

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021年4月1日 (01.04.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/056811 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/04 (2006.01) *C07C 303/32* (2006.01)
C07C 51/41 (2006.01) *C07C 309/19* (2006.01)
C07C 63/08 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/121980

(22) 国际申请日: 2019年11月29日 (29.11.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910927210.8 2019年9月27日 (27.09.2019) CN

(71) 申请人: 深圳黑尔格科技有限公司 (SHENZHEN HELGETECH CO. LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深

圳市龙华区大浪街道同胜社区联恒工业园3栋6楼608, Guangdong 518131 (CN)。

(72) 发明人: 欧军 (OU, Jun); 中国广东省深圳市龙华区大浪街道同胜社区联恒工业园3栋6楼608, Guangdong 518131 (CN)。韩魁元 (HAN, Kuiyuan); 中国广东省深圳市龙华区大浪街道同胜社区联恒工业园3栋6楼608, Guangdong 518131 (CN)。

(74) 代理人: 深圳益诺唯创知识产权代理有限公司 (SHENZHEN INNOVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD); 中国广东省深圳市深圳市福田区莲花街道景田南路2号瑞达苑17E, Guangdong 518034 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

(54) Title: IMINE SALT DERIVATIVE AND PREPARATION METHOD THEREFOR, AND PREPARATION METHOD FOR NICOTINE

(54) 发明名称: 亚胺盐衍生物、其制备方法及尼古丁的制备方法

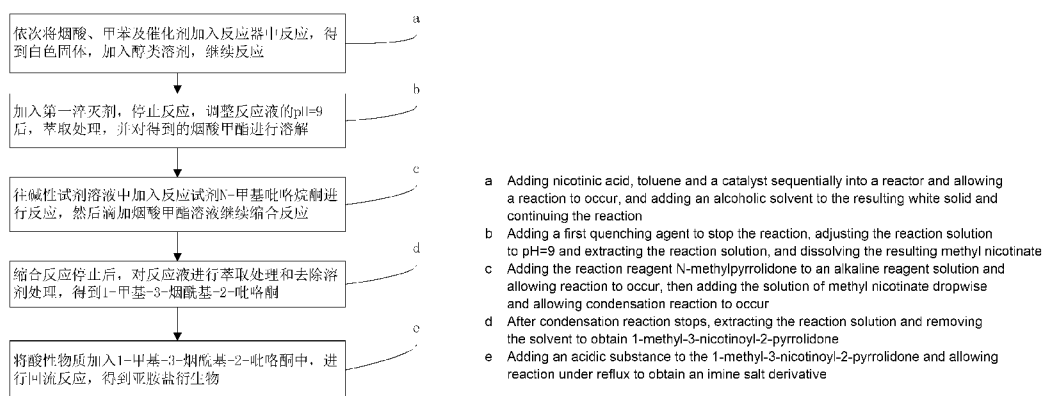
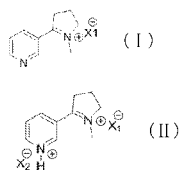


图1



(57) Abstract: Disclosed are an imine salt derivative and a preparation method therefor, and a preparation method for nicotine. The preparation method for nicotine comprises the following steps: adding an imine salt derivative having a general formula of (I) or (II) and a reducing agent into a solvent and allowing reaction to occur to obtain a solution of racemic nicotine; adding a second quenching agent into the solution of racemic nicotine to obtain a solution of a nicotine precursor; and adding an extractant into the solution of a nicotine precursor, performing vacuum concentration, and removing the solvent by drying to obtain nicotine. In the present inven-

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, 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, 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))。

tion, racemic nicotine is obtained by reducing an imine salt derivative intermediate, which is synthesized for the first time, using an inexpensive reducing agent under relatively mild conditions. Compared with existing nicotine synthesis processes, the method of the present invention has the advantages of having mild synthesis process conditions, simple equipment requirements, and high product purity and synthesis rates, and is particularly suitable for industrial production.

(57) 摘要: 本发明属于公开了一种亚胺盐衍生物、其制备方法以及尼古丁的制备方法; 尼古丁的制备包括步骤: 将通式为 (I) 或 (II) 的亚胺盐衍生物、还原剂加入溶剂中反应, 制得消旋尼古丁溶液; 向消旋尼古丁溶液加入第二淬灭剂, 获得尼古丁前驱体溶液; 向尼古丁前驱体溶液中加入提取剂, 减压浓缩, 干燥去除溶剂, 获得尼古丁。本发明中, 通过首次合成的亚胺盐衍生物中间体, 使用廉价的还原剂, 在一个相对较温和条件下还原中间体, 得到消旋尼古丁, 与现有尼古丁合成工艺相比, 该方法具有合成工艺条件温和, 设备要求简便, 产品具有纯度和合成率高的优点, 特别适合工业化生产。

亚胺盐衍生物、其制备方法及尼古丁的制备方法

技术领域

本发明涉及有机合成的制备领域，尤其涉及一种亚胺盐衍生物、其制备方法
及尼古丁的制备方法。

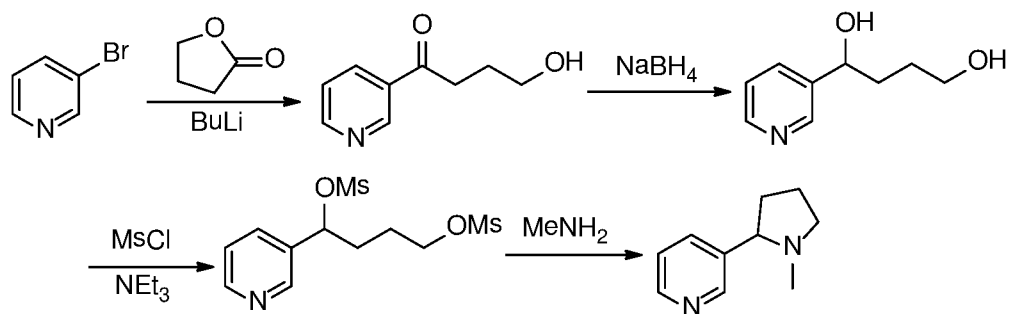
背景技术

尼古丁 (Nicotine)，俗称烟碱，是一种存在于茄科植物（茄属）中的生物碱，也是烟草的重要成分，还是典型的烟碱乙酰胆碱受体激动剂，对烟碱乙酰胆碱受体及中枢神经系统均有调节作用。

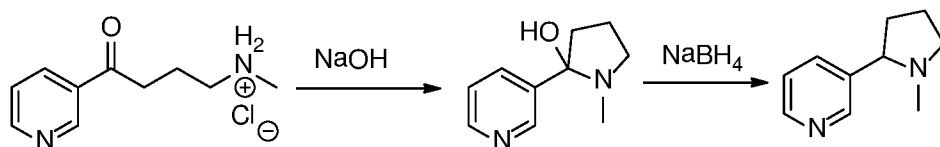
尼古丁会使人上瘾或产生依赖性，重复使用尼古丁也增加心脏速度和升高
5 血压并降低食欲。大剂量的尼古丁会引起呕吐以及恶心，严重时人会死亡。同时尼古丁及其衍生物是治疗帕金森综合征、阿尔茨海默病、精神分裂、癫痫和抑郁症的有效药物。

