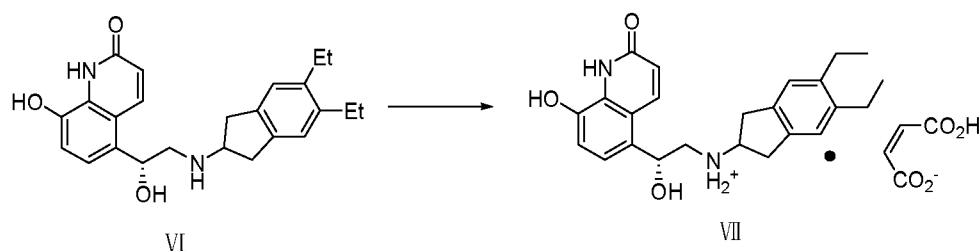


上述步骤 1) 中, 反应介质优选为醚类溶剂, 例如甲基叔丁基醚、四氢呋喃; 还原剂可以选自 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (硼烷四氢呋喃络合物)、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (硼烷二甲基硫醚络合物) 或者 (-)-二异松蒎基氯硼烷; 催化剂可以采用 (R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷或者 (1*R*, 2*S*)-(+)-顺式-1-氨基-2-茛醇; 反应温度为 $-10^\circ\text{C} \sim 10^\circ\text{C}$ 。其中, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 的用量为式 IV 化合物用量的 0.3~3.0 当量; (R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷的用量为式 IV 化合物用量的 0.1~1 当量; (-)-二异松蒎基氯硼烷的用量与式 IV 化合物用量的 0.8~2.0 当量。

上述步骤 2) 中, 优选采用氢解脱苄基, 反应介质可以选自酯类溶剂乙酸乙酯、醋酸、水、C1~C4 的醇类溶剂 (例如甲醇、乙醇)、醚类溶剂 (例如四氢呋喃)、二氯甲烷中的一种或它们的混合溶剂; 催化剂可以采用钯催化剂; 氢源可以采用氢气、甲酸、甲酸铵单一氢源或它们的混合氢源; 反应温度为 $25^\circ\text{C} \sim 65^\circ\text{C}$ 。其中, Pd/C 可以采用 10% 湿基 Pd/C, 其用量优选为式 V 化合物用量的 10%~80% w/w。氢气压力优选为 1~20 atm。反应中存在以下中间体 (式 X 和式 XI):



制备得到的茛达特罗可以进一步与马来酸反应, 通过重结晶得到式 VII 所示的茛达特罗马来酸盐:

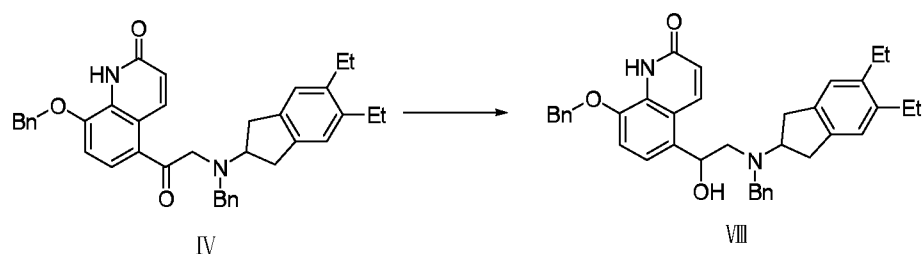


上述反应中，式VI化合物与马来酸反应的物质的量比为1：1；溶剂可以选自C1～C6的醇，例如乙腈、异丙醇、甲醇、二氯甲烷、乙醇、四氢呋喃或它们的混合溶剂，优选乙醇；反应温度为0～80℃。

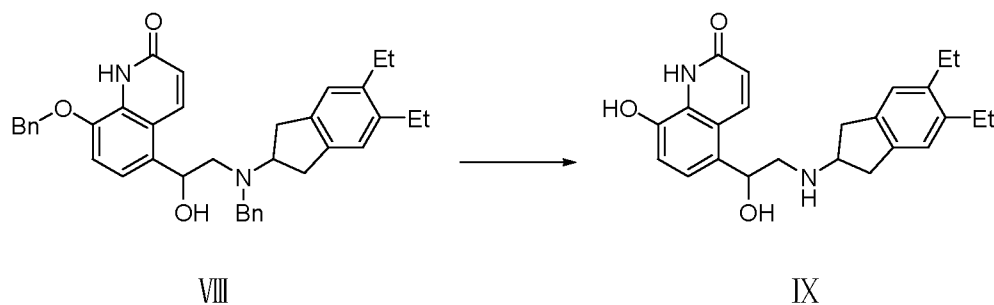
本发明要解决的技术问题之四，是提供一种应用式IV中间体合成消旋茚达特罗的方法。

为解决上述技术问题，本发明的消旋茚达特罗的合成方法，包括以下步骤：

1) 式IV化合物还原，得到式VIII消旋化合物：

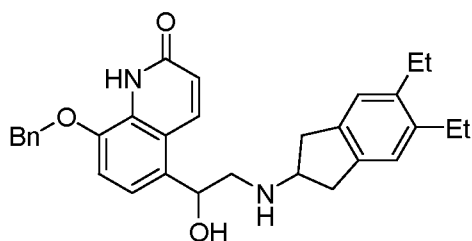


2) 式VIII消旋化合物脱苄基，得到式IX消旋茚达特罗：

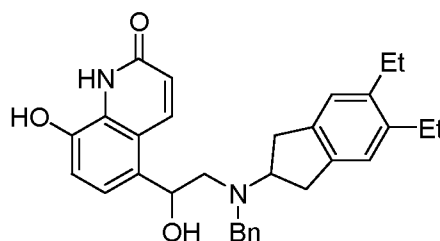


上述步骤1)中，反应介质优选为醚类溶剂，例如甲基叔丁基醚、四氢呋喃；还原剂为 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}_3$ 或 NaBH_4 ，还原剂的用量为式IV化合物用量的0.8～6.0当量；反应温度为25℃～80℃。

