(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
2009 年7 月9 日 (09.07.2009)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/082913 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 407/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2008/073492

(22) 国际申请日: 2008 年12 月12 日 (12.12.2008)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200710172796.9
2007 年12 月21 日 (21.12.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **上海现代制药股份有限公司(SHANGHAI MODERN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国上海市浦东建陆路378号, Shanghai 200137 (CN)。 **上海医药工业研究院(SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY)** [CN/CN]; 中国上海市北京西路1320号, Shanghai 200040 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **王国平(WANG, Guoping)** [CN/CN]; 中国上海市浦东建陆路378号, Shanghai 200137 (CN)。 **陈旭东(CHEN, Xudong)** [CN/CN]; 中国上海市浦东建陆路378号, Shanghai 200137 (CN)。 **侯建(HOU, Jian)** [CN/CN]; 中国上海市浦东建陆路378号, Shanghai 200137 (CN)。

(74) 代理人: **上海智信专利代理有限公司(SHANGHAI ZHI XIN PATENT AGENT LTD.)**; 中国上海市斜土路1223号之俊大厦26楼, 200032 (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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

[见续页]

(54) Title: PROCESS FOR ISOLATION OF A MIXTURE OF RRRS AND SSSR CONFIGURATIONS OF NEBIVOLOL INTERMEDIATES

(54) 发明名称: 一种分离RRRS和SSSR型的奈必洛尔中间体混合物的方法

(57) Abstract: The invention discloses a process for isolation of a mixture of RRRS and SSSR configurations of nebivolol intermediates represented by formulae II and III respectively, which is optionally selected from one of the following two manners: (1) precipitation solvent is added to alcohol solvent comprising the mixture of RRRS, SSSR, RRSR and SSRS configurations of nebivolol intermediates represented by formula I, heating, cooling to precipitate crystals and filtrating; (2) the mixture of RRRS, SSSR, RRSR and SSRS configurations of nebivolol intermediates represented by formula I is added into the mixture solvent of alcohol solvent and precipitation solvent, heating, cooling to precipitate crystals and filtrating. In formulae I, II and III, X is H, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 alkoxy, n is 1-5.

(57) 摘要:

本发明公开一种分离如式 II 和式 III 分别所示的 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体混合物的方法，所述方法任选下述两种方式中的一种：（1）将沉淀溶剂加入含有如式 I 所示的 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体混合物的醇类溶剂中，加热，冷却析出品体并过滤；（2）将如式 I 所示的 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体混合物加入醇类溶剂和沉淀溶剂的混合物中，加热，冷却析出晶体并过滤。在式 I、II 和 III 中，X 为 H、C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基，n 为 1-5。

WO 2009/082913 A1

IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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：

— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))

— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))

— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布：

— 包括国际检索报告。

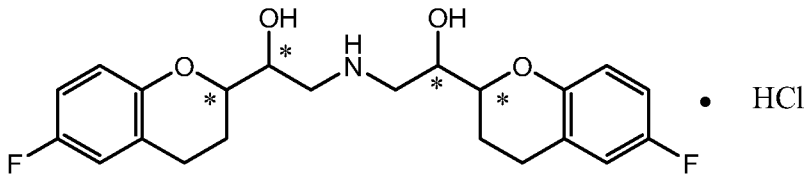
一种分离RRRS和SSSR型的奈必洛尔中间体混合物的方法

技术领域

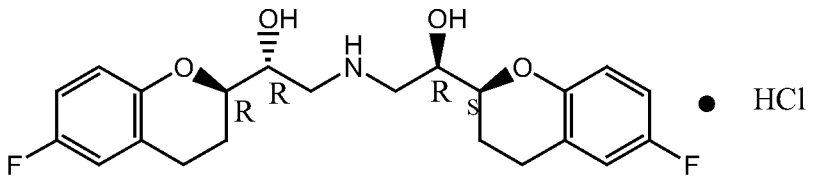
本发明涉及一种化合物的异构体混合物的制备方法，具体的涉及一种制备RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体混合物的方法。

背景技术

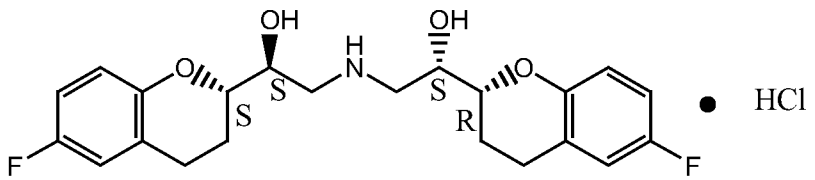
奈必洛尔如下式所示，其结构中有 4 个手性碳原子，理论上有 16 个立体异构体，考虑对称因素，仅有 10 个立体异构体存在。



