(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 7 月 28 日 (28.07.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/115962 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 311/58 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/099448

(22) 国际申请日: 2015 年 12 月 29 日 (29.12.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201510025745.8 2015 年 1 月 19 日 (19.01.2015) CN

(71) 申请人: **浙江海翔药业股份有限公司 (ZHEJIANG HISOAR PHARMACEUTICAL CO., LTD)** [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒江区外沙支路 100 号, Zhejiang 318000 (CN)。 **上海海翔医药科技发展有限公司 (SHANGHAI HISOAR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY & DEVELOPMENT CO., LTD)** [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 780 号 3 楼 H 座, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: **李洪明 (LI, Hongming)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 780 号 3 楼 H 座, Shanghai 201203 (CN)。 **褚长虎 (CHU, Changhu)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 780 号 3 楼 H 座, Shanghai 201203 (CN)。 **吉都明 (JI, Duming)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 780 号 3 楼 H 座, Shanghai 201203 (CN)。 **缪存铅 (MIAO, Cunqian)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 780 号 3 楼 H 座, Shanghai 201203 (CN)。 **毕建豪 (BI, Jianhao)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 780 号 3 楼 H 座, Shanghai 201203 (CN)。 **杨国胜 (YANG, Guosheng)**; 中国上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路 780 号 3 楼 H 座, Shanghai 201203 (CN)。

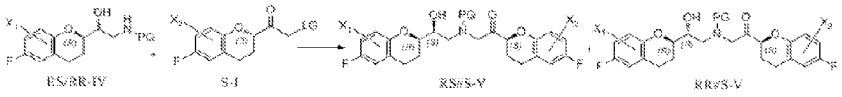
(74) 代理人: **北京邦信阳专利商标代理有限公司 (BOSS & YOUNG PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE)**; 中国北京市朝阳区建国门外大街永安东里甲 3 号通用国际中心 1 号楼 A 座 5 层, Beijing 100022 (CN)。

(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。

[见续页]

(54) **Title**: PREPARATION METHOD FOR NEBIVOLOL INTERMEDIATE AND PREPARATION METHOD FOR NEBIVOLOL

(54) **发明名称** : 一种奈必洛尔中间体的制备方法及奈必洛尔的制备方法



(57) **Abstract**: Provided is a preparation method for a Nebivolol intermediate of compounds of formula V, which comprises one of the methods as follows: (1) a RS/RR-IV compound and a compound of formula S-I are subjected to a coupling and docking reaction to obtain a material containing a compound of formula RS#S-V and a compound of formula RR#S-V, and the compounds of formula V in two configurations are separated; and (2) a SR/SS-IV compound and a compound of formula R-I are subjected to a coupling and docking reaction to obtain a material containing a compound of formula SR#R-V and a compound of formula SS#R-V, and the compounds of formula V in two configurations are separated. Further, also provided is a method for preparing Nebivolol or a pharmaceutically acceptable salt thereof from the above-mentioned compounds of formula V. The methods in the present invention have the characteristics of simple and convenient operation, mild reaction conditions, good atomic economy, high yield, low cost and the like, and are suitable for industrial production.

(57) **摘要**: 本发明提供一种奈必洛尔中间体式 V 化合物的制备方法，包括如下方法之一：(1)将 RS/RR-IV 化合物与式 S-I 化合物进行偶联对接反应，得到含有式 RS#S-V 化合物和式 RR#S-V 化合物的物料，将两种构型的式 V 化合物进行分离；(2)将 SR/SS-IV 化合物与式 R-I 化合物进行偶联对接反应，得到含有式 SR#R-V 化合物和式 SS#R-V 化合物的物料，将两种构型的式 V 化合物进行分离。进一步地，本发明还提供由上述式 V 化合物制备奈必洛尔或其药学上可接受的盐的方法。本发明所述方法具有操作简便、反应条件温和、原子经济性好、收率高、成本低等特点，适合工业化生产。

WO 2016/115962 A1

(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))。

一种奈必洛尔中间体的制备方法及奈必洛尔的制备方法

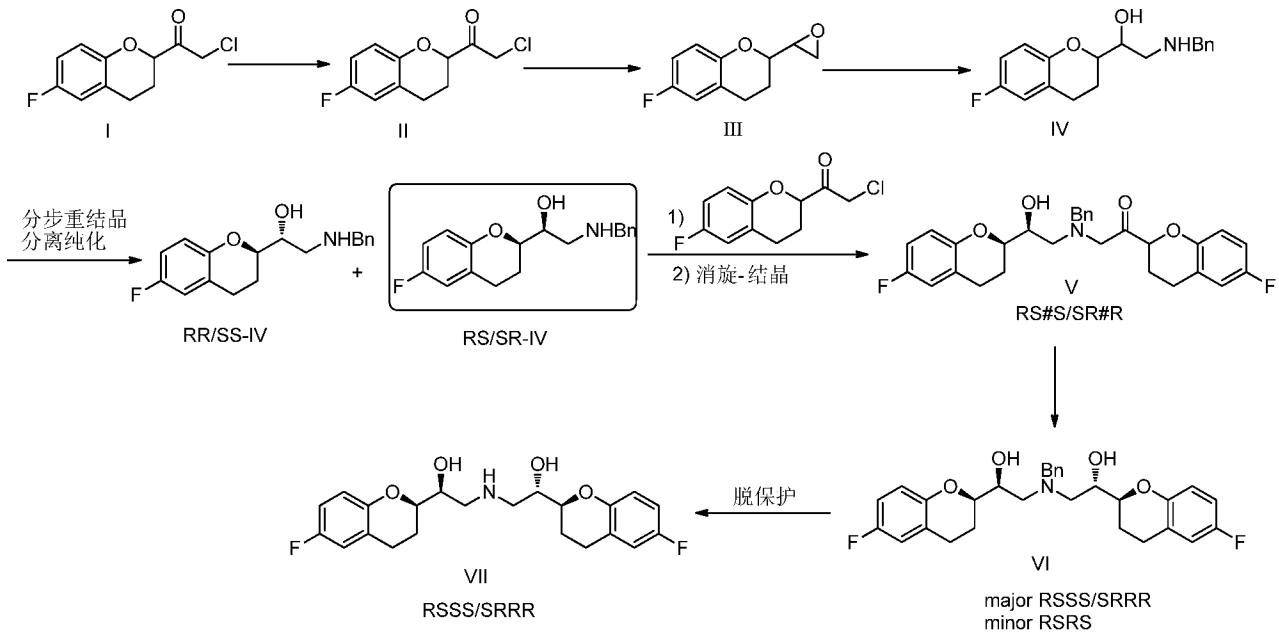
技术领域

本发明涉及一种奈必洛尔中间体的制备方法，以及应用该中间体制备奈必洛尔或其药学上可接受的盐的方法。

背景技术

药品奈必洛尔是第三代肾上腺素 β 受体阻滞剂，是等摩尔量的左旋和右旋异构体的混合物，其中右旋异构体有强大的β1 受体阻滞作用，左旋异构体具有内皮细胞依赖性血管扩张作用。奈必洛尔的化学结构具有四个手性中心，共十个手性异构体，上市药品是等摩尔量的 RSSS 构型和 RRRS 构型的奈必洛尔盐酸盐组成的外消旋体。

专利文献 WO2008/010022A2 公开了一种奈必洛尔的制备方法，将式 RS/SR-Ⅳ化合物（RS -Ⅳ化合物与 SR-Ⅳ化合物的混合物）与式 R/S-Ⅰ化合物（R-Ⅰ化合物与 S-Ⅰ化合物的混合物）偶联对接，得到关键中间体式 RS#S/SR#R-Ⅴ化合物（式 RS#S-Ⅴ化合物与式 SR#R-Ⅴ化合物的混合物，其中#表示化合物中作为潜手性中心的羰基碳原子），经选择性还原反应、氨基氢化脱保护，获得 RSSS/RRRS 型奈必洛尔。



该方法直接以式 RS/SR-Ⅳ化合物与式 R/S-I 化合物偶联对接，合成效率较高。然而，该方法中生成的式 RS#S/SR#R-Ⅴ化合物中混有较大比例的无法应用的副产物——式 RS#R/SR#S-Ⅴ化合物，需要采用繁琐的衍生化和/或重结晶步骤进行纯化除去所述副产物；而同时，生成的式 RS#S/SR#R-Ⅴ化合物无法进行拆分，进行后续还原反应时对于反应条件要求较为苛刻。

此外，该方法在合成式 RS/SR-Ⅳ化合物的过程中也同时生成了较大比例的无法应用的

副产物——式 RR/SS-Ⅳ化合物，同样需要采用繁琐的分步重结晶步骤除去所述副产物。

由于上述副产物不能得到有效利用，导致目标产物的收率较低，原子经济性差，同时这些副产物的回收处理也需要消耗一定的成本。

因此，需要一种操作简单、原料经济性好、收率高、成本低的制备所述奈必洛尔中间体式Ⅴ化合物的方法，以及应用该中间体制备奈必洛尔的方法。

发明内容

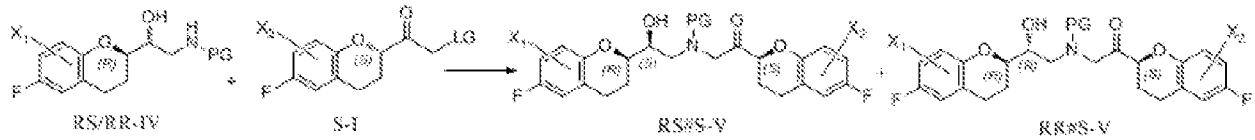
本发明的第一个目的在于提供一种操作简单、原子经济性好、收率高、成本低的制备奈必洛尔中间体式Ⅴ化合物的方法。

本发明的另一目的在于提供一种制备奈必洛尔或其药学上可接受的盐的方法。

本发明的目的是通过如下技术方案实现的:

本发明提供一种制备奈必洛尔中间体式 RS#S-Ⅴ化合物和式 RR#S-Ⅴ化合物的方法，包括:

（1）将式 RS/RR-Ⅳ化合物与式 S-I 化合物进行偶联对接反应，得到含有式 RS#S-Ⅴ化合物和式 RR#S-Ⅴ化合物的物料，



其中，X_1 和 X_2 各自代表苯环任意位置上连接的氢原子或卤素原子；X_1 与 X_2 可以为相同的基团，也可以不同；

LG 为易于离去基团，选自溴、氯、磺酸酯基;

PG 为氢或可脱除的氨基保护基，所述可脱除的氨基保护基选自甲基、烯丙基、叔丁基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、芴基、9,10-二氢蒽-9-基，其中在所述保护基中存在芳环时，芳环上可以带有取代基，所述取代基选自卤素、硝基、C_1-C_4 烷基、-CF_3、-CHF_2、-OR_2 基团，其中 R_2 选自氢、单一取代或二取代的 C_1-C_4 烷基；PG 优选为苄基;

（2）将步骤（1）所得物料分离，分别得到式 RS#S-Ⅴ化合物和式 RR#S-Ⅴ化合物。

其中，所述式 RS/RR-Ⅳ化合物是指式 RS-Ⅳ化合物与式 RR-Ⅳ化合物的混合物，且对二者的摩尔比没有具体限制。

在本发明一种实施方式中，所述式 RS/RR-Ⅳ化合物为基本上等摩尔量的式 RS-Ⅳ化合物与式 RR-Ⅳ化合物的混合物。

需要说明的是，本发明中，式 RS/RR-Ⅳ化合物的结构式中羟基与相邻的手性碳以曲线连接，该曲线表示所述手性碳可以为 *R* 型或 *S* 型。式 RS#S-Ⅴ化合物和式 RR#S-Ⅴ化合物中的“#”表示化合物中作为潜手性中心的羰基碳原子。

优选地，步骤（1）的化学反应在碱性条件下，惰性溶剂中，催化剂催化下进行。

优选地，所述碱性条件中的碱选自碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱，所述有机碱例如三乙基胺、二异丙基乙基胺。优选地，所述碱为碳酸氢钠或碳酸氢钾。

优选地，所述惰性溶剂选自丙酮、四氢呋喃、乙腈、甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺中任意一种或多种，优选为乙腈或四氢呋喃。

优选地，所述的催化剂选自溴化钾、碘化钾、溴化钠、碘化钠中的任意一种或多种，优选为溴化钾或溴化钠。

优选地，所述式 RS/RR-Ⅳ化合物与所述式 S-Ⅰ化合物的摩尔比为（1.0-2.5）:1，优选为（1.0-1.5）:1。

优选地，所述式 RS/RR-Ⅳ化合物:式 S-Ⅰ化合物:碱:催化剂的投料摩尔比为 1.0:(1.0-2.5):(1.0-4.0):(0.05-0.3)，优选为 1.0:(1.0-1.5):2.0:(0.1-0.15)。

优选地，所述反应的温度为 10-80℃，优选 10-50℃。

优选地，所述反应的时间为 10-60 小时，优选 10-24 小时。

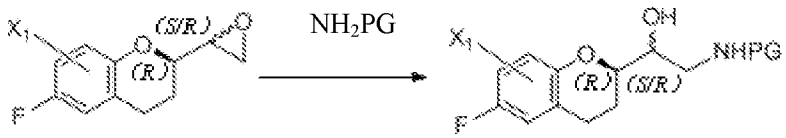
优选地，所述式 RS/RR-Ⅳ化合物的吡喃环上手性中心的纯度大于 90%，优选大于 95%，更优选大于 99%。

