

(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
2012 年 11 月 22 日 (22.11.2012)



WIPO | PCT



(10) 国际公布号

WO 2012/155834 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 211/27 (2006.01) A61K 31/27 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07C 271/44 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2012/075555

(22) 国际申请日:

2012 年 5 月 16 日 (16.05.2012)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201110133663.7 2011 年 5 月 18 日 (18.05.2011) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 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)。上海医药工业研究院 (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY) [CN/CN]; 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 张福利 (ZHANG, Fuli) [CN/CN]; 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。杨哲洲 (YANG, Zhezhou) [CN/CN]; 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。杨春波 (YANG, Chunbo) [CN/CN]; 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (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)。杨志清 (YANG, Zhiqing) [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)。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: 北京集佳知识产权代理有限公司

(UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市朝阳区建国门外大街 22 号赛特广场 7 层, Beijing 100004 (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, 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, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保

护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: PREPARATION METHOD FOR RIVASTIGMINE, INTERMEDIATES THEREOF, AND PREPARATION METHOD FOR SAID 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 a preparation method for N-methyl-N-ethyl-carbamic acid 3-[(S)-1-(dimethylamino)ethyl] phenyl ester (as represented by the compound in formula X). The present invention also provides the following intermediates thereof: N-[(S)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl]-N,N-dimethyl-N-[(S)-1-phenylethylamino] ammonium salt (as represented by the compound in formula VI), N-[(S)-1-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N,N-dimethyl-N-[(S)-1-phenylethylamino] ammonium salt (as represented by the compound in formula VIII), and N-[(S)-1-[3-(N'-methyl-N'-ethylaminoformyloxy)phenyl]ethyl]-N,N-dimethyl-N-[(S)-1-phenylethylamino] ammonium salt (as represented by the compound in formula IX), as well as a method for using said compound in formula IX in the preparation of Rivastigmine, which can be used for treating Alzheimer's disease. The preparation method for Rivastigmine is of sound design. The materials needed for said method are easy to procure, the total yield therefrom is high, the chemical and optical purity of the resulting Rivastigmine is high, and the product can be produced in industry on a large scale.

(57) 摘要: 本发明提供了 N-甲基-N-乙基-氨基甲酸 3-[(S)-1-(二甲氨基)乙基]苯酯 (式 X 化合物) 的制备方法, 本发明还提供了其中间体 N-[(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]铵盐 (式 VI 化合物), N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]铵盐 (式 VIII 化合物) 和 N-[(S)-1-[3-(N'-甲基-N'-乙基氨基甲酸酯氧基)苯基]乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]铵盐 (式 IX 化合物), 以及采用上述式 IX 化合物制备用于治疗阿尔茨海默病药物利凡斯的明的方法。本发明制备利凡斯的明的方法设计合理, 原料来源方便, 总收率高, 产物利凡斯的明的化学和光学纯度高, 易实现工业化大规模生产。

WO 2012/155834 A1

- 1 -

利凡斯的明的制备方法、其中间体以及中间体的制备方法

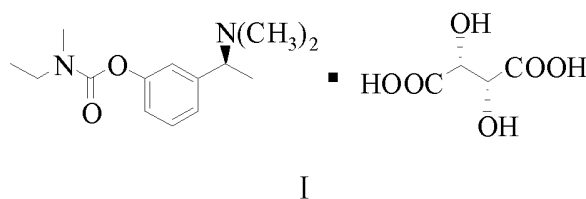
本申请要求于 2011 年 5 月 18 日提交中国专利局、申请号为 201110133663.7、发明名称为“利凡斯的明的制备方法、其中间体以及中间体的制备方法”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及药物合成领域，尤其涉及一种 N-甲基-N-乙基-氨基甲酸 3-[(S)-1-(二甲氨基)乙基]苯酯及其酒石酸盐（即式 I 化合物）的制备方法。。

背景技术

利凡斯的明（Rivastigmine）具有中枢选择性抑制胆碱酯酶活性而用于治疗老年性痴呆。其结构式如（I）所示：



US5602176 和 GB2409453 首次公开了利凡斯的明的合成方法，通过一系列反应先制备消旋利凡斯的明，再与 D-(+)-O,O'-二对甲苯甲酰基酒石酸单水合物(D-(+)-DTTA)成盐拆分，需重结晶五次方可得光学纯度大于 99%的(S)-利凡斯的明，拆分收率仅为 26.8%。

WO2004037771 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-

-2-

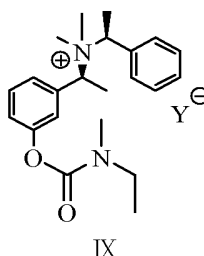
甲基-N-乙基-氨基甲酰氯缩合，最后与 L-(+)-酒石酸成盐得利凡斯的明，总收率 18.73%。

WO2007025481 公开了以 S-苯乙胺为手性源，经多步反应制得关键中间体 3-[1-(S)-(N,N-二甲基氨基)乙基]-苯酚，然后再与 N-甲基-N-乙基-氨基甲酰氯缩合，最后与 L-(+)-酒石酸成盐得利凡斯的明。虽然起始原料光学纯度得以保证，但是均需在 S-苯乙胺的间位选择性引入官能团，得到的基本都是混合物，难以纯化。

