

(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
2016 年 10 月 13 日 (13.10.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/161956 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 215/26 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/078777

(22) 国际申请日: 2016 年 4 月 8 日 (08.04.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201510167179.4 2015 年 4 月 9 日 (09.04.2015) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 王小宁 (WANG, Xiaoning); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。刘飞 (LIU, Fei); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。张喜全 (ZHANG, Xiquan); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。顾红梅 (GU, Hongmei); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。陈智林 (CHEN, Zhilin); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。张洪英 (ZHANG, Hongying); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。江金凤 (JIANG, Jinfeng); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。刘艳妮 (LIU, Yanni); 中国江苏省连

云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PREPARATION METHOD OF INDACATEROL OR SALT THEREOF

(54) 发明名称: 茚达特罗或其盐的制备方法

(57) Abstract: The present invention relates to a preparation method of indacaterol or a salt thereof. The method comprises: in the presence of solvent, employing salicylic acid, acetylsalicylic acid and/or oxalic acid to react with a mixture containing a compound of formula II, so as to obtain a compound of formula I, wherein the mixture also contains compound(s) of formula III and/or formula IV, and definitions of formula I to formula IV are described in the specification; converting the obtained compound of formula I into indacaterol or a salt thereof. Indacaterol or a salt thereof having high purity can be prepared via the method, with greatly reduced impurities, and guaranteed medication safety.

(57) 摘要: 本发明涉及茚达特罗或其盐的制备方法, 所述方法包括: 在溶剂存在下, 采用水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸与含有式 II 化合物的混合物进行反应以制得式 I 化合物, 所述混合物还含有式 III 和/或式 IV 化合物, 式 I~式 IV 的定义同说明书; 及将所得式 I 化合物转化为茚达特罗或其盐。通过该方法可制得高纯度的茚达特罗或其盐, 显著减少杂质的含量, 保障用药的安全性。



WO 2016/161956 A1

茚达特罗或其盐的制备方法

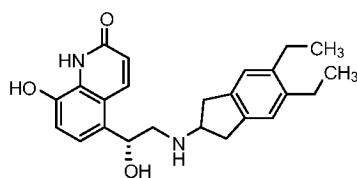
技术领域

本发明属于药物合成领域，具体而言，本发明提供了茚达特罗或其盐的制备方法。

5

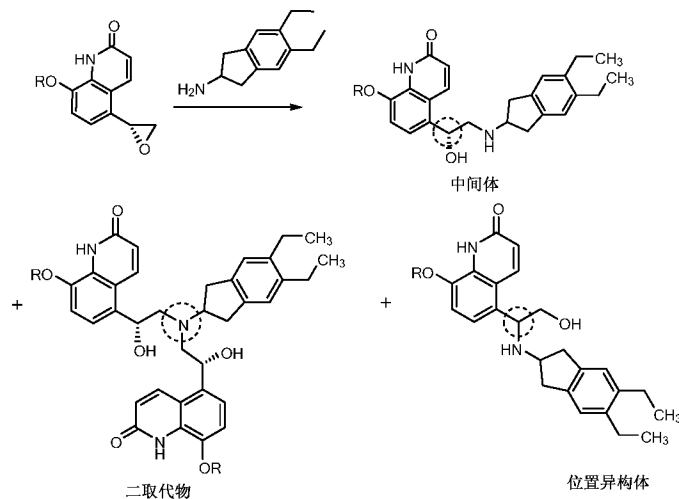
背景技术

茚达特罗的 CAS 号为 312753-06-3, 化合物名为(R)-5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮，具有如下所示的结构式：



10 它是由诺华开发的一种治疗慢性阻塞性肺病和哮喘的药物，通过激动 β_2 肾上腺素能受体产生抗炎和扩张支气管的作用。2009 年起，该产品在欧洲各国陆续上市，用于治疗成人的慢性阻塞型肺病气流阻塞患者，包括慢性支气管炎和/或肺气肿的治疗。2011 年，该产品以 Onbrize 为商品名在日本上市，2012 年 3 月，该产品在美国上市。

茚达特罗是对映异构纯的化合物，在制备时，中间体(R)-5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-取代的氧基-1*H*-喹啉-2-酮经脱除保护基 R 可制得茚达特罗。该中间体
15 可经下述反应制备得到：



然而该反应会生成较多的二取代物和位置异构体的主要杂质。虽然现有技术中已经公开了一些纯化方法，但是仍然需要开发出制备高对映体纯度的茚达特罗或其盐的方法，尽可能
20 可能地减少杂质的含量，保障用药的安全性。

发明内容

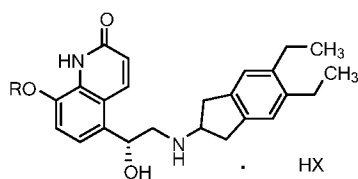
本发明的目的之一在于提供茚达特罗或其盐的制备方法，通过该方法可制得高纯度的茚达特罗或其盐，显著减少杂质的含量，保障用药的安全性。

本发明的另一目的在于提供用于制备茚达特罗或其盐的中间体及其应用。

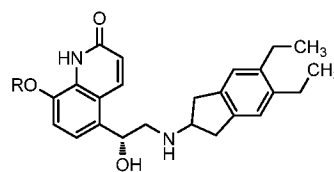
5 本发明的再一目的在于提供所述中间体的制备方法。

为实现上述目的，一方面，本发明提供茚达特罗或其盐的制备方法，所述方法包括如下步骤：

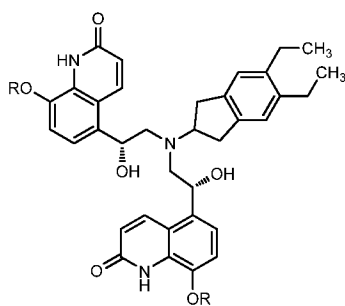
(i) 在溶剂存在下，采用水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸与含有式 II 化合物的混合物进行反应以制得式 I 化合物，所述混合物还含有式 III 和/或式 IV 化合物；



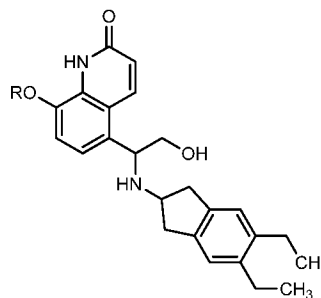
式 I



式 II



式 III



式 IV

式 I~式 IV 化合物中 R 为酚羟基保护基；

15 式 I 化合物中 HX 为水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸；及

(ii) 将所得式 I 化合物转化为茚达特罗或其盐。

在一些实施方案中，式 IV 化合物的含量为 5~20%；在一些实施方案中，式 IV 化合物的含量为 10~20%；在一些实施方案中，式 III 化合物的含量为 10~25%；在一些实施方案中，式 III 化合物的含量为 15~20%；在一些实施方案中，式 II 化合物的含量为 55~85%；
20 在一些实施方案中，式 II 化合物的含量为 60~75%。在一些实施例方案中，所述混合物中，式 II 化合物的含量为 10%~20%，式 III 化合物的含量 15%~25%，式 IV 化合物的含量为 55%~70%。

除特别指明外，本发明中所述“含量”是指由 HPLC 分析法测得的按面积归一法所得含量。HPLC 分析法例如为具体实施例中所记载的方法。

根据本发明具体实施方式，在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中，步骤(i)中所述溶剂能够溶解所述混合物和所述水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸；优选地，所述溶剂包括但不限于 C₁₋₆ 烷基醇、二氯甲烷、二甲基甲酰胺和四氢呋喃中的一种或多种；进一步优选地，所述 C₁₋₆ 烷基醇包括甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和戊醇中的一种或多种；更优选地，
5 所述溶剂为正丁醇和/或乙醇。在一些实施方案中，所述溶剂为乙醇。在一些实施方案中，所述溶剂为正丁醇和乙醇。

根据本发明具体实施方式，在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中，相对于式 II 化合物而言，步骤(i)中使用摩尔数过量的水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸进行反应；例如使用 1~10 倍摩尔数的所述水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸进行反应；优选地，使用 2 倍
10 摩尔数。

根据本发明具体实施方式，在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中，步骤(i)反应温度为 0°C~90°C，优选 60°C~90°C，进一步优选 70°C~90°C。

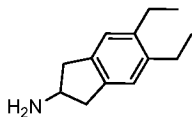
根据本发明具体实施方式，在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中，步骤(i)中所用溶剂如上所述，且水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸的用量如上所述。例如，步骤(i)
15 中所述溶剂为正丁醇和/或乙醇，且相对于式 II 化合物的摩尔数，使用 1~4 倍摩尔数的所述水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸进行反应。

根据本发明具体实施方式，在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中，步骤(i)中所用溶剂如上所述，且反应温度如上所述。例如，步骤(i)中所述溶剂为正丁醇和/或乙醇，且反应温度为 0°C~90°C。在一些实施方案中，步骤(i)中溶剂为乙醇；在一些实施
20 方案中，步骤(i)中溶剂为正丁醇和乙醇；在一些实施方案中，正丁醇和乙醇的体积比为 1:1~10；在一些实施方案中，正丁醇和乙醇的体积比为 1:3~6。