步骤2)中，反应介质可以选自酯类溶剂乙酸乙酯、醋酸、水、C1～C4的醇类溶剂（例如甲醇、乙醇）、醚类溶剂（例如四氢呋喃）、二氯甲烷中的一种或它们的混合溶剂；催化剂可以使用钯催化剂；氢源可以使用氢气、甲酸、甲酸铵单一氢源或它们的混合氢源；反应温度为25℃～65℃。反应中存在以下中间体（式XII和式XIII）：



XII



XIII

本发明以式IV化合物为中间体合成茚达特罗及其马来酸盐，开辟了茚达特罗的合成新路线，其合成方法不仅操作简单、成本低、适合产业化，而且可以避免目前已知的用环氧和伯胺反应的方法在合成茚达特罗过程中所产生的各种副产物。

具体实施方式

下面通过实施例进一步说明本发明。必须说明，下述实施例是用于说明本发明而不是对本发明的限制。

实施例 1

1. N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚-2-胺(式II化合物)的合成

在氮气保护下，向反应瓶中加入 6.00g 5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚-2-胺(式 I 化合物)、60.00ml 甲醇和 4.50g 苯甲醛，油浴升温至 65℃反应 4 小时。而后缓慢降温至-25℃，分批加入 4.80g 硼氢化钠，保持内温小于 25℃，加毕，缓慢升温至室温，反应过夜。旋蒸除去大部分甲醇，向残余物中滴入 50.00ml 水，之后加入 50.00ml 乙酸乙酯分液，水相用 20.00ml 的乙酸乙酯反萃 3 次，合并有机相。用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，除掉大部分溶剂。向所得固液混合物中缓慢滴加 50ml 的 HCl/MeOH (wt=32%)，滴毕，搅拌 1 小时后过滤，得白色固体（干重 7.83g，收率 78.3%，纯度 97%）。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.61–7.45 (m, 5H), 7.10 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17–4.07 (m, 1H), 3.42 (dd, 2H, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=8\text{Hz}$), 3.14 (dd, 2H, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=8\text{Hz}$), 2.67 (q, 4H, $J=8\text{Hz}$), 1.21 (t, 6H, $J=8\text{Hz}$)。

2. 5-{2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨]-乙酰基}-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮(式IV化合物)的合成

于-25℃（干冰-乙醇浴）向反应瓶中加入 8-苄氧基-5-溴乙酰基-1H-喹啉-2-酮（式III化

合物) 10.00g、N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茛-2-胺(式II化合物) 2.10g、三乙胺 0.85g、碘化钾 0.16g、丙酮 150.00ml, 回流反应 24 小时。缓慢降至室温, 过滤, 滤饼用 25.00ml 丙酮洗涤 2 次, 滤液旋蒸除去溶剂, 向所得粘稠物中滴加 100.00ml (0.50 N) HCl 水溶液, 用 250ml 二氯甲烷分液, 水相用二氯甲烷反萃。合并有机相, 用饱和食盐水 100.00ml 洗一次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 采用结晶或者柱层析法得到黄色粉末状固体产物 13.10 g (收率 81%); 质谱[ESI] $M+1=571$ 。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.53(s, 1H), 7.85(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.56(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.37(t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.30(t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.26-7.16 (m, 5H), 7.13(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.03(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6.93(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.37(d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 5.28 (s, 2H), 3.80-3.51 (m, 5H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.65-2.49 (m, 4H), 1.14-1.07 (m, 6H)。

3. 5-{(1R)-2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茛满-2-基)氨]-1-羟基乙基}-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮(式V化合物)的合成

向反应瓶中加入 0.15g (wt=33.3%) (R)-Me-CBS 的甲苯溶液和 5.00ml THF, 在搅拌下滴加 2.00ml $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 。而后冰盐浴降温至 -10°C , 滴加 10.00g 5-{2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茛满-2-基)氨]-乙酰基}-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮(式IV化合物)的 10.00ml THF (四氢呋喃) 溶液。约 1 小时加毕, 缓慢升至室温, 反应 24 小时, 降至 0°C , 滴加 2% HCl 水溶液进行淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 采用结晶或者柱层析法得到黄色粉末状固体产物 5.10g (收率 51%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.12(s, 1H), 7.49(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.32(s, 10H), 7.12(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.03(s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.95(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6.48(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5.14 (s, 2H), 4.80(br, 1H), 4.02-3.65 (m, 4H), 3.20-2.87 (m, 4H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.59 (q, 4H, $J=4\text{Hz}$), 2.19(t, 6H, $J=4\text{Hz}$)。

4. 5-{(1R)-2-[(5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茛满-2-基)氨]-1-羟基乙基}-8-羟基-1H-喹啉-2-酮(式VI化合物)的合成

250ml 三口瓶装配三通, 分别接氩气或氢气气球、温度计(测温范围为 $0\sim 100^\circ\text{C}$)、翻口

塞。先用氩气置换 3 次，再用氢气置换 3 次，加醋酸 100.00ml、5-[(1R)-2-[(N-苄基-5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茛满-2-基)氨]-1-羟基乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮(式 V 化合物) 10.00g (17.50mmol)、10%Pd/C 5.00g (含水率 50%)，于 40℃氢化(氢气压力 20atm.) 10-24 小时，TLC (薄层色谱法) 监测至反应完毕为止。过滤除去钯炭，旋蒸除去醋酸，得到茛达特罗 (式 VI 化合物)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.10 (t, 6H, J=7.5Hz), 2.51 (q, 4H, J = 7.5 Hz), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 4.97-5.04 (m, 1H), 6.49 (d, 1H, J=11.0Hz), 6.90 (d, 1H, J=9.1Hz), 6.91 (s, 2H), 7.07 (d, 1H, J= 9.1 Hz), 8.17 (d, 1H, J=11.0Hz)。