以上所列举的这些方法或拆分过程长，收率低，或中间体难以纯化，不利于工业化生产，制备的利凡斯的明纯度不能保证。

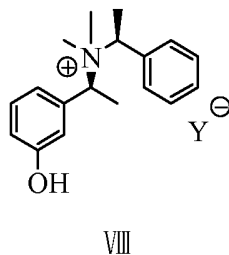
发明内容

本发明提供了一种新的具有如下结构式的式 IX 化合物：



其中 Y 选自卤素、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 、 SO_3CF_3 、 SO_3F ，优选 Cl、Br、I、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 。

本发明还提供了一种新的具有如下结构式的式 VIII 化合物：

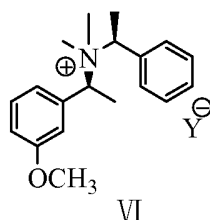


其中 Y 选自卤素、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 、 SO_3CF_3 、 SO_3F ，优选 Cl、

-3-

Br、I、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 。

本发明又提供了一种新的具有如下结构式的式VI化合物：

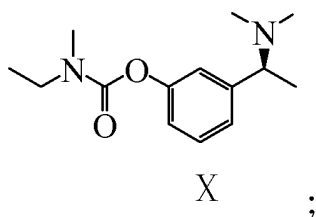


其中 Y 选自卤素、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 、 SO_3CF_3 、 SO_3F ，优选 Cl、Br、I、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 。

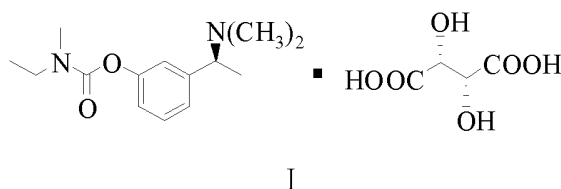
上述式VI化合物、式VIII化合物和式IX化合物是制备式X化合物的关键中间体。

本发明提供了一种 N-甲基-N-乙基-氨基甲酸 3-[(S)-1-(二甲氨基)乙基]苯酯（即式X化合物）及其酒石酸盐（即式I化合物）的制备方法，该方法包括：

a) 将式IX化合物先进行脱苄反应，得到如下式X化合物，



b) 式X化合物再与 L-(+)-酒石酸反应，得到如下式I化合物



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 1-10atm；反应温度为 0℃-100℃，优选为 0℃-40℃；反应使用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、

-4-

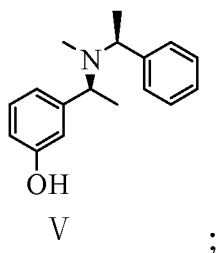
氢氧化钠、氢氧化钾、氨基钠、氢化钠的无机碱类化合物，选自甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾的碱金属醇类化合物，选自三乙胺、吡啶、喹啉、二异丙基乙基胺的有机碱类化合物，优选碳酸钠或者碳酸钾；反应使用的有机溶剂：选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇的醇类溶剂，选自乙醚、异丙醚、四氢呋喃的醚类溶剂，或上述溶剂的任意混和物，优选甲醇或者乙醇。

上述反应步骤 b) 中式 X 化合物与 L-(+)-酒石酸根据常规的方法制备式 I 化合物。

本发明中式 IX 化合物可以采用以下四种方法制备，

方法一：

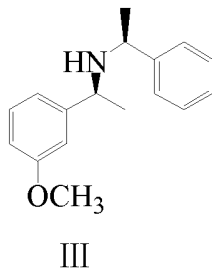
a) 如下式 V 化合物进行甲基化反应，得到式 VIII 化合物



b) 式 VIII 化合物与 N-甲基-N-乙基-氨基甲酰氯进行缩合反应，得到式 IX 化合物。

方法二：

a) 使如下式 III 化合物进行甲基化反应，得到式 VI 化合物



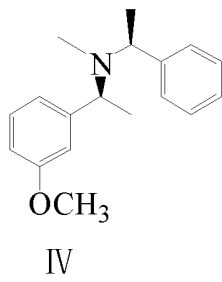
b) 使式 VI 化合物进行脱甲基反应，得到式 VIII 化合物；

-5-

c) 式VIII化合物与 N-甲基-N-乙基-氨基甲酰氯进行缩合反应, 得到式IX化合物。

方法三:

a) 使如下式IV化合物进行甲基化反应, 得到式VI化合物

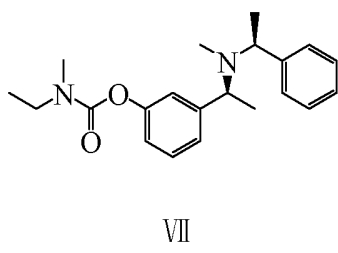


b) 使式VI化合物进行脱甲基反应, 得到式VIII化合物;

c) 式VIII化合物与 N-甲基-N-乙基-氨基甲酰氯进行缩合反应, 得到式IX化合物。

方法四:

a) 式V化合物与 N-甲基-N-乙基-氨基甲酰氯进行缩合反应, 得到如下式VII化合物



b) 使式(VII)化合物进行甲基化反应, 得到式IX化合物。

其中, 所述的脱甲基反应可以在氢溴酸、三氯化铝或者浓硫酸存在下进行。

其中, 所述的甲基化反应过程中甲基化试剂选自: 氟甲烷、氯甲烷、溴甲烷、碘甲烷、硫酸二甲酯、碳酸二甲酯、三氟甲磺酸甲酯或氟磺酸甲酯, 优选氯甲烷、溴甲烷、碘甲烷、硫酸二甲酯、碳酸二甲酯; 所述甲基