优选地，所述式 S-Ⅰ化合物的对映体过量百分比大于 90%，优选大于 95%，更优选大于 99%。

上述反应中，所述式 S-Ⅰ化合物可通过现有方法，例如文献 WO2008/010022A2 或 CN102164906A 公开的方法进行制备。

上述反应中，式 RS/RR-Ⅳ化合物可以通过如下方法制备:

使式 RS/RR-Ⅲ化合物与 NH_2PG 反应生成式 RS/RR-Ⅳ化合物



RS/RR-III RS/RR-IV

。

其中所述式 RS/RR-Ⅲ化合物是指式 RS-Ⅲ化合物与式 RR-Ⅲ化合物的混合物，对二者的摩尔比没有具体限制。

在本发明一种实施方式中，所述式 RS/RR-Ⅲ化合物为等摩尔量的式 RS-Ⅲ化合物与式 RR-Ⅲ化合物的混合物。

所述 RS/RR-Ⅲ化合物可以通过例如专利文献 CN102164906A 或 WO2008/010022A2 公开的方法进行制备，且本领域技术人员可对该文献公开的制备方法的具体反应条件进行适当调整，以获得不同摩尔比的式 RS-Ⅲ化合物与式 RR-Ⅲ化合物的混合物。

制得的式 RS/RR-Ⅳ化合物也可以根据 WO2008/010022A2 报道的方法进行分离，分别得到单一构型的式 RR-Ⅳ和式 RS-Ⅳ化合物，然后二者配成任意比例的混合物。

步骤（2）中，可通过例如过滤和/或进一步重结晶的方式将式 RS#S-Ⅴ化合物与式 RR#S-Ⅴ化合物分离。

在本发明的一种实施方式中，步骤（2）所述分离步骤的操作为：将步骤（1）反应所得的物料过滤分离，所得滤饼为式RS#S-Ⅴ化合物为主的固体；所得滤液浓缩，得到式RR#S-Ⅴ化合物为主的固体或浓缩液。

上述式RS#S-Ⅴ化合物为主的固体和式RR#S-Ⅴ化合物为主的固体或浓缩液可以直接、或经过进一步纯化后用于制备奈必洛尔或其盐酸盐。

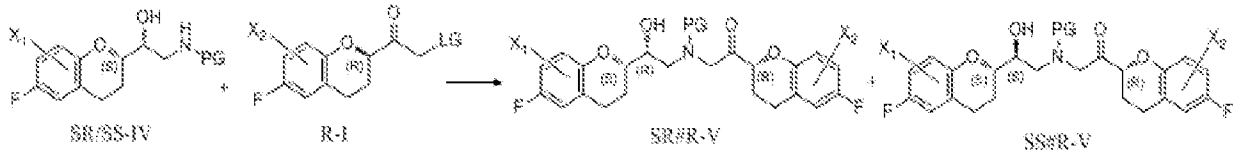
优选地，所述式RS#S-Ⅴ化合物为主的固体的纯化方法可以为：将所述式RS#S-Ⅴ化合物为主的固体加入溶剂中，搅拌，过滤，除去滤渣，滤液浓缩，得到固体。该纯化步骤可进行一次或重复多次，得到较高纯度的式RS#S-Ⅴ化合物。所述溶剂选自丙酮、四氢呋喃、乙腈、甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯或二甲基甲酰胺或其任意混合物，优选为二氯甲烷。采用这样的纯化方法能够除去所述式RS#S-Ⅴ化合物为主的固体中含有的无机盐等杂质，从而得到纯度更高的式RS#S-Ⅴ化合物。

优选地，所述式 RR#S-Ⅴ化合物为主的固体或浓缩液的纯化方法可以为：将所述式RR#S-Ⅴ化合物为主的固体或浓缩液加入不良溶剂中，搅拌，过滤，所得固体为式 RS#S-Ⅴ化合物，滤液浓缩得到式 RR#S-Ⅴ化合物。该纯化步骤可进行一次或重复多次，得到纯化的式RR#S-Ⅴ化合物。其中，所得式RS#S-Ⅴ化合物可以经过或不经过进一步纯化，与上述纯化的式RS#S-Ⅴ化合物合并。所述不良溶剂选自烷烃、醚、醇、腈、酯类溶剂，优选为醚类溶剂。通过采用该方法，可以得到纯化的式 RR#S-Ⅴ化合物，同时可以将滤液中溶解的式RS#S-Ⅴ化合物充分分离出来，避免浪费。

在本发明的另一种实施方式中，步骤（1）所得物料过滤所得的滤液也可以不经浓缩或经浓缩后直接加入不良溶剂，搅拌，过滤，所得固体为式RS#S-Ⅴ化合物，滤液浓缩得到式RR#S-Ⅴ化合物。所述不良溶剂选自烷烃、醚、醇、腈、酯类溶剂，优选为醚类溶剂。

本发明还提供一种制备奈必洛尔中间体式SR#R-Ⅴ化合物和式SS#R-Ⅴ化合物的方法，包括：

（1）将式SR/SS-Ⅳ化合物与式R-Ⅰ化合物进行偶联对接反应，得到含有式SR#R-Ⅴ化合物和式SS#R-Ⅴ化合物的物料，



其中，X_1和X_2各自代表苯环任意位置上连接的氢原子或卤素原子；X_1与X_2可以为相同的基团，也可以不同；

LG为易于离去基团，选自溴、氯、磺酸酯基；

PG为氢或可脱除的氨基保护基，可脱除的氨基保护基选自甲基、烯丙基、叔丁基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、芴基、9,10-二氢蒽-9-基，其中在所述保护基中存在芳环时，芳环上可以带有取代基，所述取代基选自卤素、硝基、C_1-C_4烷基链、-CF_3、-CHF_2、-OR_2基

团，其中 R_2 选自氢、单一取代或二取代的 C_1-C_4 烷基；PG 优选为苄基；

（2）将步骤（1）所得物料分离，分别得到式 SR#R-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物。

其中，所述式 SR/SS-Ⅳ化合物是指式 SR-Ⅳ化合物与式 SS-Ⅳ化合物的混合物，且对二者的摩尔比没有具体限制。

在本发明一种实施方式中，所述式 SR/SS-Ⅳ化合物为基本上等摩尔量的式 SR-Ⅳ化合物与式 SS-Ⅳ化合物的混合物。

需要说明的是，本发明中，式 SR/SS-Ⅳ化合物的结构式中羟基与相邻的手性碳以曲线连接，该曲线表示所述手性碳可以为 *R* 型或 *S* 型。式 RS#S-Ⅴ化合物和式 RR#S-Ⅴ化合物中的"#"表示化合物中作为潜手性中心的羰基碳原子。

优选地，步骤（1）的化学反应在碱性条件下，惰性溶剂中，催化剂催化下进行。

优选地，所述碱选自碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱如三乙基胺、二异丙基乙基胺，优选碳酸氢钠或碳酸氢钾。

优选地，所述惰性溶剂选自丙酮、四氢呋喃、乙腈、甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺中任意一种或多种，优选为乙腈或四氢呋喃。

优选地，所述的催化剂选自溴化钾、碘化钾、溴化钠、碘化钠中的任意一种或多种，优选为溴化钾或溴化钠。

优选地，所述式 SR/SS-Ⅳ化合物与所述式 R-Ⅰ化合物的摩尔比为 1.0-2.5:1，优选为 1.0-1.5:1。

优选地，所述的式 SR/SS-Ⅳ化合物:式 R-Ⅰ化合物:碱:催化剂的投料摩尔比为 1.0:1.0-2.5:1.0-4.0:0.05-0.3，优选为 1.0:1.0-1.5:2.0:0.1-0.15。

优选地，所述反应的温度为 10-80℃，优选 10-50℃。

优选地，所述反应的时间为 10-60 小时，优选 10-24 小时。

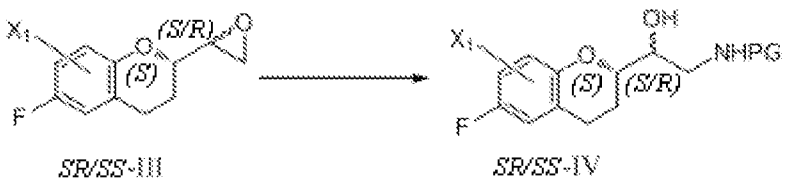
优选地，所述式 SR/SS-Ⅳ化合物的吡喃环上手性中心的纯度大于 90%，优选大于 95%，更优选大于 99%。

优选地，所述式 R-Ⅰ化合物的对映体过量百分比大于 90%，优选大于 95%，更优选大于 99%。

上述反应中，所述式 R-Ⅰ化合物可通过现有方法，例如文献 WO2008/010022A2 或 CN102164906A 公开的方法进行制备。

上述反应中，式 SR/SS-Ⅳ化合物可通过如下方法制备:

使 SR/SS-Ⅲ化合物与 NH_2PG 反应生成式 SR/SS-Ⅳ化合物



。

其中所述式 SR/SS-Ⅲ化合物是指式 SR-Ⅲ化合物与式 SS-Ⅲ化合物的混合物，对二者的

摩尔比没有具体限制。

在本发明一种实施方式中，所述式 SR/SS-III化合物为等摩尔量的式 SR-III化合物与式 SS-III化合物的混合物。

所述式 SR/SS-III化合物可通过例如专利文献 CN102164906A 或 WO2008/010022A2 公开的方法进行制备，且本领域技术人员可对上述文献公开的制备方法的具体反应条件进行适当调整，以获得不同摩尔比的式 SR-III化合物与式 SS-III化合物的混合物。

制得的式 SR/SS-IV化合物也可以根据 WO2008/010022A2 报道的方法进行分离，分别得到单一构型的 SS-IV和 SR-IV化合物，然后二者配成任意比例的混合物。

步骤(2)中，可通过例如过滤和/或进一步重结晶的方式将式 SR#R-V 化合物与式 SS#R-V化合物分离。

在本发明的一种实施方式中，步骤（2）所述分离步骤的操作为：将步骤（1）反应所得的物料过滤分离，所得滤饼为式 SR#R-V化合物为主的固体，滤液浓缩得到式 SS#R-V化合物为主的固体或浓缩液。

上述式 SR#R-V化合物为主的固体和式 SS#R-V化合物为主的固体或浓缩液可以直接、或经过进一步纯化后用于制备奈必洛尔或其盐酸盐。

优选地，所述式 SR#R-V化合物为主的固体的纯化方法可以为：将所述式 SR#R-V化合物为主的固体加入溶剂中，搅拌，过滤，除去滤渣，滤液浓缩，得到固体。所述纯化步骤可进行一次或重复多次，得到较高纯度的式 SR#R-V化合物。所述溶剂可选自丙酮、四氢呋喃、乙腈、甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯或二甲基甲酰胺或其任意混合物，优选为二氯甲烷。采用这样的纯化方法能够除去所述式 SR#R-V化合物为主的固体中含有的无机盐等杂质，从而得到纯度更高的式 SR#R-V化合物。

优选地，所述式 SS#R-V化合物为主的固体或浓缩液的纯化方法可以为：将所述式 SS#R-V化合物为主的固体火炮浓缩液加入不良溶剂，搅拌，过滤，所得固体为式 SR#R-V化合物，滤液浓缩得到式 SS#R-V化合物。该纯化步骤可进行一次或重复多次，得到纯化的式 SS#R-V化合物。其中，所得式 SR#R-V化合物可以经过或不经过进一步纯化，与上述纯化的式 SR#R-V化合物合并。所述不良溶剂选自烷烃、醚、醇、腈、酯类溶剂，优选为醚类溶剂。通过采用该方法，可以得到纯化的式 SS#R-V化合物，同时可以将滤液中溶解的式 SR#R-V化合物充分分离出来，从而避免产物的浪费。

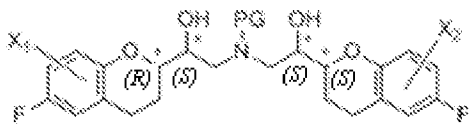
在本发明的另一种实施方式中，步骤（1）所得物料过滤所得的滤液也可以不经浓缩或经浓缩后直接加入不良溶剂，搅拌，过滤，所得固体为式 SR#R-V化合物，滤液浓缩得到式 SS#R-V化合物。所述不良溶剂选自烷烃、醚、醇、腈、酯类溶剂，优选为醚类溶剂。

进一步地，本发明提供一种制备奈必洛尔或其药学上可接受的盐的方法，包括：

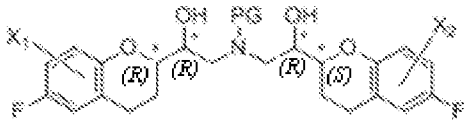
（1）采用上述方法制备式 RS#S-V化合物和式 RR#S-V化合物；

（2）将所得式 RS#S-V化合物和式 RR#S-V化合物进行选择性还原，得到式 RSSS-VI

化合物和式 RRRS-Ⅵ化合物，



RSSS-VI



RRRS -VI

；

（3）将所得式 RSSS-Ⅵ化合物和式 RRRS-Ⅵ化合物脱除 PG 基团，以及当 X_1、X_2 不为 H 时，脱除 X_1、X_2 基团，得到等摩尔量的 RSSS-奈必洛尔和 RRRS-奈必洛尔，或进一步制备其药学上可接受的盐。

