

(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
2021 年 3 月 4 日 (04.03.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/036193 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 403/10 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2020/072571
- (22) 国际申请日: 2020 年 1 月 17 日 (17.01.2020)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201910810615.3 2019年8月29日 (29.08.2019) CN
- (71) 申请人: 浙江天宇药业股份有限公司 (ZHEJIANG TIANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省台州市黄岩江口化工开发区, Zhejiang 318020 (CN)。
- (72) 发明人: 何祖伟 (HE, Zuwei); 中国浙江省台州市黄岩江口化工开发区, Zhejiang 318020 (CN)。 刘刚 (LIU, Gang); 中国浙江省台州市黄岩江口化工开发区, Zhejiang 318020 (CN)。 苏德泉 (SU,

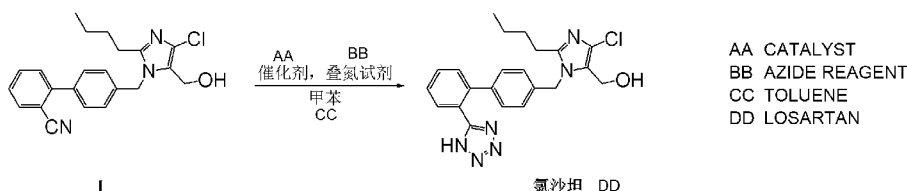
Dequan); 中国浙江省台州市黄岩江口化工开发区, Zhejiang 318020 (CN)。 吕瑞云 (LV, Ruiyun); 中国浙江省台州市黄岩江口化工开发区, Zhejiang 318020 (CN)。 肖伟 (XIAO, Wei); 中国浙江省台州市黄岩江口化工开发区, Zhejiang 318020 (CN)。 王臻 (WANG, Zhen); 中国浙江省台州市黄岩江口化工开发区, Zhejiang 318020 (CN)。 朱国荣 (ZHU, Guorong); 中国浙江省台州市黄岩江口化工开发区, Zhejiang 318020 (CN)。 屠勇军 (TU, Yongjun); 中国浙江省台州市黄岩江口化工开发区, Zhejiang 318020 (CN)。

(74) 代理人: 北京信诺创成知识产权代理有限公司 (SINO-CREATIVITY INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 中国北京市朝阳区光华路 7 号汉威大厦东区 25A3-1 室, Beijing 100020 (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,

(54) Title: PREPARATION METHOD FOR LOSARTAN

(54) 发明名称: 一种氯沙坦的制备方法



(57) Abstract: Provided is a preparation method for Losartan, which is prepared by reacting a cyano group-containing intermediate represented by formula (I) with an azide reagent in toluene in the presence of a catalyst; after the reaction is finished, azide ions are removed by means of the following process: adding water to divide the reaction system into three layers, separating the middle layer and adding n-butanol to said layer for dilution, and adding triphenylphosphine to the resulting diluted solution so as to remove remaining azide ions from the diluted solution. The preparation method provided by the invention does not require the use of sodium nitrite, thus fundamentally eliminating the formation of the genotoxic impurities of nitrosamines. The obtained target product has good purity, a high yield, a simple preparation process, mild and easy-to-control operating conditions, good safety, and is suitable for large-scale industrial production.

(57) 摘要: 本发明提供了一种氯沙坦的制备方法, 由式 (I) 所示的含氰基中间体与叠氮试剂在催化剂存在下于甲苯中反应制得, 其中, 反应结束后通过以下过程除去叠氮离子: 加入水使反应体系分为三层, 分出中间层并向其中加入正丁醇进行稀释, 向所得的稀释液中加入三苯基膦以除去所述稀释液中残留的叠氮离子。本发明提供的制备方法无需使用亚硝酸钠, 从根本上杜绝了基因毒性杂质亚硝胺的形成, 所得的目标产物纯度好, 收率高, 制备工艺简便, 操作条件温和易控制, 安全性好, 适宜大规模的工业化生产。

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, 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))。