实施例 2

1. N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茛-2-胺(式 II 化合物) 的合成

在氮气保护下，于-25℃ (用干冰-丙酮浴冷却) 向反应瓶中加入 6.00g 5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茛-2-胺(式 I 化合物)、60.00ml 乙醇和 2.00g 苯甲醛，1.00g NaBH₃CN，油浴升温至 80℃反应 4 小时。旋蒸，除去大部分乙醇，向残余物中滴入 50.00ml 水，之后加入 50.00ml 乙酸乙酯分液，水相用 20.00ml 的乙酸乙酯反萃 3 次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩除大部分溶剂。向所得固液混合物中缓慢滴加 50.00ml 的 HCl/MeOH (wt=32%)。滴毕，搅拌 1 小时后过滤，得白色固体 (干重 5.50g，收率 91%，纯度 99%)。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.61-7.45 (m, 5H), 7.10 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.42 (dd, 2H, J₁=16Hz, J₂=8Hz), 3.14 (dd, 2H, J₁=16Hz, J₂=8Hz), 2.67 (q, 4H, J =8Hz), 1.21 (t, 6H, J=8Hz)。

2. 5-{2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茛满-2-基)氨]-乙酰基}-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮 (式 IV 化合物) 的合成

于-25℃ (干冰-乙醇浴) 向反应瓶中加入 8-苄氧基-5-溴乙酰基-1H-喹啉-2-酮 (式 III 化合物) 10.00g、N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茛-2-胺(式 II 化合物) 2.10g、Na₂CO₃ 1.60g、

碘化钾 0.16g、乙腈 150.00ml, 80℃反应 24 小时。缓慢降至室温, 过滤, 滤饼用 25.00ml 丙酮洗涤 2 次, 滤液旋蒸除溶剂。向所得粘稠物中滴加 100.00ml (0.50 N) HCl 水溶液, 用 250.00ml 二氯甲烷分液, 水相用二氯甲烷反萃, 合并有机相, 用饱和食盐水 100.00ml 洗一次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 采用结晶或者柱层析法得到黄色粉末状固体产物 13.70 g (收率 85%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO): δ 10.53 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J=8Hz), 7.56 (d, 2H, J=8Hz), 7.37 (t, 2H, J=8Hz), 7.30 (t, 1H, J=8Hz), 7.26-7.16 (m, 5H), 7.13 (d, 1H, J=8Hz), 7.03 (d, 1H, J=8Hz), 6.93 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.37 (d, 1H, J=12 Hz), 5.28 (s, 2H), 3.80-3.51 (m, 5H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.65-2.49 (m, 4H), 1.14-1.07 (m, 6H)。

3. 5-[(1R)-2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨]-1-羟基乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮 (式 V 化合物) 的合成

向反应瓶中加入 0.26g (1R, 2S)-(+)-顺式-1-氨基-2-茚醇和 5.00ml THF, 在搅拌下滴加 2.00ml BH₃·THF。而后冰盐浴降温至-5℃, 滴加 10.00g 5-[(2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨]-乙酰基)-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮 (式 IV 化合物)] 的 10.00ml THF 溶液, 约 1 小时加毕, 缓慢升至室温, 反应 24 小时, 降至 0℃, 滴加 2% HCl 水溶液进行淬灭反应。用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 采用结晶或者柱层析法得到黄色粉末状固体产物 5.10g (收率 51%)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.12 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J=8Hz), 7.32 (s, 10H), 7.12 (d, 1H, J=8Hz), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, J=8Hz), 6.48 (d, 1H, J=8 Hz), 5.14 (s, 2H), 4.80 (br, 1H), 4.02-3.65 (m, 4H), 3.20-2.87 (m, 4H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.59 (q, 4H, J=4Hz), 2.19 (t, 6H, J=4Hz)。

4. 5-[(1R)-2-[(5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨]-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮 (式 VI 化合物) 的合成

250ml 三口瓶装配三通, 分别接氩气或氢气气球、温度计 (测温范围为 0~100℃)、翻口塞。先用氩气置换 3 次, 再用氢气置换 3 次, 加乙醇 100.00ml、5-[(1R)-2-[(N-苄基-5,

6-二乙基-2,3-二氢-1H-茛满-2-基)氨]-1-羟基乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮(式V化合物) 10.00g (17.50mmol)、20%Pd(OH)₂/C 2.00g, 于 65 °C 氢化 (氢气压力 5 atm.) 10-24 小时, TLC 监测至反应完毕为止。过滤除去氢氧化钯炭, 旋蒸除去乙醇, 得到茛达特罗 (式VI化合物)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.10 (t, 6H, J=7.5Hz), 2.51 (q, 4H, J = 7.5 Hz), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 4.97-5.04 (m, 1H), 6.49 (d, 1H, J=11.0Hz), 6.90 (d, 1H, J=9.1Hz), 6.91 (s, 2H), 7.07 (d, 1H, J= 9.1 Hz), 8.17 (d, 1H, J=11.0Hz)。

实施例 3

1. N-苄基-5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茛-2-胺(式II化合物)的合成

在氮气保护下, -25°C (用干冰-丙酮浴冷却) 向反应瓶中加入 6.00g 5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茛-2-胺(式I化合物)、60.00ml THF 和 6.70g 苯甲醛, 34.00g NaBH(OAc)₃, 油浴升温至 80°C 反应 4 小时。旋蒸除去大部分 THF, 向残余物中滴入 50.00ml 水, 之后加入 50.00ml 乙酸乙酯分液。水相用 20.00ml 的乙酸乙酯反萃 3 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩除大部分溶剂, 向所得固液混合物中缓慢滴加 50.00ml 的 HCl/MeOH (wt=32%), 滴毕, 搅拌 1 小时后过滤, 得白色固体 (干重 5.50g, 收率 91%, 纯度 99%)。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.61-7.45 (m, 5H), 7.10 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.42 (dd, 2H, J₁=16Hz, J₂=8Hz), 3.14 (dd, 2H, J₁=16Hz, J₂=8Hz), 2.67 (q, 4H, J =8Hz), 1.21 (t, 6H, J=8Hz)。