近年来，随着电子烟行业的迅猛发展，尼古丁作为电子烟重要活性成分，
市场需求激增。目前市场尼古丁主要来源为烟草植物提取，受到了原材料、气
10 候和生长周期等多方面因素的影响，同时提取尼古丁中含有烟草特有的尼古丁相关杂质，长期使用存在潜在健康危害。合成尼古丁能够克服以上缺陷，近年来吸引了广泛关注。

文献 J. Heterocycl. Chem. 2009, 46(6): 1252 - 1258 报道了一种尼古丁
的制备方法，该制备方法起始原料 3-溴吡啶昂贵，并且丁基锂反应条件苛刻，
15 不适合工业放大生产。



中国专利 CN 107011321A 报到了使用 4-N-甲基-1-(3-吡啶基)-丁酮盐酸盐为起始原料合成尼古丁的方法，反应机理如下：



5 该方法起始原料十分昂贵，同时中间体吡咯烷醇还原步骤存在反应不完全，转化率低的问题，不适合工业大规模生产。

发明内容

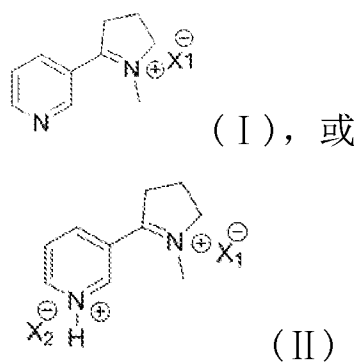
本发明的目的是提供一种可以合成尼古丁的亚胺盐衍生物。

本发明的另一目的是提供一种采用烟酸为主要原料制备亚胺盐衍生物的方法；

10 本发明的再一目的是提供一种采用亚胺盐衍生物制备尼古丁的制备方法中，该方法起始原料低廉、反应条件温和，且尼古丁合成收率高。

本发明的技术方案如下：

本发明新的亚胺盐衍生物，用下列通式 (I) 或 (II) 表示：



其中，X₁和 X₂分别表示为酸根负离子。

上述亚胺盐衍生物的特征数据： ^1H NMR (400 MHz) D_2O ($\delta=9.28$, 1H, s), ($\delta=8.97$, 1H, d, $J=9.00$), ($\delta=8.91$, 1H, d, $J=8.92$), ($\delta=8.15$, 1H, t, $J=8.15$), ($\delta=3.3$, 2H, m), ($\delta=3.07$, 2H, m), ($\delta=2.65$, 3H, s), ($\delta=1.95$, 2H, m); ^{13}C NMR (400 MHz) D_2O ($\delta=13.3, 20.7, 30.7, 32.8, 35.6, 48.1, 61.9, 127.6, 134.6, 142.0, 144.8, 145.1, 175.0, 196.8$); MS ESI⁺ 161.1 (M^{2+})。

上述亚胺盐衍生物中，所述 X_1 和 X_2 表示为相同的酸根离子；或者所述 X_1 和 X_2 表示为不相同的酸根离子。

上述 X_1 和/或 X_2 分别表示为无机酸根负离子或者有机酸根负离子，即 X_1 和 X_2 可以同时为无机酸根负离子，也可以同时为有机酸根负离子，或者 X_1 和 X_2 可以一个为有机酸根负离子，另一个为无机酸根负离子。

本发明的还提供了亚胺盐衍生物的制备方法，包括如下步骤：

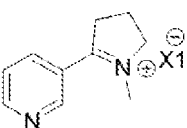
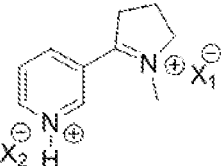
a、依次将烟酸、甲苯及催化剂加入反应器中，在搅拌和加热条件下进行反应，得到混合溶液；对所述混合溶液减压浓缩处理，去除溶剂，得到白色固体；随后接着加入醇类溶剂，室温下搅拌，继续反应；

b、往反应器中加入第一淬灭剂，停止反应，并调整反应后的混合液的 $\text{pH}=9$ ，得到碱性混合溶液；采用萃取剂对碱性混合溶液反复萃取处理，得到烟酸甲酯；将所述烟酸甲酯溶于有机溶剂中，得到烟酸甲酯溶液；

c、将碱性试剂加入甲苯中，室温搅拌，随后加入反应试剂 N -甲基吡咯烷酮，室温下搅拌后，得到反应体系溶液，往该反应体系溶液中滴加烟酸甲酯溶液；接着升温至 $70\sim 95^\circ\text{C}$ 下持续缩合反应；

d、缩合反应停止后，对得到的反应溶液降温至 10°C 以下进行萃取处理，合并有机层；对有机层于 $50\sim 65^\circ\text{C}$ 下减压浓缩处理，得到 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮；

e、将酸物质加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮中进行回流反应；待回流反应停止后，降温至 10°C ；再对反应体系溶液进行减压蒸馏处理，并经重结晶纯化，

得到结构式为  或  的亚胺盐衍生物；其中， X_1 和 X_2 分

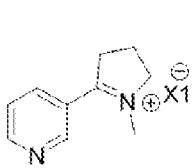
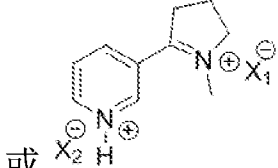
别表示为酸根负离子。

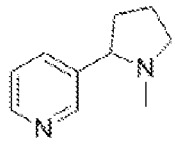
上述亚胺盐衍生物的制备方法的步骤 S1 中，所述催化剂为二氯亚砷或草酰氯。

上述亚胺盐衍生物的制备方法的步骤 S2 中，所述第一淬灭剂为碱性水溶液。

上述亚胺盐衍生物的制备方法的步骤 S2 中，所述萃取剂为酸性水溶液。

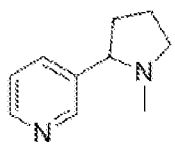
本发明再提供了一种尼古丁的制备方法，包括如下步骤：

S1、将权利要求 1 中所述的通式为  或  的亚胺盐

衍生物及还原剂加入溶剂中进行还原反应，获得通式为  的消旋尼古丁溶液；

S2、向所述消旋尼古丁溶液中加入第二淬灭剂，停止还原反应，获得尼古丁前驱体溶液；

S3、向所述尼古丁前驱体溶液中加入提取剂，浓缩尼古丁前驱体溶液，然

后干燥去除溶剂，得到通式为  的尼古丁。

上述尼古丁的制备方法步骤 S1 中，所述还原剂为硫代硫酸钠、硼氢化钠、硼氢化钾、四氢铝锂、甲酸、甲酸铵、甲酸钾、氢气与钯/碳中的一种。

上述尼古丁的制备方法步骤 S2 中，所述第二淬灭剂为碱性物质。

上述尼古丁的制备方法步骤 S3 中，所述提取剂为醚类溶剂、酯类溶剂或氯代烃类溶剂中的一种或两种以上。

本发明的有益效果为：通过首次烟酸、常见的有机酸和/或无机酸等为原料，在相对温和的工艺条件下（如室温、100℃左右回流反应、萃取处理等）合成亚胺盐衍生物中间体，并再次使用廉价的初始原料还原剂（如，硫代硫酸钠、硼

氢化钠、硼氢化钾、四氢铝锂、甲酸、甲酸铵、甲酸钾), 也是在一个相对较温和条件下(如, 反应温度控制在 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$, 甚至常温下)还原亚胺盐衍生物中间体, 得到消旋尼古丁。因此, 与现有尼古丁合成工艺相比, 该方法具有合成工艺条件温和, 设备要求简便, 产品具有纯度和合成率高的优点, 特别适合工业化生产。