-6-

化反应采用反应温度为 0℃-100℃，优选为 40℃-80℃；所述甲基化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、2-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，选自甲醇、乙醇、异丙醇的醇类溶剂，以及选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺的酰胺类溶剂、乙腈、乙酸乙酯、丙酮，优选 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或者乙酸乙酯。

其中，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、氢氧化钠、氢氧化钾、氨基钠、氯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，优选碳酸钠或者碳酸钾；所述缩合反应采用反应温度为 0℃-120℃，优选为 20℃-70℃；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、2-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，选自甲醇、乙醇、异丙醇的醇类溶剂，以及 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、乙酸乙酯和丙酮，优选乙腈；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：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的鎓盐类催化剂，选自聚乙二醇 400、聚乙二醇 600 或聚乙二醇 800 的开链聚醚类催化剂，选自 12-冠-4、15-冠-5 或 18-冠-6 的冠醚类催化剂。

本发明制备利凡斯的明的合成工艺设计合理，简洁，原料来源方便。总收率高（≥45%），产物利凡斯的明的化学和光学纯度高（HPLC 纯度大

-7-

于 99.8%，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

本发明公开了利凡斯的明的制备方法、其中间体以及中间体的制备方法，本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明。本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。

为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案，下面结合具体实施例对本发明作进一步的详细说明。

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。

¹HNMR 用 AM 400 型核磁共振仪记录，化学位移以 δ (ppm) 表示。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: N-[(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵（式 VI-4 化合物）的制备

将 5.1 g (0.02 mol) S-1-(3-甲氧基苯基)-N-[(S)-1-苯基乙基]乙胺（式 III 化合物）与 12 ml N,N-二甲基甲酰胺，14.2 g (0.1 mol) 碘甲烷，2.7 g (0.02 mol) 碳酸钾室温混合后，加热至 60℃ 反应 24 小时。冷却至室温，过滤，向滤液中加入 100 ml 乙酸乙酯，有黄色固体产生，过滤，干燥，得 6.2 g 黄色固体，收率 75%。

-8-

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05(d, 3H), 2.08(d, 3H), 2.88(d, 6H), 3.85(s, 3H), 5.16(q, 1H), 5.18(q, 1H), 6.94(m, 1H), 7.25(m, 2H), 7.42(m, 4H), 7.78(m, 2H);
MS (ESI) m/z : 284.2([M-I]⁺).

实施例 2: N-[(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]溴化铵 (式 VI-3 化合物) 的制备

将 5.1 g (0.02 mol) S-1-(3-甲氧基苯基)-N-[(S)-1-苯基乙基]乙胺 (式 III 化合物) 与 12 ml N,N-二甲基甲酰胺, 9.5 g (0.1 mol) 溴甲烷, 2.7 g (0.02 mol) 碳酸钾室温混合后, 加热至 60°C 反应 24 小时。冷却至室温, 过滤, 向滤液中加入 100 ml 乙酸乙酯, 有淡黄色固体产生, 过滤, 干燥, 得 5.2 g 淡黄色固体, 收率 72%。

MS (ESI) m/z : 284.2([M-Br]⁺).

实施例 3: N-[(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]甲基硫酸铵 (式 VI-5 化合物) 的制备

将 5.1 g (0.02 mol) S-1-(3-甲氧基苯基)-N-[(S)-1-苯基乙基]乙胺 (式 III 化合物) 与 12 ml N,N-二甲基甲酰胺, 12.6 g (0.1 mol) 硫酸二甲酯, 2.7 g (0.02 mol) 碳酸钾室温混合后, 加热至 60°C 反应 24 小时。冷却至室温, 过滤, 向滤液中加入 100 ml 乙酸乙酯, 有淡黄色固体产生, 过滤, 干燥, 得 5.5 g 淡黄色固体, 收率 70%。

MS (ESI) m/z : 284.2([M-SO₄CH₃]⁺).