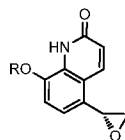
根据本发明具体实施方式，在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中，步骤(i)中所用溶剂如上所述；水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸的用量如上所述；且反应温度如上所述。

根据本发明具体实施方式，在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中，所述 R 包括
25 烷基、芳基、烷氧基、芳烷基、卤代烷基或取代的甲硅烷基；优选地，所述 R 选自苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。

根据本发明具体实施方式，在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中，所述混合物可按如下方法制备得到：在溶剂存在下，式 V 所示的 5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茚-2-胺与式 VI 所示的 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1*H*-喹啉-2-酮进行反应，得到所述混合物；



式 V



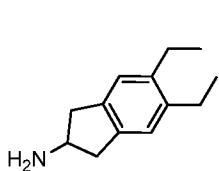
式 VI

式 VI 化合物中 R 中的定义与式 II 化合物中 R 的定义相同。例如 R 为苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。

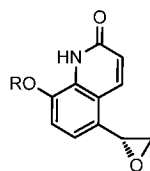
- 5 根据本发明具体实施方式，在本发明所述昂达特罗或其盐的制备方法中，在步骤 (i) 之后，所述方法还包括将制得的式 I 化合物分离和/或结晶，优选分离并结晶；优选地，采用醇类溶剂进行结晶，进一步优选地，所述醇类溶剂为乙醇。

根据本发明具体实施方式，本发明所述昂达特罗或其盐的制备方法包括如下步骤：

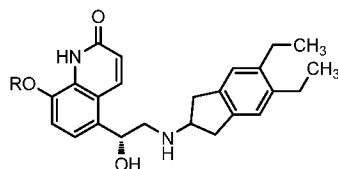
- (a) 在溶剂存在下，式 VI 所示的 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1H-喹啉-2-酮与式
10 V 所示的 5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茛-2-胺反应，得到含有式 II 化合物的混合物；



式 V

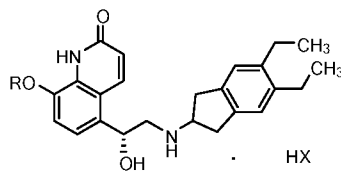


式 VI



式 II

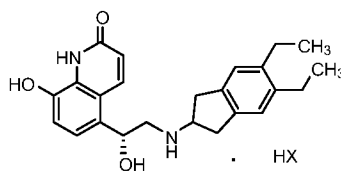
- 15 (b) 用水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸处理步骤 (a) 的混合物，得到式 I 化合物；



式 I

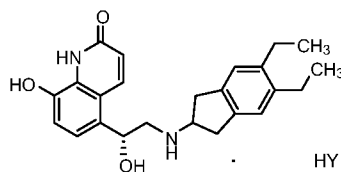
- (c) 将式 I 化合物分离并结晶；

- (d) 脱除式 I 化合物中的酚羟基保护基 R，得到式 VII 化合物；



式 VII

(e) 用酸处理式 VII 化合物, 直接得到式 VIII 所示的茚达特罗的盐, 优选地, 酸处理中所用酸为有机羧酸, 例如苯甲酸、马来酸、富马酸或酒石酸; 优选马来酸;



式 VIII

5 其中式 I、式 II 或式 VI 化合物中 R 为酚羟基保护基, 优选地, 所述 R 包括烷基、芳基、烷氧基、芳烷基、卤代烷基或取代的甲硅烷基; 进一步优选地, 所述 R 选自苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。

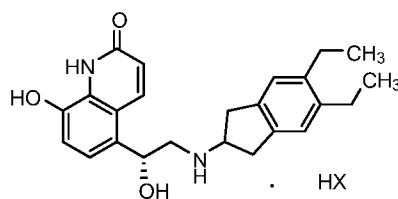
式 I 化合物中 HX 为水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸;

式 VIII 化合物中, HY 为酸处理中所用的酸;

10 优选地, 步骤 (b) 中所述的水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸可以直接与步骤(a)的混合物混合, 或者水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸溶于溶剂 (例如乙醇) 后再与步骤(a)的混合物混合, 相对于式 VI 化合物而言, 以摩尔数过量的水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸来成盐, 温度为 0°C~90°C。

15 根据本发明具体实施方式, 在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中, 步骤 (a) 中以正丁醇和/或乙醇作为溶剂, 式 V 化合物与式 VI 化合物的摩尔比为 1.15~1.3:1, 反应温度为 95 °C~120 °C。

根据本发明具体实施方式, 在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中, 步骤 (ii) 包括如下步骤: 脱除式 I 化合物中酚羟基保护基 R 制得式 VII 化合物:



式 VII

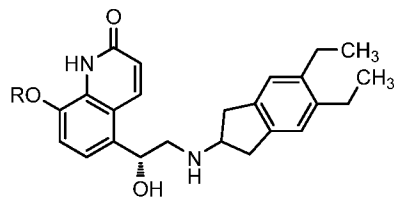
20 采用碱处理式 VII 化合物将其转化为茚达特罗, 选择性地, 将该茚达特罗转化为其盐, 或

25 采用酸处理式 VII 化合物将其直接转化为茚达特罗盐, 选择性地, 将该茚达特罗盐转化为茚达特罗; 优选地, 酸处理中所用酸为有机羧酸, 例如苯甲酸、马来酸、富马酸或酒石酸; 进一步优选马来酸。

根据本发明具体实施方式, 在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中, 步骤 (ii)

包括如下步骤:

采用碱处理式 I 化合物将其转化为式 IX 化合物:

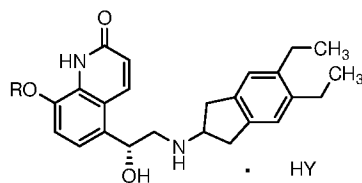


式 IX

- 5 脱除式 IX 化合物中的酚羟基保护基 R, 得茚达特罗; 选择性地, 可将该茚达特罗转化为其盐。

根据本发明具体实施方式, 在本发明所述茚达特罗或其盐的制备方法中, 步骤 (ii) 包括如下步骤:

- 采用酸处理式 I 化合物将其转化为式 X 化合物, 优选地, 酸处理中所用酸为有机羧酸, 例如苯甲酸、马来酸、富马酸或酒石酸; 优选马来酸;

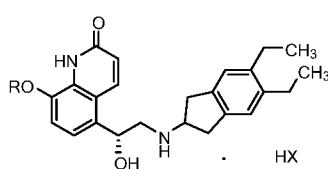


式 X

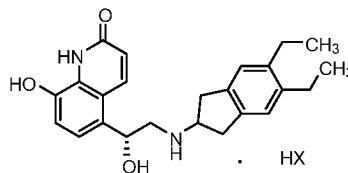
HY 为酸处理中所用的酸;

- 15 脱除式 X 化合物中的酚羟基保护基 R, 得茚达特罗的盐; 选择性地, 将该茚达特罗的盐转化为茚达特罗。

另一方面, 本发明提供用于制备茚达特罗或其盐的中间体, 所述中间体为式 I 化合物或式 VII 化合物:



式 I



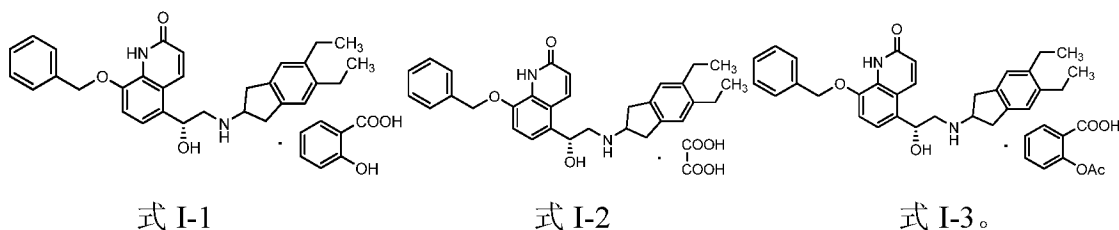
式 VII

- 20 式 I 化合物中 R 为酚羟基保护基, 优选地, 所述 R 包括烷基、芳基、烷氧基、芳烷基、卤代烷基或取代的甲硅烷基; 优选地, 所述 R 为苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基;

式 I 或式 VII 化合物中 HX 为水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸。

根据本发明的具体实施方式, 本发明所述用于制备茚达特罗或其盐的中间体具有式

I-1、式 I-2 或式 I-3 所示的结构:



再一方面，本发明提供式 I-1 化合物的结晶，其中，在使用 Cu-K α 辐射时，其在 X-射线粉末衍射图谱中，在 2 θ 度数约 7.06、10.66、12.13、19.78、23.33、24.25 处有衍射峰，优选地，在 2 θ 度数约 7.06、10.66、11.56、12.13、12.55、13.89、15.39、16.43、17.01、17.66、18.41、19.33、19.78、21.69、23.33、24.25、25.25 处有衍射峰；进一步优选地，在 2 θ 度数约 7.06、7.87、10.66、11.56、12.13、12.55、13.89、15.39、15.62、16.43、17.01、17.66、18.41、19.33、19.78、20.19、21.00、21.69、23.33、24.25、25.25、26.14、27.64、28.98、32.69 处有衍射峰；更优选地，在使用 Cu-K α 辐射时，式 I-1 化合物的结晶的 XRD 的谱图如图 1 所示。