一种氯沙坦的制备方法

技术领域

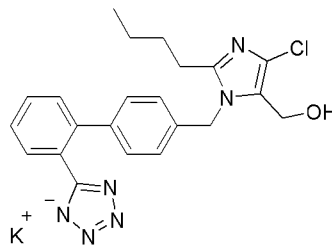
本发明涉及医药中间体制备领域，具体涉及一种氯沙坦的制备方法。

5

背景技术

氯沙坦钾（Losartan Potassium）是常用的血管紧张素 II 受体 1 拮抗剂（ARB）类降压药，其化学名称为 5-(4'-((2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)四氮唑钾盐，CAS: 124750-99-8，化学结构式如下：

10



氯沙坦钾

氯沙坦是合成氯沙坦钾的重要中间体。现有合成技术中，氯沙坦合成方法如图 1 所示。现有工艺如 IN1524/MUM/2011A 等专利公开的氯沙坦的合成方法中，采用二甲基甲酰胺（DMF）作溶剂合成氰基联苯中间体 3，然后由相应的氰基联苯中间体 3（含有 DMF 残留）与叠氮化钠（NaN₃）于 N-甲基吡咯烷酮（NMP）溶剂中，并在三乙胺盐酸盐（TEA HCl）的催化下，通过环加成反应构建四氮唑获得氯沙坦 4，反应结束后需在含有氯沙坦的水层中采用亚硝酸钠对过量的叠氮化钠进行淬灭处理，淬灭体系中含有微量二甲胺、二乙胺、4-甲氨基丁酸等二级胺，不可避免发生二级胺的亚硝化反应，分别形成二甲基亚硝胺（NDMA）、二乙基亚硝胺（NDEA）和 4-(甲基(亚硝基)氨基)丁酸（NMBA）等亚硝胺类基因毒性杂质并可能带入到氯沙坦钾原料药中。

15

20

中国专利 CN 109748905A 公开了一种改进的淬灭叠氮的方法，该方法需在含氯沙坦的水层中用双氧水进行淬灭，该淬灭体系反应较为剧烈，产生大量气泡，淬灭过程不易控制，在放大生产时可能存在冲料爆炸等安全隐患，此外，双氧水还可能在淬灭体系中氧化氯沙坦结构中羟基官能团，产生氯沙坦的氧化杂质。

由此可见，现有的氯沙坦生产工艺中，都需在含有氯沙坦产物的料液中进行淬灭叠氮的工序，无法在温和的生产条件下完全消除杂质污染风险。因此迫切需要开发一种适宜工业化生产且不引入毒性杂质的氯沙坦制备方法。

5 发明内容

为克服现有氯沙坦生产工艺中存在的上述缺陷，本发明的目的是提供一种氯沙坦的制备方法。

本发明提供的氯沙坦制备方法，由式 (I) 所示的含氰基中间体与叠氮试剂在催化剂存在下于甲苯中反应制得，其中，反应结束后通过以下过程除去叠氮离子：加入水使反应体系分为三层，分出中间层并向其中加入正丁醇进行稀释，向所得的稀释液中加入三苯基膦以除去所述稀释液中残留的叠氮离子，



在本发明的制备方法中，反应结束后不直接淬灭叠氮而是先加入水，可以使所得的反应体系明显地分为三层，即上层甲苯层、中间呈油状的产物层以及下层水层，其中，大部分叠氮离子、催化剂等无机物存在于水层之中。将中间层分出，即可除去大部分的叠氮离子，而经过稀释的中间产物层中，仅含有痕量的叠氮离子残留，通过加入微量的三苯基膦与之反应即可完全去除。

在一些实施方式中，所述水的加入量按体积可以为所述甲苯的 0.8~1.2 倍。

在一些实施方式中，所述三苯基膦的加入量按摩尔百分比可以为所述含氰基中间体的 2%~10%；在一些优选的实施方式中，所述三苯基膦的加入量按摩尔百分比可以为所述含氰基中间体的 5%。