2. 5-{2-[(N-苄基-5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茛满-2-基)氨]-乙酰基}-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮 (式IV化合物) 的合成

向反应瓶中加入 8-苄氧基-5-溴乙酰基-1H-喹啉-2-酮 (式III化合物) 10.00g、N-苄基-5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茛-2-胺 (式II化合物) 2.10g、二异丙基乙胺 0.60g、碘化钾 0.16g、乙腈 150.00ml, 80°C 反应 24 小时。缓慢降至室温, 过滤, 滤饼用 25.00ml 丙酮洗涤 2 次。

滤液旋蒸除溶剂，向所得粘稠物中滴加 100.00ml (0.5 N) HCl 水溶液，250.00ml 二氯甲烷分液，水相二氯甲烷反萃，合并有机相，用饱和食盐水 100.00ml 洗一次，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干，采用结晶或者柱层析法得到黄色粉末状固体产物 11.30g (收率 70%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.53 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J=8Hz), 7.56 (d, 2H, J=8Hz), 7.37 (t, 2H, J=8Hz), 7.30 (t, 1H, J=8Hz), 7.26-7.16 (m, 5H), 7.13 (d, 1H, J=8Hz), 7.03 (d, 1H, J=8Hz), 6.93 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.37 (d, 1H, J=12 Hz), 5.28 (s, 2H), 3.80-3.51 (m, 5H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.65-2.49 (m, 4H), 1.14-1.07 (m, 6H)。

3. 5-[(1R)-2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨]-1-羟基乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮 (式 V 化合物) 的合成

向反应瓶中加入 9.30g (-)-二异松蒎基氯硼烷 (60% wt% in CH_2Cl_2) 和 5.00ml THF，而后冰盐浴降温至 10℃，滴加 10.00g 5-{2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨]-乙酰基}-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮 (式 IV 化合物) 的 10.00ml THF 溶液。约 1 小时加毕，缓慢升至室温，反应 24 小时，降至 0℃，滴加浓氨水进行淬灭反应。用二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干，采用结晶或者柱层析法得到黄色粉末状固体产物 5.60 g (收率 56%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.12 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J=8Hz), 7.32 (s, 10H), 7.12 (d, 1H, J=8Hz), 7.03 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, J=8Hz), 6.48 (d, 1H, J=8 Hz), 5.14 (s, 2H), 4.80 (br, 1H), 4.02-3.65 (m, 4H), 3.20-2.87 (m, 4H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.59 (q, 4H, J=4Hz), 2.19 (t, 6H, J=4Hz)。

4. 5-[(1R)-2-[(5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨]-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮 (式 VI 化合物) 的合成

250ml 三口瓶装配三通，分别接氩气或氢气气球、温度计 (测温范围为 0~100℃)、翻口塞。先用氩气置换 3 次，再用氢气置换 3 次。加乙醇 100.00ml、5-[(1R)-2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨]-1-羟基乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮 (式 V 化合物) 10.00g (17.5mmol)、10%Pd/C 8.00g，于 25℃氢化 (氢气压力 1 atm.) 10-24 小时，TLC 监

测至反应完毕为止。过滤除去钨炭，旋蒸除去乙醇，得到茚达特罗（式VI化合物）。

¹HNMR(400 MHz, DMSO): δ 1.10 (t, 6H, J=7.5Hz), 2.51 (q, 4H, J = 7.5 Hz), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 4.97-5.04 (m, 1H), 6.49 (d, 1H, J=11.0Hz), 6.90 (d, 1H, J=9.1Hz), 6.91 (s, 2H), 7.07 (d, 1H, J= 9.1 Hz), 8.17 (d, 1H, J=11.0Hz)。

实施例 4: 5-[(1R)-2-[(5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨基]-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮马来酸盐（式VII化合物）的合成

向实施例 1、2 或 3 所得残液（式VI茚达特罗）中加入 50.00 mL 乙醇，升温至 60℃，滴加马来酸乙醇溶液 2.50ml（4.20M），保温 10 分钟，自发析出白色固体。室温搅拌 24 小时。过滤得白色固体。乙醇反复结晶，得 7.40g 茚达特罗马来酸盐（式VII化合物，产率 83%，HPLC 纯度 99.9%）。

¹HNMR(400 MHz, DMSO): δ 10.51 (s, 1H), 10.45 (br, 1H), 8.93 (br, 2H), 8.15 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.18 (d, 1H, J=8Hz), 7.03 (s, 2H), 6.99 (d, 1H, J=8Hz), 6.61 (d, 1H, J=8Hz), 6.19 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.32 (d, 1H, J=12Hz), 4.07 (t, 1H, J = 8 Hz), 3.29-3.14 (m, 3H), 3.13-2.98 (m, 3H), 2.57 (q, 4H, J=8Hz), 2.50 (s, 1H), 1.13 (t, 6H, J =8Hz)

实施例 5: 5-[2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨基]-1-羟基乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮（式VIII化合物）的合成

向反应瓶中加入 5-[2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨基]-乙酰基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮（式IV化合物）10.00g，甲醇 50.00ml，搅拌降温至 0℃，分批加入 2.00g 硼氢化钠，而后缓慢升至室温反应 24 小时。0℃下滴加甲基叔丁基醚和甲醇的混合溶剂（MTBE:MeOH=6:1），过滤，采用结晶或者柱层析法得到黄色粉末状固体产物 6.00g（收率 60%）。