在本发明的一种优选的实施方式中，步骤（2）中式 RS#S-Ⅴ化合物和式 RR#S-Ⅴ化合物以混合物的方式，优选以基本等摩尔量的混合物，例如以摩尔比为 1.05:1~1:1.05 的混合物的方式，进行选择性还原。

采用该种实施方式时，步骤（2）反应得到式 RSSS-Ⅵ化合物和式 RRRS-Ⅵ化合物的混合物，该混合物可以经过纯化或不经纯化进入下一步反应，得到 RSSS-奈必洛尔和 RRRS-奈必洛尔等摩尔比的混合物。

另外，步骤（2）反应得到所述混合物也可以经过分离，分别得到式 RSSS-Ⅵ化合物和式 RRRS-Ⅵ化合物，二者分别脱除 PG 基团和 X_1、X_2 取代基，得到独立的 RSSS-奈必洛尔和 RRRS-奈必洛尔，然后将 RSSS-奈必洛尔和 RRRS-奈必洛尔以等摩尔量混合，得到产品。

同时生成少量副产物——式 RSRS-Ⅵ化合物和式 RRSS-Ⅵ化合物，所述副产物可以不除去，直接进入下一步反应；也可以采用本领域常用的分离纯化方法除去，例如柱层析法、重结晶法等，优选为重结晶法。

在本发明的另一种实施方式中，步骤（2）中式 RS#S-Ⅴ化合物和式 RR#S-Ⅴ化合物以基本等摩尔比，例如以摩尔比为 1.05:1~1:1.05，分别进行选择性还原。

采用该种实施方式时，步骤（2）得到独立的式 RSSS-Ⅵ化合物和式 RRRS-Ⅵ化合物。取等摩尔比的式 RSSS-Ⅵ化合物和式 RRRS-Ⅵ化合物混合，进入下一步反应，得到 RSSS-奈必洛尔和 RRRS-奈必洛尔等摩尔比的混合物。

另外，步骤（2）得到的式 RSSS-Ⅵ化合物和式 RRRS-Ⅵ化合物，可以分别脱除 PG 基团和 X_1、X_2 取代基，得到独立的 RSSS-奈必洛尔和 RRRS-奈必洛尔，然后将 RSSS-奈必洛尔和 RRRS-奈必洛尔以等摩尔量混合，得到产品。

优选地，步骤（2）中所述选择性还原反应在还原试剂存在下、路易斯酸催化下进行。

优选地，所述的还原试剂选自硼氢化钠，硼氢化钾，硼氢化锂、硼氢化钙、硼氢化锌、三乙酰氧基硼氢化钠、氢化锂铝、红铝和硼烷中的一种或多种，优选为硼氢化钠、硼氢化钾或硼氢化锂。

优选地，所述路易斯酸选自三氟化硼，氯化钙，氯化镁，氯化锂，氯化钾，氯化钡，氯化锰，四氯化钛，氯化锌，硫酸铜，硫酸钯，溴化锌，乙酸钙，氯化钯，氯化锰，无水氯化铝，异丙醇铝，氯化铈，高氯酸镁和烷氧基钛酸酯中的一种或多种，优选为氯化钯，

氯化锌或烷氧基钛酸酯。

所述反应在溶剂中进行，优选地，所述溶剂选自四氢呋喃，异丙醇，乙腈，异丙醚，叔丁基甲醚，乙二醇二甲醚、环己烷，二甲苯，甲苯，二氯甲烷中的一种或多种。

优选地，所述反应温度为-40℃-50℃，反应时间为 0.5-40 小时。

在本发明一种优选的实施方式中，还原剂采用硼氢化钠，路易斯酸采用氯化锌或四异丙基钛酸酯，溶剂采用乙二醇二甲醚，反应温度为-10℃-10℃，反应时间为 15-20 小时。

步骤（2）所述选择性还原反应还会生成少量副产物——式 RSRS-Ⅵ化合物和式 RRSS-Ⅵ化合物，所述副产物可以不除去，直接进入下一步反应；也可以采用本领域常用的分离纯化方法除去，例如柱层析法、重结晶法等，优选为重结晶法。

优选地，所述重结晶法采用的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、异丙醚、甲苯、丙酮、环己烷或其任意混合物，更优选为甲醇、异丙醇、乙酸乙酯或其混合物。

优选地，所述重结晶除杂步骤使物料中式 RSSS/RRRS-Ⅵ化合物的 HPLC 手性纯度大于 98%，优选大于 99%。

优选地，步骤（3）所述反应在 Pd/C 催化剂存在下进行。

所述的 Pd/C 催化剂中为 Pd 含量为 5-10wt%，优选为 5wt%或 10wt%。

所述反应在溶剂中进行，优选地，所述溶剂为醇类溶剂，更优选为甲醇、乙醇、异丙醇中的任意一种，更优选为甲醇。

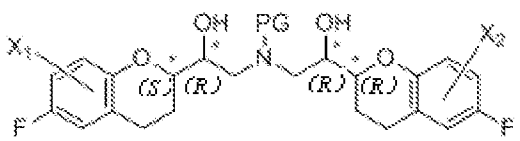
优选地，所述反应的温度为 25-85℃，优选为 30-60℃；反应时间为 1-30 小时，优选为 2-10 小时。

当步骤（3）所得产物中含有副产物时，可通过常规方法除去。

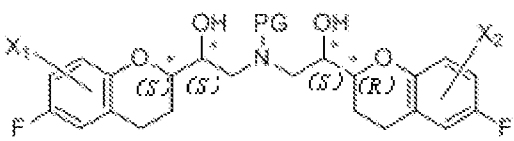
进一步地，本发明还提供第二种制备奈必洛尔或其药学上可接受的盐的方法，包括:

（1）采用上述方法制备式 SR#R-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物;

（2）将所得式 SR#R-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物进行选择性还原，得到式 SRRR-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物;



SRRR-Ⅵ



SSSR-Ⅵ

（3）将所得式 SRRR-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物脱除 PG 基团，以及当 X_1、X_2 不为 H 时，脱除 X_1、X_2 基团，得到等摩尔量的式 SRRR-奈必洛尔和式 SSSR-奈必洛尔，或进一步制备其药学上可接受的盐。

在本发明的一种优选的实施方式中，步骤（2）中式 SR#R-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物以混合物的方式，优选以基本等摩尔量的混合物，例如以摩尔比为 1.05:1~1:1.05 的混合

物的方式，进行选择性还原。

采用该种实施方式时，步骤（2）反应得到式 SRRR-VI化合物和式 SSSR-VI化合物的混合物，该混合物可以经过除杂或不经除杂进入下一步反应，得到 SRRR-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔等摩尔比的混合物。

另外，步骤（2）反应得到所述混合物也可以经过分离，分别得到式 SRRR-VI化合物和式 SSSR-VI化合物，二者分别脱除 PG 基团和 X_1、X_2 取代基，得到独立的 SRRR-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔，然后将 SRRR-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔以等摩尔量混合，得到产品。

同时生成少量副产物——式 SRSR-VI化合物和式 SSRR-VI化合物，所述副产物可以不除去，直接进入下一步反应；也可以采用本领域常用的分离纯化方法除去，例如柱层析法、重结晶法等，优选为重结晶法。

在本发明的另一种实施方式中，步骤（2）中式 SR#R-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物以基本等摩尔比，例如以摩尔比为 1.05:1~1:1.05，分别进行选择性还原。

采用该种实施方式时，步骤（2）得到独立的式 SRRR-VI化合物和式 SSSR-VI化合物。取等摩尔比的式 SRRR-VI化合物和式 SSSR-VI化合物混合，进入下一步反应，得到 SRRR-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔等摩尔比的混合物。

另外，步骤（2）得到的式 SRRR-VI化合物和式 SSSR-VI化合物，可以分别脱除 PG 基团和 X_1、X_2 取代基，得到独立的 SRRR-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔，然后将 SRRR-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔以等摩尔量混合，得到产品。

优选地，步骤（2）所述选择性还原反应在还原试剂存在下、路易斯酸催化下进行。

优选地，所述的还原试剂选自硼氢化钠，硼氢化钾，硼氢化锂、硼氢化钙、硼氢化锌、三乙酰氧基硼氢化钠、氢化锂铝、红铝和硼烷中的一种或多种，优选为硼氢化钠、硼氢化钾或硼氢化锂。

优选地，所述路易斯酸选自三氟化硼，氯化钙，氯化镁，氯化锂，氯化钾，氯化钡，氯化锰，四氯化钛，氯化锌，硫酸铜，硫酸钯，溴化锌，乙酸钙，氯化钯，氯化锰，无水氯化铝，异丙醇铝，氯化铋，高氯酸镁和烷氧基钛酸酯中的一种或多种，优选为氯化钯，氯化锌或烷氧基钛酸酯。

所述反应在溶剂中进行，优选地，所述溶剂选自四氢呋喃，异丙醇，乙腈，异丙醚，叔丁基甲醚，乙二醇二甲醚、环己烷，二甲苯，甲苯，二氯甲烷中的一种或多种。

优选地，所述反应温度为-40℃-50℃，反应时间为 0.5-40 小时。

在本发明一种优选的实施方式中，还原剂采用硼氢化钠，路易斯酸采用氯化钙或者氯化锂，溶剂采用四氢呋喃，反应温度为-5℃-20℃下，反应时间为 8-12 小时。

步骤（2）所述选择性还原反应会生成少量副产物式 SRSR-VI化合物和式 SSRR-VI化合物，所述副产物可采用本领域常用的分离纯化方法除去，例如柱层析法、重结晶法等，优选为重结晶法。

优选地，所述重结晶法采用的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙腈、四氢

呋喃、异丙醚、甲苯、丙酮、环己烷或其任意混合物，更优选为甲醇、异丙醇、乙酸乙酯或其混合物。

优选地，所述重结晶除杂步骤使物料中 SRRR/SSSR-Ⅵ化合物的 HPLC 手性纯度大于 99%。

优选地，步骤（3）所述反应在 Pd/C 催化剂存在下进行。

所述的 Pd/C 催化剂中为 Pd 含量为 5-10wt%，优选为 5wt%或 10wt%。

所述反应在溶剂中进行，优选地，所述溶剂为醇类溶剂，更优选为甲醇、乙醇、异丙醇中的任意一种，更优选为甲醇。

优选地，所述反应的温度为 25-85℃，优选为 30-60℃；反应时间为 1-30 小时，优选为 2-10 小时。

当步骤（3）所得产物中含有副产物时，可通过常规方法除去。

进一步地，本发明提供第三种制备奈必洛尔或其药学上可接受的盐的方法，包括:

（1）采用上述方法制备得到式 RS#S-Ⅴ化合物、式 RR#S-Ⅴ化合物、式 SR#R-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物;

（2）取其中式 RS#S-Ⅴ化合物和式 SR#R-Ⅴ化合物，进行选择性还原，得到式 RSSS-Ⅵ化合物和式 SRRR-Ⅵ化合物;

（3）将所得式 RSSS-Ⅵ化合物和式 SRRR-Ⅵ化合物脱除 PG 基团，以及当 X_1、X_2 不为 H 时，脱除 X_1、X_2 基团，得到等摩尔量的式 SRRR-奈必洛尔和式 SSSR-奈必洛尔，或进一步制备其药学上可接受的盐。

在本发明的一种优选的实施方式中，步骤（2）中式 RS#S-Ⅴ化合物和式 SR#R-Ⅴ化合物以混合物的方式，优选以基本等摩尔量的混合物，例如以摩尔比为 1.05:1~1:1.05 的混合物的方式，进行选择性还原。

采用该种实施方式时，步骤（2）反应得到式 RSSS-Ⅵ化合物和式 SRRR-Ⅵ化合物的混合物，该混合物可以经过除杂或不经除杂进入下一步反应，得到 RSSS-奈必洛尔和 SRRR-奈必洛尔等摩尔比的混合物。

另外，步骤（2）反应得到所述混合物也可以经过分离，分别得到式 RSSS-Ⅵ化合物和式 SRRR-Ⅵ化合物，二者分别脱除 PG 基团和 X_1、X_2 取代基，得到独立的 RSSS-奈必洛尔和 SRRR-奈必洛尔，然后将 RSSS-奈必洛尔和 SRRR-奈必洛尔以等摩尔量混合，得到产品。

步骤（2）同时生成少量副产物——式 RSRS-Ⅵ化合物和式 SRSR-Ⅵ化合物，所述副产物可以不除去，直接进入下一步反应；也可以采用本领域常用的分离纯化方法除去，例如柱层析法、重结晶法等，优选为重结晶法。

在本发明的另一种实施方式中，步骤（2）中式 RS#S-Ⅴ化合物和式 SR#R-Ⅴ化合物以基本等摩尔比，例如以摩尔比为 1.05:1~1:1.05，分别进行选择性还原。