在一些实施方式中，所述制备方法还包括向所述稀释液中加入三苯基膦的同时加入活性炭进行脱色，活性炭的加入量、脱色时间、脱色温度等可由本领域技术人员根据料液情

况来确定。在一些优选的实施方式中，活性炭的加入量按质量可以为三苯基膦的 1.5~3 倍。

在一些实施方式中，所述制备方法在除去叠氮离子之后还包括以下过程：将所得稀释液蒸干并加入碱性溶液进行皂化反应，然后使用甲苯洗去杂质，加入分散溶剂并加入酸性溶液酸化，析出晶体即得所述氯沙坦。通过甲苯洗涤步骤以及结晶步骤，可除去残留的三苯基膦、叠氮离子还原产物等杂质，进一步提高产物纯度，所得的氯沙坦产物中未检出与三苯基膦有关的杂质。在一些优选的实施方式中，使用甲苯洗去杂质时，洗涤次数可以为 1~3 次。

在一些实施方式中，用于皂化反应的碱性溶液以及用于酸化的酸性溶液可以为氯沙坦常规制备工艺中所使用的溶液。在一些优选的实施方式中，所述碱性溶液可以为质量百分比为 1~5% 的氢氧化钠或氢氧化钾溶液，加入量按质量可以为含氰基中间体的 5~10 倍。在另一些优选的实施方式中，所述酸性溶液可以为体积百分比为 5~10% 的盐酸或硫酸溶液，酸化至 pH 值为 3~4。

在一些实施方式中，分散溶剂可以为氯沙坦常规制备工艺中所使用的溶剂。在一些优选的实施方式中，所述分散溶剂可以为二氯甲烷，加入量按体积可以为所述碱性溶液的 0.3~0.8 倍。

本发明提供的制备方法中，所述叠氮试剂可以为氯沙坦常规制备工艺中所使用的叠氮试剂，包括但不限于叠氮化钠、叠氮化钾、叠氮化锂等。在一些优选的实施方式中，所述叠氮试剂可以为叠氮化钠。

在一些实施方式中，所述催化剂可以为三乙胺盐酸盐。

在一些实施方式中，所述含氰基中间体、叠氮试剂以及催化剂的摩尔比可以为 1 : 2.5~3.5 : 2.0~3.0。在一些优选的实施方式中，所述含氰基中间体、叠氮试剂以及催化剂的摩尔比可以为 1 : 3.0 : 2.5。

在一些实施方式中，所述含氰基中间体与所述甲苯的质量比可以为 1 : 1~5。在一些优选的实施方式中，所述含氰基中间体与所述甲苯的质量比可以为 1 : 2。

在一些实施方式中，所述含氰基中间体与叠氮试剂反应的温度范围可以为 90~95℃。

本发明提供的制备方法中，式 (I) 所示的含氰基中间体可以为任意来源，例如商业购买或参照文献自行合成。

在一些实施方式中，如图 2 所示，本发明使用的含氰基中间体可由以下过程制备：

将化合物 1 溶于甲苯中，在四乙基溴化铵存在的条件下，与醛 2 进行缩合反应，反应结束后所得化合物 3 未经提纯分离直接被硼氢化钠还原，所得产物经甲苯和二乙基乙酰胺混合溶剂结晶，获得化合物 4（即含氰基中间体）。

5 在一些优选的实施方式中，所述化合物 1 与四乙基溴化铵的质量比可以为 1 : 0.02~0.15，优选可以为 1 : 0.08。

在一些优选的实施方式中，用于结晶的甲苯和二乙基乙酰胺的重量比可以为 60 : 1。

本发明提供的氯沙坦制备方法具有以下优点：

（1）无需在产物存在下使用亚硝酸钠来淬灭叠氮离子，从根本上杜绝了基因毒性杂质亚硝胺的形成，使用微量三苯基膦即可除去残留的痕量叠氮离子，去除效果好，试剂用
10 量少，且不会引入新的杂质。