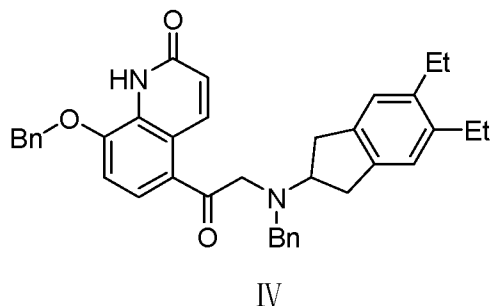
实施例 6: 5-{2-[(5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨]-1-羟基乙基}-8-羟基-1H-喹啉-2-酮 (式 IX 化合物) 的合成

250ml 三口瓶装配三通, 分别接氩气或氢气气球、温度计 (测温范围为 0~100℃)、翻口塞。先用氩气置换 3 次, 再用氢气置换 3 次, 加醋酸 100.00ml、5-{(2-[(N-苄基-5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨]-1-羟基乙基)-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮 (式 VIII 化合物) 10.00g (17.50mmol)、10%Pd/C 5.00g (含水率 50%), 于 40℃氢化 (氢气压力 1atm.) 10-24 小时, TLC 监测至反应完毕为止。过滤除去钯炭, 旋蒸除去醋酸, 得到消旋茚达特罗 (式 IX 化合物)。

实施例 7: 5-{(1R)-2-[(5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚满-2-基)氨]-1-羟基乙基}-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮 (式 X II 化合物) 的合成

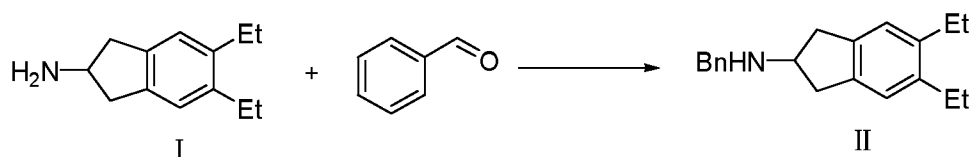
参照国际专利 W02004/76422 所披露的方法。100ml 三口瓶装配温度计 (测温范围为 0~200℃)、回流冷凝管 (冷凝管上端插三通, 接氩气气球)、翻口塞。氩气置换 3 次。加化合物 5-(2R)-2-环氧乙烷基-8-苄氧基-2(1H)-喹啉酮 (式 III) 15.0g (51.14mmol)、化合物 5, 6-二乙基-2, 3-二氢-1H-茚-2-胺 (式 I) 12.6 (66.48mmol)、二乙二醇二甲醚 50ml, 氩气保护下油浴升温至 108℃至 114℃, 反应 18 至 24 小时, TLC 监测至反应完全。HPLC 监测反应中产生副产物 a 和 b。降温至 70℃至 80℃, 加入苯甲酸 9.36g (76.71mmol), 十分钟左右析出淡黄色晶体, 保温 3 小时, 析出更多晶体, 移至室温搅拌 10 小时, 冰浴降温至 0℃至 5℃搅拌 3 小时, 布氏漏斗抽滤, 20ml 乙醇淋洗, 得淡黄色粉末状固体。用 300ml 乙醇重结晶, 得淡黄近白色固体 (重 6.2g, 产率 20%, 高效液相含量大于 99%)。

1. 一种合成茚达特罗的中间体, 其特征在于, 结构式如式IV所示。

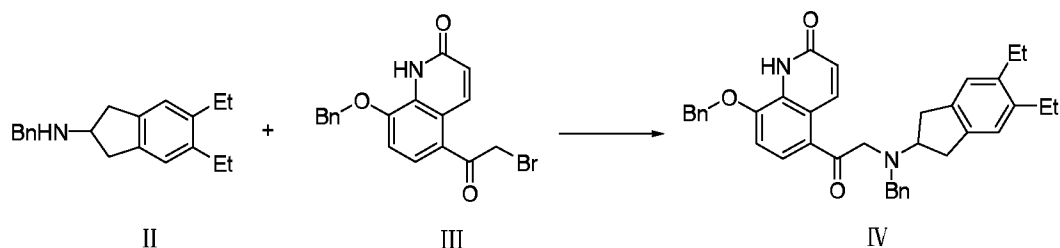


2. 权利要求 1 所述中间体的合成方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

1) 式 I 化合物和苯甲醛反应, 得到式 II 化合物;



2) 式 II 化合物与式 III 化合物进行耦合反应, 得到式 IV 化合物。



3. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 步骤 1), 溶剂采用 C1~C4 的醇、醚或环醚; 反应温度为 -25°C ~ 80°C ; 苯甲醛的用量为式 I 化合物用量的 0.6~2.0 当量。

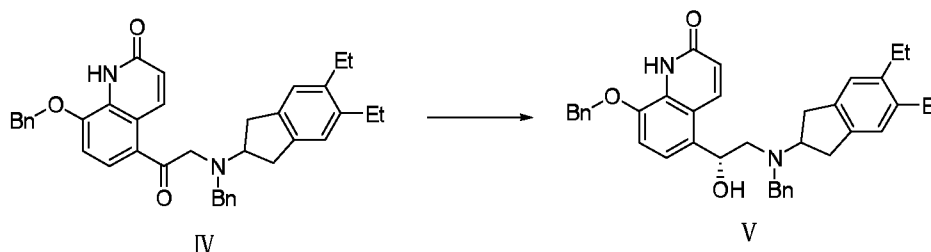
4. 根据权利要求 2 或 3 所述的方法, 其特征在于, 步骤 1), 反应时加入还原剂, 所述还原剂为硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠, 用量为式 I 化合物用量的 0.5~5 当量。

5. 根据权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 步骤 2), 反应介质为乙腈、C3~C6 的酮或 C2~C8 的醚; 反应温度为 -25°C ~ 80°C , 式 II 化合物与式 III 化合物的摩尔比为 1:0.7~1:1.3。