附图说明

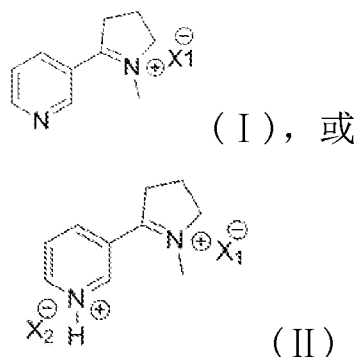
图1为本发明的亚胺盐合成工艺流程图;

图2为本发明的尼古丁合成工艺流程图。

具体实施方式

下面结合附图, 对本发明的较佳实施例作进一步详细说明。

本发明提供的亚胺盐衍生物, 其通式(I)或(II)表示如下:



其中, X_1 和 X_2 分别表示为酸根负离子。

上述亚胺盐衍生物的特征数据: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) D_2O ($\delta=9.28$, 1H, s), ($\delta=8.97$, 1H, d, $J=9.00$), ($\delta=8.91$, 1H, d, $J=8.92$), ($\delta=8.15$, 1H, t, $J=8.15$), ($\delta=3.3$, 2H, m), ($\delta=3.07$, 2H, m), ($\delta=2.65$, 3H, s), ($\delta=1.95$, 2H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz) D_2O ($\delta=13.3, 20.7, 30.7, 32.8, 35.6, 48.1, 61.9, 127.6, 134.6, 142.0, 144.8, 145.1, 175.0, 196.8$); MS ESI $^+$ 161.1 (M^{2+}).

在亚胺盐衍生物中, X_1 和 X_2 分别表示为酸根负离子, 这些酸根离子可以是无机酸根离子, 也可以是有机酸根离子。其中, 无机酸根负离子包括但不限于氯离子、硫酸根离子、磷酸根离子、碳酸根离子、硝酸根离子、高氯酸根离子或硼酸根离子; 有机酸根负离子包括但不限于含碳 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 羧酸根离子(如, 甲酸

根离子、甲基丙酸根离子、戊酸根离子、苯甲酸根离子、对二苯甲酸根离子等)、含碳 C_3-C_{30} 磺酸根离子 (如, 甲基磺酸根离子、苯基磺酸根离子、十二烷基磺酸钠离子等), 或含碳 C_3-C_{30} 膦酸根离子 (如, 甲基膦酸根离子、苯基膦酸根离子、十二烷基膦酸根离子等)。上述 X_1 和 X_2 可以同时为无极酸根负离子, 也可以同时无有机酸根负离子, 或者 X_1 和 X_2 可以一个为有机酸根负离子, 另一个为无机酸根负离子。

上述亚胺盐衍生物中, 对于 X_1 和 X_2 而言; X_1 和 X_2 可以为相同的酸根离子, 如, 氯离子、硫酸根离子、磷酸根离子、碳酸根离子、硝酸根离子、高氯酸根离子、硼酸根离子、含碳 C_1-C_{30} 羧酸根离子、含碳 C_3-C_{30} 磺酸根离子或含碳 C_3-C_{30} 膦酸根离子等; 或者

X_1 和 X_2 也可以为不相同的酸根离子; 如, X_1 为硫酸根离子, X_2 为甲酸根离子; X_1 为硼酸根离子, X_2 为 C_{30} 磺酸根离子; 或者 X_1 为 C_8 膦酸根离子, X_2 为高氯酸根离子等。

对于 X_1 和 X_2 是为相同的酸根离子还是不相同的酸根离子, 需要根据制备过程中, 前后两次所添加的酸而定。如果前后两次添加的酸均为同一物质, 则 X_1 和 X_2 为相同的酸根离子; 否则, X_1 和 X_2 为不相同的酸根离子。

如图 1 所示, 上述亚胺盐衍生物, 其制备方法工艺步骤如下:

a、依次将烟酸、甲苯及催化剂加入反应器中, 在搅拌和加热条件下进行反应, 得到混合溶液; 对混合溶液减压浓缩处理, 去除溶剂, 得到白色固体; 随后加入醇类溶剂, 室温下搅拌, 继续反应。

本步骤中, 烟酸与催化剂的摩尔比例为 1:5, 催化剂为二氯亚砷或草酰氯, 优选二氯亚砷; 甲苯作为溶剂, 用于溶解烟酸和催化剂的作用, 有利于反应进行。由于烟酸与催化剂在室温下不溶于甲苯, 因此, 在溶解过程中, 需要进行加热到 $50\sim 80^\circ\text{C}$ (优选 70°C), 边加热边搅拌。反应过程中, 为确保恒温加热, 采用油温加热方法处理 $10\text{min}\sim 60\text{min}$, 优选 30min 。得到无色透明的混合溶液。

本步骤中, 将上述无色透明的混合溶液继续加热 3h 以上, 通过 TLC 观察原

料反应完全，将反应液于 50~70℃（优选 60℃）减压浓缩，去除甲苯溶剂，达到白色固体。

本步骤中，往反应其中的白色固体中加入醇类溶剂，如，甲醇、丙醇、乙二醇等溶剂。在其他实施例中，也可以是醚类溶剂，或醛类溶剂，或氯仿类溶剂等。加入甲醇溶剂后，室温下缴费 30 min, 继续反应。

b、往反应器中加入第一淬灭剂，停止反应，并调整反应后的混合液的 pH=9，得到碱性混合溶液；采用萃取剂对碱性混合溶液反复萃取处理，得到烟酸甲酯；将所述烟酸甲酯溶于第一有机溶剂中，得到烟酸甲酯溶液。

本步骤中，往反应器中加入第一淬灭剂，选用碱性水溶液，其中溶质可以为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、氨水、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的一种或两种以上；第一淬灭剂，用于中和反应物中的酸根离子，确保反应停止，避免反应生产其他的副产物，同时还通过碱性溶液，调整反应后的混合溶液的 pH=9。

本步骤中，采用酯类萃取剂，如，乙酸乙酯，乙酸甲酯，丙酸乙酯等，其他实施例中，萃取剂也可以是醚类溶剂（如，乙醚、二甲基二乙醚等）、或氯代烃类（如，二氯乙烷，四氯甲烷等）溶剂中的一种或两种以上。为了萃取干净，一般采用反复多次萃取，并对萃取后得到有机层进行减压浓缩，去除溶剂，达到烟酸甲酯。

本步骤中，将所述烟酸甲酯溶于有机溶剂中，得到烟酸甲酯溶液，确定无明显放热。其中，第一有机溶剂包括甲苯、四氢呋喃或 1,2-二氧六环。

c、将碱性试剂加入第二有机溶剂中，室温搅拌，随后加入反应试剂 N-甲基吡咯烷酮，室温下搅拌后，得到反应体系溶液，往该反应体系溶液中滴加烟酸甲酯溶液；接着升温至 70~95℃ 下持续缩合反应。

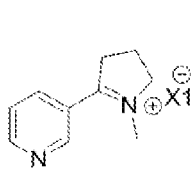
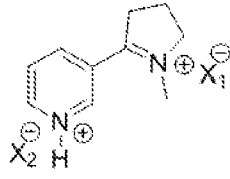
本步骤中，将碱性试剂加入第二有机溶剂中，室温下搅拌溶解 10min，然后加入 N-甲基吡咯烷酮，室温下继续搅拌反应 15min，确定无明显放热后，滴加烟酸甲酯溶液，室温下搅拌后，得到反应体系溶液，往该反应体系溶液中滴加