其中，d-奈必洛尔（RRRS）和 l-奈必洛尔（SSSR）为 β-受体阻滞剂，具有抗高血压作用。

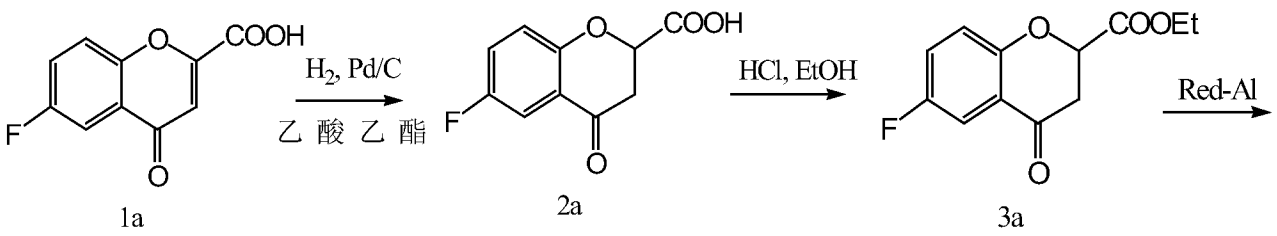


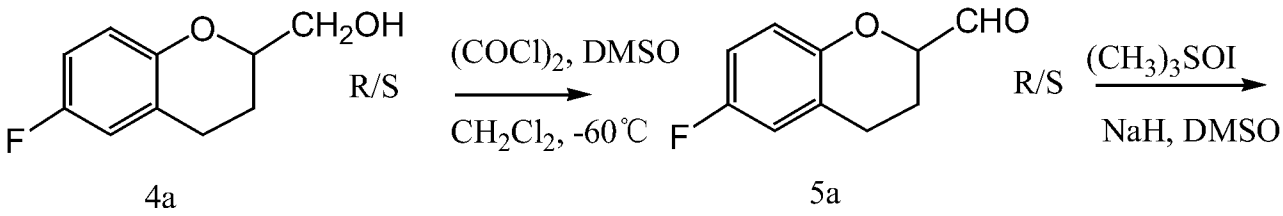
RRRS

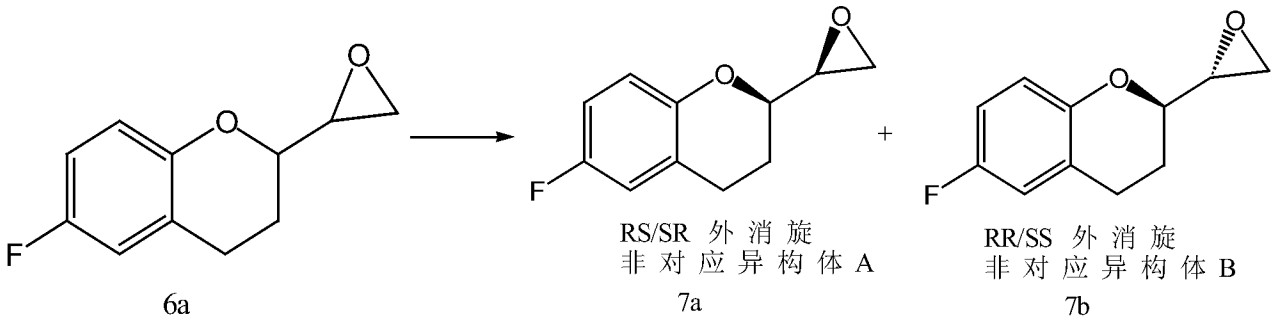


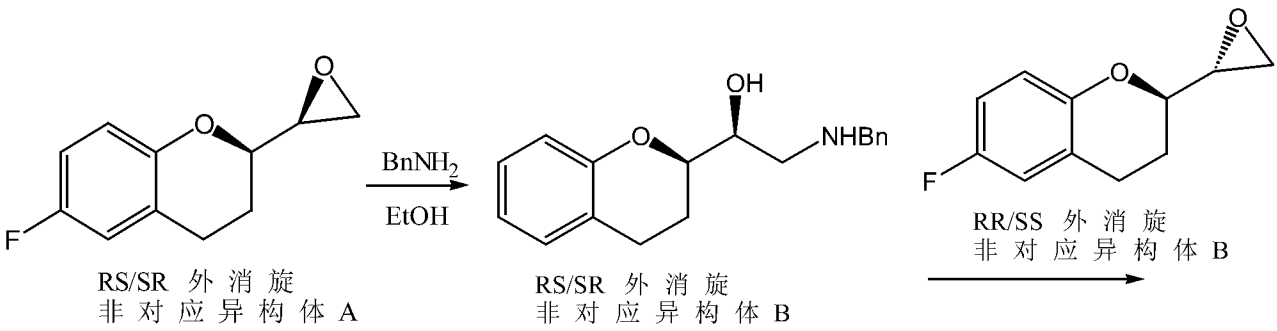
SSSR

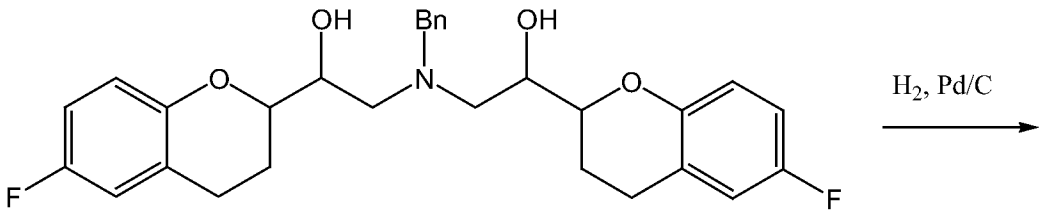
专利 EP145067 和 EP334429 描述了奈必洛尔及其相关化合物的制备方法，合成路线如下所示：





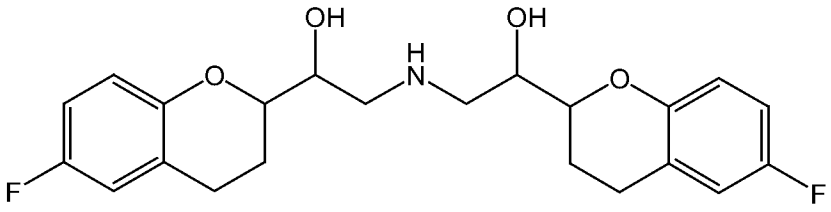






RRRS, SSSR, RRSR, SSRS

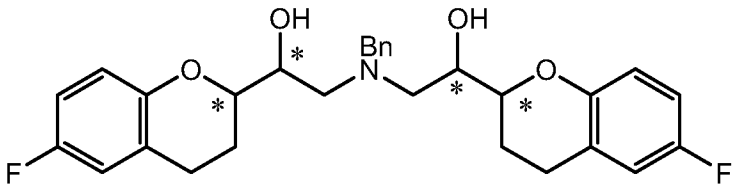
8a



RRRS, SSSR, RRSR, SSRS

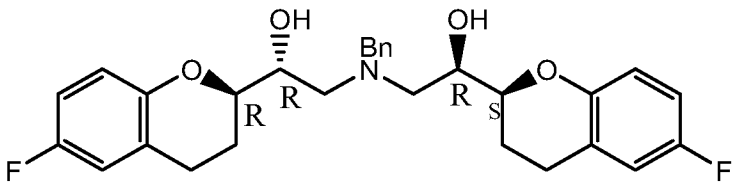
在该专利中，除 1a、2a、3a、4a 和 5a 外，没有实施例具体描述制备过程，也没有描述 7a 和 7a 的分离纯化过程，但可根据类似的方法制备得到。根据该专利，所得的为（RRRS、SSSR、RRSR、SSRS）奈必洛尔混合物。