采用该种实施方式时，步骤（2）得到独立的式 RSSS-Ⅵ化合物和式 SRRR-Ⅵ化合物。

取等摩尔比的式 RSSS-VI化合物和式 SRRR-VI化合物混合，进入下一步反应，得到 RSSS-奈必洛尔和 SRRR-奈必洛尔等摩尔比的混合物。

另外，步骤（2）得到的式 RSSS-VI化合物和式 SRRR-VI化合物，可以分别脱除 PG 基团和 X_1、X_2 取代基，得到独立的 RSSS-奈必洛尔和 SRRR-奈必洛尔，然后将 RSSS-奈必洛尔和 SRRR-奈必洛尔以等摩尔量混合，得到产品。

优选地，步骤（2）所述选择性还原反应在还原试剂存在下、路易斯酸催化下进行。

优选地，所述的还原试剂选自硼氢化钠，硼氢化钾，硼氢化锂、硼氢化钙、硼氢化锌、三乙酰氧基硼氢化钠、氢化锂铝、红铝和硼烷中的一种或多种，优选为硼氢化钠、硼氢化钾或硼氢化锂。

优选地，所述路易斯酸选自三氟化硼，氯化钙，氯化镁，氯化锂，氯化钾，氯化钡，氯化锰，四氯化钛，氯化锌，硫酸铜，硫酸钯，溴化锌，乙酸钙，氯化钯，氯化锰，无水氯化铝，异丙醇铝，氯化铋，高氯酸镁和烷氧基钛酸酯中的一种或多种，优选为氯化钯，氯化锌或烷氧基钛酸酯。

所述反应在溶剂中进行，优选地，所述溶剂选自四氢呋喃，异丙醇，乙腈，异丙醚，叔丁基甲醚，乙二醇二甲醚、环己烷，二甲苯，甲苯，二氯甲烷中的一种或多种。

优选地，所述反应温度为-40℃-50℃，反应时间为 0.5-40 小时。

在本发明一种优选的实施方式中，还原剂采用硼氢化钠，路易斯酸采用氯化锌或四异丙基钛酸酯，溶剂采用乙二醇二甲醚，反应温度为-10℃-10℃，反应时间为 15-20 小时。

步骤（2）所述选择性还原反应还会生成少量副产物式 RSRS-VI化合物和式 SRSR-VI化合物，所述副产物可采用本领域常用的分离纯化方法除去，例如柱层析法、重结晶法等，优选为重结晶法。

优选地，所述重结晶法采用的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、异丙醚、甲苯、丙酮、环己烷或其任意混合物，更优选为甲醇、异丙醇、乙酸乙酯或其混合物。

优选地，所述重结晶除杂步骤使物料中 RSSS/SRRR-VI化合物的 HPLC 手性纯度大于 99%。

优选地，步骤（3）所述反应在 Pd/C 催化剂存在下进行。

所述的 Pd/C 催化剂中为 Pd 含量为 5-10wt%，优选为 5wt%或 10wt%。

所述反应在溶剂中进行，优选地，所述溶剂为醇类溶剂，更优选为甲醇、乙醇、异丙醇中的任意一种，更优选为甲醇。

优选地，所述反应的温度为 25-85℃，优选为 30-60℃；反应时间为 1-30 小时，优选为 2-10 小时。

当步骤（3）所得产物中含有副产物时，可通过常规方法除去。

进一步地，本发明还提供第四种制备奈必洛尔或其药学上可接受的盐的方法，包括:

（1）采用上述方法制备得到式 RS#S-Ⅴ化合物、式 RR#S-Ⅴ化合物、式 SR#R-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物;

（2）将所得式 RR#S-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物进行选择性还原，得到式 RRRS-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物;

（3）将所得式 RRRS-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物脱除 PG 基团，以及当 X_1、X_2 不为 H 时，脱除 X_1、X_2 基团，得到等摩尔量的式 SRRR-奈必洛尔和式 SSSR-奈必洛尔，或进一步制备其药学上可接受的盐。

在本发明的一种优选的实施方式中，步骤（2）中式 RR#S-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物以混合物的方式，优选以基本等摩尔量的混合物，例如以摩尔比为 1.05:1~1:1.05 的混合物的方式，进行选择性还原。

采用该种实施方式时，步骤（2）反应得到式 RRRS-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物的混合物，该混合物可以经过除杂或不经除杂进入下一步反应，得到 RRRS-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔等摩尔比的混合物。

另外，步骤（2）反应得到所述混合物也可以经过分离，分别得到式 RRRS-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物，二者分别脱除 PG 基团和 X_1、X_2 取代基，得到独立的 RRRS-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔，然后将 RRRS-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔以等摩尔量混合，得到产品。

步骤（2）同时生成少量副产物——式 RRSS-Ⅵ化合物和式 SSRR-Ⅵ化合物，所述副产物可以不除去，直接进入下一步反应；也可以采用本领域常用的分离纯化方法除去，例如柱层析法、重结晶法等，优选为重结晶法。

在本发明的另一种实施方式中，步骤（2）中式 RR#S-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物以基本等摩尔比，例如以摩尔比为 1.05:1~1:1.05，分别进行选择性还原。

采用该种实施方式时，步骤（2）得到独立的式 RRRS-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物。取等摩尔比的式 RRRS-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物混合，进入下一步反应，得到 RRRS-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔等摩尔比的混合物。

另外，步骤（2）得到的式 RRRS-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物，可以分别脱除 PG 基团和 X_1、X_2 取代基，得到独立的 RRRS-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔，然后将 RRRS-奈必洛尔和 SSSR-奈必洛尔以等摩尔量混合，得到产品。

优选地，步骤（2）所述选择性还原反应在还原试剂存在下、路易斯酸催化下进行。

优选地，所述的还原试剂选自硼氢化钠，硼氢化钾，硼氢化锂、硼氢化钙、硼氢化锌、三乙酰氧基硼氢化钠、氢化锂铝、红铝和硼烷中的一种或多种，优选为硼氢化钠、硼氢化钾或硼氢化锂。

优选地，所述路易斯酸选自三氟化硼，氯化钙，氯化镁，氯化锂，氯化钾，氯化钡，氯化锰，四氯化钛，氯化锌，硫酸铜，硫酸钯，溴化锌，乙酸钙，氯化钯，氯化锰，无水氯化铝，异丙醇铝，氯化铈，高氯酸镁和烷氧基钛酸酯中的一种或多种，优选为氯化钯，氯化锌或烷氧基钛酸酯。

所述反应在溶剂中进行，优选地，所述溶剂选自四氢呋喃，异丙醇，乙腈，异丙醚，叔丁基甲醚，乙二醇二甲醚、环己烷，二甲苯，甲苯，二氯甲烷中的一种或多种。

优选地，所述反应温度为-40℃-50℃，反应时间为 0.5-40 小时。

在本发明一种优选的实施方式中，还原剂采用硼氢化钠，路易斯酸采用氯化钙或氯化锂，溶剂采用四氢呋喃，反应温度为-5℃-20℃下，反应时间为 8-12 小时。

步骤（2）所述选择性还原反应会生成少量副产物——式 RRSS-Ⅵ化合物和式 SSRR-Ⅵ化合物，所述副产物可采用本领域常用的分离纯化方法除去，例如柱层析法、重结晶法等，优选为重结晶法。

优选地，所述重结晶法采用的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、异丙醚、甲苯、丙酮、环己烷或其任意混合物，更优选为甲醇、异丙醇、乙酸乙酯或其混合物。

优选地，所述重结晶除杂步骤使物料中式 RRRS/SSSR-Ⅵ化合物的 HPLC 手性纯度大于 99%。

优选地，步骤（3）所述反应在在 Pd/C 催化剂存在下进行。

所述的 Pd/C 催化剂中为 Pd 含量为 5-10wt%，优选为 5wt%或 10wt%。

所述反应在溶剂中进行，优选地，所述溶剂为醇类溶剂，更优选为甲醇、乙醇、异丙醇中的任意一种，更优选为甲醇。

优选地，所述反应的温度为 25-85℃，优选为 30-60℃；反应时间为 1-30 小时，优选为 2-10 小时。

当步骤（3）所得产物中含有副产物时，可通过常规方法除去。

需要说明的是，由于奈必洛尔具有对称的化学结构，因此式 SRRR-奈必洛尔和式 RRRS-奈必洛尔为同一化合物，式 SSSR-奈必洛尔与式 RSSS-奈必洛尔为同一化合物。

与现有技术相比，本发明的奈必洛尔制备方法采用了新的合成思路，即首先生成两端吡喃环上的手性碳的立体结构固定的中间体式 V 化合物，然后利用手性诱导来控制羟基位置的立体化学。具体来说，首先采用 R-I 化合物作为原料合成 RS/RR-IV 化合物，然后以 RS/RR-IV 化合物和式 S-I 化合物作为原料合成中间体式 V 化合物，由此式 V 化合物两端吡喃环上的手性碳的立体结构被分别固定为 R 和 S 型；或者，首先采用 S-I 化合物作为原料合成 SR/SS-IV 化合物，然后以 SR/SS-IV 化合物和式 R-I 化合物作为原料合成中间体式 V 化合物，由此式 V 化合物两端吡喃环上手性碳的立体结构被分别固定为 S 和 R 型；然后利用手性诱导来控制羟基位置的立体化学，将上述式 V 化合物选择性还原得到 RSSS/SRRR-VI 化合物为主的产物，通过后续操作，最终得到 RSSS/SRRR-奈必洛尔。

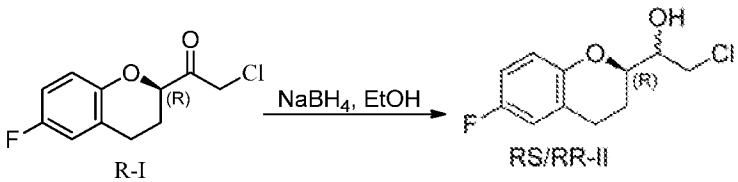
可见，本发明的 RSSS/SRRR-奈必洛尔制备方法避免了现有技术中大量异构体废料如式 RR/SS-IV 化合物、式 RS#R/SR#S-V 化合物的生成，从而大大提高了原料的利用率和

RSSS/SRRR-奈必洛尔的合成效率，降低了成本。同时，本发明方法避免了现有技术中分离上述异构体废料所需的繁琐的重结晶等分离操作及废料回收利用的问题，操作步骤大大简化，成本降低，更适合工业化生产。

具体实施方式

以下以具体实施例对本发明的技术方案进行详细说明，但本发明的保护范围不限于此。

实施例 1 2-氯-1-[6-氟-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(式 RS/RR-Ⅱ化合物)的制备



R-I

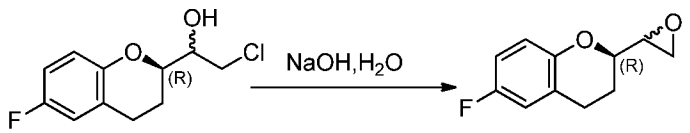
X2=H, LG=Cl

RS/RR-II

X2=H, LG=Cl

室温下，向 1L 的三口烧瓶内加入 2-氯-1-((R)-6-氟-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮(50g，0.21mol)（即式 R-Ⅰ化合物，该化合物可参照 CN102164906A 实施例 6 公开的方法制备），无水乙醇(300mL)，分批加入 $NaBH_4$ (9.9g, 0.26mol)，反应 30min，加饱和氯化铵溶液淬灭反应，过滤，滤液蒸除乙醇，残渣加水(300mL)和乙酸乙酯(600mL)分液，乙酸乙酯层以无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得 2-氯-1-[6-氟-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1S)-1-乙醇与 2-氯-1-[6-氟-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R)-1-乙醇的混合物（49.4g，收率 98.0%）。

实施例 2 R-6-氟- (2R/S)-2-环氧乙基-1-苯并吡喃(式 RS/RR-Ⅲ化合物)的制备



RS/RR-II

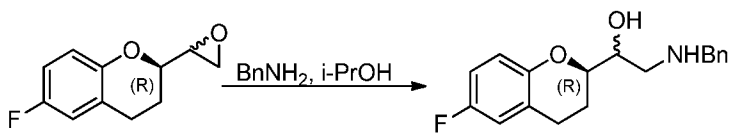
X2=H, LG=Cl

RS/RR-III

X2=H

室温下，向 500mL 三口烧瓶中加入按照实施例 1 的方法制备得到的 2-氯-1-[6-氟-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]- (1R/S)-1-乙醇(51.5g, 0.22mol)、氢氧化钠溶液(2M, 0.44mol)，反应 18 h，反应液用乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得油状液体 R-6-氟-(2S)-2-环氧乙基-1-苯并吡喃与 R-6-氟- (2R)-2-环氧乙基-1-苯并吡喃的混合物（43.1g, 收率 98%）。