烟酸甲酯溶液；接着升温至 70~95℃（优选 90℃）下持续缩合反应 1~3h（优选 2h）。其中，碱性试剂包括氢化钠、氢化钾、乙醇钠、钾与叔丁醇钠、或钾与丁基锂、二（三甲基硅基）氨基锂 (LiHMDS) 及二异丙基氨基锂 (LDA) 中的一种或两种以上。其中，第二有机溶剂包括甲苯、四氢呋喃及 1,2-二氧六环中的一种或两种以上。

d、缩合反应停止后，对反应溶液降温至 10℃ 以下进行萃取处理，合并有机层；对有机层于 50~65℃ 下减压浓缩处理，得到 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮。

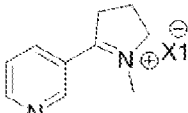
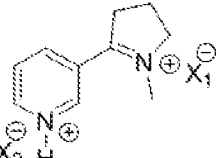
本步骤中，缩合反应结束后，将得到的反应液降温至 10℃ 以下，滴加萃取剂，选用酸性水溶液（如，烟酸、硝酸、硫酸、磷酸，以及 C₃~C₃₀ 的有机酸等），用于停止缩合反应，同时中和反应体系中的碱溶液，并调整反应体系溶液的 pH=8~9，然后用 EA 溶剂进行反复萃取分液，得到有机层并合并，以便后续萃取。

e、将酸物质加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮中进行回流反应；待回流反应停止后，降温至 10℃；再对反应体系溶液进行减压蒸馏处理，并重结晶纯化，

得到通式为  或  的亚胺盐衍生物；其中，X₁ 和 X₂ 分别为酸根负离子。

本步骤中，酸物质可以是有机酸或无机酸，其中无机酸对应的酸根负离子包括但不限于氯离子、硫酸根离子、磷酸根离子、碳酸根离子、硝酸根离子、高氯酸根离子或硼酸根离子。有机酸对应的酸根负离子包括但不限于含碳 C₁-C₃₀ 羧酸根离子、含碳 C₃-C₃₀ 磺酸根离子或含碳 C₃-C₃₀ 膦酸根离子。

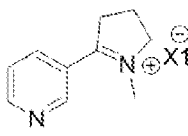
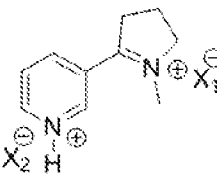
将酸物质加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮中首先进行放热反应，得到浅黄色的反应液，然后于 110℃ 下进行回流反应 24h；待回流反应停止后，反应体系降温至 10℃；再对反应体系溶液进行减压蒸馏处理，去除水，并加入丙酮重结

晶, 进行纯化处理, 得到通式为  或  的亚胺盐衍生物。

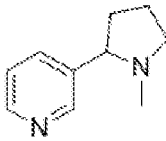
本步骤中, 重结晶纯化是通过加入往减压蒸馏处理后的反应溶液中加入丙酮、乙醇或乙酸乙酯进行重结晶纯化处理。

尼古丁盐化合物的制备过程中, 如果步骤 j 回流反应所加的酸物质为单一酸物质, 则 X_1 和 X_2 为相同的酸根负离子; 如果步骤 j 回流反应所加的酸物质混合酸物质, 则 X_1 和 X_2 为不相同的酸根负离子。

如图 2 所示, 将上述方法制得的尼古丁盐化合物, 用于制备尼古丁, 其工艺流程如下:

S1、将通式为  或  的亚胺盐衍生物及还原剂加入溶剂中进行还原反应, 获得消旋尼古丁; 其中, X_1 和 X_2 均为酸根负离子;

S2、向所述消旋尼古丁溶液中加入第二淬灭剂, 停止还原反应, 获得尼古丁前驱体溶液;

S3、向所述尼古丁前驱体溶液中加入提取剂, 浓缩尼古丁前驱体溶液, 然后干燥去除溶剂, 得到通式为  的尼古丁。

在步骤 S1 中, X_1 和 X_2 可以为无机酸根负离子, 也可以为有机酸根负离子。其中, 无机酸根负离子包括但不限于氯离子、硫酸根离子、磷酸根离子、碳酸根离子、硝酸根离子、高氯酸根离子或硼酸根离子; 有机酸根负离子包括但不限于含碳 C_1 - C_{30} 羧酸根离子、含碳 C_3 - C_{30} 磺酸根离子或含碳 C_3 - C_{30} 膦酸根离子。

上述步骤 S1 中, 还原剂一般选择为无机酸性物质或有机酸性物质; 如, 硫代硫酸钠、硼氢化钠、硼氢化钾、四氢铝锂、甲酸、甲酸铵、甲酸钾; 或者还原剂还可以选择通过还原反应后可提供酸根离子的物质, 如, 氢气与钨/碳中的

一种。

在步骤 S1 中, X_1 和 X_2 可以为相同的酸根离子, 如, 氯离子、硫酸根离子、磷酸根离子、碳酸根离子、硝酸根离子、高氯酸根离子、硼酸根离子、含碳 C_1-C_{30} 羧酸根离子、含碳 C_3-C_{30} 磺酸根离子或含碳 C_3-C_{30} 膦酸根离子等; 或者

X_1 和 X_2 也可以为不相同的酸根离子; 如, X_1 为硫酸根离子, X_2 为甲酸根离子; X_1 为硼酸根离子, X_2 为 C_{30} 磺酸根离子; 或者 X_1 为 C_8 膦酸根离子, X_2 为高氯酸根离子等。

在选择 X_1 和 X_2 对应的酸性物质时, 可以根据实际试验或生产工艺需要, 按照成本低、合成产率高、生产条件简单的原则进行相应选择。

在步骤 S1 中, 亚胺盐衍生物为环状有机物, 一般都会选择醇类溶剂、醚类溶剂、酯类溶剂或氯代烃类等溶剂进行溶解。当然, 也可以根据需要, 选择其他的有机溶剂(醛类溶剂、酮类溶剂等)或无机溶剂(如, 水)。

在步骤 S1 的还原反应中, 为了有利于反应进行, 还原反应的温度可以控制在 $-10\sim 100^\circ\text{C}$, 优选 25°C 的室温, 这样温度控制操作方便, 无需额外的升温或降温控制设备。同时, 根据反应合成比例, 中间体与还原剂的摩尔比为控制在 1:50; 按照化学反应速率机理, 反应物过量, 有利于加快反应速度, 使反应物尽可能转化为生成物, 这里我们选择原料价格低的还原剂过量, 使中间体转化为更多的目标产物消旋尼古丁。

在亚胺盐衍生物与还原剂的还原反应中, 还原剂反应物是过量的, 当还原反应进行到一定程度, 目标产物消旋尼古丁已经获得; 如果该过量还原剂反应物继续存在的话会, 进一步反应生成不希望的产物, 所以需要加入淬灭剂。

淬灭的原理是用另一种更易与该过量化合物反应的化合物与之反应。本发明中, 还原剂反应物为酸性反应物, 酸性物质最易发生的反应就是酸碱反应, 因此, 淬灭剂选用碱性物质。