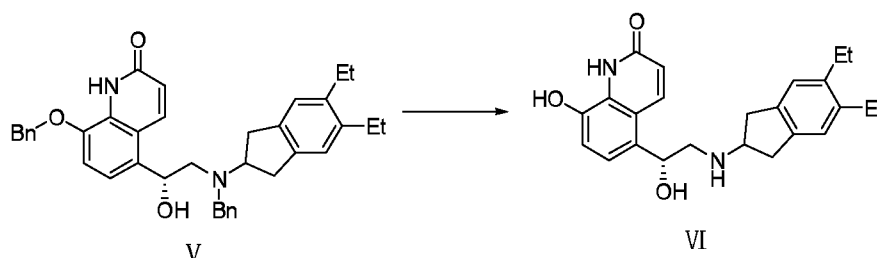
6. 根据权利要求 2 或 5 所述的方法, 其特征在于, 步骤 2), 反应时加入碱, 所用的碱为 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、三乙胺或二异丙基乙胺, 用量为式 II 化合物用量的 0.6~2.0 当量。

7. 应用权利要求 1 所述中间体合成茚达特罗的方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

1) 式IV化合物还原, 得到式V手性化合物;



2) 式V化合物脱苄基, 得到式VI茚达特罗。



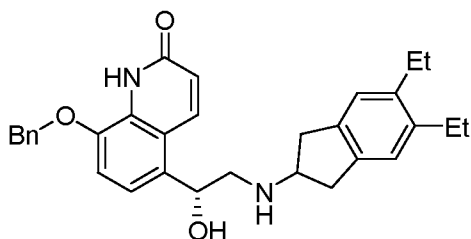
8. 根据权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, 步骤 1), 反应介质为甲基叔丁基醚或四氢呋喃; 还原剂为 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 或 $(-)$ -二异松蒎基氯硼烷; 催化剂为 (R) -2-甲基-CBS-噁唑硼烷或者 $(1R, 2S)$ -(+)-顺式-1-氨基-2-茚醇; 反应温度为 $-10^\circ\text{C} \sim 10^\circ\text{C}$ 。

9. 根据权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 的用量为式IV化合物用量的 0.3~3.0 当量; 所述 $(-)$ -二异松蒎基氯硼烷的用量为式IV化合物用量的 0.8~2.0 当量; 所述 (R) -2-甲基-CBS-噁唑硼烷的用量为式IV化合物用量的 0.1~1 当量。

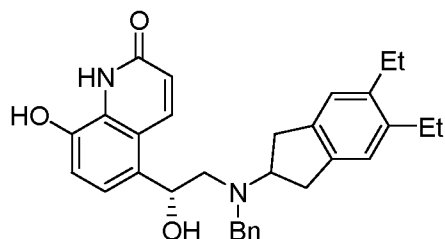
10. 根据权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, 步骤 2), 反应介质为乙酸乙酯、醋酸、水、C1~C4 的醇、四氢呋喃、二氯甲烷中的一种或它们的混合溶剂; 催化剂为钯催化剂; 氢源为氢气、甲酸、甲酸铵单一氢源或它们的混合氢源; 反应温度为 $25^\circ\text{C} \sim 65^\circ\text{C}$ 。

11. 根据权利要求 10 所述的方法, 其特征在于, 步骤 2), 所述钯催化剂为 10%湿基 Pd/C, 用量为式V化合物重量的 10%~80%; 所述氢气的压力为 1~20atm.。

12. 根据权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, 步骤 2) 的反应中, 存在以下式X和式XI中间体:



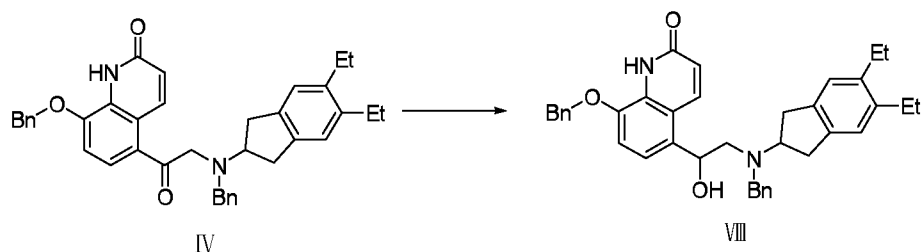
X



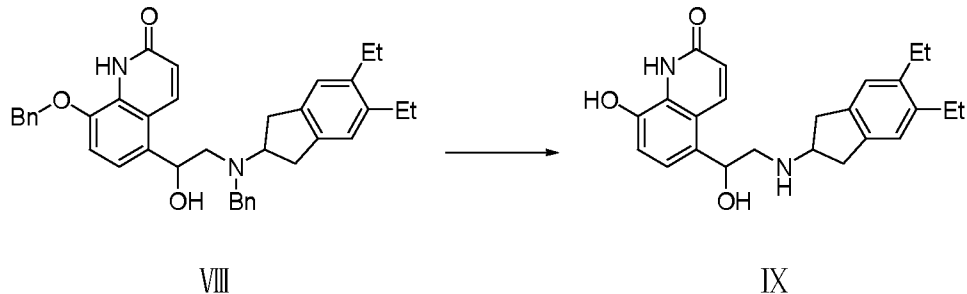
XI

13. 应用权利要求 1 所述中间体合成消旋茚达特罗的方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

1) 式IV化合物还原, 得到式VIII消旋化合物;