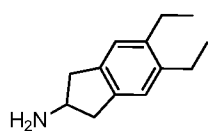
再一方面，本发明提供式 I-2 化合物的结晶，其中，在使用 Cu-K α 辐射时，其在 X-射线粉末衍射图谱中，在 2 θ 度数约 7.24、10.69、21.57、22.98、24.64 处有衍射峰；优选地，在 2 θ 度数约 5.27、7.24、10.69、11.74、14.16、17.84、20.21、21.57、22.98、24.64、28.86 处有衍射峰；进一步优选地，在 2 θ 度数约 5.27、7.24、10.69、11.74、12.82、14.16、17.00、17.84、18.26、20.21、20.57、21.57、22.10、22.98、23.41、24.64、28.86 处有衍射峰；更优选地，在使用 Cu-K α 辐射时，式 I-2 化合物的结晶的 XRD 的谱图如图 2 所示。

除特别声明外，本发明中的“约”是指在所给定的具体数值 ± 0.2 范围内波动。例如 2θ 度数约 7.06 表示 2θ 为 7.06 ± 0.2 。

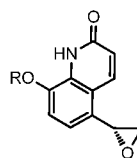
再一方面，本发明提供本发明所述的中间体、式 I-1 化合物的结晶或式 I-2 化合物的结晶在制备茚达特罗或其盐中的应用。

再一方面，本发明提供式 I 化合物的制备方法，其包括如下步骤：

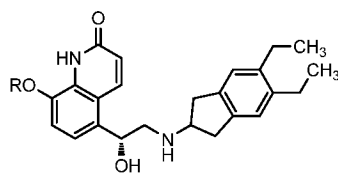
(A) 在溶剂存在下, 式 VI 所示的 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1*H*-喹啉-2-酮与式 V 所示的 5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-胺反应, 得到含有式 II 化合物的混合物;



式 V

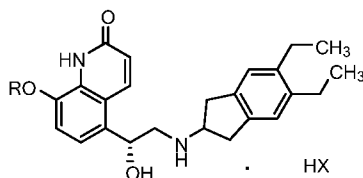


式 VI



式 II

(B) 用水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸处理步骤 (A) 所得混合物, 得到式 II 化合物相应的盐, 即式 I 化合物; 和可选地,



式 I

(C) 将式 I 化合物分离并结晶;

其中, R 为酚羟基保护基,

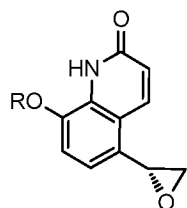
HX 为水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸。

根据本发明的具体实施方式, 在本发明所述式 I 化合物的制备方法中, 所述 R 选自烷基、芳基、烷氧基、芳烷基、卤代烷基和取代的甲硅烷基; 优选地, R 选自苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。

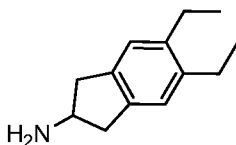
根据本发明的具体实施方式, 在本发明所述式 I 化合物的制备方法中, 步骤 (A) 中以正丁醇和/或乙醇为溶剂, 式 V 化合物与式 VI 化合物的摩尔比为 1.15~1.3:1, 温度为 95°C~120°C。

一方面, 本发明提供了一种式 I 化合物的制备方法, 包括:

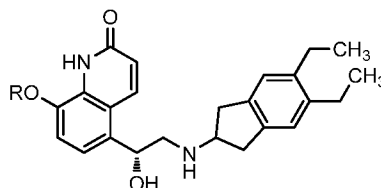
(1) 在溶剂存在下, 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1H-喹啉-2-酮 (式 VI) 与 5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茚-2-胺 (式 V) 反应, 得到含有式 II 化合物的混合物;



式 VI

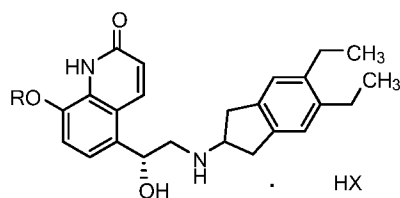


式 V



式 II

(2) 用水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸处理步骤 (1) 中制备的混合物, 得到式 II 化合物相应的盐, 即式 I 化合物; 和可选地,

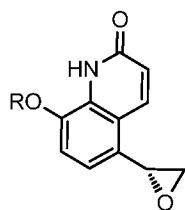


式 I

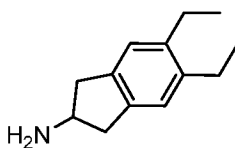
(3) 将式 I 化合物分离并结晶。

另一方面，本发明提供了一种茚达特罗盐的制备方法，包括：

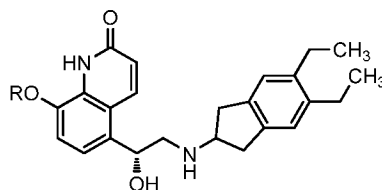
- 5 (1) 在溶剂存在下，8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1H-喹啉-2-酮（式 VI）与 5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茚-2-胺（式 V）反应，得到含有式 II 化合物的混合物；



式 VI



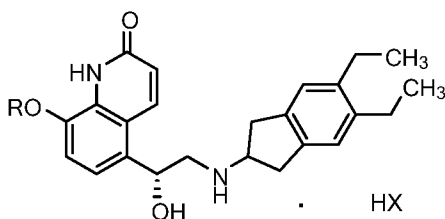
式 V



式 II

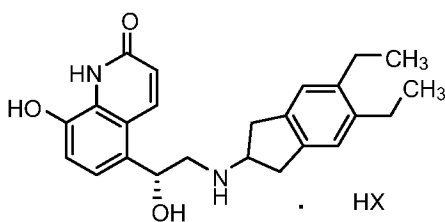
- 10 (2) 用水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸处理步骤 (1) 中制备的混合物，得到式 II 化合物相应的盐，即式 I 化合物；

(3) 将式 I 化合物分离并结晶；



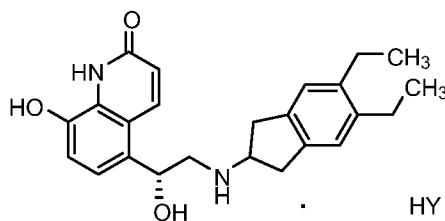
式 I

(4) 除去式 I 的保护基，得到式 VII 的化合物；



式 VII

(5) 用酸处理式 VII 的化合物，得到式 VIII 所示的茚达特罗的盐，



式 VIII

其中，R 为保护基，HX 和 HY 分别为对应的酸。

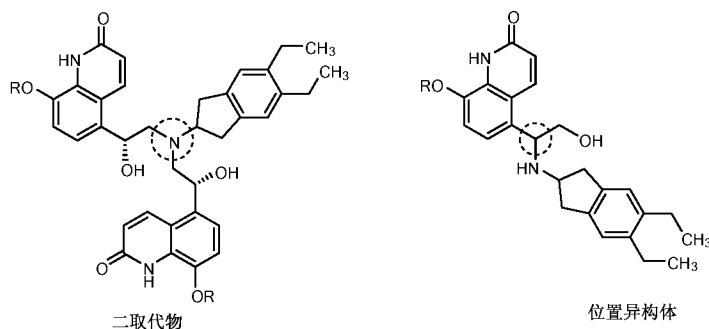
本发明保护基 R 为本领域技术人员公知的酚羟基的保护基。优选地，R 选自烷基、芳基、烷氧基、芳烷基、卤代烷基和取代的甲硅烷基。较优选地，R 选自苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。

步骤 (1)、步骤 (a) 或步骤 (A)，本领域技术人员可以选择合适的溶剂，所述溶剂能够溶解步骤 (1)、步骤 (a) 或步骤 (A) 的混合物，包括但不限于 C₁₋₆ 烷基醇（例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇）、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃。在一个具体的实施方案中，所述的溶剂为乙醇。

步骤 (1)、步骤 (a) 或步骤 (A)，在本发明的一些实施方案中，所述的溶剂为正丁醇和/或乙醇。关于反应物的摩尔比，相对于式 VI 化合物而言，优选使用过量的式 V 化合物。在一些实施方案中，式 VI 化合物与式 V 化合物的摩尔比为 1:1.15~1.3；在优选的实施方案中，式 VI 化合物与式 V 化合物的摩尔比为 1:1.2。关于反应的温度，在一些实施方案中，反应的温度为 50°C~140°C；在一些实施方案中，反应的温度为 95°C~120°C；在一些具体的实施方案中，反应的温度为 100°C~110°C。在一些实施方案中，8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1H-喹啉-2-酮为 8-苄氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1H-喹啉-2-酮。

步骤 (1)、步骤 (a) 或步骤 (A) 的一个优选的实施方案中，以正丁醇和/或乙醇为溶剂，式 VI 化合物与式 V 化合物的摩尔比为 1:1.15~1.3，温度为 95°C~120°C 时，步骤 (1)、步骤 (a) 或步骤 (A) 的反应可以在较短的时间内完成，例如在 10 小时之内完成，在一个具体的实施方案中，可在 8 小时内完成反应，混合物中 TLC 未检测到式 VI 化合物，且其它杂质斑点较少。