（2）所得的氯沙坦产物纯度好，收率高。

（3）制备工艺简便，操作条件温和易控制，安全性好，适宜大规模的工业化生产。

附图说明

15 图 1 为现有技术中的氯沙坦合成路线；

图 2 为本发明使用的氯沙坦合成路线。

具体实施方式

以下结合具体实施例对本发明的技术方案做进一步详细说明。

20 本发明实施例中使用的离子色谱仪（HPIC）的设备信息及使用条件如下：

（1）设备信息

仪器：DIONEX ICS900离子色谱仪配备电导检测器；

色谱柱：Ionpac AS18 4.0×250mm；

检测器：电导检测器；

25 色谱工作站：DIONEX变色龙色谱工作站。

（2）色谱分析条件

淋洗液：KOH淋洗液发生器、超纯水；

流速：1.0 mL/min；

柱温：室温；
进样体积：200 μL；
运行时间：45 min；
梯度运行时间表：

时间，min	淋洗液浓度	洗脱方式
0-25	9 mmol/L KOH	平衡
25-35	40 mmol/L KOH	线性梯度
35-45	9 mmol/L KOH	重新平衡

5

本发明实施例中使用的主要原料如下：

原料名称	规格/级别	生产厂家
化合物1	分析纯	天宇药业股份有限公司
化合物2	分析纯	天宇药业股份有限公司
四乙基溴化铵	分析纯	阿拉丁试剂公司
甲苯	分析纯	国药集团化学试剂公司
正丁醇	分析纯	国药集团化学试剂公司
硼氢化钠	分析纯	国药集团化学试剂公司
三苯基膦	分析纯	国药集团化学试剂公司
二乙基乙酰胺	分析纯	阿拉丁试剂公司
三乙胺盐酸盐	分析纯	阿拉丁试剂公司
叠氮化钠	分析纯	阿拉丁试剂公司

本发明的实施例中，所使用的其他试剂如无特别说明均为市售产品，所使用的装置或操作方法如无特别说明，均为本领域常见装置或操作方法。

10 **制备例 化合物4的制备**

在反应瓶中投入365g甲苯，缓慢搅拌下加入56g化合物1、33.6g碳酸钠和5.6g四乙基溴化铵，加快搅拌并升温至90-95℃。控温在90-95℃，滴加39.2g化合物2的142g甲苯溶液，控制滴加时间3-4h，滴加完毕后保温反应4-5h，反应完毕后，加入140g水，分层，甲苯层加

入1g四乙基溴化铵，控温20-25℃，滴加预先配制的硼氢化钠与氢氧化钠的混合溶液（9g硼氢化钠、5.6g氢氧化钠、24.5g水），滴加完毕于20-25℃保温反应4h，再升温至80-85℃保温反应，反应结束后加入105g水，控温80-85℃保温搅拌十分钟，转入分液漏斗静置分层，水层弃去。有机层转入四口瓶中，加入8.4g二乙基乙酰胺搅拌并升温至85-90℃，保温析晶。

- 5 析晶结束后降温至0-5℃，将所得晶体过滤，于60℃真空干燥5-6h，得71.9g化合物4，收率：92%。

实施例1 氯沙坦的制备

- 向四口瓶中投入 40g 甲苯，缓慢搅拌下加入 20g 化合物 4、10.3g 叠氮化钠和 18g 三乙
10 胺盐酸盐，投料完毕，升温至 90-95℃，保温反应 35-45 小时，反应完毕，加入 40g 水，降
温至 60-70℃，静置分层，分出中间层料液，加入 40ml 正丁醇溶解，用 20g 饱和氯化钠水
溶液洗涤 2 次，加入 0.4g 三苯基膦和 0.8g 活性炭，搅拌升温至 50-60℃脱色 2 小时。热滤，
用 10ml 正丁醇淋洗滤饼，滤液合并，控制温度 50-80℃，真空度 0.08MPa 以上减压脱干，
15 脱干物加入 7.7g 液碱（质量浓度约为 50%的浓氢氧化钠溶液）和 160g 水，搅拌溶清，水
层加入 10g 甲苯萃取两次后，水层加入 80ml 二氯甲烷，降温至 10-15℃，滴加 7.5%盐酸
（体积浓度），调 pH 至 3-4，于 10-15℃保温 1 小时，再降温至 0-5℃保温 1 小时。过滤，
滤饼分别用 20ml 二氯甲烷、40g 水淋洗，减压干燥得 20.2g 氯沙坦，收率 91%，叠氮根离
子含量(HPIC 检测)：未检出（检出限：0.081ppm）。