实施例 4: N-[(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵 (式 VI-4 化合物) 的制备

将 5.5 g (0.02 mol) (S)-1-(3-甲氧基苯基)-N-甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]

-9-

乙胺（式IV化合物）与 12 ml N,N-二甲基甲酰胺，14.2 g (0.1 mol)碘甲烷室温混合后，加热至 60℃反应 12 小时。冷却至室温，加入 100 ml 乙酸乙酯，有黄色固体产生，过滤，干燥，得 5.8 g 黄色固体，收率 70%。

实施例 5: N-[(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]溴化铵（式VI-3 化合物）的制备

将 5.5 g (0.02 mol) (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）与 12 ml N,N-二甲基甲酰胺，9.5 g (0.1 mol)溴甲烷室温混合后，加热至 60℃反应 24 小时。冷却至室温，加入 100 ml 乙酸乙酯，有淡黄色固体产生，过滤，干燥，得 5.0 g 淡黄色固体，收率 69%。

MS (ESI) m/z: 284.2([M-Br]⁺)。

实施例 6: N-[(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]甲基硫酸铵（式VI-5 化合物）的制备

将 5.5 g (0.02 mol) (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）与 12 ml N,N-二甲基甲酰胺，12.6 g (0.1 mol)硫酸二甲酯室温混合后，加热至 60℃反应 24 小时。冷却至室温，加入 100 ml 乙酸乙酯，有淡黄色固体产生，过滤，干燥，得 5.7 g 淡黄色固体，收率 72%。

MS (ESI) m/z: 284.2([M-SO₄CH₃]⁺)。

实施例 7: N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵（式VIII-4 化合物）的制备

将 8.2 g (0.02 mol)N-[(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵（式VI-4 化合物）与 15 ml(含量大于 40 质量

-10-

%)氢溴酸混合后,加热回流 10 小时。冷却至室温,加入 120 ml 丙酮,有淡黄色固体产生,过滤,干燥,得 6.4 g 淡黄色固体,收率 80%。

¹H NMR (DMSO) δ : 1.81(d,3H), 1.84(d,3H), 2.60(s,6H), 4.91(q,1H), 4.99(q,1H), 6.90(m,1H), 7.03(s,1H), 7.10(d,1H), 7.30(t,1H), 7.51(t,3H), 7.69(m,2H), 9.71(s,1H);
MS (ESI) m/z : 270.2 ([M-I]⁺).

实施例 8: N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵(式VIII-4 化合物)的制备

将 5.1 g (0.02 mol) 3-[(S)-1-(甲基-[(S)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酚(式 V 化合物)与 10 ml N,N-二甲基甲酰胺, 11.3 g (0.08 mol)碘甲烷室温混合后,加热至 55°C 反应 5 小时。冷却至室温,加入 100 ml 乙酸乙酯,有黄色固体产生,过滤,干燥,得 7.5 g 黄色固体,收率 94%。

实施例 9: N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]溴化铵(式VIII-3 化合物)的制备

将 5.1 g (0.02 mol) 3-[(S)-1-(甲基-[(S)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酚(式 V 化合物)与 10 ml N,N-二甲基甲酰胺, 7.5 g (0.08 mol)溴甲烷室温混合后,加热至 60°C 反应 10 小时。冷却至室温,加入 100 ml 乙酸乙酯,有淡黄色固体产生,过滤,干燥,得 6.5 g 淡黄色固体,收率 89%。

MS (ESI) m/z : 270.2([M-Br]⁺).

实施例 10: N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]甲基硫酸铵(式VIII-5 化合物)的制备

将 5.1 g (0.02 mol) 3-[(S)-1-(甲基-[(S)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酚(式

-11-

V化合物)与 10 ml N,N-二甲基甲酰胺, 12.6 g (0.1 mol)硫酸二甲酯室温混合后, 加热至 60°C 反应 10 小时。冷却至室温, 加入 100 ml 乙酸乙酯, 有淡黄色固体产生, 过滤, 干燥, 得 7.0 g 淡黄色固体, 收率 85%。

MS (ESI) m/z: 270.2([M-SO₄CH₃)⁺。

实施例 11: N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基] 碘化铵 (式 VIII-4 化合物) 的制备

将 5.1 g (0.02 mol) 3-[(S)-1-(甲基-[(S)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酚(式 V 化合物)与 20 ml 乙酸乙酯, 11.3 g (0.08 mol)碘甲烷室温混合后, 加热至 60°C 反应 10 小时。冷却至室温, 过滤, 干燥, 得 7.0 g 黄色固体, 收率 88%。

实施例 12: N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基] 碘化铵 (式 VIII-4 化合物) 的制备

将 5.1 g (0.02 mol) 3-[(S)-1-(甲基-[(S)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酚(式 V 化合物)与 10 ml 甲醇, 11.3 g (0.08 mol)碘甲烷室温混合后, 加热至 60°C 反应 10 小时。冷却至室温, 加入 100 ml 乙酸乙酯, 有黄色固体产生, 过滤, 干燥, 得 6.9 g 黄色固体, 收率 87%。

实施例 13: N-[(S)-1-[3-(N'-甲基-N'-乙基氨基甲酰氧基)苯基]乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基] 碘化铵 (式 IX-4 化合物) 的制备

将 5 g (0.02 mol) 3-[(S)-1-(甲基-[(S)-1-苯基乙基]胺基)乙基]苯酚 (式 V 化合物)溶于 50 ml 丙酮中, 加入 3.5 g (0.025 mol)碳酸钾和 3.1 g (0.025 mol)N-甲基-N-乙基-氨基甲酰氯, 回流搅拌 15 小时后减压回收溶剂, 加入 60 ml 水, 用 100 ml 乙酸乙酯分两次提取, 合并有机层, 0.1N 氢氧化