步骤 (1)、步骤 (a) 或步骤 (A) 中，胺作为亲核试剂进攻环氧，根据环氧化合物开环方向的不同会生成两个杂质：位置异构体和二取代物杂质（结构式如下）。步骤 (1)、步骤 (a) 或步骤 (A) 的混合物中包含位置异构体和二取代物杂质。



步骤 (2)、步骤 (i)、步骤 (b) 或步骤 (B) 中，本领域技术人员可以将水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸直接与所述混合物混合，也可选择合适的溶剂，所述溶剂能够溶解步骤 (2)、步骤 (i)、步骤 (b) 或步骤 (B) 的水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸，包括但不限于 C₁₋₆ 烷基醇（例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇）、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃。在一个具体的实施方案中，所述的溶剂为乙醇。

步骤 (2)、步骤 (b) 或步骤 (B) 中，相对于式 VI 化合物而言，使用摩尔数过量（例如 1~5 倍摩尔数）的水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸来成盐；在一些实施方案中，使用 2 倍摩尔数的酸进行反应。关于使用的温度，优选为 0°C~90°C。

步骤 (2)、步骤 (i)、步骤 (b) 或步骤 (B) 中，在一个具体的实施方案中，所用的溶剂为正丁醇和/或乙醇，以摩尔数过量的水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸来成盐，温度为 0°C~90°C。

步骤 (3)、步骤 (c) 或步骤 (C) 中，将式 I 的盐分离并结晶。式 I 的盐非常容易分离，当溶液温度降低时，例如降低至室温时，即有大量的固体形式的式 I 盐的粗品析出。在本发明的一些实施方案中，式 I 为水杨酸盐。在一些实施方案中，式 I 化合物为乙酰水杨酸盐。在一些实施方案中，式 I 化合物为草酸盐。

本发明保护基或酚羟基保护基的脱除，例如步骤 (4) 脱除式 I 盐的保护基，本领域技术人员可按照现有技术除去保护基。例如保护基为苄基时，可在催化剂存在下氢化。可以列举的催化剂包括钯、氢氧化钯、铂、雷尼镍，或者是负载在活性炭上钯（钯碳）。在本发明的一些实施方案中，式 VII 化合物为水杨酸盐。在本发明的一些实施方案中，式 VII 化合物为乙酰水杨酸盐。在本发明的一些实施方案中，式 VII 化合物为草酸盐。

步骤 (5) 或步骤 (e) 中的酸为有机羧酸，例如苯甲酸、马来酸、富马酸或酒石酸。优选地，酸为马来酸。

本文中，所述的“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和的脂肪烃基团，其通过单键与分子的其余部分连接。例如所述烷基可具有 1~6 个碳原子（以 C₁₋₆ 烷基

表示), 优选具有 1~4 个碳原子。烷基的非限制性实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基。

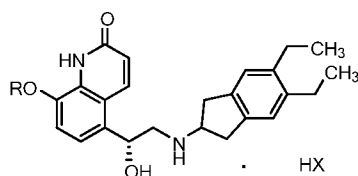
所述的“卤代烷基”是指被一个或多个选自氟、氯、溴、碘的卤素取代的烷基, 其中烷基定义与上文定义的相同。

5 所述的“烷氧基”是指-O-烷基, 其中烷基与上文定义的相同。所述烷氧基可具有 1~6 个碳原子, 优选含有 1~4 个碳原子。烷氧基的非限制性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔-丁氧基、正-戊氧基、2-甲基丁氧基、新戊氧基、正己氧基。

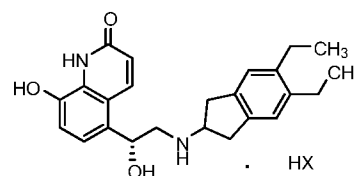
10 所述的“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团, 优选具有 6~14 个碳原子, 更优选具有 6~12 个碳原子, 最优选具有 6 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。

所述的“芳烷基”是指芳基取代的烷基, 其中“芳基”和“烷基”的定义与上文的定义相同。

15 另一方面, 本发明提供了式 I 和式 VII 的化合物, 及其在茚达特罗盐的制备中的应用; 其中 HX 为水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸, R 为苄基,



式 I



式 VII。

20 本申请使用了水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸做为成盐的酸来纯化含位置异构体和/或二取代物杂质的混合物, 可以将位置异构体和/或二取代物的含量降低到 0.2% 以下, 获得对映体纯度达 99% 以上、甚至是 99.5% 以上的式 I 化合物, 确保了上市药物的安全性。而且, 使用水杨酸、乙酰水杨酸或草酸做为成盐的酸来纯化, 使得式 I 化合物更容易分离, 当溶液温度降低, 例如降低至室温时, 即有大量的固体形式的式 I 化合物的粗品析出, 操作更为简便。

25 附图说明

图 1 为(R)-5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮水杨酸盐的 XRD 图谱;

图 2 为(R)-5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮草酸盐的 XRD 图谱。

具体实施方式

5 为了对本发明的技术特征、目的和有益效果有更加清楚的理解，现结合具体实施例及附图对本发明的技术方案进行以下详细说明，应理解这些实例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。

采用 HPLC 法测试实施例中化合物的纯度及杂质含量，具体地，纯度测定条件(HPLC)如下：

10 供试品溶液：取测试品适量，精密称定，加 50%乙腈溶液溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 0.25mg 的溶液，即得供试品溶液（配制 1 份）；

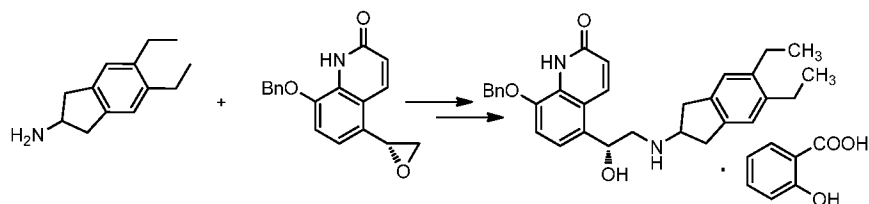
色谱条件：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂[Waters XBridge C18（4.6mm×250mm，5μm）]，以磷酸盐缓冲液（取磷酸二氢钾 2.72g，加水 1000ml 使溶解，用磷酸调节 pH 值至 2.0±0.1）-水-乙腈（200：700：100）为流动相 A，磷酸盐缓冲液-乙腈（200：800）为
15 流动相 B，流速为每分钟 1.0ml，按下表进行线性梯度洗脱，检测波长为 210nm，柱温为 30°C。

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	80	20
20	40	60
30	40	60
31	80	20
36	80	20

操作方法：照《高效液相色谱法操作规程》（Q/SOP ZL059）检测，精密量取供试品溶液 10μl 注入液相色谱仪（每份进样 1 针），记录色谱图。按峰面积归一化法计算，即得供试品纯度及杂质含量。

20 实施例 1 (R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茚-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮水杨酸盐的制备

本实施例按如下路线进行制备：



向反应瓶中加入 29.3 克 8-苄氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1*H*-喹啉-2-酮与 22.7 克 5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-胺和 200ml 正丁醇,搅拌均匀,加热至 105±5°C,反应 10h。将反应液于 50~60°C 减压浓缩至原体积的约 1/3 时,加入 300ml 乙醇,加热至 70~78°C,搅拌溶清; HPLC 显示位置异构体的含量为 11.94%,二取代杂质的含量为 16.55%,(R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮的含量为 62.98%。再加入水杨酸的乙醇溶液(将 30g 水杨酸加入 200ml 乙醇中,搅拌溶清),室温搅拌 16h,有大量固体析出,抽滤得(R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮水杨酸盐粗品。将所得粗品用 500ml 乙醇重结晶得 36.9g (R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮水杨酸盐纯品,其为淡黄色固体粉末,XRD 如图 1 所示。经 HPLC 测定,(R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮水杨酸盐的纯度为 99.60%,位置异构体的含量为 0.08%,二取代物的含量为 0.01%,且供试品溶液中水杨酸的保留时间与水杨酸对照品溶液主峰的保留时间一致。

实施例 2 (R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮乙酰水杨酸盐的制备

向反应瓶中加入 14.7 克 8-苄氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1*H*-喹啉-2-酮与 11.4 克 5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-胺和 100ml 正丁醇,搅拌均匀,加热至 105±5°C,反应 10h。将反应液于 50~60°C 减压浓缩至原体积的约 1/3 时,加入 150ml 乙醇,加热至 70~78°C,搅拌溶清; HPLC 显示位置异构体的含量为 10.28%,二取代杂质的含量为 14.33%,(R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮的含量为 60.5%。再加入乙酰水杨酸的乙醇溶液(将 20g 乙酰水杨酸加入 100ml 乙醇中,搅拌溶清),室温搅拌 16h,有大量固体析出,抽滤得(R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮乙酰水杨酸盐粗品。将所得粗品用 300ml 乙醇重结晶得 15.5g (R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮乙酰水杨酸盐纯品,其为淡黄色固体粉末。经 HPLC 测定,(R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮乙酰水杨酸盐的纯度为 99.47%,位置异构体的含量为 0.08%,二取代物的含量为 0.01%,且供试品溶液中乙酰水杨酸的保留时间与乙酰水杨酸对照品溶液主峰的保留时间一致。

