

(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 16 日 (16.07.2009)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/086705 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 211/27 (2006.01) A61K 31/27 (2006.01)

C07C 69/06 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

C07C 271/44 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2008/000072

(22) 国际申请日:

2008 年 1 月 10 日 (10.01.2008)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海医药工业研究院(SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。浙江海正药业股份有限公司(ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 张福利(ZHANG, Fuli) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号上海医药工业研究院, Shanghai 200040 (CN)。胡猛(HU, Meng) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号上海医药工业研究院, Shanghai 200040 (CN)。谢美华(XIE, Meihua) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号上海医药工业研究院, Shanghai 200040 (CN)。赖安平(LAI, Anping) [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。孙仁通(SUN, Rentong) [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。陈道新(CHEN, Daoxin) [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒

江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。包如胜(BAO, Rusheng) [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (CN)。白骅(BAI, Hua) [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒江区外沙路 46 号, Zhejiang 318000 (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); 中国北京市朝阳区永安东里甲 3 号通用时代国际中心 1 号写字楼 501-503 室黄泽雄, 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, 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, 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, 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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

(54) Title: PREPARATION METHOD OF RIVASTIGMINE, ITS INTERMEDIATES AND PREPARATION METHOD OF THE INTERMEDIATES

(54) 发明名称: 利凡斯的明的制备方法、其中间体以及中间体的制备方法

(57) Abstract: The present invention provides N-methylethylcarbamino-3-[(S)-1-(methyl-[(S)-1-phenylethyl] amino) ethyl] phenyl ester of formula (II) and its preparation method. The present invention also provides (S)-1-(3-methoxyphenyl)-N-methyl-N-[(S)-1-phenylethyl] ethylamine and 3-[(S)-1-(methyl-[(S)-1-phenylethyl] amino) ethyl] phenol as intermediates of the compound of formula (II), and the use of the compound of formula (II) for preparing rivastigmine used for treating Alzheimer disease.

(57) 摘要:

本发明提供了 N-甲基乙基氨甲酸-3-[(S)-1-(甲基-[(S)-1-苯基乙基]氨基)乙基]苯酯 (即式(II)化合物) 及其制备方法, 本发明还提供了中间体(S)-1-(3-甲氧基苯基)-N-甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]乙胺和 3-[(S)-1-(甲基-[(S)-1-苯基乙基]氨基)乙基]苯酚, 以及采用式(II)化合物制备用于治疗阿尔茨海默病药物的利凡斯的明的方法。



WO 2009/086705 A1

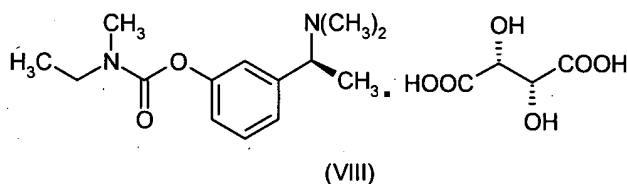
利凡斯的明的制备方法、其中间体以及中间体的制备方法

技术领域

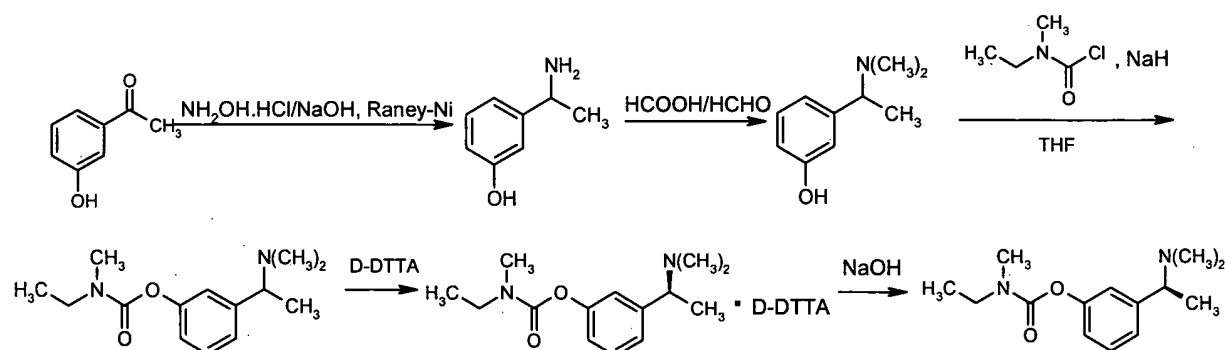
本发明涉及 *N*-甲基乙基氨甲酸-3-[(*S*)-1-(甲基-[(*S*)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酯(即式(II)化合物)及其制备, 本发明还涉及其中间体 (*S*)-1-(3-甲氧基苯基)-*N*-甲基-*N*[(*S*)-1-苯基乙基]乙胺和 3-[(*S*)-1-(甲基-[(*S*)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酚, 以及采用上述式(II)化合物制备用于治疗阿尔茨海默病药物的利凡斯的明的方法。

背景技术

现已证实, 利凡斯的明具有中枢选择性抑制胆碱脂酶活性而用于治疗老年性痴呆。其结构式如式(VIII)所示:

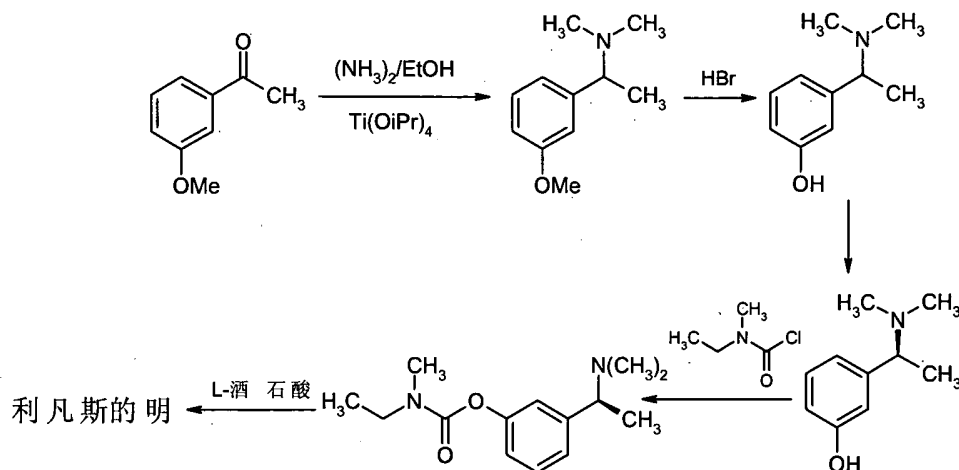


US5602176 和 GB2409453 及蒋咏文等[华东师范大学学报(自然科学版), 2001, 1, 61-65]报道了利凡斯的明的合成, 公开的方法是, 通过一系列反应先制备消旋利凡斯的明, 再与 D-(+)-0, 0'-二对甲苯甲酰基酒石酸单水合物(D-DTTA)成盐拆分, 需重结晶三次以上方可得光学纯度大于 99%的 (*S*)-利凡斯的明; 总收率仅为 5.14%。

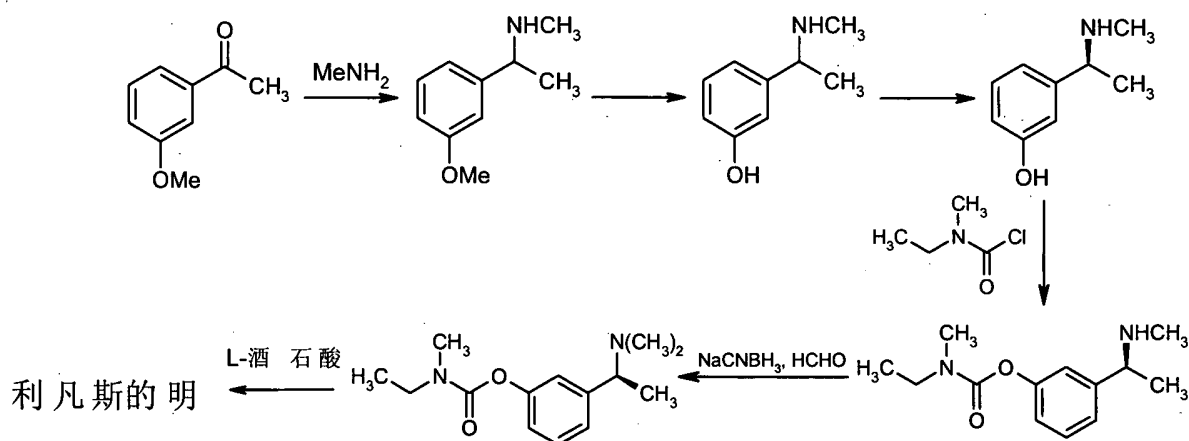


W02004037771 公开了拆分利凡斯的明中间体的方法, 用 *S*-(+)-樟脑磺酸拆分消旋中间体 3-(1-(*S*)-(N,N-二甲氨基)乙基)苯酚, 需三次重结

晶纯化后, 才得到光学纯的 3-(1-(*S*)-(*N,N*-二甲氨基)乙基)苯酚, 然后再与 *N*-甲基-*N*-乙基-氨基甲酰氯缩合, 得 (*S*)-利凡斯的明。具体合成路线如下:



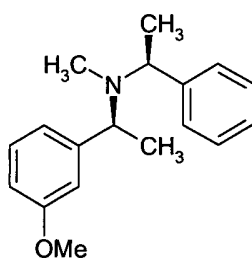
- 5 W02007014973 公开了拆分利凡斯的明中间体的方法, 用 *S*-(+)-樟脑磺酸拆分消旋中间体 3-(1-(甲氨基)乙基)苯酚, 再与 *N*-甲基-*N*-乙基-氨基甲酰氯缩合, 得 *N*-甲基乙基氨甲酸-3-[(*S*)-1-(甲胺基)-乙基]苯酯, 氮原子上甲基化反应后与 L-(+)-酒石酸成盐, 制得利凡斯的明。甲基化反应使用氰基硼氢化钠/甲醛还原体系, 氰基硼氢化钠毒性大, 不适合工业化生产。具体合成路线如下:



以上所列举的这些拆分方法过程长, 收率低, 从而使总收率下降, 成本提高, 不利于工业化生产, 制备的利凡斯的明光学纯度不能保证。

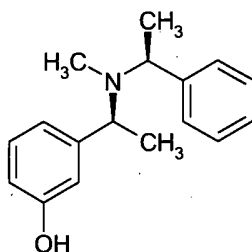
15 发明内容

本发明提供了一种具有如下结构式的式(IV)化合物[(S)-1-(3-甲氧基苯基)-N-甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]乙胺]:



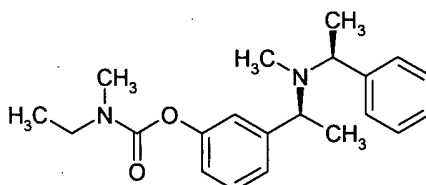
(IV)

本发明还提供了一种具有如下结构式的式(V)化合物[3-[(S)-1-(甲
5 基-[(S)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酚]:



(V)

本发明还提供了一种具有如下结构式的式(II)化合物[N-甲基乙基
氨甲酸-3-[(S)-1-(甲基-[(S)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酯]:

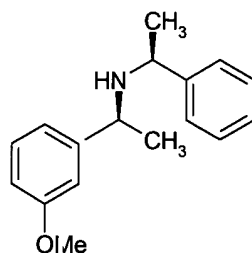


(II)

10 上述式(IV)化合物和式(V)化合物是制备式(II)化合物的关键中间体。

本发明还提供了一种制备上述的式(II)化合物的方法,包括以下步骤:

15 a) 使具有如下结构式的式(III)化合物[(S)-1-(3-甲氧基苯基)-N-((S)-1-苯基乙基)乙胺]进行甲基化反应,得到式(IV)化合物;



(III)

b) 使式 (IV) 化合物脱甲基, 得到式 (V) 化合物;

c) 使式 (V) 化合物与 *N*-甲基-*N*-乙基-氨基甲酰氯进行缩合反应, 得到式 (II) 化合物。

5 其中, 步骤 a) 中所述的甲基化反应可以有以下两种方法:

方法一: 在还原剂的存在下, 利用甲醛进行还原性的 *N*-甲基化, 具体方法如下: 以 (*S*)-1-(3-甲氧基苯基)-*N*-((*S*)-1-苯基乙基) 乙胺为原料, 以甲酸为还原剂、或者以 I 族或 II 族金属的硼氢化物为还原剂, 与甲醛进行还原性 *N*-甲基化反应, 得到 (*S*)-1-(3-甲氧基苯基)-*N*-甲基-*N*-[(*S*)-1-苯基乙基] 乙胺。以甲酸为还原剂时, 所述反应即 Eschweiler-Clarke 反应, 该工艺简单, 为本领域惯用技术手段, 请参见 J. AM. Chem. Soc., 1933, 55, 4571, 有关内容在此声明并入本文, 供参考; 以 I 族或 II 族金属的硼氢化物为还原剂时, 通常所述反应在水溶液中进行, 以乙酸和乙酸钠作为缓冲剂, 在冷却下, 将 (*S*)-1-(3-甲氧基苯基)-*N*-((*S*)-1-苯基乙基) 乙胺和甲醛的反应混合物分批加入硼氢化物中
10 进行反应即可。请参见 J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 7812, 有关内容在此声明并入本文, 供参考。

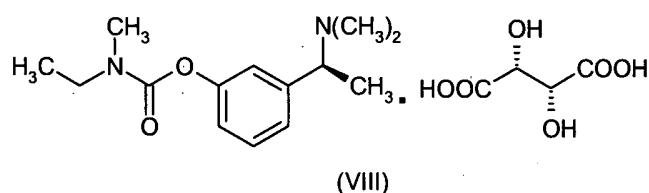
方法二: 以 (*S*)-1-(3-甲氧基苯基)-*N*-((*S*)-1-苯基乙基) 乙胺为原料, 以碘甲烷或硫酸二甲酯为甲基化试剂, 进行甲基化反应, 得到
20 (*S*)-1-(3-甲氧基苯基)-*N*-甲基-*N*-[(*S*)-1-苯基乙基] 乙胺。碘甲烷或硫酸二甲酯为常用的甲基化试剂, 该方法也属于本领域惯用技术手段。请参见 OS, CV4, 836 (1963); OS, CV3, 753 (1955), 有关内容在此声明并入本文, 供参考。

其中, 步骤 b) 中所述的脱甲基反应可以在氢溴酸中进行; 优选在所
25 述的脱甲基反应中加入相转移催化剂, 以加速反应, 所述的相转移催化

剂选自四丁基溴化铵、四乙基溴化铵、四丁基碘化铵或三乙基苄基氯化铵中的任一种。请参见 J Labelled Compd. radiopharm, 1997, 39 (8): 651-668, 有关内容在此声明并入本文, 供参考。