20 实施例2 氯沙坦的制备

- 向四口瓶中投入 40g 甲苯，缓慢搅拌下加入 20g 化合物 4、10.3g 叠氮化钠和 18g 三乙
胺盐酸盐，投料完毕，升温至 90-95℃，保温反应 35-45 小时，反应完毕，加入 40g 水，降
温至 60-70℃，静置分层，分出中间层料液，加入 40ml 正丁醇溶解，用 20g 饱和氯化钠水
溶液洗涤 2 次，加入 1.0g 三苯基膦和 0.8g 活性炭，搅拌升温至 50-60℃脱色 2 小时。热滤，
25 用 10ml 正丁醇淋洗滤饼，滤液合并，控制温度 50-80℃，真空度 0.08MPa 以上减压脱干，
脱干物加入 7.7g 液碱（质量浓度约为 50%的浓氢氧化钠溶液）和 160g 水，搅拌溶清，水
层加入 10g 甲苯萃取两次后，水层加入 80ml 二氯甲烷，降温至 10-15℃，滴加 7.5%盐酸，
调 pH 至 3-4，于 10-15℃保温 1 小时，再降温至 0-5℃保温 1 小时。过滤，滤饼分别用 20ml

二氯甲烷、40g 水淋洗，减压干燥得 19.7g 氯沙坦，收率 89%，叠氮根离子含量(HPIC 检测)：未检出（检出限：0.081ppm）。

实施例3 氯沙坦的制备

- 5 向四口瓶中投入 40g 甲苯，缓慢搅拌下加入 20g 化合物 4、10.3g 叠氮化钠和 18g 三乙胺盐酸盐，投料完毕，升温至 90-95℃，保温反应 35-45 小时，反应完毕，加入 40g 水，降温至 60-70℃，静置分层，分出中间层料液，加入 40ml 正丁醇溶解，用 20g 饱和氯化钠水溶液洗涤 2 次，加入 2.0g 三苯基膦和 0.8g 活性炭，搅拌升温至 50-60℃脱色 2 小时。热滤，用 10ml 正丁醇淋洗滤饼，滤液合并，控制温度 50-80℃，真空度 0.08MPa 以上减压脱干，
- 10 脱干物加入 7.7g 液碱（质量浓度约为 50%的浓氢氧化钠溶液）和 160g 水，搅拌溶清，水层加入 10g 甲苯萃取两次后，水层加入 80ml 二氯甲烷，降温至 10-15℃，滴加 7.5%盐酸，调 pH 至 3-4，于 10-15℃保温 1 小时，再降温至 0-5℃保温 1 小时。过滤，滤饼分别用 20ml 二氯甲烷、40g 水淋洗，减压干燥得 19.5g 氯沙坦，收率 88%，叠氮根离子含量(HPIC 检测)：未检出（检出限：0.081ppm）。

15

工业实用性

- 由实施例 1-3 可以看出，使用本发明制备方法制得的氯沙坦收率高，叠氮根去除率高，不会引入新的杂质，由于没有使用亚硝酸钠，因此从根本上杜绝了基因毒性杂质亚硝胺的形成。此外，本发明制备方法使用的稀释剂、三苯基膦等试剂成本低廉，使用量小，操作
- 20 条件温和，安全性好，适宜大规模的工业化生产。

除非特别限定，本发明所用术语均为本领域技术人员通常理解的含义。

- 本发明所描述的实施方式仅出于示例性目的，并非用以限制本发明的保护范围，本领域技术人员可在本发明的范围内作出各种其他替换、改变和改进，因而，本发明不限于上述实施方式，而仅由权利要求限定。
- 25

权利要求书

- 1、一种氯沙坦的制备方法，由式（I）所示的含氰基中间体与叠氮试剂在催化剂存在下于甲苯中反应制得，其特征在于，反应结束后通过以下过程除去叠氮离子：加入水使反应体系分为三层，分出中间层并向其中加入正丁醇进行稀释，向所得的稀释液中加入三苯基膦以除去所述稀释液中残留的叠氮离子，