故, 在步骤 S2 中, 加入碱性物质作为第二淬灭剂, 如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、氨水、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的一种或两种以上。

第二淬灭剂在淬灭过程中，不同浓度的第二淬灭剂，对淬灭反应的抑制作用不一样，第二淬灭剂浓度多高或过低，其抑制效果不明显。所以本发明中，第二淬灭剂（反应物）的浓度范围选自 $0.1 \sim 10 \text{ mol/L}$ 。因为，不同第二淬灭剂浓度的抑制效果，其原理与化学反应速率机理相一致。

化学反应速率 (v) 等于单位时间 (Δt) 内某一反应物浓度的减小量 (Δc)，即：

$$v = \Delta c / \Delta t。$$

因此，可知，第二淬灭剂作为反应物，其浓度的高低影响到淬灭反应的速率，直接体现在短时间内是否有明显的抑制效果。

按照化学反应速率机理，增大反应温度，加速化学反应由反应物向生成物方向，但是温度过高，则会破坏反应机理，因此，步骤 S12 中，加入淬灭剂后反应温度控制在 $-5 \sim 50^\circ\text{C}$ ，优选室温 25°C 。

在步骤 S3 中，为了从尼古丁前驱体溶液（即反应混合溶液）提取尼古丁物质，则需要向尼古丁前驱体溶液中加入一种溶剂，这种溶剂可以将更易于溶解尼古丁，且溶解尼古丁后的溶剂与混合溶液呈现分层现象，然后去除混合溶液，获得溶解尼古丁的溶剂溶液；这种溶剂也称为提取剂。一般而言，提取剂优选醚类溶剂（如，乙醚、二甲基二乙醚等）、酯类溶剂（如，羧酸酯、苯乙酸酯、或碳酸甲酯等）或氯代烃类溶剂（如，二氯乙烷，四氯甲烷等）中的一种或两种以上。

按照化学反应速率机理，增大反应温度，加速化学反应由反应物向生成物方向，但是温度过高，则会破坏反应机理，因此，步骤 S3 中，加入提取剂的提取过程中的反应温度控制在 $-5 \sim 50^\circ\text{C}$ ，优选室温 25°C 。

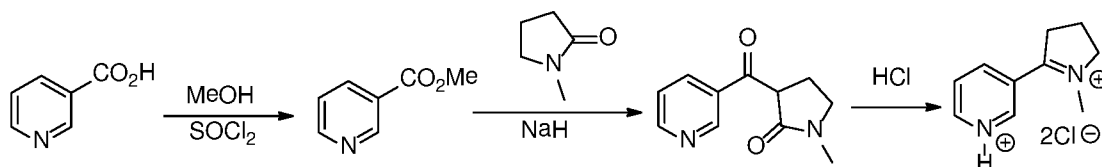
本发明中，通过首次烟酸、常见的有机酸和/或无机酸等为原料，在相对温和的工艺条件下（如室温、 100°C 左右回流反应、萃取处理等）合成亚胺盐衍生物中间体，并再次使用廉价的初始原料还原剂（如，硫代硫酸钠、硼氢化钠、硼氢化钾、四氢铝锂、甲酸、甲酸铵、甲酸钾），也是在一个相对较温和条件下

(如, 反应温度控制在 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$, 甚至常温下) 还原亚胺盐衍生物中间体, 得到消旋尼古丁。因此, 与现有尼古丁合成工艺相比, 该方法具有合成工艺条件温和, 设备要求简便, 产品具有纯度和合成率高的优点, 特别适合工业化生产。

下面通过一些具体实施例来进一步说明。

实施例 1

亚胺盐衍生物, 即中间体盐酸盐化合物的合成



依次加入烟酸 1.0g (8.1mmol, 1eq)、甲苯 3mL、二氯亚砷 3mL (41.3mmol, 5eq), 室温下搅拌不溶, 油温 70°C 加热反应 0.5h 溶清, 得到无色透明溶液; 加热反应 3h 后 TLC 显示原料反应完全。将上述反应液 60°C 下减压浓缩, 得到白色固体, 加入甲醇 6 mL, 室温 (30°C) 搅拌 0.5 h 后, 用 5% 的碳酸钠水溶液调 pH=9 (试纸显示墨绿色), 用 30 mL 乙酸乙酯萃取二次, 减压浓缩得到 0.67g 烟酸甲酯。

取 NaH (2.4g) 加入 20 mL 甲苯中, 室温 (25°C) 下搅拌 10min, 加入 N-甲基吡咯烷酮 (3.65g) 并室温 (25°C) 搅拌 15min, 无明显放热; 取 4.10g 烟酸甲酯溶于 10 mL 甲苯中, 滴加到反应体系, 无明显放热。升至油温 90°C 加热反应 2h, 反应液冰浴降至 10°C 以下, 滴加稀盐酸 (2M) 调 pH=8~9, 分液, 将水层用 EA (60 mL) 萃取两次, 合并有机层, 65°C 下减压浓缩得到 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮 (5.2g), HPLC 显示纯度 $>98\%$ 。

将浓盐酸加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮 (2.0g) 中, 放热, 反应液为浅黄色, 110°C 回流反应 24 h, 降温至 10°C , 减压蒸馏除去水, 加丙酮重结晶,

得到中间体的尼古丁盐酸盐 (1.5g) 化合物。

上述化合物的表征数据：¹H NMR (400 MHz) D₂O (δ =9.28, 1H, s), (δ =8.97, 1H, d, J =9.00), (δ =8.91, 1H, d, J =8.92), (δ =8.15, 1H, t, J =8.15), (δ =3.3, 2H, m), (δ =3.07, 2H, m), (δ =2.65, 3H, s), (δ =1.95, 2H, m); ¹³C NMR (400 MHz) D₂O (δ =13.3, 20.7, 30.7, 32.8, 35.6, 48.1, 61.9, 127.6, 134.6, 142.0, 144.8, 145.1, 175.0, 196.8); MS ESI⁺ 161.1 (M²⁺)。

实施例 2

与实施例 1 的区别在于：第一淬灭剂选用氢氧化钾水溶液；醇类萃取剂选用乙酸乙酯；缩合反应采用的碱性试剂为乙醇钠；回流反应使用的酸物质不一样，本实施例中采用了硫酸。

将浓硫酸加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮 (2.0g) 水溶液中，放热，反应液为浅黄色，110℃回流反应 24 h，降温至 10℃，减压蒸馏除去水，加丙酮重结晶，得到中间体的硫酸盐 (1.6g)。

实施例 3

与实施例 1 的区别在于：催化剂为酰氯；第一淬灭剂选用碳酸钠水溶液；醇类萃取剂选用丙酸乙酯；缩合反应采用的碱性试剂为钾与叔丁醇钠；回流反应使用的酸物质不一样，本实施例中采用了硝酸。

将硝酸加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮 (2.0g) 水溶液中，放热，反应液为浅黄色，110℃回流反应 24 h，降温至 10℃，减压蒸馏除去水，加乙醇重结晶，得到中间体的硝酸盐 (1.4g)。