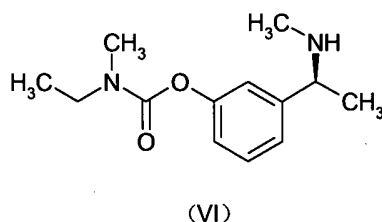
其中, 可以在步骤 c) 所述的缩合反应中加入碱性物质, 所述的碱性物质为以下物质中的一种或多种: 选自碳酸钠、碳酸钾、氨基钠、氢化钠的无机碱类化合物, 选自甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾的碱金属醇类化合物, 选自三乙胺、吡啶、喹啉、二异丙基乙基胺的有机碱类化合物; 所述缩合反应采用一种惰性溶剂作为反应溶剂, 所述惰性溶剂包括但不限于以下溶剂中的任一种: 选自四氢呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚、二噁烷、二甲基四氢呋喃的醚类溶剂, 选自苯、甲苯、二甲苯的芳香烃类溶剂, 选自二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷的卤代烃类溶剂, 以及二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺或丙酮。请参见 W02004/037771 和 W02006/068386, 有关内容在此声明并入本文, 供参考; 优选在所述缩合反应中加入相转移催化剂, 所述相转移催化剂包括但不限于以下物质中的任一种: 四丁基溴化铵、四乙基溴化铵、四丁基碘化铵或三乙基苄基氯化铵。

本发明还提供了一种制备具有如下结构式的式 (VIII) 化合物 (即利凡斯的明) 的方法,

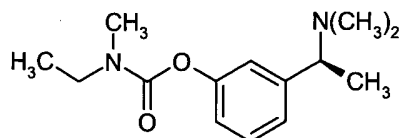


其包括如下步骤:

a) 使式 (II) 化合物进行脱苄反应, 得到具有如下结构式的式 (VI) 化合物 [*N*-甲基乙基氨甲酸-3-[(*S*)-1-(甲胺基)-乙基]苯酯];



b) 使式 (VI) 化合物进行甲基化反应, 得到具有如下结构式的式 (VII) 化合物 [*N*-甲基乙基氨甲酸-3-[(*S*)-1-(二甲胺基)-乙基]苯酯];



(VII)

c) 使式 (VII) 化合物与 L-(+)-酒石酸反应, 得到式 (VIII) 化合物。

其中, 步骤a) 所述的脱苄反应使用2%-50%的钨炭加氢催化剂; 反应压力为1-40atm, 优选为3-30atm; 反应温度为20℃-100℃, 优选为40℃-80℃; 反应使用的有机溶剂可以为: 选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇的醇类, 或选自乙醚、异丙醚、四氢呋喃的醚类, 以及上述溶剂的任意混和物。请参见EP257787, 有关内容在此声明并入本文, 供参考。

其中, 步骤b) 中的甲基化反应方法与制备式 (IV) 化合物时采用的甲基化反应方法相同。优选为Eschweiler-Clarke反应, 或以碘甲烷或硫酸二甲酯为甲基化试剂的甲基化反应。

式 (VII) 化合物与 L-(+)-酒石酸可按常规方法成盐, 制得式 (VIII) 化合物。

本发明人曾报道 (*S*)-1-(甲氧基苯基)-*N*-(*S*)-1-苯基乙基) 乙胺 (即式 (III) 化合物) 或其盐的合成, 可采用间甲氧基苯乙酮和 *S*- α -苯乙胺在钛酸四异丙酯/Raney-Ni/H₂ 组合还原体系存在下, 在乙酸乙酯中进行不对称还原胺化反应而得到式 (III) 化合物, 请参见 J. Org. Chem., 1986, 51, 3635; Letters in Organic Chemistry, 2007, 4(2), 126-128 和中国专利申请 200610116949.3, 上述文献中的有关内容在此声明并入本文, 供参考; 在此基础上, 式 (III) 化合物或其盐不脱去苄基, 采取分步甲基化策略制备利凡斯的明。本发明涉及的式 (IV)、(V)、(II) 化合物均为单一构型异构体, 可以利用其与非对映异构体杂质的性质差异方便地提纯。

本发明的制备利凡斯的明的合成工艺设计合理, 简洁, 原料来源方便, 避免了光学拆分方法所造成的浪费。总收率高 (以式 (III) 化合物计大于 45%), 产物利凡斯的明的化学和光学纯度高 (HPLC 纯度大于 99.7%, 光学纯度大于 99.8%), 易实现工业化大规模生产。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明作进一步阐述,但这些实施例不对本发明构成任何限制。

^1H -NMR 用 AM 400 型核磁共振仪记录,化学位移以 δ (ppm) 表示。

5 质谱用 Shimadzu LCMS-2010 质谱仪测定,旋光度用 Perkin-Elmer 341 旋光仪测定。

实施例 1: (*S*)-1-(3-甲氧基苯基)-*N*-甲基-*N*-[(*S*)-1-苯基乙基]乙胺(式 (IV) 化合物)的制备

10 (*S*)-1-(3-甲氧基苯基)-*N*-(*S*)-1-苯基乙基)乙胺(式 (III) 化合物) 38g (0.149mol) 与甲酸 27.42g (0.596mol) 室温混合后,加入 37 质量% 甲醛水溶液 24.84g (0.298mol),加热回流 5 小时。冷却至室温,加入 265ml 水,分批加入碳酸钠 (20.33g),乙酸乙酯 250mL \times 2 提取。合并有机层,水 50ml 洗涤,无水硫酸镁干燥。过滤,减压回收溶剂后,得 40.2g 无色
15 液体,直接用于下一步反应。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -75.6^\circ$, $C=2$, 乙醇。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (q, 6H), 2.01 (s, 3H), 3.82 (s+m, 5H), 6.86 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.33 (m, 4H); MS (ESI) m/z : 270.2 (M^++1)。