实施例 3 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(式 RS/RR-Ⅳ化合物)的制备



RS/RR-III

RS/RR-IV

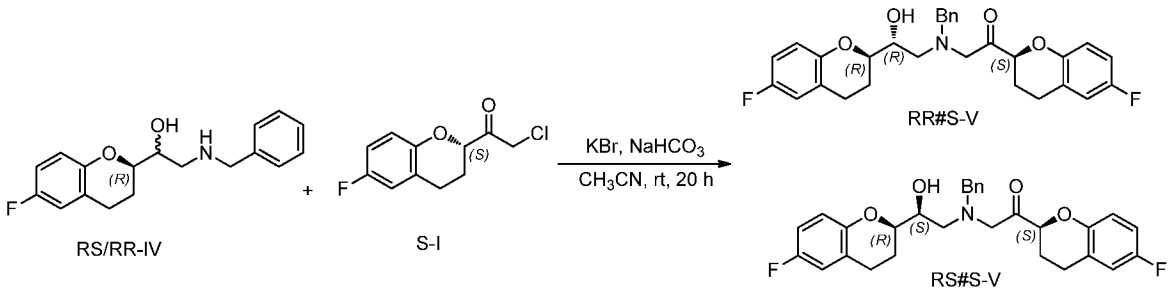
向 500mL 单口烧瓶中加入根据实施例 2 的方法制备得到的 R-6-氟-(2R/S)-2-环氧乙基-1-

苯并吡喃(50.36g，0.26mol)，苄胺(97g，0.90mol)和异丙醇(150mL)，回流反应 3h，减压蒸除异丙醇，残渣加入环己烷(500mL)，室温搅拌 2h，过滤得到白色固体，干燥，得到 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1S)-1-乙醇与 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R)-1-乙醇的混合物（51.6g (0.17mol)，收率为 66%）。

实施例 4 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-(2S)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(式 SR/SS- Ⅳ)的制备

以式 S-I 化合物（其中 X_2 为 H，LG 为 Cl，参照 CN102164906A 实施例 7 公开的方法制备）为原料，参照实施例 1-3 的操作步骤合成 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-(2S)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇。

实施例 5 2-{苄基-[2-(6-氟-(2R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R/S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮 (式 RS#S-Ⅴ化合物与式 RR#S-Ⅴ化合物)的合成



向 500mL 的三口烧瓶内加入按照实施例 3 的方法制备得到的 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(29.98g，0.99mol，RR/RS=48/52)，2-氯-1-((S)-6-氟-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮 (27.2g，0.119mol)（S-Ⅰ，可参照 CN102164906A 实施例 7 公开的方法制备），KBr (1.17g，9.9mmol)， $NaHCO_3$ (12.4 g，0.148 mol, 1.5 eq.)，乙腈(250 mL)，室温搅拌 18h 后，升温至 40℃至反应完全，过滤得白色固体和滤液 A。

白色固体用二氯甲烷溶解，抽滤，滤液浓缩得 2-{苄基-[2-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮（RS#S -V）23.5g，收率 91%，纯度 99.3%。

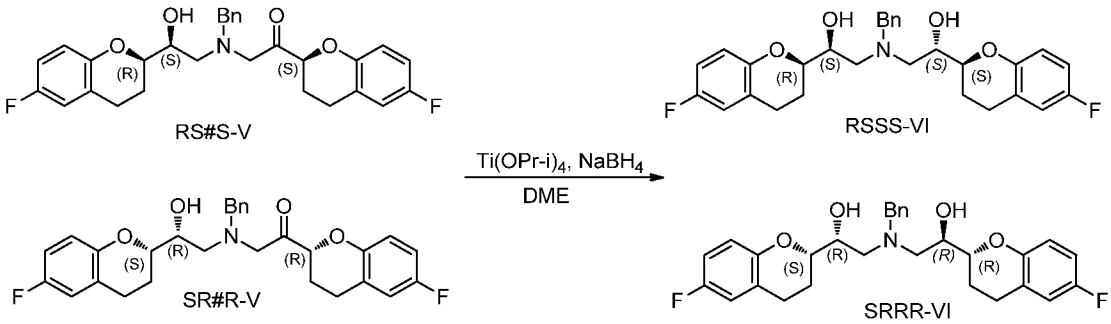
滤液 A 减压浓缩，得 2-{苄基-[2-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮（RR#S-V），初产物 40.5g，纯度 84%，直接下一步用于选择性还原。

实施例 6 2-{苄基-[2-(6-氟-(2S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R/S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮（式 SR#R-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物）的合成

以实施例 4 方法制备得到的 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-(2S)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇和 2-氯-1-((R)-6-氟-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮（参照 CN102164906A 实施例 6 公开的方法制备）作为原料，参照实施例 5 的操作步骤，制备得到 2-{苄基-[2-(6-氟-(2S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮（SR#R-V）和 2-{苄基-[2-(6-氟-(2S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮

（SS#R-V）。

实施例 7 2-R[S[S(S)]]-[[苄基亚胺]双-(亚甲基)]双]-6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇和2-S[R[R(R)]]-[[苄基亚胺]双-(亚甲基)]双]-6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇（式 RSSS-VI化合物和式SRRR-VI化合物）消旋体的合成



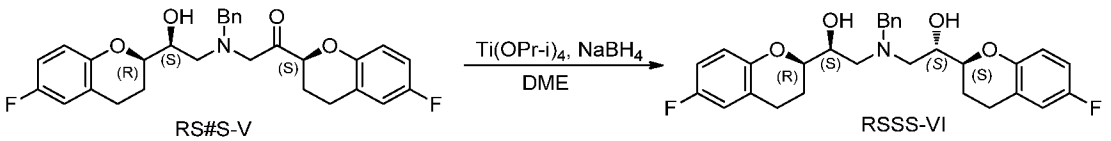
3L 三口烧瓶中，加入实施例 5 方法制备得到的式 RS#S-Ⅴ化合物（49.2g，0.1mol），实施例 6 方法制备得到的式 SR#R-Ⅴ化合物（49.2g，0.1mol）和乙二醇二甲醚（1460ml），室温下搅拌溶清，降温至-5℃，快速滴加四异丙基氧基钛酸酯（113.6g，0.4mol），搅拌 1h 后分批加入 $NaBH_4$（15.2g，0.4mol），继续反应 15h，原料反应完全，降温至-15℃，滴加 4N 盐酸（800 ml），滴毕继续搅拌 2h，过滤得白色固体 A；

0℃下，将白色固体 A 用乙酸乙酯溶解，加入 NaOH 溶液中和至乙酸乙酯层 pH 约 12，分液得到乙酸乙酯层，以饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，浓缩得到白色固体 91g，其中式 RSSS/SRRR-VI化合物的 HPLC 纯度 97.6%。

重结晶精制：将上步所得白色固体加入异丙醇（600ml），回流下溶清，室温下机械搅拌充分析晶 15h，滤得白色固体 75.6g，式 RSSS/SRRR-VI化合物的 HPLC 纯度 99.3%。

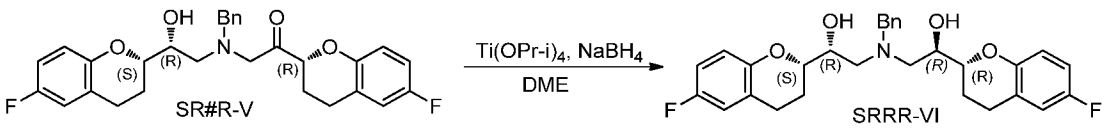
手性分析：正相 HPLC 条件：Chiracel AD-H Column (250 mm)；流动相：正己烷：异丙醇：二乙胺=80：20：0.1；检测波长：UV280nm；流速：0.8mL/min； 出峰时间分别为 16min(SRSR-VI)，25min(SRRR-VI)，31min(RSSS-VI)，39min(SSRR-VI)。

实施例 8 2-R[S[S(S)]]-[[苄基亚胺]双-(亚甲基)]双]-6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇((式 RSSS-VI化合物）的合成



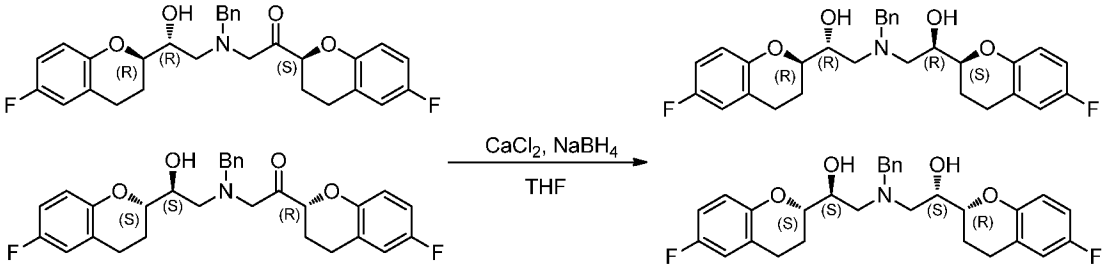
参照实施例 7 的操作步骤，以实施例 5 方法制备得到的式 RS#S-Ⅴ化合物为原料，制备 RSSS-VI化合物。

实施例 9 2-S[R[R(R)]]-[[苄基亚胺]双-(亚甲基)]双]-6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇(式 SRRR-VI化合物）的合成



参照实施例 7 的操作步骤，以实施例 6 方法制备得到的式 SR#R-Ⅴ化合物制备 SRRR-Ⅵ化合物。

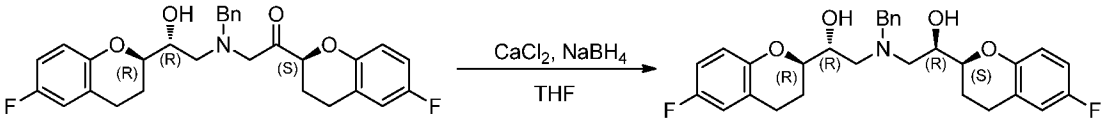
实施例 10 2-S[R[R(R)]]-[[苄基亚胺]双-(亚甲基)]双]-6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇和 2-R[S[S(S)]]-[[苄基亚胺]双-(亚甲基)]双]-6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇合成及其盐酸盐的制备



以 $CaCl_2$（6.5g，58.4mmol）和 $NaBH_4$（4.43g，116.8mmol）在四氢呋喃（150ml）下回流 2h；冷却至室温，将实施例 5 方法制备得到的式 RR#S-Ⅴ化合物（12g，24.34 mmol），实施例 6 方法制备得到的式 SS#R-Ⅴ化合物（12g，24.34 mmol）的 THF（50ml）溶液缓慢滴入，反应 2h，TLC 检测原料反应完全，RRSS/（RRRS+SSSR）-Ⅵ=40/60。

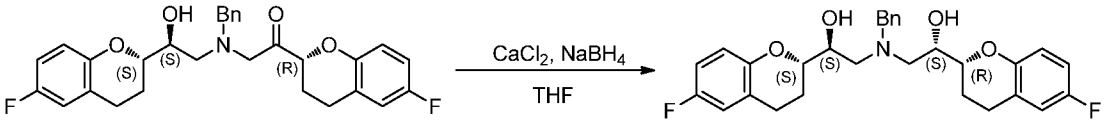
将反应液倒入冰水中，加入乙酸乙酯萃取，分别以 1N HCl 和饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，室温搅拌 4h，析出 RSSS/RRRS-Ⅵ盐酸盐 13g，手性纯度为 RRSS/（RRRS+SSSR）-Ⅵ盐酸盐=5/95，且式 RRRS-Ⅵ盐酸盐化合物与式 SSSR-Ⅵ盐酸盐化合物摩尔比为 1：1。

实施例 11 2-S[R[R(R)]]-[[苄基亚胺]双-(亚甲基)]双]-6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇其盐酸盐的制备



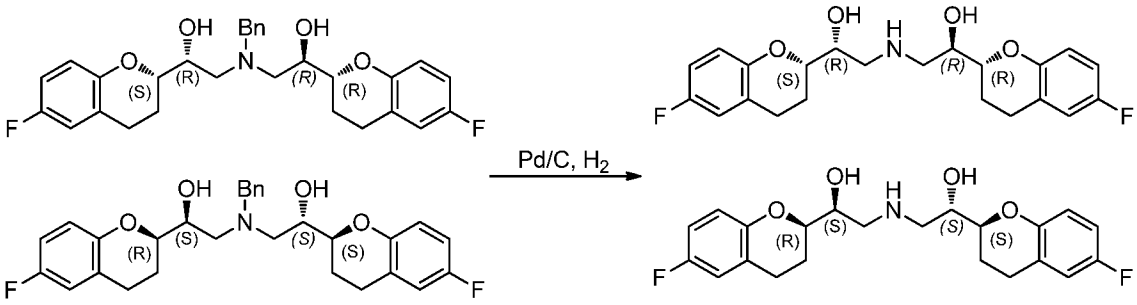
参照实施例 10 的操作步骤，以实施例 5 方法制备得到的式 RR#S-Ⅴ化合物为原料，制备题述化合物。

实施例 12 2-R[S[S(S)]]-[[苄基亚胺]双-(亚甲基)]双]-6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇其盐酸盐的制备



参照实施例 10 的操作步骤，以实施例 6 方法制备得到的式 SS#R-Ⅴ化合物制备题述化合物。

实施例 13 [亚胺]双-(亚甲基)双[6-氟-1-苯并吡喃]-2-甲醇（SRRR/RSSS-奈必洛尔）及其盐酸盐的制备



向 250 mL 高压釜内，投入实施例 11 的方法制备得到的 2-S[R[R(R)]]-[[苄基亚胺]双-(亚甲基)]双]6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇和实施例 12 的方法制备得到的 2-R[S[S(S)]]-[[苄基亚胺]双-(亚甲基)]双]6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇各 18g（36.4 mmol），Pd/C 1.8 g，甲醇 320 mL，加氢，压力 0.8MPa，加热至 50℃，反应 2h，TLC 检测反应完全后，过滤除去 Pd/C，浓缩，得到 SRRR/RSSS-奈必洛尔 14.7g。