实施例 4

与实施例 1 的区别在于：第一淬灭剂选用氨水溶液；醚类萃取剂选用乙醚；缩合反应采用的碱性试剂为钾与丁基锂；回流反应使用的酸物质不一样，本实施例中采用了高氯酸。

将高氯酸加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮 (2.0g) 水溶液中，放热，反应

液为浅黄色，110℃回流反应 24 h，降温至 10℃，减压蒸馏除去水，加乙酸乙酯重结晶，得到中间体的高氯酸盐（1.6g）。

实施例 5

5 与实施例 1 的区别在于：第一淬灭剂选用碳酸钾水溶液；醚类萃取剂选用二甲基二乙醚；缩合反应采用的碱性试剂为二（三甲基硅基）氨基锂(LiHMDS)；第一、二有机溶剂分别采用甲苯和四氢呋喃混合溶剂；回流反应使用的酸物质不一样，本实施例中采用了硼酸。

10 将硼酸加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮（2.0g）水溶液中，放热，反应液为浅黄色，110℃回流反应 24 h，降温至 10℃，减压蒸馏除去水，加丙酮重结晶，得到中间体的硼酸盐（1.6g）。

实施例 6

15 与实施例 1 的区别在于：第一淬灭剂选用碳酸氢钠水溶液；氯代烃类萃取剂选用二氯乙烷；缩合反应采用的碱性试剂为二异丙基氨基锂(LDA)；第一、二有机溶剂分别采用 1,2-二氧六环；回流反应使用的酸物质不一样，本实施例中采用了苯甲酸。

20 将苯甲酸加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮（2.0g）水溶液中，放热，反应液为浅黄色，110℃回流反应 24 h，降温至 10℃，减压蒸馏除去水，加乙酸乙酯重结晶，得到中间体的苯甲酸盐（1.6g）。

实施例 7

25 与实施例 1 的区别在于：第一淬灭剂选用碳酸氢钾水溶液；缩合反应采用的碱性试剂为氢化钠和乙醇钠；第一、二有机溶剂分别采用四氢呋喃；回流反应使用的酸物质不一样，本实施例中采用了樟脑磺酸。

将樟脑磺酸加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮（2.0g）水溶液中，放热，反

应液为浅黄色，110℃回流反应 24 h，降温至 10℃，减压蒸馏除去水，加乙醇重结晶，得到中间体的樟脑磺酸盐（1.8g）。

实施例 8

5 与实施例 1 的区别在于：第一淬灭剂选用碳酸氢钾和碳酸钾混合水溶液；氯代烃类萃取剂选用四氯甲烷；缩合反应采用的碱性试剂为氢化钾；第一、二有机溶剂分别采用甲苯、四氢呋喃及 1,2-二氧六环混合溶剂；回流反应使用的酸物质不一样，本实施例中采用了苯基膦酸和硝酸的混合酸。

10 将苯基膦酸加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮（2.0g）水溶液中，放热，反应液为浅黄色，110℃回流反应 24 h，降温至 10℃，减压蒸馏除去水，加丙酮重结晶，得到中间体的硝基苯基膦酸盐（1.61g）。

实施例 9

本实施例中，中间体选用实施例 1 制得中间体的盐酸盐。

15 将中间体的盐酸盐（1.5g, 0.0088mol）与甲酸钾（1.6 g, 0.0052mol）的混合物在无水乙醇 10 mL 中于 100℃下加热回流 2h，反应后，减压留去乙醇，将残留物溶解于水，并加 3N 氢氧化钠溶液于 25℃下反应使之成为中性。生成的油状物质用乙醚于 25℃下萃取，有机溶剂使用饱和食盐水 3 次洗净，无水硫酸钠干燥。过滤去除以无机物，残留物减压蒸馏得到 1.4 g 尼古丁，纯度 99.4%。

20

实施例 10

本实施例中，中间体选用实施例 3 制得中间体的硝酸盐。

25 将中间体的硝酸盐（1.5g）与硫代硫酸钠（2 g）的混合物在无水乙醇 10 mL 中于 75℃下加热回流 2h，反应后，减压留去乙醇，将残留物溶解于水，并加 3mol/L 氢氧化钾溶液于 10℃下反应使之成为中性。生成的油状物质用乙醚于 10℃下萃取，有机溶剂使用饱和食盐水 3 次洗净，无水硫酸钠干燥。过滤去除以无机物，

残留物减压蒸馏得到 1.3 g 尼古丁，纯度 99.5%。

实施例 11

本实施例中，中间体选用实施例 2 制得中间体的硫酸盐。

5 将中间体的硫酸盐 (1.6g) 与硼氢化钠 (1.8 g) 的混合物在无水乙醚 10 mL 中于室温 25℃ 下反应 2h, 反应后, 减压留去乙醚, 将残留物溶解于水, 并加 4mol/L 碳酸钠溶液于 25℃ 下反应使之成为中性。生成的油状物质用甲酸乙酯于 25℃ 下萃取, 有机溶剂使用饱和食盐水 3 次洗净, 无水硫酸钠干燥。过滤去除以无机物, 残留物减压蒸馏得到 1.35 g 尼古丁, 纯度 99.3%。

10

实施例 12

本实施例中，中间体选用实施例 4 制得中间体的高氯酸盐。

15 将中间体的高氯酸盐 (1.5g) 与四氢铝锂 (1.5 g) 的混合物在无水甲醚 10 mL 中于室温 25℃ 反应 2h, 反应后, 减压留去甲醚, 将残留物溶解于水, 并加 2mol/L 氨水溶液于 -5℃ 下反应使之成为中性。生成的油状物质用丙酸乙酯于 -5℃ 下萃取, 有机溶剂使用饱和食盐水 3 次洗净, 无水硫酸钠干燥。过滤去除以无机物, 残留物减压蒸馏得到 1.38 g 尼古丁, 纯度 99.3%。

实施例 13

20 本实施例中，中间体选用实施例 5 制得中间体的硼酸盐。

25 将中间体的硼酸盐 (1.5g) 与甲酸铵 (1.4 g) 的混合物在乙酸乙酯 10 mL 中于 90℃ 下加热回流 2h, 反应后, 减压留去乙酸乙酯, 将残留物溶解于水, 并加 0.5mol/L 碳酸钾溶液使于 0℃ 下反应使之成为中性。生成的油状物质用乙醚于 0℃ 下萃取, 有机溶剂使用饱和食盐水 3 次洗净, 无水硫酸钠干燥。过滤去除以无机物, 残留物减压蒸馏得到 1.41 g 尼古丁, 纯度 99.3%。

实施例 14

本实施例中，中间体选用实施例 6 制得中间体的苯甲酸盐。

将中间体的苯甲酸盐（1.5g）与钚/碳（0.5 g）的混合物在甲酸甲酯 10 mL 中，充入氢气，于室温 25℃ 下反应 2h，反应后，减压留去甲酸甲酯，将残留物溶解于水，并加 0.1mol/L 碳酸氢钠溶液于 25℃ 下反应使之成为中性。生成的油状物质用二氯甲烷于 25℃ 下萃取，有机溶剂使用饱和食盐水 3 次洗净，无水硫酸钠干燥。过滤去除以无机物，残留物减压蒸馏得到 1.45 g 尼古丁，纯度 99.1%。

实施例 15

10 本实施例中，中间体选用实施例 7 制得中间体的樟脑磺酸盐。

将中间体的樟脑磺酸盐（1.5g）与甲酸铵（1.7 g）的混合物在无水二氯甲烷 10 mL 中，于室温 25℃ 下反应 2h，反应后，减压留去二氯甲烷，将残留物溶解于水，并加 10mol/L 碳酸氢钾溶液于 50℃ 下反应使之成为中性。生成的油状物质用四氯甲烷于 50℃ 下萃取，有机溶剂使用饱和食盐水 3 次洗净，无水硫酸钠干燥。过滤去除以无机物，残留物减压蒸馏得到 1.45 g 尼古丁，纯度 99.1%。