实施例 3 (R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-草酸盐的制备

向反应瓶中加入 9.8 克 8-苄氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1*H*-喹啉-2-酮与 7.6 克 5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-胺和 70ml 正丁醇,搅拌均匀,加热至 105±5°C,反应 10h。将反应液于

50~60°C 减压浓缩至原体积的约 1/3 时, 加入 100ml 乙醇, 加热至 70~78°C, 搅拌溶清; HPLC 显示位置异构体的含量为 12.11%, 二取代杂质的含量为 16.75%, (R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮的含量为 63.0%。再加入草酸的乙醇溶液 (将 5.5g 草酸加入 70ml 乙醇中, 搅拌溶清), 室温搅拌 16h, 有大量固体析出, 抽滤得(R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮草酸盐粗品。将所得粗品用 160ml 乙醇重结晶得 9.2g(R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮草酸盐纯品, 其为淡黄色固体粉末, XRD 如图 2 所示。经 HPLC 测定, (R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮草酸盐的纯度为 99.58%, 位置异构体的含量为 0.05%, 二取代物的含量为 0.02%, 且供试品溶液中草酸的保留时间与草酸对照品溶液主峰的保留时间一致。

实施例 4 马来酸茛达特罗的制备 (以实施例 1 为中间体)

向氢化反应器中加入 30 克(R)-5-[2-(5,6-二乙基二氢茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮水杨酸盐和 300ml 乙酸。加入 3 克 10% 钯碳, 将反应物氢化 2~6 小时至反应完全。将反应液过滤, 滤液用 50°C 减压浓缩, 将残留物加入 300ml 乙醇溶解, 并加热至 60°C, 加入马来酸的乙醇溶液 (6.9g 马来酸溶解在 35ml 乙醇溶液中), 继续搅拌 30 分钟, 然后通过缓慢冷却至 0~5°C 将产物结晶。抽滤干燥得 22.5g 马来酸茛达特罗, 为白色结晶性粉末。

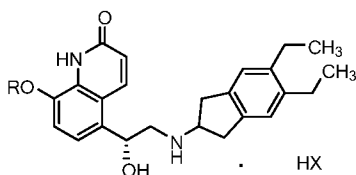
¹H-NMR (CDCl₃) 的特征峰: δ7.04 (1H, d, J = 8.2), 7.22 (1H, d, J = 8.2), 6.60 (1H, d, J = 10.0), 8.25 (1H, d, J = 10.0), 7.00 (2H, s), 2.51~2.57 (4H, m), 1.12 (6H, t, J = 7.5), 6.08 (2H, s), 5.41 (brd, J = 9.2), 9-12 (brs, 4H), 重水交换后 9-12 (brs, 4H) 消失, 说明含有活泼氢。

最后说明的是: 以上实施例仅用于说明本申请的实施过程和特点, 而非限制本申请的技术方案, 尽管参照上述实施例对本申请进行了详细说明, 本领域的普通技术人员应当理解: 依然可以对本申请进行修改或者等同替换, 而不脱离本申请的精神和范围的任何修改或局部替换, 均应涵盖在本申请的保护范围当中。

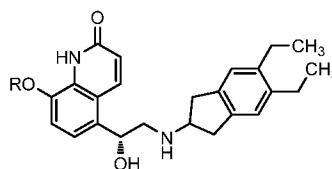
权利要求书

1. 茚达特罗或其盐的制备方法，所述方法包括如下步骤：

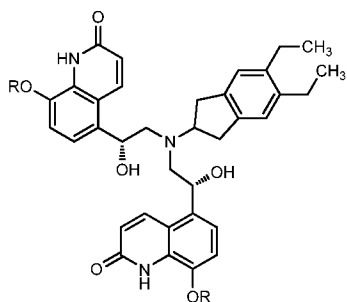
(i) 在溶剂存在下，采用水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸与含有式 II 化合物的混合物进行反应以制得式 I 化合物，所述混合物还含有式 III 和/或式 IV 化合物；



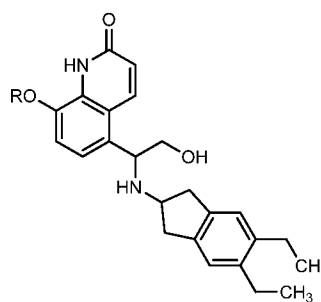
式 I



式 II



式 III



式 IV

式 I~式 IV 化合物中 R 为酚羟基保护基；

式 I 化合物中 HX 为水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸；及

(ii) 将所得式 I 化合物转化为茚达特罗或其盐。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，步骤 (i) 中所述溶剂能够溶解所述混合物和所述水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸；优选地，所述溶剂包括 C₁₋₆ 烷基醇、二氯甲烷、二甲基甲酰胺和四氢呋喃中的一种或多种；进一步优选地，所述 C₁₋₆ 烷基醇包括甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和戊醇中的一种或多种；更优选的，所述溶剂为正丁醇和/或乙醇。

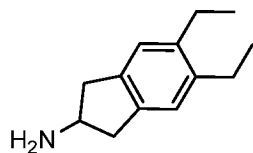
3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，相对于式 II 化合物的摩尔数，步骤 (i) 中使用摩尔数过量的水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸进行反应；例如使用 1~10 倍摩尔数的所述水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸进行反应；优选地，使用 2 倍摩尔数。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，步骤 (i) 反应温度为 0°C~90°C，优选 60°C~90°C，进一步优选 70°C~90°C。

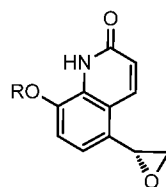
5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述 R 包括烷基、芳基、烷氧基、芳烷基、卤代烷基或取代的甲硅烷基；优选地，所述 R 选自苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。

6. 根据权利要求 1~5 中任一项所述的方法，其中，所述混合物按如下方法制备得到：在溶剂存在下，式 V 所示的 5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茚-2-胺与式 VI 所示的 8-取代的氧基

-5-(R)-环氧乙烷基-1*H*-喹啉-2-酮进行反应，得到所述混合物；



式 V



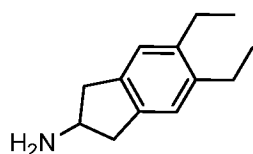
式 VI

式 VI 中 R 中的定义与权利要求 1 或权利要求 5 中 R 的定义相同。

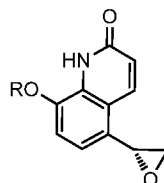
7. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，在步骤 (i) 之后，所述方法还包括将制得的式 I 化合物分离和/或结晶；优选地，采用醇类溶剂进行结晶，进一步优选地，所述醇类溶剂为乙醇。

8. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，该方法包括如下步骤：

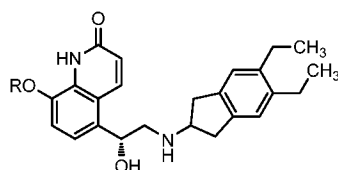
(a) 在溶剂存在下，式 VI 所示的 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1*H*-喹啉-2-酮与式 V 所示的 5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茚-2-胺反应，得到含有式 II 化合物的混合物；



式 V

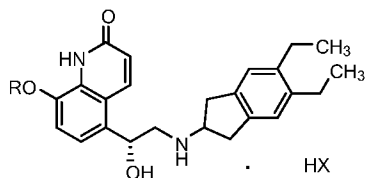


式 VI



式 II

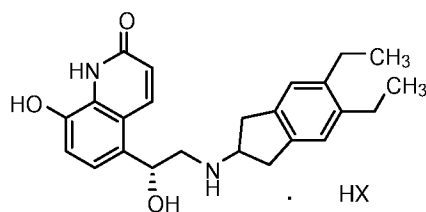
(b) 用水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸处理步骤 (a) 的混合物，得到式 I 化合物；



式 I

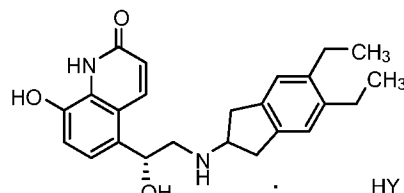
(c) 将式 I 化合物分离并结晶；

(d) 脱除式 I 化合物的酚羟基保护基 R，得到式 VII 化合物；



式 VII

(e) 用酸处理式 VII 化合物，直接得到式 VIII 所示的茚达特罗的盐，优选地，酸处理中所用酸为有机羧酸，例如苯甲酸、马来酸、富马酸或酒石酸；优选马来酸；



式 VIII

其中式 I、式 II 或式 VI 化合物中 R 为酚羟基保护基，优选地，所述 R 包括烷基、芳基、烷氧基、芳烷基、卤代烷基或取代的甲硅烷基；优选地，所述 R 选自苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基；

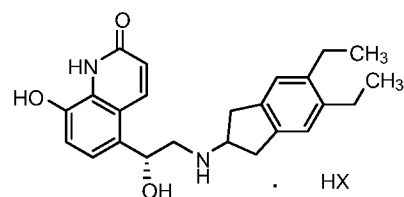
式 I 中 HX 为水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸；