US5759580 报道了采用分步结晶的方法分离该混合物，但收率极低（6.6%）。由此可以认为，8a 是制备奈必洛尔最关键的中间体，不仅因为 8a 经脱苄基后即可得到奈必洛尔，而且可通过控制 8a 的立体构型直接得到想要的奈必洛尔立体异构体。

根据上述方法，所得 8a 为（RRRS、SSSR、RRSR、SSRS）的混合物：

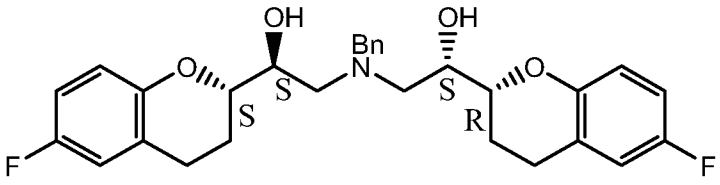


(RRRS,SSSR,RRSR,SSRS)

其中（RRRS，SSSR）为所要的中间体：



RRRS



SSSR

WO2006016376 报道将 8a 转化成盐酸盐，再分步重结晶，然后游离得到所要的立体异构体，该方法步骤长，收率低。

WO2007083318 对此作了改进，生成 8a 后，蒸干溶剂乙醇，加入异丙醚，所得固体再用异丙醚处理，经两次处理后仍有 2%的其它异构体，给其后的操作带来不便。

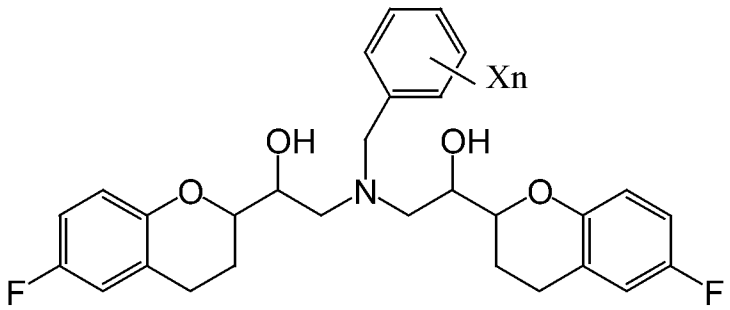
发明内容

本发明所要解决的技术问题是为了克服现有的合成RRRS和SSSR型的奈必洛尔的方法中，分离 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的中间体混合物的关键步骤操作不便且分离效率低的缺陷，而提供一种简便而分离效率高的方法，以制备 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体混合物。