20

实施例 2: 3-[(*S*)-1-(甲基-[(*S*)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酚(式 (V) 化合物)的制备

式 (IV) 化合物 34.67g (129mmol) 和 93ml (含量大于 40 质量%) 氢溴酸混合后,加热回流 10 小时。冷却至室温,加入 150ml 水和 370ml 乙酸
25 乙酯,分批加入碳酸钠调节 pH 值至 8。分液,水层用 150ml \times 2 乙酸乙酯提取,合并有机层,水 50ml \times 2 洗涤。无水硫酸镁干燥,过滤,减压回收溶剂后,粗品用异丙醚重结晶,得白色固体 25.25g,收率 76.84%。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -82.5^\circ$, $C=2$, 乙醇; mp 99-100 $^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (q, 6H), 2.00 (s, 3H), 3.78 (q, 1H),

3. 86 (q, 1H), 6. 70 (m, 1H), 6. 91 (m, 2H), 7. 20 (m, 2H), 7. 33 (m, 4H); MS (ESI) m/z : 256. 1 ($M^+ + 1$).

5 实施例 3: 3-[(*S*)-1-(甲基-[(*S*)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酚(式(V)化合物)的制备

式(IV)化合物 34. 67g (129mmol) 和 93ml (含量大于 40 质量%) 氢溴酸混合后, 加入四丁基溴化铵 2. 08g (6. 4mmol), 加热回流 6 小时。冷却至室温, 加入 150ml 水和 370ml 乙酸乙酯, 分批加入碳酸钠调节 pH 值至 8。分液, 水层用 150ml \times 2 乙酸乙酯提取, 合并有机层, 水 50ml \times 2 洗涤。无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压回收溶剂后, 粗品用异丙醚重结晶, 10 得白色固体 26. 3g, 收率 80%。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -82. 5^\circ$, $C=2$, 乙醇, mp 99-100 $^\circ$ C。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1. 32 (q, 6H), 2. 00 (s, 3H), 3. 78 (q, 1H), 3. 86 (q, 1H), 6. 70 (m, 1H), 6. 91 (m, 2H), 7. 20 (m, 2H), 7. 33 (m, 4H); MS (ESI) m/z : 256. 1 ($M^+ + 1$). 15

实施例 4: *N*-甲基乙基氨基甲酸-3-[(*S*)-1-(甲基-[(*S*)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酯(式(II)化合物)的制备

氮气保护下, 将式(V)化合物 10g (39. 2mmol) 溶于 80ml 干燥过的四氢呋喃中, 于内温 20 $^\circ$ C 下分批加入 60 质量%的钠氢 3. 14g (78. 4mmol), 加毕, 室温搅拌半小时后, 滴加 *N*-乙基-*N*-甲基氨基甲酰氯 9. 53g (78. 4mmol)/20ml 四氢呋喃的混合溶液, 滴毕, 室温搅拌 2 小时后减压回收溶剂, 加入 120ml 水, 100ml 乙酸乙酯 \times 2 提取, 合并有机层, 0. 1N 氢氧化钠水溶液 30ml \times 2 洗涤, 无水硫酸镁干燥后过滤, 减压回收溶剂后, 得 15. 22g 液体, 直接用于下一步反应。 20 25

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -65. 9^\circ$, $C=1$, 乙醇。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1. 25 (d, 3H), 1. 33 (q, 6H), 2. 00 (s, 3H), 3. 04 (d, 3H), 3. 46 (s, 2H), 3. 84 (m, 2H), 7. 05 (m, 1H), 7. 27 (m, 8H); MS (ESI) m/z : 341. 2 ($M^+ + 1$).

实施例 5: *N*-甲基乙基氨基甲酸-3-[(*S*)-1-(甲基-[(*S*)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酯(式(II)化合物)的制备

氮气保护下, 将式(V)化合物 10g (39.2mmol) 溶于 80ml 丙酮中, 加入 *N*-乙基-*N*-甲基氨基甲酰氯 0.63g (47.1mmol) 和四丁基溴化铵 2.08g (1.96mmol), 回流 10 小时后减压回收溶剂, 加入 120ml 水, 100ml 乙酸乙酯 × 2 提取, 合并有机层, 0.1N 氢氧化钠水溶液 30ml × 2 洗涤, 无水硫酸镁干燥后过滤, 减压回收溶剂后, 得 14.79g 液体, 直接用于下一步反应。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -65.9^\circ$, $C=1$, 乙醇。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (d, 3H), 1.33 (q, 6H), 2.00 (s, 3H), 3.04 (d, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.27 (m, 8H); MS (ESI) m/z : 341.2 ($M^+ + 1$)。