将所得 SRRR/RSSS-奈必洛尔加甲醇 300ml 溶解，低温下通氯化氢气体，制成奈必洛尔盐酸盐，加入活性炭脱色，趁热滤除活性炭，滤液搅拌降温析晶，滤得白色固体奈必洛尔盐酸 13.8 g，HPLC 纯度 99.5%。

实施例 14 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮和 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮，以及

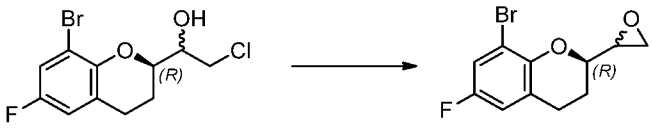
2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮和 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮的制备

实施例 14.1 2-氯-1-[6-氟-8-溴-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(式 RS/RR-Ⅱ化合物)制备

向 50mL 三口烧瓶中加入 2-氯-1-[6-氟-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(1.4g, 6mmol)、三氟乙酸(8 mL), NBS (1.62g, 9mmol)，室温反应 1 h，GC 跟踪反应，反应完全后蒸除三氟乙酸，残渣用二氯甲烷(20mL)萃取，饱和 $NaHCO_3$(10 mL)洗涤，饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到 2-氯-1-[6-氟-8-溴-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇 1.8 g，直接下一步反应。

产物结构确认：1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ= 7.09-7.12(m, 1H), 6.74-6.77(m, 1H), 3.73-4.29(m, 4H)，2.77-2.98(m, 2H), 1.99-2.05(m, 1H), 1.77-1.87(m, 1H)。

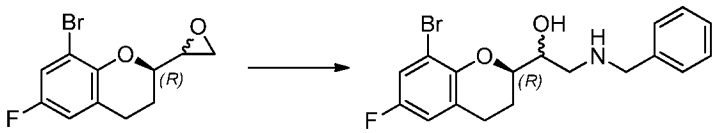
实施例 14.2 R-6-氟-8-溴-(2R/S)-2-环氧乙基-1-苯并吡喃(式 RS/RR-Ⅲ化合物)制备



室温下，向 50mL 三口烧瓶中加入实施例 14.1 的方法制备得到的 2-氯-1-[6-氟-8-溴-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(1.8g, 6mol)、预先配置的氢氧化钠溶液（氢氧化钠 0.48g，12 mmol，水 6mL），反应 18h，TLC 监测原料转化完毕，乙酸乙酯萃取，干燥，浓缩得 R-6-氟-8-溴-(2R/S)-2-环氧乙基-1-苯并吡喃 1.45g，溴代-成环氧两步收率为 88%。

产物结构确认：1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ=7.08-7.12(m, 1H), 6.71-6.75(m, 1H), 3.90-4.14(m, 1H), 3.16-3.23(m, 1H), 2.78-2.98(m, 4H), 2.06-2.18(m, 1H), 1.85-1.99(m, 1H)。

实施例 14.3 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-8-溴-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(式 RS/RR-Ⅳ化合物)制备



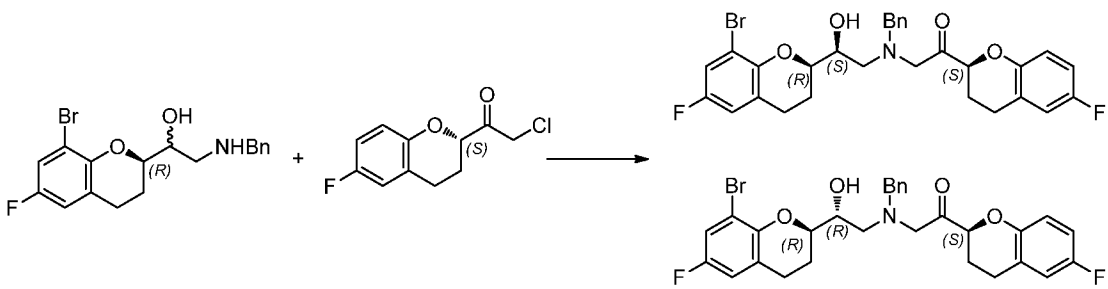
向 100ml 单口烧瓶中加入按照实施例 14.2 方法制备得到的 R-6-氟-8-溴-(2R/S)-2-环氧乙基-1-苯并吡喃 (1.45g, 5.3mmol) ，苄胺 (1.99g，18.6mmol)和异丙醇(10mL)，回流反应 3h，反应完毕。蒸除溶剂，残渣加入环己烷(15mL), 室温搅拌 2h, 过滤得到白色固体，干燥，得到白色固体 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6- 氟-8-溴-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇 1.3 g，收率 63%。

产物结构确认数据：1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ= 7.26-7.34(m, 5H), 7.06-7.08(m, 1H), 6.72-6.74(m, 1H), 3.08-4.04(m, 4H), 2.75-3.09(m, 4H), 1.94-2.04(m, 2H)。

实施例 14.4 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-8-溴-(2S)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(式 SR/SS-Ⅳ化合物)的制备

以 2-氯-1-[6-氟-(2S)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(1.4g, 6mmol）作为原料，参照实施例 14.1-14.3 的方法制备 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-8-溴-(2S)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇。

实施例 14.5 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮，和 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮（式 RS#S-Ⅴ化合物与式 RR#S-Ⅴ化合物）的制备



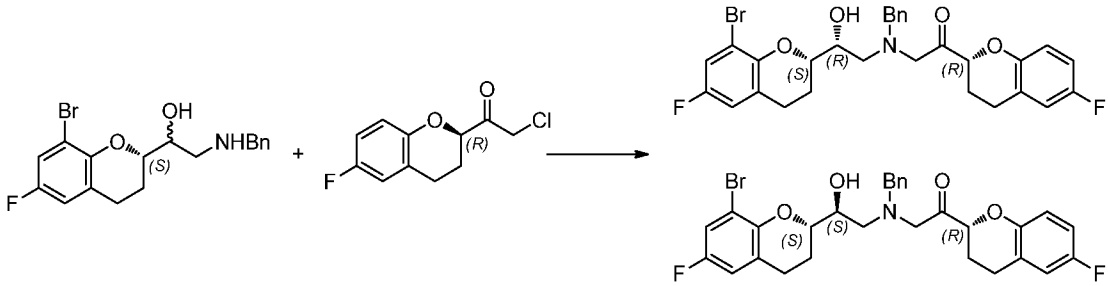
室温下，向 50mL 三口烧瓶中投入按照实施例 14.3 的方法制备得到的 2-[(苯甲基)氨

基]-1-[6-氟-8-溴-(2R)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(8.2g, 21mmol), S-2-氯-1-((R)-6-氟-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮(5.44g, 23mmol), $NaHCO_3$ (5.29g, 63mmol), KBr (0.25g, 2.1mol), 乙腈(80mL), 磁力搅拌, TLC 跟踪反应。反应完全后, 过滤得白色固体和滤液 B。

白色固体用二氯甲烷溶解, 抽滤, 滤液浓缩得 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮 2.25g。

滤液 B 减压浓缩, 得 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮 4.2g。

实施例 14.6 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮, 和 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮 (式 SR#R-Ⅴ化合物与式 SS#R-Ⅴ化合物) 的制备



室温下, 向 50mL 三口烧瓶中投入按照实施例 14.4 方法制备得到的 2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-8-溴-(2S)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(11.18g, 29.4mmol), R-2-氯-1-((R)-6-氟-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮(7.41g, 32.4mmol), $NaHCO_3$(7.4g, 88.2mol), KBr(0.35g, 2.94mmol), 乙腈(120mL), 磁力搅拌, TLC 跟踪反应。反应完全后, 过滤得白色固体和滤液 C。

白色固体用二氯甲烷溶解, 抽滤, 滤液浓缩得 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(S)- 1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮 5 g。

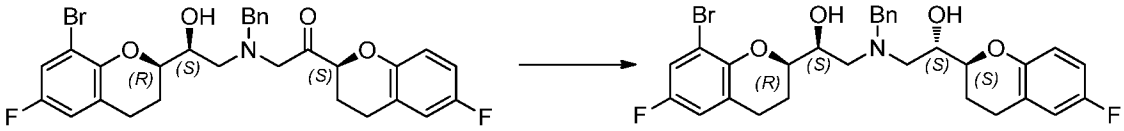
滤液 C 减压浓缩, 得 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮 8.61g。

产物 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮:1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ= 7.29-7.37 (m, 5H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.71-6.75(m, 4H), 4.02-4.08(m, 1H), 3.92-3.97(m, 1H), 3.83-3.86(m, 1H), 3.62-3.69(m, 2H), 3.31-3.34(m, 1H), 3.17-3.20(m, 1H), 2.75-2.82(m, 4H), 2.09-2.26(m, 4H), 1.91-2.02(m, 1H), 1.70-1.80(m, 1H)。

产物 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮:1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ= 7.29-7.35(m, 5H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.68-6.75(m, 4H), 4.26-4.30(m, 1H), 3.92-3.97(m, 1H), 3.83-3.86(m, 1H), 3.63(S, 2H), 3.31-3.34(m, 1H), 3.17-3.20(m, 1H), 2.75-2.82(m, 4H), 2.09-2.26(m, 4H), 1.91-2.02(m, 1H), 1.70-1.80(m, 1H)。

实施例 15 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴

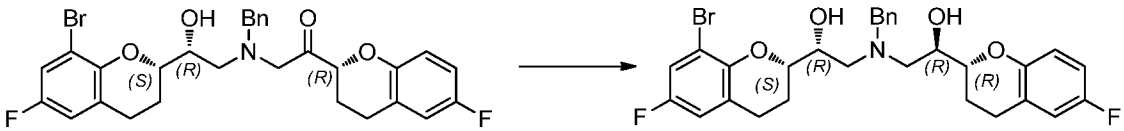
-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-1(S)-乙醇（式 RSSS-Ⅵ化合物）的制备



向 100 mL 单口烧瓶内投入 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮（4.0g, 7mmol），乙二醇二甲醚 25mL, 冷却至-10℃, 加入 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$（3.97g.14mmol, $NaBH_4$ (0.53g, 14mmol), -10℃下反应 18h，TLC 跟踪反应，反应完全。加入冰的氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷(30mL)萃取，0.5M 氢氧化钠溶液(5mL)洗涤，饱和氯化钠洗涤，柱层析纯化（P:E=10:1），得 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-1(S)-乙醇 3.6 g，收率 89%，RSSS/RSRS=92.7/7.3。

产物结构确认：1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ= 7.25-7.35(m, 5H)，7.06-7.09(m, 1H)，6.67-6.78 (m, 4H), 3.68-3.94(m, 6H)，2.70-3.14(m, 10H)，2.20-2.25(m, 1H)，1.76-1.86(m, 3H)。

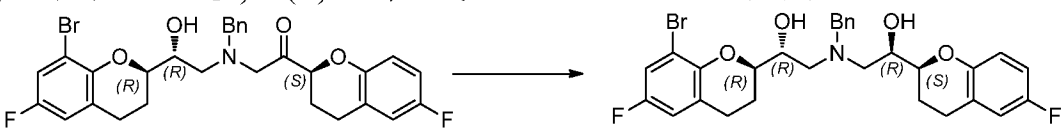
实施例 16 2-{苄基-[2-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-1(R)-乙醇（式 SRRR-Ⅵ化合物）的制备



向 100mL 单口烧瓶内投入 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮（1.85g, 3.2mmol），乙二醇二甲醚 25 mL, 冷却至-10℃, 加入 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$（3.97g，14mmol), $NaBH_4$ (0.53g, 14mmol)，-10℃下反应 18h，TLC 跟踪反应，反应完全。加入冰的氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷(30mL)萃取，0.5M 氢氧化钠溶液(5 mL)洗涤，饱和氯化钠洗涤，柱层析纯化（P:E=10:1），得 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)- 1(S)-乙醇 1 g，收率 54%，SRRR/SRSR=92.1 /7.9。

产物结构确认：1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ= 7.25-7.35(m, 5H)，7.06-7.09(m, 1H)，6.66-6.78 (m, 4H)，3.68-3.94(m, 6H)，2.64-3.13(m, 10H)，2.20-2.23(m, 1H)，1.76-1.86(m, 3H)。

实施例 17 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)- 1(R)-乙醇（式 RRRS-Ⅵ化合物）的制备

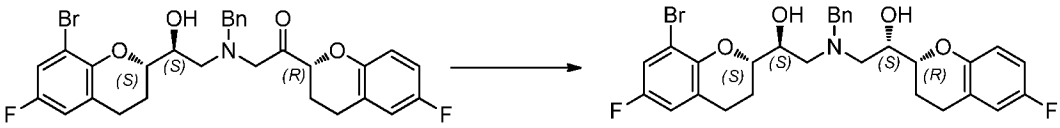


向 100mL 单口烧瓶内投入 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮(4.1g，7.16 mmol)，四氢呋喃(50mL)，冷却至-10℃，加入无水 LiCl (1.2g，28.6mmol)，KBH_4 (0.58，10.7 mmol)，TLC 跟踪反应。反应完全后，氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷(30mL)萃取，氢氧化钠溶液(0.5M，5mL)和饱和氯