式 VIII 中，HY 为酸处理中所用的酸；

优选地，步骤 (b) 中所述的水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸直接与步骤(a)的混合物混合，或者水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸溶于溶剂后再与步骤(a)的混合物混合；进一步优选地，相对于式 VI 化合物而言，以摩尔数过量的水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸来成盐，温度为 0°C~90°C。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，其中，步骤 (a) 中以正丁醇和/或乙醇作为溶剂，式 V 化合物与式 VI 化合物的摩尔比为 1.15~1.3:1，反应温度为 95°C~120°C。

10. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，步骤 (ii) 包括如下步骤：脱除式 I 化合物中酚羟基保护基 R 制得式 VII 化合物：



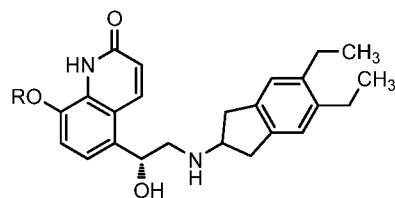
式 VII

采用碱处理式 VII 化合物将其转化为茚达特罗，选择性地，将该茚达特罗转化为其盐，或

采用酸处理式 VII 化合物直接将其转化为茚达特罗盐，选择性地，将该茚达特罗盐转化为茚达特罗；优选地，酸处理中所用酸为有机羧酸，例如苯甲酸、马来酸、富马酸或酒石酸；进一步优选马来酸。

11. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，步骤 (ii) 包括如下步骤：

5 采用碱处理式 I 化合物将其转化为式 IX 化合物：

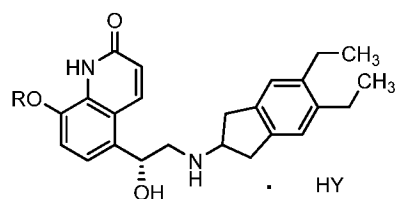


式 IX

脱除式 IX 化合物中的酚羟基保护基 R，得茚达特罗；选择性地，可将该茚达特罗转化为其盐。

10 12. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，步骤 (ii) 包括如下步骤：

采用酸处理式 I 化合物将其转化为式 X 化合物，优选地，酸处理中所用酸为有机羧酸，例如苯甲酸、马来酸、富马酸或酒石酸；优选马来酸；

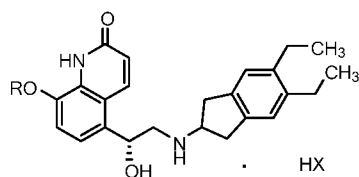


式 X

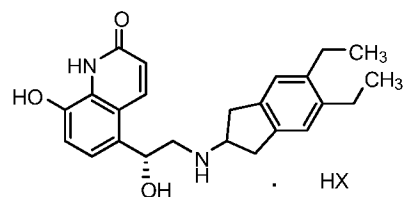
15 HY 为酸处理中所用的酸；

脱除式 X 化合物中的酚羟基保护基 R，得茚达特罗的盐；选择性地，将该茚达特罗的盐转化为茚达特罗。

13. 用于制备茚达特罗或其盐的中间体，所述中间体为式 I 化合物或式 VII 化合物：



式 I

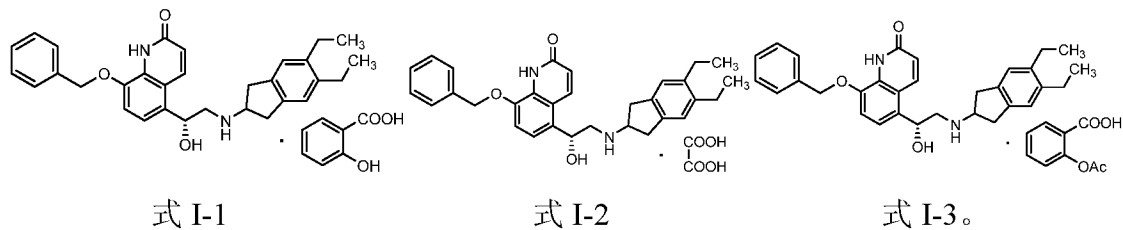


式 VII

式 I 化合物中 R 为酚羟基保护基，优选地，所述 R 包括烷基、芳基、烷氧基、芳烷基、卤代烷基或取代的甲硅烷基；优选地，所述 R 为苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基；

式 I 或式 VII 化合物中 HX 为水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸。

14. 根据权利要求 13 所述的中间体, 所述中间体具有式 I-1、式 I-2 或式 I-3 所示的结构:



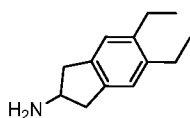
5 15. 权利要求 14 所述的中间体中的式 I-1 化合物的结晶, 其中, 在使用 Cu-K α 辐射时, 其在 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2 θ 度数约 7.06、10.66、12.13、19.78、23.33、24.25 处有衍射峰; 优选地, 在使用 Cu-K α 辐射时, 其在 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2 θ 度数约 7.06、10.66、12.13、19.78、23.33、24.25 处有衍射峰; 优选地, 在 2 θ 度数约 7.06、10.66、11.56、12.13、12.55、13.89、15.39、16.43、17.01、17.66、18.41、19.33、19.78、21.69、23.33、
10 24.25、25.25 处有衍射峰; 进一步优选地, 在 2 θ 度数约 7.06、7.87、10.66、11.56、12.13、12.55、13.89、15.39、15.62、16.43、17.01、17.66、18.41、19.33、19.78、20.19、21.00、21.69、23.33、24.25、25.25、26.14、27.64、28.98、32.69 处有衍射峰; 更优选地, 在使用 Cu-K α 辐射时, 式 I-1 化合物的结晶的 XRD 的谱图如图 1 所示。

16. 权利要求 14 所述的中间体中的式 I-2 化合物的结晶, 其中, 在使用 Cu-K α 辐射时, 其在 X-射线粉末衍射图谱中, 在 2 θ 度数约 7.24、10.69、21.57、22.98、24.64 处有衍射峰; 优选地, 在 2 θ 度数约 5.27、7.24、10.69、11.74、14.16、17.84、20.21、21.57、22.98、24.64、28.86 处有衍射峰; 进一步优选地, 在 2 θ 度数约 5.27、7.24、10.69、11.74、12.82、14.16、17.00、17.84、18.26、20.21、20.57、21.57、22.10、22.98、23.41、24.64、28.86 处有衍射峰; 更优选地, 在使用 Cu-K α 辐射时, 式 I-2 化合物的结晶的 XRD 的谱图如图 2 所示。

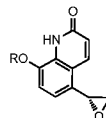
20 17. 权利要求 13 或 14 所述的中间体、权利要求 15 所述的式 I-1 化合物的结晶或权利要求 16 所述的式 I-2 化合物的结晶在制备茚达特罗或其盐中的应用。

18. 权利要求 13 所述用于制备茚达特罗或其盐的中间体中的式 I 化合物的制备方法, 其包括如下步骤:

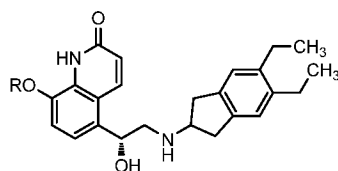
25 (A) 在溶剂存在下, 式 VI 所示的 8-取代的氧基-5-(R)-环氧乙烷基-1H-喹啉-2-酮与式 V 所示的 5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茚-2-胺反应, 得到含有式 II 化合物的混合物;