实施例 16

本实施例中，中间体选用实施例 8 制得中间体的苯基膦酸盐。

20 将中间体的硝基苯基膦酸盐（1.5g）与甲酸钾（1.6 g）的混合物在无水四氯甲烷 10 mL 中，于-10℃ 低温下反应 2h，反应后，减压留去四氯甲烷，将残留物溶解于水，并加 3mol/L 氢氧化钠和氨水溶液于 40℃ 下反应使之成为中性。生成的油状物质用乙醚于 40℃ 下萃取，有机溶剂使用饱和食盐水 3 次洗净，无水硫酸钠干燥。过滤去除以无机物，残留物减压蒸馏得到 1.45 g 尼古丁，纯度 99.1%。

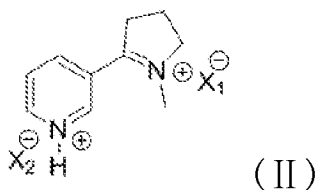
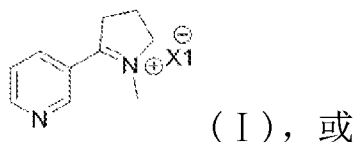
25 实施例 17

本实施例中，中间体选用实施例 1 制得中间体的硼酸盐。

将中间体的硼酸盐（1.5g）与硼氢化钠（1.4 g）的混合物在无乙醇 10 mL 中，于室温 25℃下反应 2h，反应后，减压留去乙醇，将残留物溶解于水，并加 6mol/L 氢氧化钠溶液于 25℃下反应使之成为中性。生成的油状物质用乙醚于 25℃下萃取，有机溶剂使用饱和食盐水 3 次洗净，无水硫酸钠干燥。过滤去除以
5 无机物，残留物减压蒸馏得到 1.45 g 尼古丁，纯度 99.1%。

应当理解的是，上述针对本发明较佳实施例的表述较为详细，并不能因此而认为是对本发明专利保护范围的限制，本发明的专利保护范围应以所附权利要求为准。

1、 下述通式(I)或(II)亚胺盐衍生物:



其中, X_1 和 X_2 分别表示为酸根负离子。

2、 根据权利要求 1 的亚胺盐衍生物, 其特征在于, 所述 X_1 和 X_2 表示为相同的酸根离子; 或者所述 X_1 和 X_2 表示为不相同的酸根离子。

3、 一种如权利要求书 1 所述亚胺盐衍生物的制备方法, 包括如下步骤:

a、 依次将烟酸、 甲苯及催化剂加入反应器中, 在搅拌和加热条件下进行反应, 得到混合溶液; 对混合溶液减压浓缩处理, 去除溶剂, 得到白色固体; 随后加入醇类溶剂, 室温下搅拌, 继续反应;

b、 往反应器中加入第一淬灭剂, 停止反应, 并调整反应后的混合液的 pH=9, 得到碱性混合溶液; 采用萃取剂对碱性混合溶液反复萃取处理, 得到烟酸甲酯; 将所述烟酸甲酯溶于第一有机溶剂中, 得到烟酸甲酯溶液;

c、 将碱性试剂加入第二有机溶剂中, 室温搅拌, 随后加入反应试剂 N-甲基吡咯烷酮, 室温下搅拌后, 得到反应体系溶液, 往该反应体系溶液中滴加烟酸甲酯溶液; 接着升温至 70~95°C 下持续缩合反应;

d、 缩合反应停止后, 对反应溶液降温至 10°C 以下进行萃取处理, 合并有机层; 对有机层于 50~65°C 下减压浓缩处理, 得到 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮;

e、 将酸物质加入 1-甲基-3-烟酰基-2-吡咯酮中进行回流反应; 待回流反应停止后, 降温至 10°C; 再对反应体系溶液进行减压蒸馏处理, 并经重

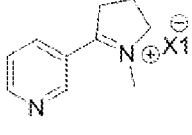
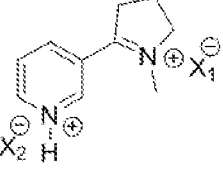
结晶纯化，得到所述通式为  或  的亚胺盐衍生物；其中，X₁和 X₂分别表示为酸根负离子。

4、 根据权利要求书 3 所述亚胺盐衍生物的制备方法，其特征在于，步骤 a 中，所述催化剂为二氯亚砷或草酰氯。

5、 根据权利要求书 3 所述亚胺盐衍生物的制备方法，其特征在于，步骤 b 中，所述第一淬灭剂为碱性水溶液；所述萃取剂为酸性水溶液。

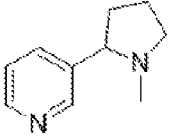
6、 根据权利要求书 3 所述亚胺盐衍生物的制备方法，其特征在于，步骤 c 中，所述第二有机溶剂包括甲苯、四氢呋喃及 1,2-二氧六环中的一种或两种以上。

7、 一种尼古丁的制备方法，其特征在于， 包括如下步骤：

S1、将权利要求 1 中所述通式为  或  的亚胺盐衍生物及还原剂加入溶剂中进行还原反应，获得消旋尼古丁溶液；

S2、向所述消旋尼古丁溶液中加入第二淬灭剂，停止还原反应，获得尼古丁前驱体溶液；

S3、向所述尼古丁前驱体溶液中加入提取剂，浓缩尼古丁前驱体溶液，

然后干燥去除溶剂，得到通式为  的尼古丁。

8、 根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，步骤 S1 中，所述还原剂为硫代硫酸钠、硼氢化钠、硼氢化钾、四氢铝锂、甲酸、甲酸铵、甲酸钾、氢气与钯/碳中的一种。

9、 根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，步骤 S2 中，所

述第二淬灭剂为碱性物质。

10、 根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，步骤 S3 中，所述提取剂为醚类溶剂、酯类溶剂或氯代烃类溶剂中的一种或两种以上。