- 2、根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述水的加入量按体积为所述甲苯的 0.8~1.2 倍。
- 3、根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法，其特征在于，所述三苯基膦的加入量按摩尔百分比为所述含氰基中间体的 2%~10%。
- 4、根据权利要求 1-3 任一项所述的制备方法，其特征在于，所述制备方法还包括向所述稀释液中加入三苯基膦的同时加入活性炭进行脱色。
- 5、根据权利要求 1-4 任一项所述的制备方法，其特征在于，所述制备方法在除去叠氮离子之后还包括以下过程：将所得稀释液蒸干并加入碱性溶液进行皂化反应，然后使用甲苯洗去杂质，加入分散溶剂并加入酸性溶液酸化，析出晶体即得所述氯沙坦。
- 6、根据权利要求 5 所述的制备方法，其特征在于，所述碱性溶液为质量百分比为 1~5%的氢氧化钠或氢氧化钾溶液；所述酸性溶液为体积百分比为 5~10%的盐酸或硫酸溶液，酸化至 pH 值为 3~4。
- 7、根据权利要求 5 所述的制备方法，其特征在于，所述分散溶剂为二氯甲烷。
- 8、根据权利要求 1-7 任一项所述的制备方法，其特征在于，所述叠氮试剂为叠氮化钠；所述催化剂为三乙胺盐酸盐。