-12-

钠水溶液 30 ml 分两次洗涤, 水 20 ml 分两次洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压回收溶剂后, 得 8.0 g 液体。

将上述无色液体与 10 ml N,N-二甲基甲酰胺, 14.2 g (0.1 mol) 碘甲烷室温混合后, 加热至 60°C 反应 10 小时。冷却至室温, 减压回收溶剂后, 得 10.0 g 红褐色液体, 直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18(m, 3H), 2.01(d, 3H), 2.07(d, 3H), 2.85(d, 6H), 2.93, 3.05(2×s, 3H), 3.35, 3.46(2×q, 2H), 5.18(q, 1H), 5.22(q, 1H), 7.20(m, 1H), 7.43(m, 5H), 7.73(m, 2H), 7.81(m, 1H);

MS (ESI) m/z : 355.4([M-I]⁺)

实施例 14: N-[(S)-1-[3-(N'-甲基-N'-乙基氨基甲酰氧基)苯基]乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基] 碘化铵 (式 IX-4 化合物) 的制备

将 7.9 g (0.02 mol) N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵 (式 VIII-4 化合物) 与 180 ml 乙腈, 4.1 g (0.03 mol) 碳酸钾, 3.6 g (0.03 mol) N-甲基-N-乙基-胺基甲酰氯, 0.1 g 聚乙二醇 400 室温混合后, 加热至 60°C 反应 12 小时。冷却至室温, 过滤, 减压回收溶剂后, 得 10.3 g 红褐色液体, 直接用于下一步反应。

实施例 15: N-[(S)-1-[3-(N'-甲基-N'-乙基氨基甲酰氧基)苯基]乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基] 碘化铵 (式 IX-4 化合物) 的制备

将 7.9 g (0.02 mol) N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵 (式 VIII-4 化合物) 与 180 ml 乙腈, 4.1 g (0.03 mol) 碳酸钾, 3.6 g (0.03 mol) N-甲基-N-乙基-胺基甲酰氯, 0.1 g 聚乙二醇 400 室温混合后, 20°C 反应 16 小时。过滤, 减压回收溶剂后, 得 9.8 g 红褐色液体, 直接用于下一步反应。

实施例 16: N-[(S)-1-[3-(N'-甲基-N'-乙基氨基甲酰氧基)苯基]乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵(式 IX-4 化合物)的制备

将 7.9 g (0.02 mol) N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵(式 VIII-4 化合物)与 180 ml 乙腈, 4.1 g (0.03 mol) 碳酸钾, 3.6 (0.03 mol) N-甲基-N-乙基-胺基甲酰氯, 0.1 g 四丁基溴化铵室温混合后, 加热至 60°C 反应 12 小时。冷却至室温, 过滤, 减压回收溶剂后, 得 9.5 g 红褐色液体, 直接用于下一步反应。

实施例 17: N-[(S)-1-[3-(N'-甲基-N'-乙基氨基甲酰氧基)苯基]乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵(式 IX-4 化合物)的制备

将 7.9 g (0.02 mol) N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵(式 VIII-4 化合物)与 180 ml 乙腈, 4.1 g (0.03 mol) 碳酸钾, 3.6 g (0.03 mol) N-甲基-N-乙基-胺基甲酰氯, 0.1 g 18-冠-6 室温混合后, 加热至 60°C 反应 12 小时。冷却至室温, 过滤, 减压回收溶剂后, 得 9.9 g 红褐色液体, 直接用于下一步反应。

实施例 18: N-[(S)-1-[3-(N'-甲基-N'-乙基氨基甲酰氧基)苯基]乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵(式 IX-4 化合物)的制备

将 7.9 g (0.02 mol) N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵(式 VIII-4 化合物)与 100 ml 甲醇, 4.1 g (0.03 mol) 碳酸钾, 3.6 g (0.03 mol) N-甲基-N-乙基-胺基甲酰氯, 0.1 g 聚乙二醇 400 室温混合后, 加热至 60°C 反应 12 小时。冷却至室温, 过滤, 减压回收溶剂后, 得 9.0 g 红褐色液体, 直接用于下一步反应。

-14-

实施例 19: N-[(S)-1-[3-(N'-甲基-N'-乙基氨基甲酰氧基)苯基]乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵(式 IX-4 化合物)的制备

将 7.9 g (0.02 mol) N-[(S)-1-(3-羟基苯基)乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵(式 VIII-4 化合物)与 180 ml 乙腈, 1.7 g (0.03 mol)氢氧化钾, 3.6(0.03 mol) N-甲基-N-乙基-胺基甲酰氯, 0.1 g 聚乙二醇 400 室温混合后, 加热至 60℃反应 12 小时。冷却至室温, 过滤, 减压回收溶剂后, 得 10.2 g 红褐色液体, 直接用于下一步反应。