化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，柱层析纯化，得 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)- 1(R)-乙醇 2g，收率为 60%，RRRS/RRSS=54/45。

产物结构确认：1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ= 7.24-7.35(m, 5H), 7.04-7.08(m, 1H), 6.65-6.78 (m, 4H), 3.80-3.96(m, 6H), 2.69-3.07(m, 10H), 2.11-2.14(m, 1H), 1.83-1.93(m, 3H)。

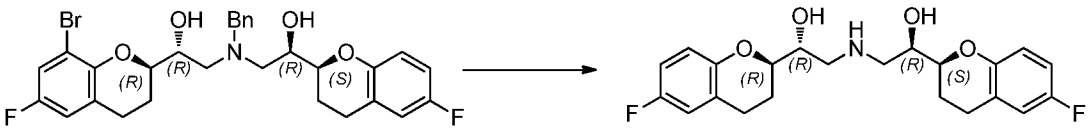
实施例 18 2-{苄基-[2-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-1(S)-乙醇（式 SSSR-Ⅵ化合物）的制备



向 100mL 单口烧瓶内投入 2-{苄基-[2-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮(8.2g, 14.3 mmol)和四氢呋喃(50mL),冷却至-10℃，加入无水 LiCl (2.41g，57.3mmol), KBH_4 (1.15g，21.4mmol)，TLC 跟踪反应。反应完全后，加入氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷(40mL)萃取，氢氧化钠溶液(0.5M，5mL)和饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，柱层析纯化，得 2-{苄基-[2-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-1(S)-乙醇初产物 4.2g，收率为 51%，SSSR/SSRR=56/44。

产物结构确认：1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ= 7.24-7.34(m, 5H), 7.04-7.08(m, 1H), 6.65-6.76 (m, 4H), 3.80-3.97(m, 6H), 2.69-3.07(m, 10H), 2.11-2.15(m, 1H), 1.86-1.96(m, 3H)。

实施例 19 (2S[R[R(R)]]]-[[亚胺]双-(亚甲基)]双[6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇）盐酸盐（SRRR-奈必洛尔盐酸盐）的合成



向高压氢化反应釜内投入实施例 17 的方法制备得到的 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-1(R)-乙醇(1.1g, 1.9mmol), Pd/C 0.11g，甲醇 20mL，碳酸钾(0.53 g, 3.8 mmol，2eq.)，油浴 50℃，H_2 压力 0.7 Mpa，磁力搅拌过夜，TLC 跟踪反应，反应完全后，过滤除去 Pd/C 及盐，滤液浓缩除溶剂，残渣加入异丙醇溶解后再次过滤，异丙醇母液内通入 HCl 气体，搅拌 2h，过滤，干燥得 RRRS-奈必洛尔盐酸盐 0.55g。

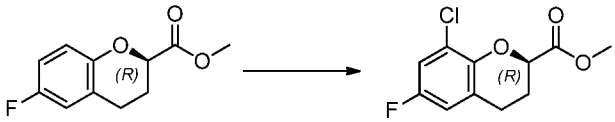
实施例 20 RRRS-奈必洛尔盐酸盐、SSSR-奈必洛尔盐酸盐的制备

分别采用实施例 15 的方法制备的 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-1(S)-乙醇、实施例 16 的方法制备的 2-{苄基-[2-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-1(R)-乙醇、实施例 18 的方法制备的 2-{苄基-[2-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-

乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-溴-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-1(S)-乙醇作为反应物，采用实施例 19 的方法，分别制备得到 RSSS-奈必洛尔盐酸盐、RRRS-奈必洛尔盐酸盐、SSSR-奈必洛尔盐酸盐（其中 RSSS-奈必洛尔盐酸盐与 SSSR-奈必洛尔盐酸盐为相同化合物）。

实施例 21 2-{苄基-[2-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-氯-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮，和 2-{苄基-[2-(6-氟-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-氯-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮的制备

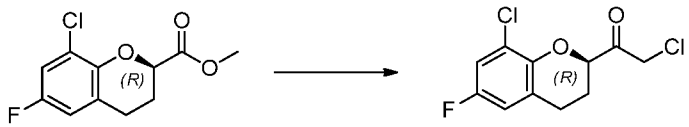
实施例 21.1 R-6-氟-8-氯-1-苯并吡喃-2-甲酸甲酯的制备



向 100 mL 三口烧瓶内投入 R-6-氟-1-苯并吡喃-2-甲酸甲酯 (5g，23.8 mmol), NCS(4.76g，35.3mmol), $FeCl_3$ (0.384g，2.38mmol)，氯仿(50mL)，加热至回流。反应完全后，冷却至室温，反应液以饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，用硅胶柱层析分离纯化得到白色固体 R-6-氟-8-氯-1-苯并吡喃-2-甲酸甲酯 4.91 g，收率 84%，HPLC 纯度为 98.73%。

产物结构确认数据：1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 6.98 (dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.87 – 2.67 (m, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 2H)。

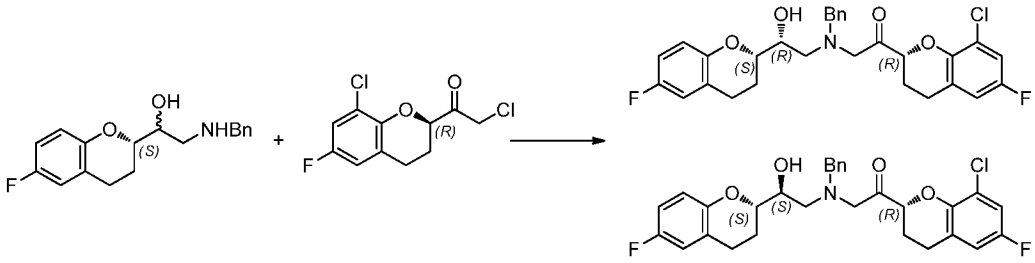
实施例 21.2 R-2-氯-1-(6-氟-8-氯-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮（式 R-Ⅰ化合物）的制备



向 100mL 三口烧瓶内投入 R-6-氟-8-氯-1-苯并吡喃-2-甲酸甲酯(3.0 g, 12.2 mmol)，氮气保护下加入无水四氢呋喃(35mL)，溴氯甲烷(2.35g，18.4mmol)。冷却至-70℃以下，滴加正丁基锂正己烷溶液(2.5M，7.4mL，18.4mmol)，滴加完毕，搅拌 0.5h。滴加冰乙酸(3mL)，继续搅拌 0.5h 后加入水(15mL)，并控制温度在-30℃以下。在水滴加完毕后，升至室温，加入乙酸乙酯(50mL)萃取，饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，得微黄色固体，再用正己烷-乙酸乙酯混合溶剂重结晶，得到白色固体 R-2-氯-1-(6-氟-8-氯-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮 2.3g，收率 71%。

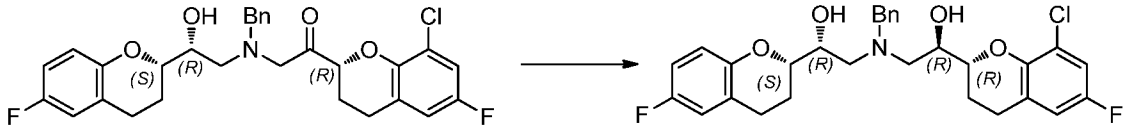
产物结构确认：1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.99-2.71 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)。

实施例 21.3 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-氯-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮和 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-氯-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮（式 SR#R-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物）的制备



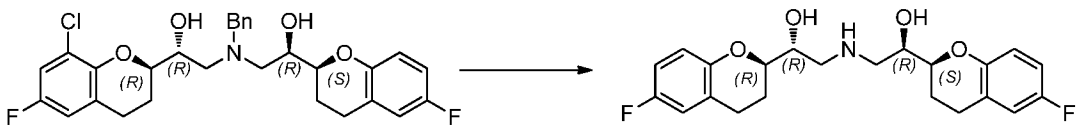
向 100mL 单口烧瓶内投入实施例 21.2 方法制备得到的 R-2-氯-1-(6-氟-8-氯-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮(2.3 g，8.74 mmol)，2-[(苯甲基)氨基]-1-[6-氟-(2S)-1-苯并吡喃-2-基]-(1R/S)-1-乙醇(2.39g，7.94mmol)，$NaHCO_3$ (1.33g，15.89mmol), KBr (0.104g，0.874mmol)，乙腈(15mL)。室温搅拌至反应完成，直接柱层析，分离得到白色固体 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-氯-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮 1.24g，收率为 24%，和黄色粘稠液体 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2S)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-氯-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮 2.1g ，收率为 46%。

实施例 22 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-氯-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)- 1(R)-乙醇（式 SRRR-Ⅵ化合物）的制备



向 100mL 单口烧瓶内投入 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-氯-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-乙酮(1.04g,1.97mmol)，乙二醇二甲醚(15mL)，$Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(1.12g，3.94mmol)，冷却至-10℃，继续加入 $NaBH_4$ (0.149g，3.94mmol)，-10℃下反应 18h，TLC 跟踪反应，反应完全后，饱和氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷(30mL)萃取，分别以 0.5M 氢氧化钠水溶液(5mL)和饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，硅胶柱层析纯化得 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-氯-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)-1(R)-乙醇初产物 0.76g, 收率为 72%，SRRR/SRSR=86/14。

实施例 23 (2S[R[R(R)]]-[[亚胺]双-(亚甲基)]双]6-氟-1-苯并吡喃-2-甲醇）盐酸盐（SRRR-奈必洛尔盐酸盐）的合成



向高压氢化反应釜内投入 2-{苄基-[2-(6-氟-2(S)-1-苯并吡喃-2-基)-(2R)-羟基-乙基]-氨基}-1-(6-氟-8-氯-2(R)-1-苯并吡喃-2-基)- 1(R)-乙醇(1.0g, 1.9mmol)，Pd/C 0.11g，甲醇 20mL，碳酸钾(0.53g, 3.8mmol，2eq.)，油浴 50℃，H_2 压力 0.7Mpa, 磁力搅拌过夜，TLC 跟踪反应，反应完全后，过滤除 Pd/C 及盐，滤液浓缩除去溶剂，加入异丙醇溶解后再次过滤，异丙醇母液内通入 HCl 气体，搅拌 2h, 过滤，干燥得 SRRR-奈必洛尔盐酸盐 0.54g。

实施例 24 等摩尔比 SRRR/RSSS-奈必洛尔盐酸盐的制备

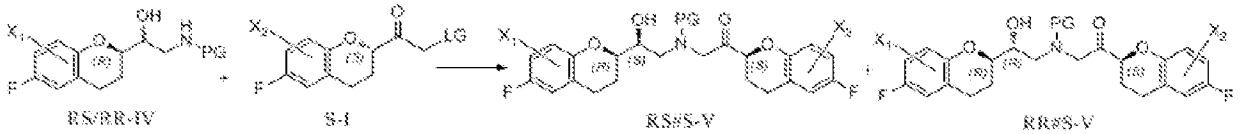
将实施例 19、20 方法分别制得的 SRRR-奈必洛尔盐酸盐和 RSSS-奈必洛尔盐酸盐以等摩尔量混合，得到 SRRR/RSSS-奈必洛尔盐酸盐外消旋体。

需要说明的是，以上实施例仅是示例性的，而非穷尽性的，并不对本发明保护范围的构成限制。本领域技术人员可以根据上述实施例的方法，可选择采用多种变化方式，制备 SRRR-奈必洛尔盐酸盐与 RSSS-奈必洛尔盐酸盐外消旋体。

权 利 要 求 书

1、一种奈必洛尔中间体式 RS#S-V 和式 RR#S-Ⅴ化合物的制备方法，包括:

（1）将式 RS/RR-Ⅳ化合物与式 S-I 化合物进行偶联对接反应，得到含有式 RS#S-V 和式 RR#S-Ⅴ化合物的物料，



其中，X_1 和 X_2 各自代表苯环任意位置连接的氢原子或卤素原子；X_1 与 X_2 为相同或不同的基团;

LG 为易于离去基团，选自溴、氯、磺酸酯基;

PG 为氢或可脱除的氨基保护基，所述可脱除的氨基保护基选自甲基、烯丙基、叔丁基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、芴基、9,10-二氢蒽-9-基，其中在所述保护基中存在芳环时，芳环上可以带有取代基，所述取代基选自卤素、硝基、C_1-C_4 烷基、-CF_3、-CHF_2、-OR_2 基团，其中 R_2 选自氢、单一取代或二取代的 C_1-C_4 烷基；PG 优选为苄基;

（2）从步骤（1）所得的物料中分离得到式 RS#S-Ⅴ化合物和式 RR#S-Ⅴ化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，步骤（1）所述反应在碱性条件下、惰性溶剂中、催化剂催化下进行。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，所述碱性条件中的碱选自碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱；优选为三乙基胺、二异丙基乙基胺、碳酸氢钠或碳酸氢钾；所述惰性溶剂选自丙酮、四氢呋喃、乙腈、甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺中任意一种或多种；所述的催化剂选自溴化钾、碘化钾、溴化钠、碘化钠中的任意一种或多种。