实施例 6: *N*-甲基乙基氨基甲酸-3-[(*S*)-1-(甲胺基)-乙基]苯酯(式(VI)化合物)的制备

向 250ml 氢化釜中投入式(II)化合物 15.22g (39.2mmol), 120ml 甲醇, 1.33g 10 质量%Pd/C, 设定 10atm, 于内温 60℃下反应 12 小时, 开釜出料, 滤去 Pd/C, 减压回收溶剂后, 得 11.27g 液体, 直接用于下一步反应。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -32.7^\circ$, $C=1$, 乙醇。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (m, 3H), 1.43 (q, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.02 (d, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.64 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.28 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 237.1 ($M^+ + 1$)。

实施例 7: *N*-甲基乙基氨基甲酸-3-[(*S*)-1-(甲胺基)-乙基]苯酯(式(VI)化合物)的制备

向 250ml 氢化釜中投入式(II)化合物 15.22g (39.2mmol), 120ml

四氢呋喃, 1.33g 10 质量%Pd/C, 设定 5atm, 于内温 40℃下反应 16 小时, 开釜出料, 滤去 Pd/C, 减压回收溶剂后, 得 11.36g 液体, 直接用于下一步反应。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -32.7^\circ$, C=1, 乙醇。

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (m, 3H), 1.43 (q, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.02 (d, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.64 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.28 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 237.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

10 实施例 8: *N*-甲基乙基氨甲酸-3-[(*S*)-1-(甲胺基)-乙基]苯酯(式(VI)化合物)的制备

向 250ml 氢化釜中投入式(II)化合物 15.22g (39.2mmol), 120ml 乙醇, 2.66g 5%质量 Pd/C, 设定 20atm, 于内温 80℃下反应 10 小时, 开釜出料, 滤去 Pd/C, 减压回收溶剂后, 得 11.45g 液体, 直接用于下一步
15 反应。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -32.7^\circ$, C=1, 乙醇。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (m, 3H), 1.43 (q, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.02 (d, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.64 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.28 (m, 1H); MS (ESI) m/z:
20 237.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

实施例 9: *N*-甲基乙基氨甲酸-3-[(*S*)-1-(二甲胺基)-乙基]苯酯(式(VII)化合物)的制备

将实施例 4 中所得式(VI)化合物 11.27g (39.2mmol) 与甲酸
25 7.22g (157mmol) 室温混合后, 加入 37 质量% 甲醛水溶液 6.54g (78.4mmol), 加热回流 2 小时后冷却至室温, 加入 50ml 水, 分批加入碳酸钠调节 pH 值至 8, 60ml 乙酸乙酯 × 2 提取, 合并有机层, 水 15ml 洗涤, 无水硫酸镁干燥后过滤, 减压回收溶剂后, 得 11.3g 无色液体。

减压蒸馏: 1-1.5kpa, 收集 128-133℃馏分 7.77g, 收率 79.3%。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -32.1^\circ$, C=5, 乙醇。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (m, 3H), 1.35 (q, 3H), 2.20 (s, 6H), 3.02 (d, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.27 (m, 1H);

MS (ESI) m/z : 251.2 ($M^+ + 1$)。

5

实施例 10: 利凡斯的明 (式 (VIII) 化合物) 的制备

式 (VII) 化合物 4.72g (18.9mmol) 中加入 117.5ml 丙酮, 2.83g L-酒石酸 (18.9mmol), 升温至 40°C , 加入 11.8mL 甲醇, 回流反应 40min。冷却至 40°C , 加晶种室温搅拌两小时, 冰浴保温 5 小时放入冰箱静置过夜。过滤, 40°C 真空烘箱 9 小时, 得 5.89g 白色结晶, 收率 78%。HPLC 纯度=99.8%, ee%=99.8%。

10

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +6.0^\circ$, C=5, 乙醇; mp $122.3-124.1^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.24, 1.16 ($2 \times t$, 3H), 1.67 (d, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.96, 3.05 ($2 \times s$, 3H), 3.37, 3.45 ($2 \times q$, 2H), 4.34 (q, 1H), 4.47 (s, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (t, 1H); MS (ESI) m/z : 251.2。

15

实施例 11: 利凡斯的明 (式 (VIII) 化合物) 的制备

式 (VII) 化合物 4.72g (18.9mmol) 中加入 50ml 丙酮, 2.83g L-酒石酸 (18.9mmol), 升温至回流, 反应 40min。冷却至 40°C , 加晶种室温搅拌两小时, 冰浴保温 5 小时放入冰箱静置过夜。过滤, 40°C 真空烘箱 9 小时, 得 5.74g 白色结晶, 收率 76%。HPLC 纯度=99.8%, ee%=99.8%。

20

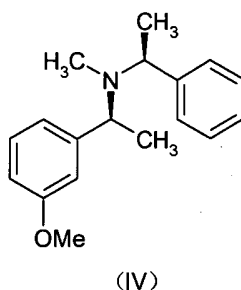
旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +6.0^\circ$, C=5, 乙醇; mp $122.3-124.1^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.24, 1.16 ($2 \times t$, 3H), 1.67 (d, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.96, 3.05 ($2 \times s$, 3H), 3.37, 3.45 ($2 \times q$, 2H), 4.34 (q, 1H), 4.47 (s, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (t, 1H); MS (ESI) m/z : 251.2。