本发明的方法可为下述两种方式中的任一种：

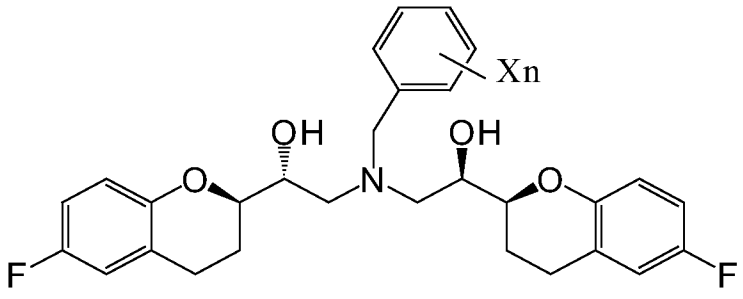
（1）向含有如式 I 所示的 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体混合物的醇类溶剂中，加入沉淀溶剂，加热，冷却析出晶体，过滤，即可制得如式II和式III分别所示的 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体的混合物。

（2）将如式 I 所示的 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体混合物加入醇类溶剂和沉淀溶剂的混合溶剂中，加热溶解，然后冷却析出晶体，过滤，即可制得如式II和式III分别所示的 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体的混合物。



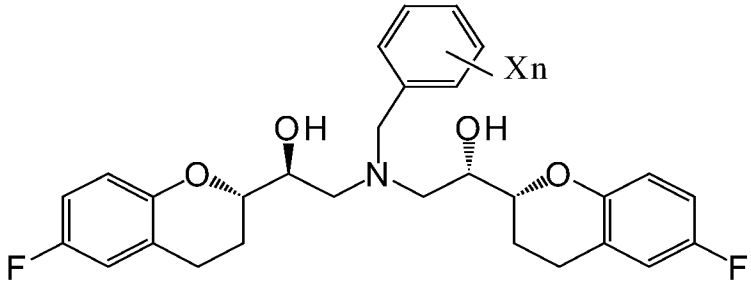
式 I

RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS



式II

RRRS



式III

SSSR

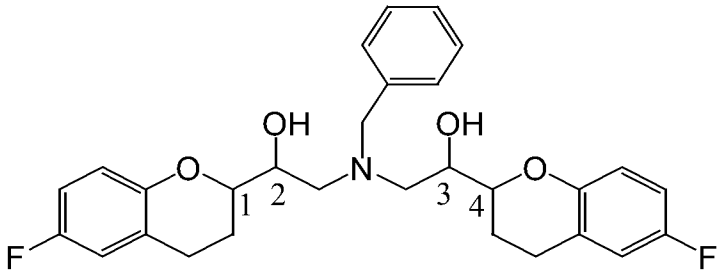
其中，X 为氢，或者 C_1~C_6 的烷基或 C_1~C_6 的烷氧基，n 为 1~5；较佳的 X 为氢。

其中，所述的醇类溶剂较佳的为甲醇、乙醇、丙醇和异丙醇中的一种或多种，更佳的为乙醇。所述的沉淀溶剂较佳的为 C_5~C_9 烃类溶剂或醚类溶剂，其中包括环烃类，较佳的为正已烷、正庚烷和/或环己烷，更佳的为正已烷。所述的沉淀溶剂还可较佳的为醚类溶剂，更佳的为异丙醚。所述的沉淀溶剂和醇类溶剂的体积比较佳的为 1：2~4：1，更佳的为 2：1。所述的沉淀溶剂和醇类溶剂的总量以至少使 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体混合物加热可溶解为宜，较佳的为奈必洛尔中间体混合物质量的 1~20 倍。所述的加热的温度较佳的为 30~80℃，更佳的为溶剂回流温度。所述的冷却的温度较佳的为 0~50℃，更佳的为 10~15℃。所述的析出晶体的时间较佳的为 2~18 小时。