式 V

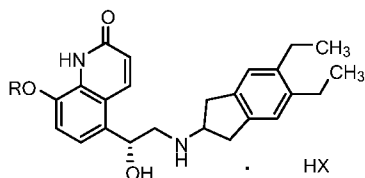


式 VI



式 II

(B) 用水杨酸、乙酰水杨酸或草酸处理步骤 (A) 所得混合物, 得到式 II 化合物相应的盐, 即式 I 化合物; 和可选地,



式 I

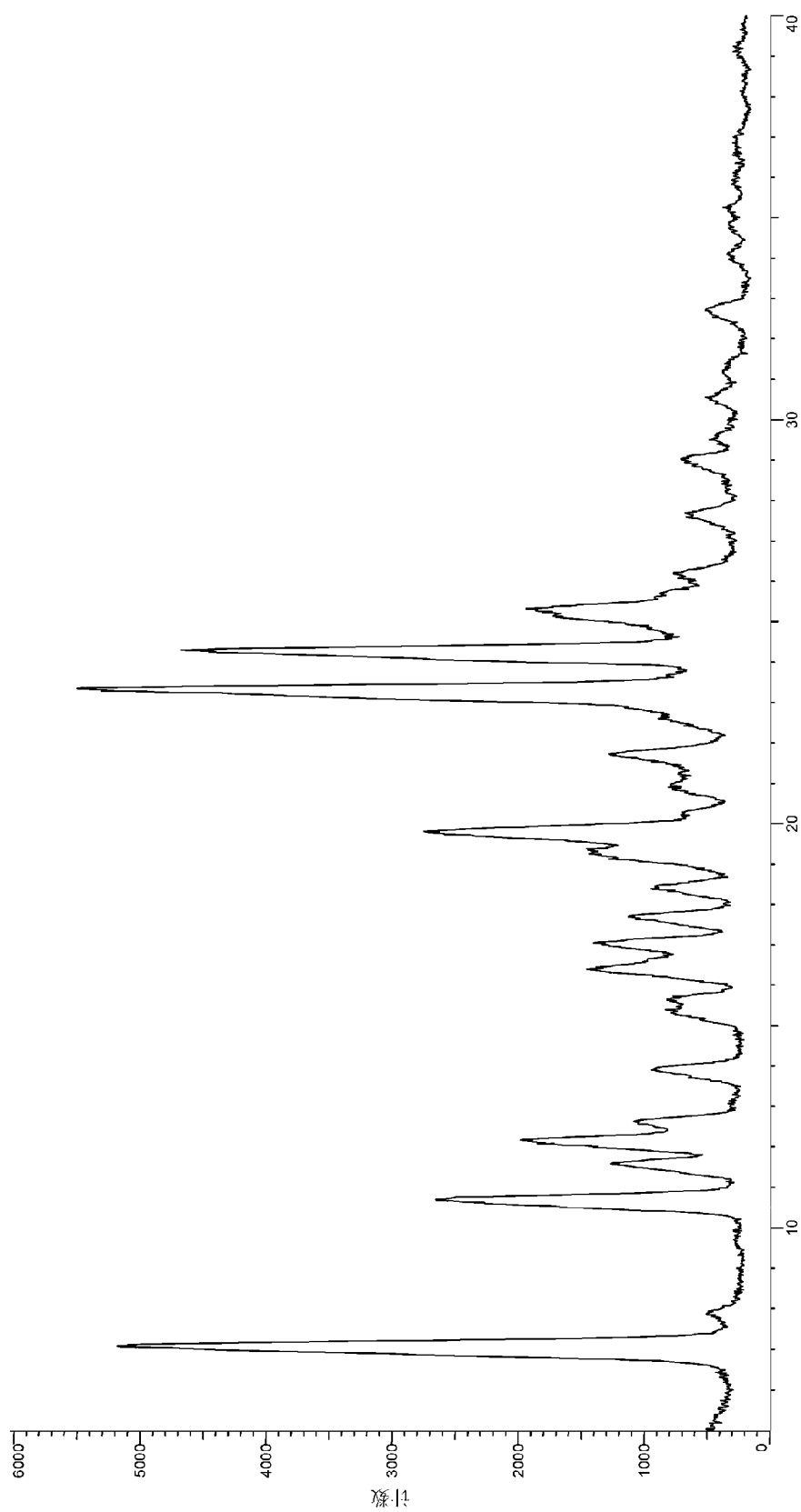
(C) 将式 I 化合物分离并结晶;

其中, R 为酚羟基保护基,

HX 为水杨酸、乙酰水杨酸和/或草酸。

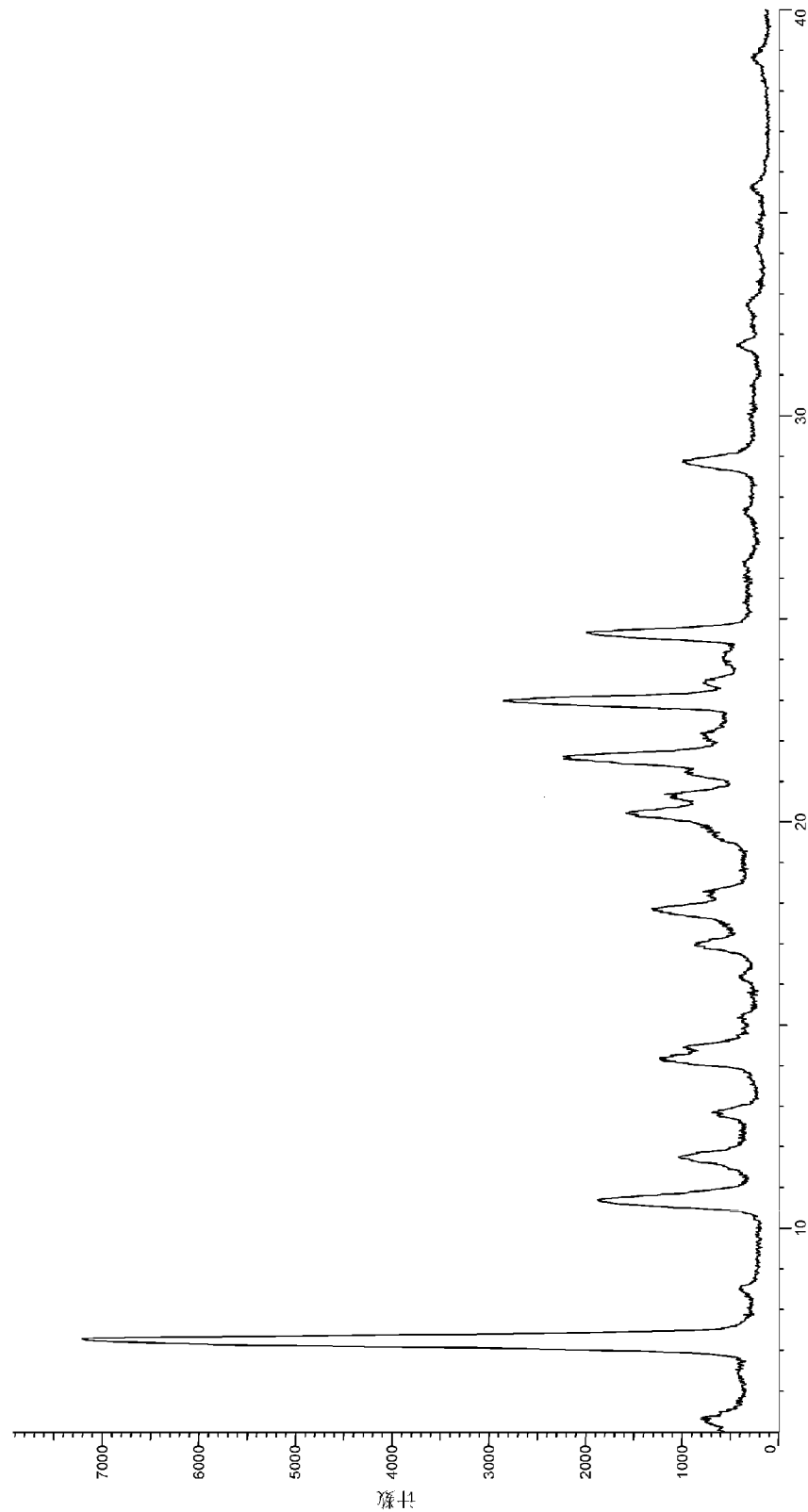
10 19. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中, 所述 R 选自烷基、芳基、烷氧基、芳烷基、卤代烷基和取代的甲硅烷基; 优选地, R 选自苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。

20. 权利要求 18 或 19 所述的方法, 其中, 步骤 (A) 中以正丁醇和/或乙醇为溶剂, 式 V 化合物与式 VI 化合物的摩尔比为 1.15-1.3:1, 温度为 95°C~120°C。



2θ (耦合的 2θ/θ) WL=1.54060

图 1



2θ (耦合的 2θ/θ) WL=1.54060

图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/078777

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)

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)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS(STN), indene, indenyl, quinoline, quinolinone, indacaterol, structure searching according to indacaterol and compounds of formula I and formula VII

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1753874 A (NOVARTIS AG) 29 March 2006 (29.03.2006) claims 1-22 and the embodiments 1 and 2	1-20
X	CN 1774423 A (NOVARTIS AG) 17 May 2006 (17.05.2006) claims 1-12 and description, page 20	1-20
A	WO 2014139485 A1 (ZENTIVA K S) 18 September 2014 (18.09.2014) the whole document	1-20
A	WO 2014008639 A1 (SHANGHAI VIWIT PHARMACEUTICAL CO LTD) 16 January 2014 (16.01.2014) the whole document	1-20

☐ 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 15 June 2016	Date of mailing of the international search report 14 July 2016
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer CHANG, Xiaoyu Telephone No. (86-10) 62084403

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/078777

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1753874 A	29 March 2006	BRPI 0407904 A	14 February 2006
		NO 20054452 A	28 November 2005
		CY 1109442 T1	13 August 2014
		TWI 324150 B	01 May 2010
		WO 2004076422 A1	10 September 2004
		AT 434609 T	15 July 2009
		PE 09562004 A1	20 January 2005
		CL 2004000381 A1	14 January 2005
		ZA 200506060 A	26 July 2006
		ES 2326974 T3	22 October 2009
		NO 20054452 D0	26 September 2005
		AU 2004215647 A1	10 September 2004
		MXPA 05009156 A	20 October 2005
		JP 2006519206 A	24 August 2006
		EP 1599450 A1	30 November 2005
		US 2006252794 A1	09 November 2006
		JP 4802089 B2	26 October 2011
		RU 2005129547 A	10 April 2007
		CN 100363349 C	23 January 2008
		PL 378358 A1	20 March 2006
		SI 1599450 T1	31 December 2009
		IL 170138 A	27 September 2011
		ECSP 055977 A	16 January 2006
		DK 1599450 T3	05 October 2009
		AU 2004215647 B2	21 December 2006
		PL 213932 B1	31 May 2013
		NO 331985 B1	21 May 2012
		NZ 541727 A	31 July 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/078777