实施例 20: N-乙基-N-甲基胺基甲酸-3-[(S)-1-(二甲基胺基)-乙基]苯酯(式 X 化合物)的制备

将实施例 14 中所得 10 g (0.02 mol) N-[(S)-1-[3-(N'-甲基-N'-乙基氨基甲酰氧基)苯基]乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵(式 IX-4 化合物)与 100 ml 甲醇, 4.1 g (0.03 mol)碳酸钾, 2 g 10%质量 Pd/C 加入 250 ml 氢化釜中, 设定 5atm, 于内温 20℃下反应 8 小时, 开釜出料, 滤去 Pd/C, 减压回收溶剂后, 加入 50 ml 水, 分批加入碳酸钠调节 pH 值至 8, 乙酸乙酯(60 ml×2)提取, 合并有机层, 水 15 ml 洗涤, 无水硫酸镁干燥后过滤, 减压回收溶剂后, 得 6.5 g 淡黄色液体。

减压蒸馏: 1-1.5kpa, 收集 128-133℃馏分 4.3 g, 收率 85%。

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

$^1\text{H NMR}$ (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($[\text{M}+1]^+$)。

实施例 21: N-乙基-N-甲基胺基甲酸-3-[(S)-1-(二甲基胺基)-乙基]苯酯(式 X 化合物)的制备

-15-

将实施例 14 中所得 10 g (0.02 mol) N-[(S)-1-[3-(N'-甲基-N'-乙基氨基甲酰氧基)苯基]乙基]-N,N-二甲基-N-[(S)-1-苯基乙基]碘化铵(式 IX-4 化合物)与 100 ml 甲醇, 4.1 g (0.03 mol)碳酸钾, 0.5 g 10%质量 Pd/C 加入 250 ml 氢化釜中, 设定 1atm, 于内温 20℃下反应 8 小时, 开釜出料, 滤去 Pd/C, 减压回收溶剂后, 加入 50 ml 水, 分批加入碳酸钠调节 pH 值至 8, 乙酸乙酯(60 ml×2)提取, 合并有机层, 水 15 ml 洗涤, 无水硫酸镁干燥后过滤, 减压回收溶剂后, 得 6.3 g 淡黄色液体。

减压蒸馏: 1-1.5kpa, 收集 128-133℃馏分 4.1 g, 收率 82%。

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

实施例 22: 利凡斯的明(式 I 化合物)的制备

将 5.0 g (0.02 mol) N-甲基-N-乙基胺基甲酸-3-[(S)-1-(二甲基胺基)-乙基]苯酯(式 X 化合物)与 20 ml 丙酮, 3.0 g L-酒石酸(0.02 mol)室温混合后, 升温至回流, 反应 40 分钟。冷却至 40℃, 加晶种室温搅拌 2 小时, 冰浴保温 5 小时放入冰箱静置过夜。过滤, 40℃真空烘箱 9 小时, 得 6.64 g 白色结晶, 收率 83%。

HPLC 纯度 $\geq 99.8\%$, ee 值 $\geq 99.8\%$ 。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +6.0^\circ$ (C=5, 乙醇); mp 123.8-124.5℃。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.16, 1.24(2×t, 3H), 1.67(d, 3H), 2.65(s, 6H), 2.96, 3.05(2×s, 3H), 3.37, 3.45(2×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([M+1]⁺)。

本发明提出的利凡斯的明的制备方法、其中间体以及中间体的制备方法已通过实施例进行了描述, 相关技术人员明显能在不脱离本发明内容、

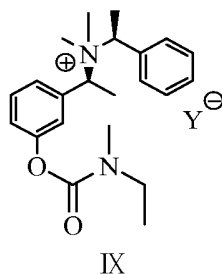
—16—

精神和范围内对本文所述的利凡斯的明的制备方法、其中间体以及中间体的制备方法进行改动或适当变更与组合，来实现本发明技术。特别需要指出的是，所有相类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明的精神、范围和内容中。

-17-

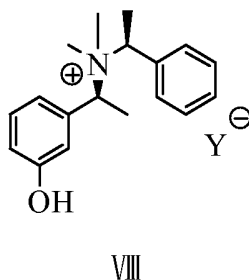
权 利 要 求

1、 具有如下结构式的式IX化合物:



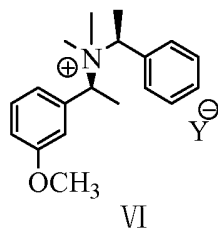
其中 Y 选自卤素、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 、 SO_3CF_3 、 SO_3F ，优选 Cl、Br、I、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 。

2、 具有如下结构式的式VIII化合物:



其中 Y 选自卤素、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 、 SO_3CF_3 、 SO_3F ，优选 Cl、Br、I、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 。

3、 具有如下结构式的式VI化合物:

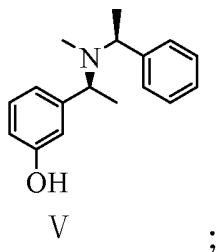


其中 Y 选自卤素、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 、 SO_3CF_3 、 SO_3F ，优选 Cl、Br、I、 SO_4CH_3 、 CO_3CH_3 。

4、 一种制备根据权利要求 1 所述式IX化合物的方法，其包括以下反应步骤制得:

-18-

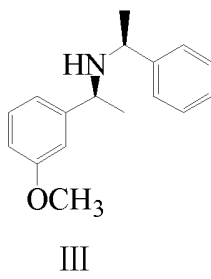
a) 使具有如下结构式的式V化合物进行甲基化反应, 得到权利要求2所述式VIII化合物



b) 使式VIII化合物与 N-甲基-N-乙基-氨基甲酰氯进行缩合反应, 得到式IX化合物。

5、一种制备根据权利要求1所述式IX化合物的方法, 其包括以下反应步骤制得:

a) 使具有如下结构式的式III化合物进行甲基化反应, 得到权利要求3所述式VI化合物

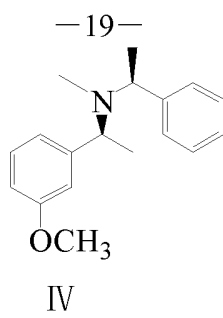


b) 使式VI化合物进行脱甲基反应, 得到权利要求2所述式VIII化合物;

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

6、一种制备根据权利要求1所述式IX化合物的方法, 其包括以下反应步骤制得:

a) 使具有如下结构式的式IV化合物进行甲基化反应, 得到权利要求3所述式VI化合物

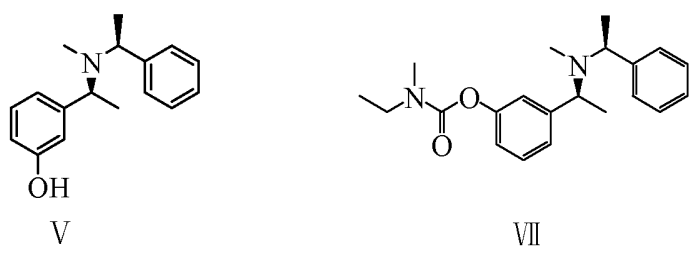


b) 使式VI化合物进行脱甲基反应, 得到权利要求2所述式VIII化合物;

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

7、一种制备根据权利要求1所述式IX化合物的方法, 其包括以下反应步骤制得:

a) 使式V化合物与 N-甲基-N-乙基-氨基甲酰氯进行缩合反应, 得到具有如下结构式的式VII化合物



b) 式VII化合物进行甲基化反应, 得到式IX化合物。

8、根据权利要求5、6所述的方法, 其特征在于, 所述的脱甲基反应在氢溴酸、三氯化铝或者浓硫酸存在下进行。

9、根据权利要求4、5、6、7所述的方法, 其特征在于, 所述的甲基化反应中甲基化试剂选自: 氟甲烷、氯甲烷、溴甲烷、碘甲烷、硫酸二甲酯、碳酸二甲酯、三氟甲磺酸甲酯或氟磺酸甲酯, 优选氯甲烷、溴甲烷、碘甲烷、硫酸二甲酯、碳酸二甲酯; 所述甲基化反应温度为 0℃-100℃, 优选为 40℃-80℃; 所述甲基化反应采用一种惰性溶剂作为反应溶剂, 所述惰性溶剂选自: 醚类溶剂、芳香烃类溶剂、卤代烃类溶剂、醇类溶剂、

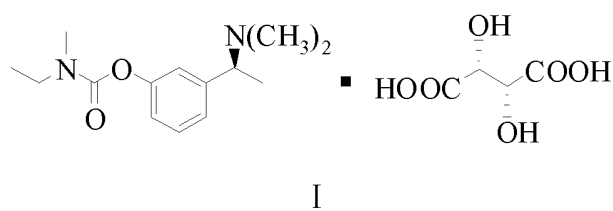
-20-

酰胺类溶剂、乙腈、乙酸乙酯、丙酮，其中醚类溶剂选自四氢呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚、二噁烷、2-甲基四氢呋喃，芳香烃类溶剂选自苯、甲苯、二甲苯，卤代烃类溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷，醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇，酰胺类溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺，进一步优选为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙酸乙酯。

10、根据权利要求 4、5、6 所述的方法，其特征在于，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：无机碱类化合物、碱金属醇类化合物、有机碱类化合物，其中无机碱类化合物选自碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氨基钠、氢化钠，碱金属醇类化合物选自甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾，有机碱类化合物选自三乙胺、吡啶、喹啉、二异丙基乙基胺，进一步优选为碳酸钠或碳酸钾；所述缩合反应温度为 0℃-120℃，优选为 20℃-70℃；所述缩合反应采用一种惰性溶剂作为反应溶剂，所述惰性溶剂选自：醚类溶剂、芳香烃类溶剂、卤代烃类溶剂、醇类溶剂、酰胺类溶剂、乙腈、丙酮，其中醚类溶剂选自四氢呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚、二噁烷、2-甲基四氢呋喃，芳香烃类溶剂选自苯、甲苯、二甲苯，卤代烃类溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷，醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇，酰胺类溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺，进一步优选为乙腈；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：鎘盐类催化剂、开链聚醚类催化剂、冠醚类催化剂，其中鎘盐类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，开链聚醚类催化剂选自聚乙二醇 400、聚乙二醇 600 或聚乙二醇 800，冠醚类催化剂选自 12-冠-4、15-冠-5 或 18-冠-6。

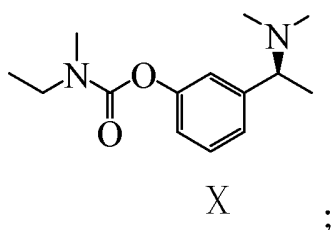
-21-

11、一种制备具有如下结构式的式 I 化合物的方法



其包括如下步骤:

(a) 使权利要求 1 所述式 IX 化合物进行脱苄反应, 得到具有如下结构式的式 X 化合物



(b) 使式 X 化合物再与 L-(+)-酒石酸反应, 得到式 I 化合物。

12、根据权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 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 1-10atm; 反应温度为 0℃-100℃, 优选为 0℃-40℃; 反应使用的碱性物质选自以下物质中的一种或多种: 无机碱类化合物、碱金属醇类化合物、有机碱类化合物, 其中无机碱类化合物选自碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氨基钠、氢化钠, 碱金属醇类化合物选自甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾, 有机碱类化合物选自三乙胺、吡啶、喹啉、二异丙基乙基胺, 进一步优选为碳酸钠或碳酸钾; 反应使用的有机溶剂选自: 醇类溶剂、醚类溶剂或上述溶剂的任意混和物, 其中醇类溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇, 醚类溶剂选自乙醚、异丙醚、四氢呋喃, 进一步优选为甲醇或乙醇。

13、权利要求 1、2、3 所述任意一项化合物在制备利凡斯的明中的

应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/075555**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; A61P

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)

CNKI(CN); CPRS(CN); WPI; EPODOC; Registry(US); CAlplus(US); EMBASE; China Pharmaceutical Abstracts (CN); synthesize;
Rivastigmine; Preparation?; method?; production?; intermediate?; 123441-03-2; structure search: compounds of formulas (IX), (VIII)
and (VI)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101910110 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY et al.), 08 December 2010 (08.12.2010), the whole document	1-13

☐ 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

13 August 2012 (13.08.2012)

Date of mailing of the international search report

30 August 2012 (30.08.2012)

Name and mailing address of the ISA/CN:

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

GE, JiaTelephone No.: (86-10) **62411193**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/075555

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 and claims 4-10 and 13 claim protection for a compound of formula (IX) and the preparation method therefor and a method of preparing Rivastigmine by using the compound;

Group II: claims 2 and 13 claim protection for a compound of formula (VIII) and a method of preparing Rivastigmine by using the compound;

Group III: claims 3 and 13 claim protection for a compound of formula (VI) and a method of preparing Rivastigmine by using the compound;

Group IV: claims 11-12 claim protection for a method of a compound of formula (I); the final product of the present application is Rivastigmine, i.e. the compound of formula (I); all of the intermediates related to claims (1, 4-10, 13), claims (2, 13) and claims (3, 13), i.e. the compound of formula (IX), the compound of formula (VIII), and the compound of formula (VI), are not direct intermediates of the final product. In addition, among the abovementioned claims, the same technical feature is Rivastigmine which is a well-known compound. Hence, the above claims do not share a same or corresponding specific technical feature, are not linked technically, and therefore do not meet the requirement of unity of invention as defined in PCT Rule 13.1.

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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/CN2012/075555

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101910110 A	08.12.2010	EP 2233465 A1	29.09.2010
		US 2010286437 A1	11.11.2010
		WO 2009086705 A1	16.07.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/075555

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07C 211/27 (2006.01) i

C07C 269/06 (2006.01) i

C07C 271/44 (2006.01) i

A61K 31/27 (2006.01) i

A61P 25/28 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2012/075555

A. 主题的分类

参见附加页

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)

IPC: C07C;A61K;A61P

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))

CNKI(CN);CPRS(CN);WPI;EPODOC;Registry(US);CAplus(US);EMBASE;中国药理学文摘库(CN): 利凡斯的明;利斯的明;雷司替明;利伐斯的明;卡巴拉汀;制备;生产;合成;中间体; Rivastigmine;Preparation?;method?;production?;intermediate?;123441-03-2;结构式检索:式(IX) (VIII) (VI)化合物

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	CN101910110 A (上海医药工业研究院等), 08.12 月 2010 (08.12.2010), 全文	1-13

☐ 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

13.08 月 2012(13.08.2012)

国际检索报告邮寄日期

30.8 月 2012 (30.08.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

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

葛嘉

电话号码: (86-10) **62411193**

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☐ 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及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 缺乏发明单一性的意见(续第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和权利要求4-10，13 请求保护式（IX）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；

II 组：权利要求2，13 请求保护式（VIII）化合物以及该化合物用于制备利凡斯的明的方法；

III组：权利要求3，13 请求保护式（VI）化合物以及该化合物用于制备利凡斯的明的方法；

IV组：权利要求11-12 请求保护式（I）化合物的制备方法；本申请的最终产物为利凡斯的明，即式（I）化合物，权利要求1，4-10，13 和权利要求2，13 和权利要求3，13 涉及的中间体式（IX）化合物、式（VIII）化合物、式（VI）化合物均不是最终产物的直接中间体。另外，在上述权利要求中，存在的共同技术特征即利凡斯的明为已知化合物，因此，上述权利要求之间不存在相同或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，本国际检索报告涉及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缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；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，适用时，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，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

关于同族专利的信息

PCT/CN2012/075555

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) i