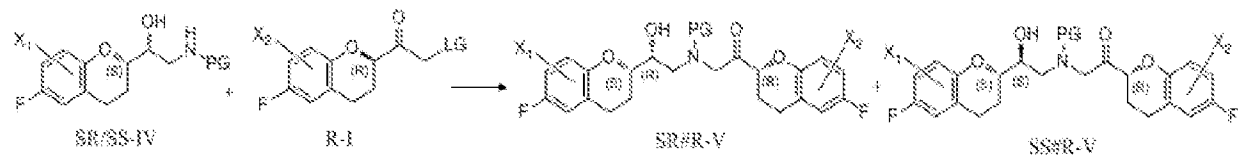
4. 根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，所述步骤（1）中，式 RS/RR-Ⅳ化合物:式 S-Ⅰ化合物:碱:催化剂的投料摩尔比为 1.0:(1.0-2.5):(1.0-4.0):(0.05-0.3)，优选为 1.0:(1.0-1.5):2.0:(0.1-0.15)。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的制备方法，其特征在于，式 RS/RR-Ⅳ化合物为式 RS-Ⅳ化合物与式 RR-Ⅳ化合物的混合物。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的制备方法，其特征在于，步骤（2）通过过滤和/或分步重结晶的方式将式 RS#S-Ⅴ化合物和式 RR#S-Ⅴ化合物分离。

7. 一种奈必洛尔中间体的式 SR#R-V 和式 SS#R-Ⅴ化合物的制备方法，包括:

（1）将式 SR/SS-Ⅳ化合物与式 R-Ⅰ化合物进行偶联对接反应，得到含有式 SR#R-V 和式 SS#R-Ⅴ化合物的物料，



其中，X_1和X_2各自代表苯环任意位置连接的氢原子或卤素原子；X_1与X_2为相同或不同的基团；

LG为易于离去基团，选自溴、氯、磺酸酯基；

PG为氢或可脱除的氨基保护基，所述可脱除的氨基保护基选自甲基、烯丙基、叔丁基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、芴基、9,10-二氢蒽-9-基，其中在所述保护基中存在芳环时，芳环上可以带有取代基，所述取代基选自卤素、硝基、C_1-C_4烷基、-CF_3、-CHF_2、-OR_2基团，其中R_2选自氢、单一取代或二取代的C_1-C_4烷基；PG优选为苄基；

（2）从步骤（1）所得的物料中分离得到式SR#R-Ⅴ化合物和式SS#R-Ⅴ化合物。

8. 根据权利要求4所述的制备方法，其特征在于，步骤（1）所述反应在碱性条件下、惰性溶剂中、催化剂催化下进行。

9. 根据权利要求8所述的制备方法，其特征在于，所述碱性条件中的碱选自碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱；优选为三乙基胺、二异丙基乙基胺、碳酸氢钠或碳酸氢钾；所述惰性溶剂选自丙酮、四氢呋喃、乙腈、甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、二甲基甲酰胺中任意一种或多种；所述的催化剂选自溴化钾、碘化钾、溴化钠、碘化钠中的任意一种或多种。

10. 根据权利要求9所述的制备方法，其特征在于，所述步骤（1）中，式SR/SS-Ⅳ化合物:式 R-Ⅰ化合物:碱:催化剂的投料摩尔比为 1.0:(1.0-2.5):(1.0-4.0):(0.05-0.3)，优选为1.0:(1.0-1.5):2.0:(0.1-0.15)。

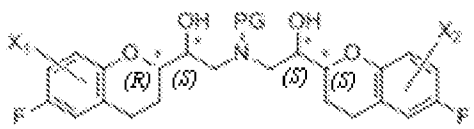
11. 根据权利要求7-10任一项所述的制备方法，其特征在于，式SR/SS-Ⅳ化合物为式SR-Ⅳ化合物与式SS-Ⅳ化合物的混合物。

12. 根据权利要求7-11任一项所述的制备方法，其特征在于，步骤（2）通过过滤和/或分步重结晶的方式将式SR#R-Ⅴ化合物和式SS#R-Ⅴ化合物分离。

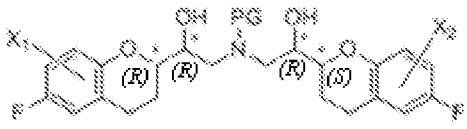
13. 一种制备奈必洛尔或其药学上可接受的盐的方法，包括:

（1）采用权利要求1-6任一项所述的方法制备式RS#S-V和式RR#S-Ⅴ化合物；

（2）将所得的式RS#S-Ⅴ化合物和式RR#S-Ⅴ化合物进行选择性还原，得到式RSSS-Ⅵ化合物和式RRRS-Ⅵ化合物，



RSSS-VI



RRRS -VI

；

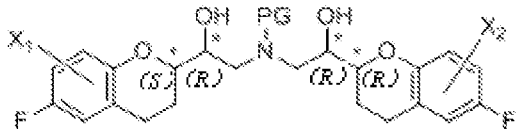
（3）将所得式RSSS-Ⅵ化合物和式RRRS-Ⅵ化合物脱除PG基团，以及当X_1、X_2不为H时，脱除X_1、X_2基团，得到等摩尔量的式RSSS-奈必洛尔和式RRRS-奈必洛尔，或进一步制备其药学上可接受的盐。

14. 一种制备奈必洛尔或其药学上可接受的盐的方法，包括:

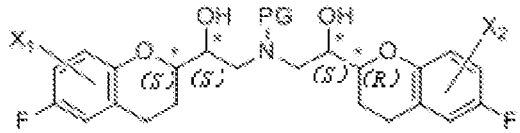
（1）采用权利要求7-12任一项所述的方法制备式SR#R-V和式SS#R-Ⅴ化合物；

（2）将所得式SR#R-Ⅴ化合物和式SS#R-Ⅴ化合物进行选择性还原，得到式SRRR-Ⅵ

化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物;



SRRR-VI



SSSR-VI

（3）将所得式 SRRR-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物脱除 PG 基团，以及当 X_1、X_2 不为 H 时，脱除 X_1、X_2 基团，得到等摩尔量的式 SRRR-奈必洛尔和式 SSSR-奈必洛尔，或进一步制备其药学上可接受的盐。

15. 一种制备奈必洛尔或其药学上可接受的盐的方法，包括:

（1）采用权利要求 1-6 任一项所述的方法制备式 RS#S-Ⅴ和式 RR#S-Ⅴ化合物，采用权利要求 7-12 任一项所述的方法制备式 SR#R-Ⅴ和式 SS#R-Ⅴ化合物;

（2）取式 RS#S-Ⅴ化合物和式 SR#R-Ⅴ化合物，进行选择性还原，得到式 RSSS-Ⅵ化合物和式 SRRR-Ⅵ化合物；或者，取式 RR#S-Ⅴ化合物和式 SS#R-Ⅴ化合物进行选择性还原，得到式 RRRS-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物;

（3）将所得式 RSSS-Ⅵ化合物和式 SRRR-Ⅵ化合物脱除 PG 基团，以及当 X_1、X_2 不为 H 时，脱除 X_1、X_2 基团，得到等摩尔量的式 SRRR-奈必洛尔和式 SSSR-奈必洛尔，或进一步制备其药学上可接受的盐；或者，将所得式 RRRS-Ⅵ化合物和式 SSSR-Ⅵ化合物脱除 PG 基团，以及当 X1、X2 不为 H 时，脱除 X1、X2 基团，得到等摩尔量的式 SRRR-奈必洛尔和式 SSSR-奈必洛尔，或进一步制备其药学上可接受的盐。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/099448

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 311/58 (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: C07D311/-

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, CNABS, CAPlus, REG, CNKI: Nebivolol, C22H25F2NO4/MF, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 104610215 A (ZHEJIANG HAIZHENG PHARM CO., LTD. et al.) 13 May 2015 (13.05.2015) see the whole document, especially claims 1-10 and examples 1-23	1-15
X	EP 1803716 A1 (CIMEX PHARMA AG et al.) 04 July 2007 (04.07.2007) see the whole document, especially description, paragraphs [0059]-[0072], [0102], [0157]-[0162], [0165]-[0177], and examples 1-19	1-15
A	CN 102164906 A (ZACH SYSTEM) 24 August 2011 (24.08.2011) see the whole document, especially examples 1-12	1-15
A	US 2013005001 A1 (CORDEN PHARMA INTERNATIONAL GMBH) 03 January 2013 (03.01.2013) see the whole document	1-15
A	CN 102816141 A (JINAN LOVE CORE HEALTHCARE TECHNOLOGY CO., LTD.) 12 December 2012 (12.12.2012) see the whole document	1-15

☐ 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
19 March 2016	06 April 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 SHA, Lei Telephone No. (86-10) 62084377

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/099448

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104610215 A	13 May 2015	None	
EP 1803716 A1	04 July 2007	CA 2635479 C	17 July 2012
		AU 2006346311 B2	24 February 2011
		WO 2008010022 A3	19 June 2008
		US 2009048457 A1	19 February 2009
		WO 2008010022 A2	24 January 2008
		CA 2635479 A1	24 January 2008
		EP 1803716 B1	25 July 2012
		AU 2006346311 A1	24 January 2008
CN 102164906 A	24 August 2011	CA 2736600 A1	01 April 2010
		EP 2328883 B1	06 August 2014
		AU 2009295730 B2	19 December 2013
		US 8981127 B2	17 March 2015
		AU 2009295730 A1	01 April 2010
		BRPI 0919257 A2	18 August 2015
		WO 2010034927 A1	01 April 2010
		US 2011237808 A1	29 September 2011
		EP 2328883 A1	08 June 2011
		IL 211410 D0	31 May 2011
		JP 5744738 B2	08 July 2015
		ES 2523343 T3	25 November 2014
		HRP 20140922 T1	07 November 2014
		JP 2012503636 A	09 February 2012
		IL 211410 A	29 October 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/099448

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2013005001 A1	03 January 2013	AR 079932 A1	29 February 2012
		EP 2528905 A1	05 December 2012
		DE 102010005953 A1	28 July 2011
		EP 2528905 B1	07 October 2015
		WO 2011091968 A1	04 August 2011
CN 102816141 A	12 December 2012	None	

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2015/099448

A. 主题的分类

C07D 311/58(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)

C07D311/-

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，CNABS，CAPlus，REG，CNKI：奈必洛尔，Nebivolol，C22H25F2NO4/MF，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
PX	CN 104610215 A (浙江海翔药业股份有限公司等) 2015年 5月 13日 (2015-05-13) 参见全文，特别是权利要求1-10，实施例1-23	1-15
X	EP 1803716 A1 (CIMEX PHARMA AG等) 2007年 7月 4日 (2007-07-04) 参见全文，特别是说明书中第[0059]-[0072]、[0102]、[0157]-[0162]、[0165]-[0177]段，实施例1-19	1-15
A	CN 102164906 A (ZACH系统股份公司) 2011年 8月 24日 (2011-08-24) 参见全文，特别是实施例1-12	1-15
A	US 2013005001 A1 (CORDEN PHARMA INTERNATIONAL GMBH) 2013年 1月 3日 (2013-01-03) 参见全文	1-15
A	CN 102816141 A (济南爱思医药科技有限公司) 2012年 12月 12日 (2012-12-12) 参见全文	1-15

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2016年 3月 19日	2016年 4月 6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	受权官员 沙磊 电话号码 (86-10)62084377

表 PCT/ISA/210 (第2页) (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/CN2015/099448

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	104610215	A	2015年 5月 13日	无			
EP	1803716	A1	2007年 7月 4日	CA	2635479	C	2012年 7月 17日
				AU	2006346311	B2	2011年 2月 24日
				WO	2008010022	A3	2008年 6月 19日
				US	2009048457	A1	2009年 2月 19日
				WO	2008010022	A2	2008年 1月 24日
				CA	2635479	A1	2008年 1月 24日
				EP	1803716	B1	2012年 7月 25日
				AU	2006346311	A1	2008年 1月 24日
CN	102164906	A	2011年 8月 24日	CA	2736600	A1	2010年 4月 1日
				EP	2328883	B1	2014年 8月 6日
				AU	2009295730	B2	2013年 12月 19日
				US	8981127	B2	2015年 3月 17日
				AU	2009295730	A1	2010年 4月 1日
				BR	PI0919257	A2	2015年 8月 18日
				WO	2010034927	A1	2010年 4月 1日
				US	2011237808	A1	2011年 9月 29日
				EP	2328883	A1	2011年 6月 8日
				IL	211410	D0	2011年 5月 31日
				JP	5744738	B2	2015年 7月 8日
				ES	2523343	T3	2014年 11月 25日
				HR	P20140922	T1	2014年 11月 7日
				JP	2012503636	A	2012年 2月 9日
				IL	211410	A	2015年 10月 29日
US	2013005001	A1	2013年 1月 3日	AR	079932	A1	2012年 2月 29日
				EP	2528905	A1	2012年 12月 5日
				DE	102010005953	A1	2011年 7月 28日
				EP	2528905	B1	2015年 10月 7日
				WO	2011091968	A1	2011年 8月 4日
CN	102816141	A	2012年 12月 12日	无			