本发明的一较佳实例中，将采用乙醇为溶剂制得的含如式Ⅳ所示的中间体混合物（X=氢）的反应体系冷却至 50℃左右，加入 2 倍乙醇体积的正已烷，加

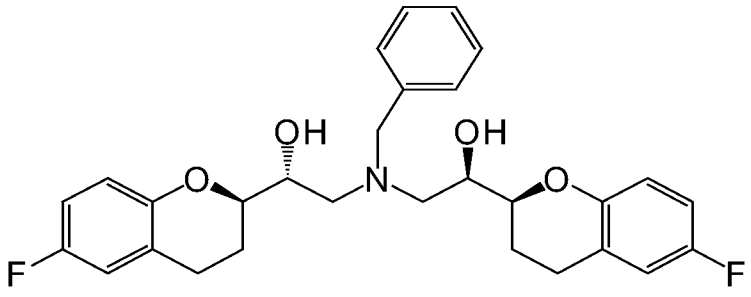
热至回流，然后冷却至 10~15℃，析晶 4 小时，过滤即分离得到如式Ⅳ和式Ⅴ分别所示的 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体的混合物。

本发明的另一较佳实例中，将乙醇/正己烷的体积比为 1：2 的混合溶剂加入如式Ⅳ所示的中间体混合物（X=氢）中，加热至回流，然后冷却至 10~15℃，析晶 4 小时，过滤即分离得到如式Ⅴ和式Ⅵ分别所示的 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体的混合物。



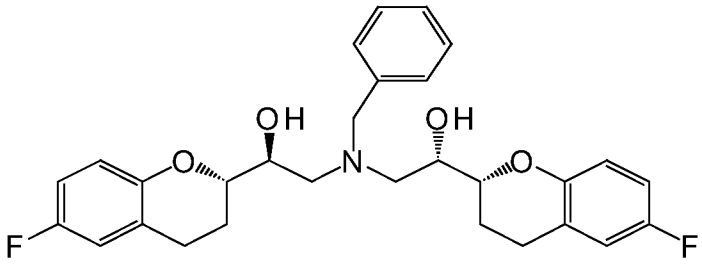
式Ⅳ

RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS



式Ⅴ

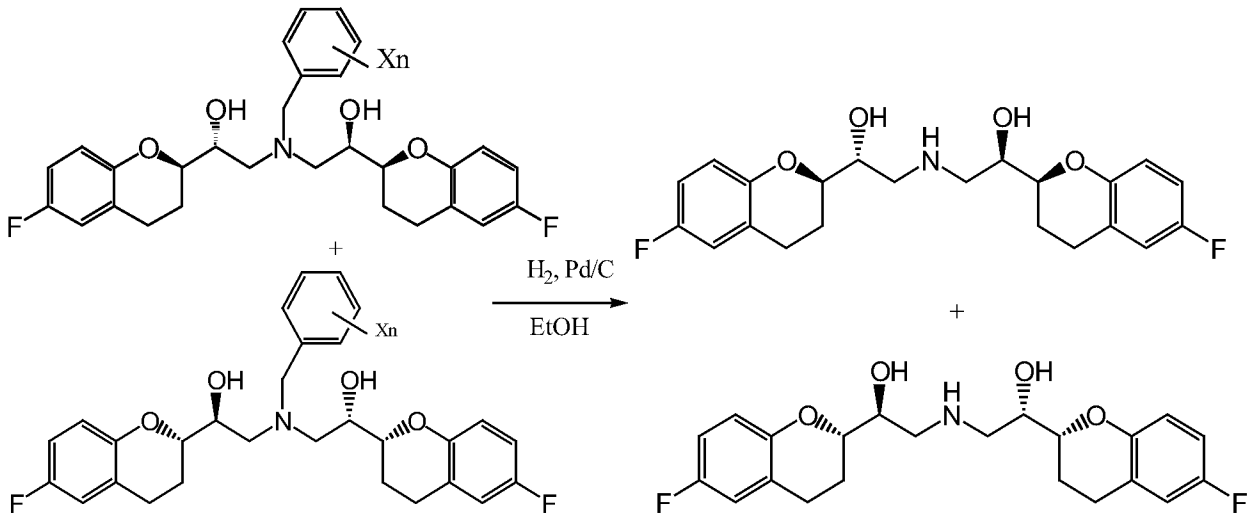
RRRS



式Ⅵ

SSSR

本发明制得的如式Ⅱ和式Ⅲ分别所示的 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体的混合物，经脱苄后，即可制得 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔。



本发明中，所述的如式Ⅰ所示的 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体混合物的制备方法可参照 EP145067 和 EP334429 的方法制得。本发明其他所用试剂及原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的方法操作简便，分离效率高，易应用于工业化生产。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

参考实施例 1 制备 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X=氢）混合物

在 2000mL 反应瓶中依次投入 1000 ml 无水乙醇，100 g(±)[1S*(R)]-6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-环氧乙烷（参照 EP145067 和 EP334429 的方法制得，7b），185g 苄胺，加热回流 6 小时。后冷却至 0℃，保温 4 小时过滤，得滤饼， 40℃烘干，得 85g(±)[1S*(R)]-6-氟-3，4-二氢-α-[[（苯基甲基）氨]甲基]-2H-苯并吡