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1774423 A	17 May 2006	AR 043406 A1	27 July 2005
		KR 20050105258 A	03 November 2005
		MY 142491 A	30 November 2010
		DE 602004021675 D1	06 August 2009
		EP 1599450 B1	24 June 2009
		RU 2332405 C2	27 August 2008
		PT 1599450 E	31 August 2009
		HK 1086255 A1	26 February 2010
		US 7534890 B2	19 May 2009
		CA 2517033 C	15 November 2011
		CA 2517033 A1	10 September 2004
		CL 2004000706 A1	14 January 2005
		HK 1086833 A1	20 May 2011
		NO 331980 B1	21 May 2012
		JP 2006522055 A	28 September 2006
		AR 043825 A1	17 August 2005
		NO 20055099 D0	01 November 2005
		CA 2520990 A1	14 October 2004
		BRPI 0409154 A	28 March 2006
		EP 1613599 B8	22 June 2011
		KR 20050119678 A	21 December 2005
		JP 4726778 B2	20 July 2011
		AU 2004226212 A1	14 October 2004
		IS 8095 A	27 October 2005
		NO 20055099 A	02 January 2006
		PE 02112005 A1	27 April 2005
		ZA 200507603 A	29 November 2006
		DE 602004030553 D1	27 January 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/078777

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AT 491690 T	15 January 2011
		CY 1111515 T1	05 August 2015
		AU 2004226212 B2	21 February 2008
		EP 1613599 B1	15 December 2010
		DK 1613599 T3	28 March 2011
		IS 2800 B	15 September 2012
		WO 2004087668 A1	14 October 2004
		SI 1613599 T1	29 April 2011
		MA 27761 A1	01 February 2006
		US 7605267 B2	20 October 2009
		TWI 324151 B	01 May 2010
		US 2006189653 A1	24 August 2006
		CO 5700779 A2	30 November 2006
		ES 2358193 T3	06 May 2011
		MXPA 05010616 A	23 November 2005
		BRPI 0409154 B1	25 March 2014
		PE 03992010 A1	01 June 2010
		MY 141871 A	16 July 2010
		IL 171053 A	30 December 2010
		ECSP 056059 A	27 January 2006
		NZ 542623 A	31 July 2008
		CA 2520990 C	09 August 2011
		RU 2339621 C2	27 November 2008
		HRP 20110184 T1	30 April 2011
		EP 1613599 A1	11 January 2006
		PT 1613599 E	17 March 2011
WO 2014139485 A1	18 September 2014	CZ 20130192 A3	12 March 2014
WO 2014008639 A1	16 January 2014	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/078777

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) C07D 215 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)) DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN), 正大天晴, 王小宁, 刘飞, 张喜全, 顾红梅, 陈智林, 张洪英, 江金凤, 刘艳妮, 茆达特罗, 茆, 喹啉, indene, indenyl, quinoline, quinolinone, indacaterol, 根据茆达特罗、式I、式VII化合物的结构进行检索																	
C. 相关文件 <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 1753874 A (诺瓦提斯公司) 2006年 3月 29日 (2006-03-29) 权利要求1-22, 实施例1-2</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1774423 A (诺瓦提斯公司) 2006年 5月 17日 (2006-05-17) 权利要求1-12, 说明书第20页</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014139485 A1 (ZENTIVA K S) 2014年 9月 18日 (2014-09-18) 全文</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014008639 A1 (SHANGHAI VIWIT PHARMACEUTICAL CO LTD) 2014年 1月 16日 (2014-01-16) 全文</td> <td>1-20</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 1753874 A (诺瓦提斯公司) 2006年 3月 29日 (2006-03-29) 权利要求1-22, 实施例1-2	1-20	X	CN 1774423 A (诺瓦提斯公司) 2006年 5月 17日 (2006-05-17) 权利要求1-12, 说明书第20页	1-20	A	WO 2014139485 A1 (ZENTIVA K S) 2014年 9月 18日 (2014-09-18) 全文	1-20	A	WO 2014008639 A1 (SHANGHAI VIWIT PHARMACEUTICAL CO LTD) 2014年 1月 16日 (2014-01-16) 全文	1-20
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	CN 1753874 A (诺瓦提斯公司) 2006年 3月 29日 (2006-03-29) 权利要求1-22, 实施例1-2	1-20															
X	CN 1774423 A (诺瓦提斯公司) 2006年 5月 17日 (2006-05-17) 权利要求1-12, 说明书第20页	1-20															
A	WO 2014139485 A1 (ZENTIVA K S) 2014年 9月 18日 (2014-09-18) 全文	1-20															
A	WO 2014008639 A1 (SHANGHAI VIWIT PHARMACEUTICAL CO LTD) 2014年 1月 16日 (2014-01-16) 全文	1-20															
☐ 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 2016年 6月 15日		国际检索报告邮寄日期 2016年 7月 14日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 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 常晓屿 电话号码 (86-10)62084403															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/078777

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	1753874	A	2006年 3月 29日	BR	PI0407904	A	2006年 2月 14日
				NO	20054452	A	2005年 11月 28日
				CY	1109442	T1	2014年 8月 13日
				TW	1324150	B	2010年 5月 1日
				WO	2004076422	A1	2004年 9月 10日
				AT	434609	T	2009年 7月 15日
				PE	09562004	A1	2005年 1月 20日
				CL	2004000381	A1	2005年 1月 14日
				ZA	200506060	A	2006年 7月 26日
				ES	2326974	T3	2009年 10月 22日
				NO	20054452	D0	2005年 9月 26日
				AU	2004215647	A1	2004年 9月 10日
				MX	PA05009156	A	2005年 10月 20日
				JP	2006519206	A	2006年 8月 24日
				EP	1599450	A1	2005年 11月 30日
				US	2006252794	A1	2006年 11月 9日
				JP	4802089	B2	2011年 10月 26日
				RU	2005129547	A	2007年 4月 10日
				CN	100363349	C	2008年 1月 23日
				PL	378358	A1	2006年 3月 20日
				SI	1599450	T1	2009年 12月 31日
				IL	170138	A	2011年 9月 27日
				EC	SP055977	A	2006年 1月 16日
				DK	1599450	T3	2009年 10月 5日
				AU	2004215647	B2	2006年 12月 21日
				PL	213932	B1	2013年 5月 31日
				NO	331985	B1	2012年 5月 21日
				NZ	541727	A	2008年 7月 31日
				AR	043406	A1	2005年 7月 27日
				KR	20050105258	A	2005年 11月 3日
				MY	142491	A	2010年 11月 30日
				DE	602004021675	D1	2009年 8月 6日
				EP	1599450	B1	2009年 6月 24日
				RU	2332405	C2	2008年 8月 27日
				PT	1599450	E	2009年 8月 31日
				HK	1086255	A1	2010年 2月 26日
				US	7534890	B2	2009年 5月 19日
				CA	2517033	C	2011年 11月 15日
				CA	2517033	A1	2004年 9月 10日
CN	1774423	A	2006年 5月 17日	CL	2004000706	A1	2005年 1月 14日
				HK	1086833	A1	2011年 5月 20日
				NO	331980	B1	2012年 5月 21日
				JP	2006522055	A	2006年 9月 28日
				AR	043825	A1	2005年 8月 17日
				NO	20055099	D0	2005年 11月 1日
				CA	2520990	A1	2004年 10月 14日
				BR	PI0409154	A	2006年 3月 28日
				EP	1613599	B8	2011年 6月 22日
				KR	20050119678	A	2005年 12月 21日
				JP	4726778	B2	2011年 7月 20日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/078777

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)	
				AU	2004226212	A1	2004年 10月 14日
				IS	8095	A	2005年 10月 27日
				NO	20055099	A	2006年 1月 2日
				PE	02112005	A1	2005年 4月 27日
				ZA	200507603	A	2006年 11月 29日
				DE	602004030553	D1	2011年 1月 27日
				AT	491690	T	2011年 1月 15日
				CY	1111515	T1	2015年 8月 5日
				AU	2004226212	B2	2008年 2月 21日
				EP	1613599	B1	2010年 12月 15日
				DK	1613599	T3	2011年 3月 28日
				IS	2800	B	2012年 9月 15日
				WO	2004087668	A1	2004年 10月 14日
				SI	1613599	T1	2011年 4月 29日
				MA	27761	A1	2006年 2月 1日
				US	7605267	B2	2009年 10月 20日
				TW	I324151	B	2010年 5月 1日
				US	2006189653	A1	2006年 8月 24日
				CO	5700779	A2	2006年 11月 30日
				ES	2358193	T3	2011年 5月 6日
				MX	PA05010616	A	2005年 11月 23日
				BR	PI0409154	B1	2014年 3月 25日
				PE	03992010	A1	2010年 6月 1日
				MY	141871	A	2010年 7月 16日
				IL	171053	A	2010年 12月 30日
				EC	SP056059	A	2006年 1月 27日
				NZ	542623	A	2008年 7月 31日
				CA	2520990	C	2011年 8月 9日
				RU	2339621	C2	2008年 11月 27日
				HR	P20110184	T1	2011年 4月 30日
				EP	1613599	A1	2006年 1月 11日
				PT	1613599	E	2011年 3月 17日
WO	2014139485	A1	2014年 9月 18日	CZ	20130192	A3	2014年 3月 12日
WO	2014008639	A1	2014年 1月 16日	无			