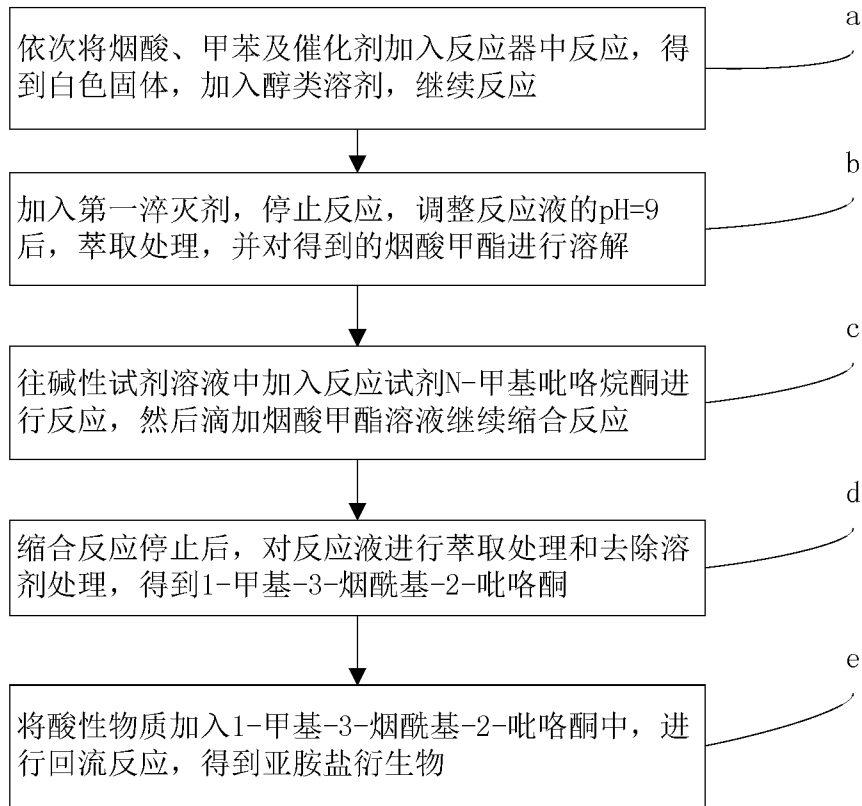


图 1

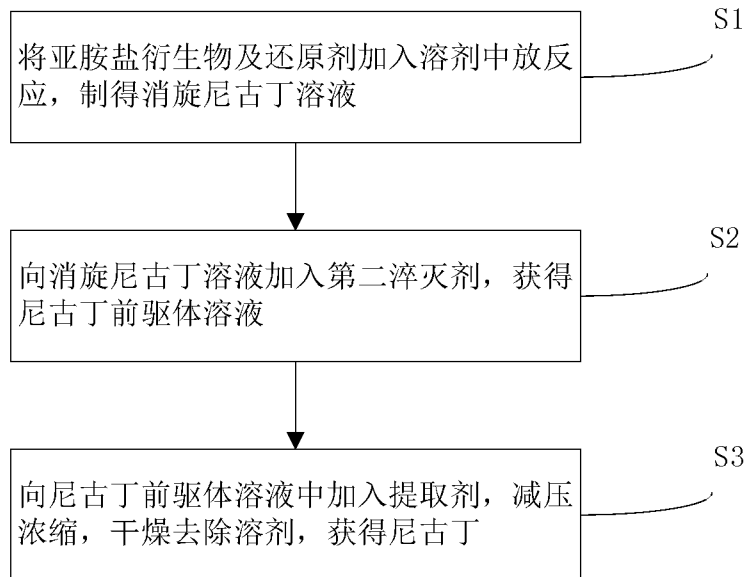


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/121980

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/04(2006.01)i; C07C 51/41(2006.01)i; C07C 63/08(2006.01)i; C07C 303/32(2006.01)i; C07C 309/19(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C		
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) DWPI; CNABS; CNKI; REIGISTRY; CASREACT; CAPLUS: 尼古丁, 亚胺盐, nicotine, imine, salt		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOVACIC, Peter et al. "Reduction potentials of imine-substituted, biologically active pyridines: possible relation to activity" <i>Free Radical Research Communications</i> , Vol. 10, No. 3, 31 December 1990 (1990-12-31), ISSN: 8755-0199, pages 185-192, see page 186 table 1, page 187 compound 2	1-2,
Y	CN 102617547 A (SHANDONG TOPHARMAN PHARMACEUTICAL RAW MATERIAL CO., LTD.; SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES; TOPHARMAN SHANGHAI CO., LTD.) 01 August 2012 (2012-08-01) see embodiment 1-3, 6, description paragraphs 0026-0027, 0033-0035	1-10
Y	井手明雄等 (IDE, Akio et al.). "3-(1-メチル-2-ピロリジニル)キノリンの合成 (non-official translation: Synthesis of 3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl) quinoline)" <i>日本化学雑誌 (non-official translation: Journal of the Chemical Society of Japan)</i> , Vol. 91, No. 6, 31 December 1970 (1970-12-31), pp. 578-580	1-10
Y	WAGNER, Florence F. et al. "Recent advances in the synthesis of nicotine and its derivatives" <i>Tetrahedron</i> , Vol. 63, 03 May 2007 (2007-05-03), pages 8065-8082, in particular page 8078, Scheme 42	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 March 2020		Date of mailing of the international search report 24 June 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	吴亚先等 (WU, Yaxian et al.). "烟酸烟酯的合成研究 (Synthesis of Nicomethanol Nicotinate)" <i>安徽化工 (Anhui Chemical Industry)</i> , Vol. 39, No. 4., 31 August 2013 (2013-08-31), pages 34-38, in particular 1.2.1 and 1.2.2	3-6
A	GARTNER, Peter et al. "Synthesis of partially deuterated N-nitrosamines-New standards in tobacco-smoke analysis" <i>Monatshefte für Chemie</i> , Vol. 135, 16 February 2004 (2004-02-16), pp. 549-555	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/121980

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 102617547 A	01 August 2012	US 8884021 B2	11 November 2014
		WO 2012100722 A1	02 August 2012
		CN 102617547 B	10 February 2016
		US 2014031554 A1	30 January 2014
.....			

A. 主题的分类 C07D 401/04(2006.01)i; C07C 51/41(2006.01)i; C07C 63/08(2006.01)i; C07C 303/32(2006.01)i; C07C 309/19(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D C07C 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)) DWPI;CNABS;CNKI;REIGISTRY;CASREACT;CAPLUS:尼古丁, 亚胺盐, nicotine, imine, salt		
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	KOVACIC, Peter等. "Reduction potentials of imine-substituted, biologically active pyridines:possible relation to activity" Free Radical Research Communications, 第10卷, 第3期, 1990年 12月 31日 (1990 - 12 - 31), ISSN: 8755-0199, 第185-192页, 参见第186页表1, 第187页化合物2	1-2
Y	CN 102617547 A (上海特化医药科技有限公司、中国科学院上海药物研究所、山东特玛曼医药原料有限公司) 2012年 8月 1日 (2012 - 08 - 01) 参见实施例1-3、6, 说明书第0026-0027段、0033-0035段	1-10
Y	井手明雄等. "3-(1-メチル-2-ピロリジニル)キノリンの合成" 日本化学雑誌, 第91卷, 第6期, 1970年 12月 31日 (1970 - 12 - 31), 第578-580页	1-10
Y	WAGNER, Florence F.等. "Recent advances in the synthesis of nicotine and its derivatives" Tetrahedron, 第63卷, 2007年 5月 3日 (2007 - 05 - 03), 第8065-8082页, 尤其是第8078页Scheme42	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 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	
2020年 3月 19日	2020年 6月 24日	
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员	
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	李雪莹 电话号码 86-(010)-62084372	

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
Y	吴亚先等. "烟酸烟酯的合成研究" 安徽化工, 第39卷, 第4期, 2013年 8月 31日 (2013 - 08 - 31), 第34-38页, 尤其是1.2.1和1.2.2	3-6
A	GARTNER, Peter等. "Synthesis of partially deuterated N-nitrosamines-New standards in tobacco-smoke analysis" Monatshefte fur Chemie, 第135卷, 2004年 2月 16日 (2004 - 02 - 16), 第549-555页	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/121980

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	102617547	A	2012年 8月 1日	US	8884021	B2	2014年 11月 11日
				WO	2012100722	A1	2012年 8月 2日
				CN	102617547	B	2016年 2月 10日
				US	2014031554	A1	2014年 1月 30日
.....							