喃-2-甲醇。

在 2000ml 反应瓶中投入 500ml 无水乙醇，85g(±)[1S*(R)]-6-氟-3，4-二氢-α-[[（苯基甲基）氨]甲基]-2H-苯并吡喃-2-甲醇，70g(±)[1S*(S)]-6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-环氧乙烷，加热回流，15 小时后冷至 30℃，制得含 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的αα'-[苯基甲基亚氨基二(亚甲基)]双-[6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-甲醇](式Ⅳ混合物)的乙醇溶液（500ml）。

实施例 1 制备 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X= H）混合物

向参考实施例 1 制得的溶液中，加入 250ml 正己烷，加热至 30℃，后冷却至 10~15℃，保温结晶 4 小时，过滤，得 67g(±)[R*[S*[S*(S*)]]]αα'-[苯基甲基亚氨基二(亚甲基)]双-[6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-甲醇](式Ⅴ和式Ⅵ的混合物)（HPLC 纯度 99.2%）。

实施例 2 制备 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X= H）混合物

将参考实施例 1 制得的溶液减压回收乙醇得混合物(式Ⅳ)160g，加入 160g 乙醇：异丙醚=1：4 的混合溶液，加热至回流，后冷却至 10~15℃，保温结晶 18 小时，过滤，得 68 g(±)[R*[S*[S*(S*)]]]αα'-[苯基甲基亚氨基二(亚甲基)]双-[6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-甲醇](式Ⅴ和式Ⅵ的混合物)（HPLC 纯度 99.6%）。

实施例 3 制备 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X= H）混合物

向参考实施例 1 制得的溶液中，加入 1000ml 正己烷，加热至回流，冷却至 10~15℃，保温结晶 4 小时，过滤，得 67g(±)[R*[S*[S*(S*)]]]αα'-[苯基甲基亚氨基二(亚甲基)]双-[6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-甲醇](式Ⅴ和式Ⅵ的混合物)（HPLC 纯度 99.2%）。

实施例 4 制备 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X= H）混合物

将参考实施例 1 制得的溶液减压回收乙醇得混合物(式Ⅳ)160g，加入 2318ml 乙醇：正己烷=1：2 的混合溶液，加热至回流，然后冷却至 10~15℃，保温结晶 4 小时，过滤，得 68 g(±)[R*[S*[S*(S*)]]]α α'-[苯基甲基亚氨基二(亚甲基)]双-[6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-甲醇](式Ⅴ和式Ⅵ的混合物)（HPLC 纯度 99.3%）。

参考实施例 2　制备 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔

在 1000ml 氢化反应釜中投入 300 ml 无水乙醇，67 g 实施例 1 制得的产物，5g10%钯碳，通入氮气，置换空气，水浴加热到 50℃，关闭氮气，开始通氢气。约 4 小时，TLC 检验，反应结束。滤去钯碳，将滤液减压浓缩至滤液的 1/5 时，加入浓盐酸，测 PH 值为 2-3，搅拌 1 小时，冷却，析晶。0℃保温 6 小时后过滤，滤饼用少量乙醇洗涤一次，得粗品 55g。无水乙醇重结晶，得 RRRS 和 SSSR 型奈必洛尔 40g。

参考实施例 3　　制备 RRRS 和 SSSR 型的盐酸奈必洛尔

实施例 2 所得固体 66g 加热溶于 400ml 乙醇中，冷至 40℃，加入浓盐酸，测 pH 值为 2-3，搅拌 1 小时，冷却，析晶。0℃保温 6 小时后过滤，滤饼用少量乙醇洗涤一次，得 68g。

在 2000ml 氢化反应釜中投入 1200 ml 无水甲醇，68 g 上述产物，5 g10%钯碳，通入氮气，置换空气，水浴加热到 40℃，关闭氮气，开始通氢气。约 4 小时，TLC 检验，反应结束。滤去钯碳，将滤液减压浓缩至干，无水乙醇重结晶得 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔 39g。

参考实施例 4 制备 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X=4-甲氧基，n=1）混合物

在 1000mL 反应瓶中依次投入 500 ml 乙醇，100 g(±)[1S*(R)]-6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-环氧乙烷（参照 EP145067 和 EP334429 的方法制得，7b），170 g 4-甲氧基苄胺，加热回流 24 小时。后冷却至 0℃，保温 4 小时过滤，得滤饼，40℃烘干，得 94g(±)[1S*(R)]-6-氟-3，4-二氢-α-[[（4-甲氧基苯基甲基）氨]甲基]-2H-苯并吡喃-2-甲醇。

在 2000ml 反应瓶中投入 300ml 甲醇，94g(±)[1S*(R)]-6-氟-3，4-二氢-α-[[（4-甲氧基苯基甲基）氨]甲基]-2H-苯并吡喃-2-甲醇，67 g(±)[1S*(S)]-6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-环氧乙烷，加热回流，15 小时后冷至 30℃，制得含 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的αα'-[4-甲氧基苯基甲基亚氨基二(亚甲基)]双-[6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-甲醇](式Ⅳ混合物)的乙醇溶液（300ml）。