2) 式VIII消旋化合物脱苄基, 得到式IX消旋茚达特罗。



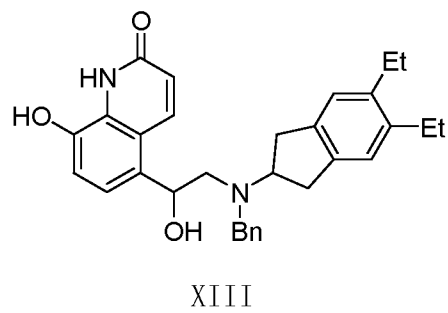
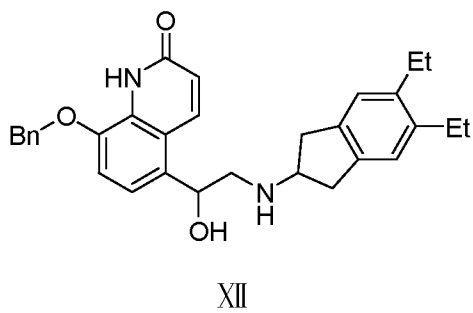
14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其特征在于, 步骤 1), 反应介质为甲基叔丁基醚、四氢呋喃; 还原剂为 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}_3$ 或 NaBH_4 , 还原剂的用量为式IV化合物用量的 0.8~6.0 当量; 反应温度为 $25^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ 。

15. 根据权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, 步骤 2), 反应介质为乙酸乙酯、醋酸、水、C1~4 的醇、四氢呋喃、二氯甲烷中的一种或它们的混合溶剂; 催化剂为钯催化剂; 氢源为氢气、甲酸、甲酸铵单一氢源或它们的混合氢源; 反应温度为 $25^\circ\text{C} \sim 65^\circ\text{C}$ 。

16. 根据权利要求 15 所述的方法, 其特征在于, 步骤 2), 所述钯催化剂为 10%湿基 Pd/C, 用量为式VIII化合物用量的 10%~80% w/w; 所述氢气的压力为 1~20atm.。

17. 根据权利要求 13 所述的方法, 其特征在于, 步骤 2) 的反应中, 存在以下式XII和式

XIII 中间体。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/078500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 215/26 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 215/--

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, CPRS, Caplus, Registry: preparation, structure of compound of formula IV, 312753-06-3, prep, indacaterol?

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6878721 B1 (NOVARTIS AG et al.), 12 April 2005 (12.04.2005), see the whole document, particularly description, columns 7-8	1-17
A	WO 2004076422 A1 (NOVARTIS AG et al.), 10 September 2004 (10.09.2004), see the whole document, particularly embodiments	1-17
A	WO 2005123684 A2 (NOVARTIS AG et al.), 29 December 2005 (29.12.2005), see the whole document, particularly embodiments	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 10 April 2013 (10.04.2013)	Date of mailing of the international search report 25 April 2013 (25.04.2013)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer WANG, Qinghua Telephone No.: (86-10) 62086301

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/078500

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 6878721 B1	12.04.2005	WO 0075114 A1	14.12.2000
		AU 5074500 A	28.12.2000
		CZ 20014301 A3	13.03.2002
		EP 1183240 A1	06.03.2002
		NO 20015912 A	21.01.2002
		BR 0011324 A	05.03.2002
		SK 17432001 A3	04.06.2002
		KR 20020012590 A	16.02.2002
		CN 1353692 A	12.06.2002
		HU 0201658 A2	28.08.2002
		ZA 200109931 A	28.08.2002
		JP 2003501417 A	14.01.2003
		MXPA 01012474 A	01.06.2002
		AU 765919 B	02.10.2003
		NZ 515669 A	30.01.2004
		RU 2244709 C2	20.01.2005
		US 2005153957 A1	14.07.2005
		CN 1156451 C	07.07.2004
		JP 3785365 B2	14.06.2006
		NO 322944 B1	18.12.2006
		TWI 253447 B	21.04.2006
		IL 146578 A	15.05.2007
		INCHENP 200101673 E	22.06.2007
		KR 100718615 B1	09.05.2007
		MX 245877 B	16.05.2007
		PH 1200001462 B1	28.10.2008
		EP 1183240 B1	19.08.2009
		DE 60042781 E	01.10.2009
		IN 222346 B	21.11.2008
		US 7622483 B2	24.11.2009
		US 2010029705 A1	04.02.2010
		SK 287260 B6	07.04.2010
		HU 227034 B1	28.05.2010
		CA 2375810 C	07.09.2010
		US 7820694 B2	26.10.2010
		US 2011034509 A1	10.02.2011
		CZ 302403 B6	04.05.2011
		EP 2332915 A1	15.06.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/078500

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2004076422 A1	10.09.2004	US 8067437 B2	29.11.2011
		US 2012077838 A1	29.03.2012
		HK 1154584 A0	27.04.2012
		US 8283362 B2	09.10.2012
		AU 2004215647 A1	10.09.2004
		EP 1599450 A1	30.11.2005
		BRPI 0407904 A	14.02.2006
		MXPA 05009156 A	01.11.2005
		CN 1753874 A	29.03.2006
		KR 20050105258 A	03.11.2005
		ZA 200506060 A	26.07.2006
		JP 2006519206 A	24.08.2006
		US 2006252794 A1	09.11.2006
		AU 2004215647 B2	21.12.2006
		INCHENP 200502065 E	31.08.2007
		CN 100363349 C	23.01.2008
		RU 2332405 C2	27.08.2008
		NZ 541727 A	31.07.2008
		US 7534890 B2	19.05.2009
		EP 1599450 B1	24.06.2009
		DE 602004021675 E	06.08.2009
		TW 200505864 A	16.02.2005
		ES 2326974 T3	22.10.2009
		IN 230312 B	27.03.2009
		MX 271111 B	21.10.2009
		PH 12005501556 B1	16.04.2010
		VN 10008147 B	25.02.2010
		MY 142491 A	30.11.2010
		IL 17013 8 A	27.09.2011
		JP 4802089 B2	26.10.2011
		TWI 324150 B	01.05.2010
		KR 100076929 B1	26.10.2011
		CA 2517033 C	15.11.2011
WO 2005123684 A2	29.12.2005	NO 331985 B1	21.05.2012
		NO 20070400 A	21.03.2007
		AU 2005254698 A1	29.12.2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/078500