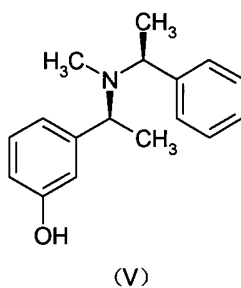
25

权 利 要 求

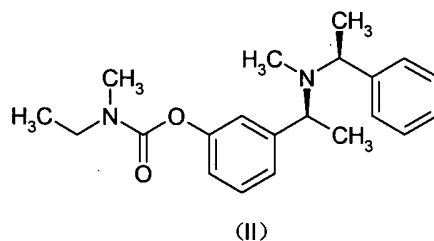
1、具有如下结构式的式 (IV) 化合物:



2、具有如下结构式的式 (V) 化合物:

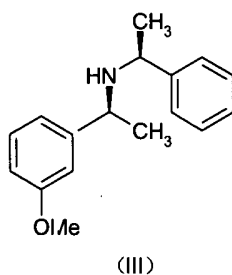


3、具有如下结构式的式 (II) 化合物:



4、一种制备根据权利要求 3 所述的式 (II) 化合物的方法, 其包括以下步骤:

a) 使具有如下结构式的式 (III) 化合物进行甲基化反应, 得到式 (IV) 化合物;



b) 使式 (IV) 化合物脱甲基, 得到式 (V) 化合物;

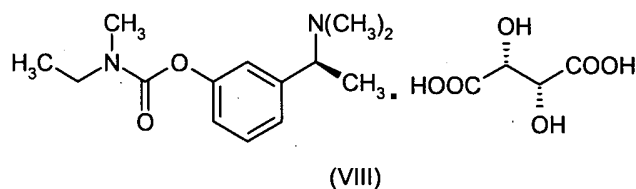
c) 使式 (V) 化合物与 *N*-甲基-*N*-乙基-氨基甲酰氯进行缩合反应, 得到式 (II) 化合物。

5 5、根据权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 步骤 a) 中所述的甲基化反应为 Eschweiler-Clarke 反应, 或为以碘甲烷或硫酸二甲酯作为甲基化试剂的甲基化反应。

10 6、根据权利要求 4 或 5 所述的方法, 其特征在于, 步骤 b) 中所述的脱甲基反应在氢溴酸中进行; 优选加入相转移催化剂, 所述的相转移催化剂选自四丁基溴化铵、四乙基溴化铵、四丁基碘化铵或三乙基苄基氯化铵中的任一种。

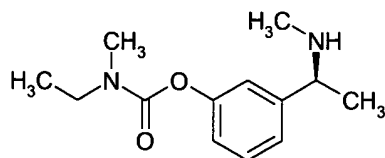
15 7、根据权利要求 6 所述的方法, 其特征在于, 在步骤 c) 所述的缩合反应中加入碱性物质, 所述的碱性物质选自以下物质中的一种或多种: 选自碳酸钠、碳酸钾、氨基钠、氢化钠的无机碱类化合物, 选自甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾的碱金属醇类化合物, 选自三乙胺、吡啶、喹啉、二异丙基乙基胺的有机碱类化合物; 所述缩合反应采用一种惰性溶剂作为反应溶剂, 所述惰性溶剂包括但不限于: 选自四氢呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚、二噁烷、二甲基四氢呋喃的醚类溶剂, 选自苯、甲苯、二甲苯的芳香烃类溶剂, 选自二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷的卤代烃类溶剂, 以及二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺和丙酮;
20 优选在所述缩合反应中加入相转移催化剂, 所述相转移催化剂选自四丁基溴化铵、四乙基溴化铵、四丁基碘化铵或三乙基苄基氯化铵中的任一种。

8、一种制备具有如下结构式的式 (VIII) 化合物的方法,



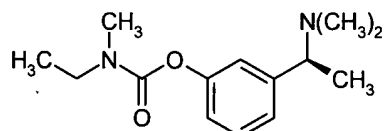
25 其包括如下步骤:

a) 使式 (II) 化合物进行脱苄反应, 得到具有如下结构式的式 (VI) 化合物;



(VI)

b) 使式 (VI) 化合物进行甲基化反应, 得到具有如下结构式的式 (VII) 化合物;



(VII)

c) 使式 (VII) 化合物与 L-(+)-酒石酸反应, 得到式 (VIII) 化合物。

9、根据权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 步骤 a) 所述的脱苄反应使用 2%-50% 的钨炭加氢催化剂; 反应压力为 1-40atm, 优选为 3-30atm; 反应温度为 20℃-100℃, 优选为 40℃-80℃; 反应使用的有机溶剂为: 选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇的醇类, 或选自乙醚、异丙醚、四氢呋喃的醚类, 以及上述溶剂的任意混和物。

10、根据权利要求 8 或 9 所述的方法, 其特征在于, 步骤 b) 所述甲基化反应为 Eschweiler-Clarke 反应, 或以碘甲烷或硫酸二甲酯为甲基化试剂的甲基化反应。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/000072

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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: C07C, A61K