实施例 5 制备 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X= 4-甲氧基）混合物

向参考实施例 4 制得的溶液中，加入 900ml 正庚烷，加热至 50℃，冷却至 0℃，保温结晶 2 小时，过滤，得 70 g RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X=4-甲氧基）混合物（HPLC 纯度 99.6%）。

实施例 6 制备 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X=4-甲氧基）混合物

将参考实施例 4 制得的溶液减压回收乙醇得固体混合物（162g），加入 3240g 乙醇：环己烷=1：3 的混合溶液，加热至 80℃，后冷却至 50℃，保温结晶 18 小时，过滤，得 77 g RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X=4-甲氧基）混合物（HPLC 纯度 99.2%）。

参考实施例 5 制备 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体（式

Ⅰ，X=4-甲基，n=1）混合物

在 1000mL 反应瓶中依次投入 500 ml 异丙醇，100 g(±)[1S*(R)]-6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-环氧乙烷，170 g4-甲基苄胺，加热回流 6 小时。后冷却至 0℃，保温 4 小时过滤，得滤饼 97 g(±)[1S*(R)]-6-氟-3，4-二氢-α-[[（4-甲基苯基甲基）氨]甲基]-2H-苯并吡喃-2-甲醇。

在 2000ml 反应瓶中投入 300ml 异丙醇，97g(±)[1S*(R)]-6-氟-3，4-二氢-α-[[（4-甲基苯基甲基）氨]甲基]-2H-苯并吡喃-2-甲醇，67.5g(±)[1S*(S)]-6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-环氧乙烷，，加热回流，15 小时后冷至 50℃，制得含 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的α α’-[4-甲基苯基甲基亚氨基二(亚甲基)]双-[6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-甲醇]异丙醇溶液（300ml）。

实施例 7 制备 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X=4-甲基，n=1）混合物

向参考实施例 5 制得的溶液中，加入 600ml 石油醚，加热至 70℃，冷却至 15℃，保温结晶 10 小时，过滤，得 75 g 含 RRRS、SSSR 型的α α’-[4-甲基苯基甲基亚氨基二(亚甲基)]双-[6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-甲醇] （HPLC 纯度 99.1%）。

实施例 8 制备 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体（式Ⅰ，X=4-甲基，n=1）混合物

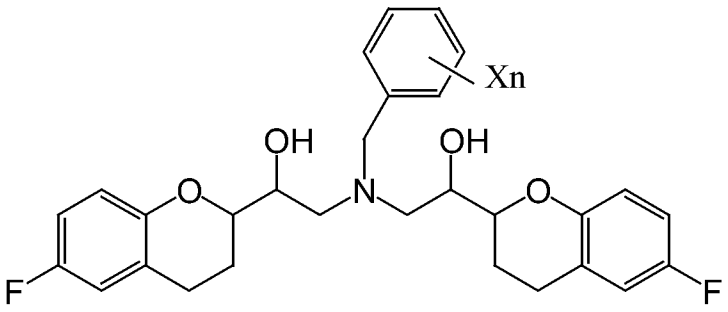
将参考实施例 5 制得的溶液减压回收乙醇得混合物（163g），中加入 1630g 乙醇：正壬烷=1：1 的混合溶液，加热至回流，后冷却至 10℃，保温结晶 4 小时，过滤，得 76 g 含 RRRS、SSSR 型的α α’-[4-甲基苯基甲基亚氨基二(亚甲基)]双-[6-氟-3，4-二氢-2H-苯并吡喃-2-甲醇] （HPLC 纯度 99.3%）。

权利要求

1. 一种制备如式Ⅱ和式Ⅲ分别所示的 RRRS 和 SSSR 型的奈必洛尔中间体的混合物的方法，其特征在于任选下述两种方式中的一种：

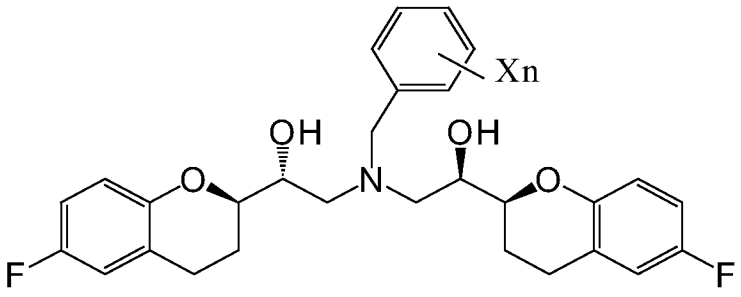
（1）向含有如式Ⅰ所示的 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体混合物的醇类溶剂中，加入沉淀溶剂，加热溶解，冷却析出晶体，过滤，即可；