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 1791820 A2	06.06.2007
		KR 20070029752 A	14.03.2007
		CN 1968927 A	23.05.2007
		INDELNP 200606563 E	31.08.2007
		JP 2008503526 A	07.02.2008
		BRPI 0512298 A	25.03.2008
		ZA 200609257 A	30.07.2008
		US 2009054653 A1	26.02.2009
		AU 2005254698 B2	25.09.2008
		TW 200615265 A	16.05.2006
		EP 1791820 B1	02.12.2009
		DE 602005018076 E	14.01.2010
		RU 2383534 C2	10.03.2010
		MX 274037 B	10.02.2010
		NZ 551276 A	25.06.2010
		CN 1968927 B	21.07.2010
		MY 142051 A	30.08.2010
		IL 179600 A	30.11.2011
		WO 2005123684 A3	01.06.2006
		PH 1200650220781	07.07.2011
		US 2012220775 A1	30.08.2012
		KR 110079302 B1	03.09.2012
		TWI 347317 B	21.08.2011
		JP 5064214 B2	31.10.2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2012/078500

A. 主题的分类

C07D 215/26 (2006.01) i

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 C07D215/--

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, CPRS, Caplus, Registry: 茚达特罗, 制备, 式 IV 化合物结构, 312753-06-3, prep, indacaterol?

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	US 6878721 B1 (NOVARTIS AG 等), 12.4 月 2005 (12.04.2005), 参见全文, 特别是说明书第 7-8 栏。	1-17
A	WO 2004076422 A1 (NOVARTIS AG 等), 10.9 月 2004 (10.09.2004), 参见全文, 特别是实施例。	1-17
A	WO 2005123684 A2 (NOVARTIS AG 等), 29.12 月 2005 (29.12.2005), 参见全文, 特别是实施例。	1-17



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

10.4 月 2013 (10.04.2013)

国际检索报告邮寄日期

25.4 月 2013 (25.04.2013)

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

王青华

电话号码: (86-10) **62086301**

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2012/078500

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US6878721B1	12.04.2005	WO0075114A1	14.12.2000
		AU5074500A	28.12.2000
		CZ20014301A3	13.03.2002
		EP1183240A1	06.03.2002
		NO20015912A	21.01.2002
		BR0011324A	05.03.2002
		SK17432001A3	04.06.2002
		KR20020012590A	16.02.2002
		CN1353692A	12.06.2002
		HU0201658A2	28.08.2002
		ZA200109931A	28.08.2002
		JP2003501417A	14.01.2003
		MXPA01012474A	01.06.2002
		AU765919B	02.10.2003
		NZ515669A	30.01.2004
		RU2244709C2	20.01.2005
		US2005153957A1	14.07.2005
		CN1156451C	07.07.2004
		JP3785365B2	14.06.2006
		NO322944B1	18.12.2006
		TWI253447B	21.04.2006
		IL146578A	15.05.2007
		INCHENP200101673E	22.06.2007
		KR100718615B1	09.05.2007
		MX245877B	16.05.2007
		PH1200001462B1	28.10.2008
		EP1183240B1	19.08.2009
		DE60042781E	01.10.2009
		IN222346B	21.11.2008
		US7622483B2	24.11.2009
		US2010029705A1	04.02.2010
		SK287260B6	07.04.2010
		HU227034B1	28.05.2010
		CA2375810C	07.09.2010
		US7820694B2	26.10.2010
		US2011034509A1	10.02.2011
		CZ302403B6	04.05.2011
		EP2332915A1	15.06.2011

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2012/078500

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		US8067437B2	29.11.2011
		US2012077838A1	29.03.2012
		HK1154584A0	27.04.2012
		US8283362B2	09.10.2012
WO2004076422A1	10.09.2004	AU2004215647A1	10.09.2004
		EP1599450A1	30.11.2005
		BRPI0407904A	14.02.2006
		MXPA05009156A	01.11.2005
		CN1753874A	29.03.2006
		KR20050105258A	03.11.2005
		ZA200506060A	26.07.2006
		JP2006519206A	24.08.2006
		US2006252794A1	09.11.2006
		AU2004215647B2	21.12.2006
		INCHENP200502065E	31.08.2007
		CN100363349C	23.01.2008
		RU2332405C2	27.08.2008
		NZ541727A	31.07.2008
		US7534890B2	19.05.2009
		EP1599450B1	24.06.2009
		DE602004021675E	06.08.2009
		TW200505864A	16.02.2005
		ES2326974T3	22.10.2009
		IN230312B	27.03.2009
		MX271111B	21.10.2009
		PH12005501556B1	16.04.2010
		VN10008147B	25.02.2010
		MY142491A	30.11.2010
		IL170138A	27.09.2011
		JP4802089B2	26.10.2011
		TWI324150B	01.05.2010
		KR100076929B1	26.10.2011
		CA2517033C	15.11.2011
		NO331985B1	21.05.2012
WO2005123684A2	29.12.2005	NO20070400A	21.03.2007
		AU2005254698A1	29.12.2005

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2012/078500

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		EP1791820A2	06.06.2007
		KR20070029752A	14.03.2007
		CN1968927A	23.05.2007
		INDELNP200606563E	31.08.2007
		JP2008503526A	07.02.2008
		BRPI0512298A	25.03.2008
		ZA200609257A	30.07.2008
		US2009054653A1	26.02.2009
		AU2005254698B2	25.09.2008
		TW200615265A	16.05.2006
		EP1791820B1	02.12.2009
		DE602005018076E	14.01.2010
		RU2383534C2	10.03.2010
		MX274037B	10.02.2010
		NZ551276A	25.06.2010
		CN1968927B	21.07.2010
		MY142051A	30.08.2010
		IL179600A	30.11.2011
		WO2005123684A3	01.06.2006
		PH12006502207B1	07.07.2011
		US2012220775A1	30.08.2012
		KR110079302B1	03.09.2012
		TWI347317B	21.08.2011
		JP5064214B2	31.10.2012