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 (Cprs), CNKI Full-Text database(CN), WPI, EPODOC, TXTWO1, TXTEP1, TXTGB1, EMBASE, CA, STN: rivastigmine, synthesis, intermediate, structure formulas IV, V, II etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WPI / Thomson AN - 2007-653813 & INMUM 200500747 A (RATIOPHARM INDIA PVT LTD) 01 Jun. 2007 (01.06.2007) see WPI abstract.	1-10
A	WO 03101917 A2 (SUN PHARM IND LTD et al) 11 Dec. 2003 (11.12.2003) see the whole document.	1-10
A	WO 2006048720 A1 (EMCURE PHARM LTD) 11 May 2006 (11.05.2006) see the whole document, especially claims 15-23.	1-10
A	WO 2006068386 A1 (DONG KOOK PHARM CO LTD) 29 Jun. 2006 (29.06.2006) see the whole document, especially claim 4.	1-10
A	CN 101016257 A (HANGZHOU SHENGMEI MEDICINE SCI & TECH) 15 Aug. 2007 (15.08.2007) see the whole document, especially claim 10.	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

27 Sep. 2008 (27.09.2008)

Date of mailing of the international search report

23 Oct. 2008 (23.10.2008)

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

XIAO, Ying

Telephone No. (86-10)62411195

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/000072

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Group I: claim 1 involving the compound of formula (IV);

Group II: claim 2 involving the compound of formula (V);

Group III: claims 3-10 involving the compound of formula (II) and its preparation, and the use of the compound for preparation of rivastigmine.

The compound of formula (V) is known in view of existing prior art. The invention listed as groups I–III do not relate to a single invention concept under PCT Rule 13.1 because they lack the same or corresponding special technical features.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/000072

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
INMUM200500747A	01.06.2007	None	
WO03101917A2	11.12.2003	AU2003263574A1	19.12.2003
		INMUM200300166A	04.02.2005
		AU2003263574A8	19.12.2003
		US2006293518A1	28.12.2006
WO2006048720A1	11.05.2006	EP1856036A1	21.11.2007
		KR20070083814A	24.08.2007
		INMUM200401207A	14.12.2007
		BRPI0515767A	04.03.2008
WO2006068386A1	29.06.2006	KR20060072326A	28.06.2006
CN101016257A	15.08.2007	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/000072

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C211/27 (2006.01) i

C07C269/06 (2006.01) i

C07C271/44 (2006.01) i

A61K31/27 (2006.01) i

A61P25/28 (2006.01) n

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2008/000072

A. 主题的分类

见附加页

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: C07C, A61K

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 (Cprs), CNKI 全文数据库 (CN), 中国药学文摘 (CN), WPI, EPODOC, PAJ, TXTWO1, TXTEPI, TXTGB1, EMBASE, CA, STN: 利凡斯的明, rivastigmine, 合成, synthesis, 中间体, intermediate, 结构式 IV, V, II 等.

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
X	WPI / Thomson AN - 2007-653813 & INMUM 200500747 A (RATIOPHARM INDIA PVT LTD) 01.6 月 2007 (01.06.2007) 见 WPI 摘要.	1-10
A	WO 03101917 A2 (SUN PHARM IND LTD 等) 11.12 月 2003 (11.12.2003) 见全文.	1-10
A	WO 2006048720 A1 (EMCURE PHARM LTD) 11.5 月 2006 (11.05.2006) 见全文, 尤其是权利要求 15-23.	1-10
A	WO 2006068386 A1 (DONG KOOK PHARM CO LTD) 29.6 月 2006 (29.06.2006) 见全文, 尤其是权利要求 4.	1-10
A	CN 101016257 A (杭州盛美医药科技开发有限公司) 15.8 月 2007 (15.08.2007) 见全文, 尤其是权利要求 10.	1-10

☐ 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

27.9 月 2008 (27.09.2008)

国际检索报告邮寄日期

23.10 月 2008 (23.10.2008)

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

肖瑛

电话号码: (86-10) 62411195

第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. ☐ 权利要求:

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:

2. ☐ 权利要求:

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:

3. ☐ 权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

I 组: 权利要求 1 请求保护式(IV)化合物;

II 组: 权利要求 2 请求保护式(V)化合物;

III 组: 权利要求 3-10 请求保护式(II)化合物及其制备方法, 以及该化合物用于制备利凡斯的明的方法。

式(V)化合物是已知化合物。因此, 上述 3 组技术方案之间没有相同或者相应的特定技术特征, 技术上无相互关联, 没有满足发明单一性的要求, 不符合 PCT 细则 13.1 的规定。

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2. ☒ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明: ☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/000072

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
INMUM200500747A	01.06.2007	无	
WO03101917A2	11.12.2003	AU2003263574A1	19.12.2003
		INMUM200300166A	04.02.2005
		AU2003263574A8	19.12.2003
		US2006293518A1	28.12.2006
WO2006048720A1	11.05.2006	EP1856036A1	21.11.2007
		KR20070083814A	24.08.2007
		INMUM200401207A	14.12.2007
		BRPI0515767A	04.03.2008
WO2006068386A1	29.06.2006	KR20060072326A	28.06.2006
CN101016257A	15.08.2007	无	

A. 主题的分类

C07C211/27 (2006.01) i

C07C269/06(2006.01) i

C07C271/44(2006.01) i

A61K31/27 (2006.01) i

A61P25/28 (2006.01) n