（2）将如式Ⅰ所示的 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体混合物加入醇类溶剂和沉淀溶剂的混合溶剂中，加热溶解，然后冷却析出晶体，过滤，即可；



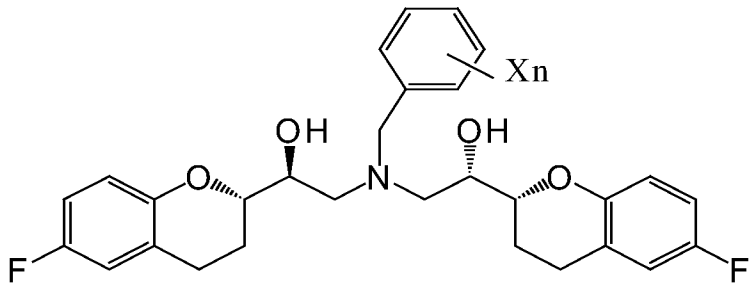
式Ⅰ

RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS



式Ⅱ

RRRS



式III

SSSR

其中，X 为 H，或者 C_1~C_6 的烷基或 C_1~C_6 的烷氧基，n 为 1~5。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述的醇类溶剂为甲醇、乙醇、丙醇和异丙醇中的一种或多种。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于：所述的醇类溶剂为乙醇。

4. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述的沉淀溶剂为烃类溶剂和/或醚类溶剂。

5. 如权利要求 4 所述的方法，其特征在于：所述的烃类溶剂为 C_5~C_9 烃类溶剂；所述的醚类溶剂为异丙醚。

6. 如权利要求 5 所述的方法，其特征在于：所述的 C_5~C_9 烃类溶剂为正已烷、正庚烷、石油醚和环已烷中的一种或多种。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其特征在于：所述的 C_5~C_9 烃类溶剂为正已烷。

8. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述的沉淀溶剂和醇类溶剂的体积比为 1：2~4：1。

9. 如权利要求 8 所述的方法，其特征在于：所述的沉淀溶剂和醇类溶剂的体积比为 2：1。

10. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述的加热的温度为 30~80℃。

11. 如权利要求 10 所述的方法，其特征在于：所述的加热的温度为溶剂回流温

度。

12. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述的冷却的温度为 0~50℃。

13. 如权利要求 12 所述的方法，其特征在于：所述的冷却的温度为 10~15℃。

14. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述的析出晶体的时间为 2~18 小时。

15. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：向含如式Ⅰ所示的 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体混合物的乙醇溶液中，加入 2 倍乙醇体积的正已烷，加热至回流，然后冷却至 10~15℃，析晶 4 小时，过滤即可。

16. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：将体积比为 1：2 的乙醇和正已烷的混合溶剂加入Ⅰ所示的 RRRS、SSSR、RRSR 和 SSRS 型的奈必洛尔中间体混合物中，加热至回流，然后冷却至 10~15℃，析晶 4 小时，过滤即可。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2008/073492

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D407/12(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: C07D407/-

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)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, PAJ, REG, CAPLUS, nebivolol, benzyl, ether, isolat+, separat+, structure search according to formula I

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO2007083318A (HETERO DRUGS LIMITED) 26 Jul. 2007 (26.07.2007) See pages 3-5 of description and example 2	1-16
A	WO2006016376A (HETERO DRUGS LIMITED) 16 Feb. 2006 (16.02.2006) See the whole document	1-16

☐ 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	Date of mailing of the international search report
25 Feb. 2009(25.02.2009)	**19 Mar. 2009 (19.03.2009)**
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer YANG Yi Telephone No. (86-10)62086352

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2008/073492

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2007083318A	26.07.2007	EP1973895A	01.10.2008
WO200601637A	16.02.2006	US2007021623A	25.01.2007
		EP1776354A	25.04.2007

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2008/073492

A. 主题的分类

C07D407/12(2006.01)i

按照国际专利分类表(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：C07D407/-

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）)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, PAJ, REG, CAPLUS, 奈比洛尔, 苄基，醚，分离，nebivolol, benzyl，ether，isolat+，separat+，根据式(I)进行了结构检索

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	WO2007083318A (HETERO DRUGS LIMITED) 26. 7 月 2007 (26.07.2007) 参见说明书第 3-5 页和实施例 2	1-16
A	WO2006016376A (HETERO DRUGS LIMITED) 16. 2 月 2006 (16.02.2006) 参见全文	1-16

☐ 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

"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	国际检索报告邮寄日期
25. 2 月 2009(25.02.2009)	**19.3 月 2009 (19.03.2009)**
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	受权官员 **杨轶** 电话号码：(86-10) **62086352**

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/073492

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2007083318A	26.07.2007	EP1973895A	01.10.2008
WO200601637A	16.02.2006	US2007021623A	25.01.2007
		EP1776354A	25.04.2007