9、根据权利要求 1-8 任一项所述的制备方法，其特征在于，所述含氰基中间体、所述叠氮试剂以及所述催化剂的摩尔比为 1 : 2.5~3.5 : 2.0~3.0。

10、根据权利要求 1-9 任一项所述的制备方法，其特征在于，所述含氰基中间体与所述甲苯的质量比为 1 : 1~5，优选为 1 : 2。

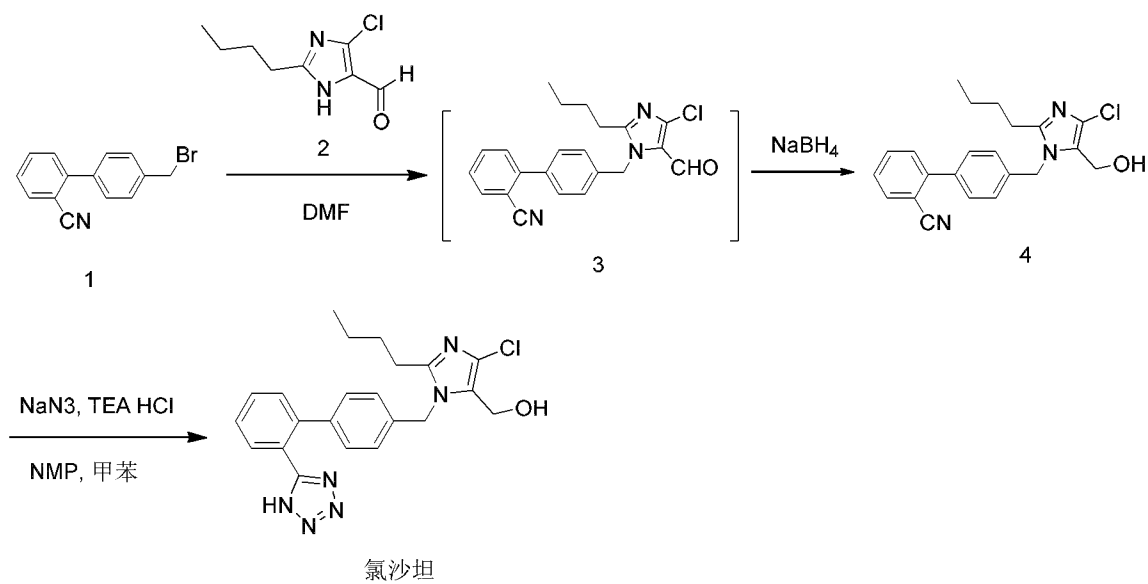


图 1

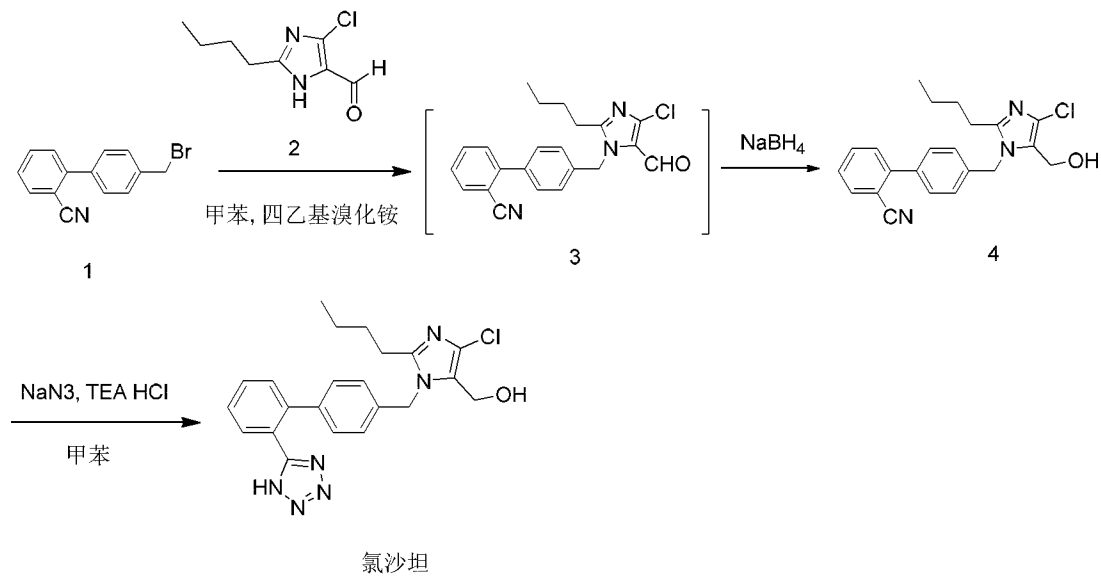


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/072571

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/10(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

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)

CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, STN(CAPLUS, REG), 叠氮, 氯沙坦, 沙坦, 三苯基膦, 三苯膦, pph3, Triphenylphosphine, azide, losartan, +sartan,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 107056756 A (ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 18 August 2017 (2017-08-18) entire document	1-10
A	CN 109748905 A (ZHUHAI RUNDU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 14 May 2019 (2019-05-14) entire document	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 2020

Date of mailing of the international search report

26 February 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/072571

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	107056756	A	18 August 2017	None	
CN	109748905	A	14 May 2019	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/072571

A. 主题的分类 C07D 403/10(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 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)) CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, STN(CAPLUS, REG), 叠氮, 氯沙坦, 沙坦, 三苯基膦, 三苯膦, pph3, Triphenylphosphine, azide, losartan, +sartan,											
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>A</td> <td>CN 107056756 A (浙江华海药业股份有限公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 109748905 A (珠海润都制药股份有限公司) 2019年 5月 14日 (2019 - 05 - 14) 全文</td> <td>1-10</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	A	CN 107056756 A (浙江华海药业股份有限公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 全文	1-10	A	CN 109748905 A (珠海润都制药股份有限公司) 2019年 5月 14日 (2019 - 05 - 14) 全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
A	CN 107056756 A (浙江华海药业股份有限公司) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 全文	1-10									
A	CN 109748905 A (珠海润都制药股份有限公司) 2019年 5月 14日 (2019 - 05 - 14) 全文	1-10									
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。											
<table border="0"> <tr> <td> * 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> “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 </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 2020年 2月 19日		国际检索报告邮寄日期 2020年 2月 26日									
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(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		受权官员 韩雅婷 电话号码 (86-10)62086315									

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/072571

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	107056756	A	2017年 8月 18日	无	
CN	109748905	A	2019年 5月 14日	无	