



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 79972

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 215/00

C07C 271/44 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ (-)-(S)-3-[1-(ДИМЕТИЛАМІНО)ЕТИЛ]ФЕНІЛ-N-ЕТИЛ-N-МЕТИЛКАРБАМАТУ ТА ЙОГО ГІДРОТАРТРАТУ

1

2

(21) а200500538

(22) 21.10.2003

(24) 10.08.2007

(86) PCT/CZ03/00058, 21.10.2003

(31) PV-2002-3555

(32) 24.10.2002

(33) CZ

(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.

(72) Степанкова Гана, CZ, Гайічек Йосеф, CZ,  
Сіmek Станіслав, CZ

(73) ЗЕНТІВА, А.С., CZ

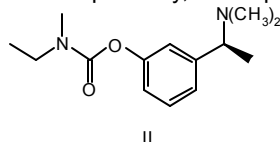
(56) Chen Chung-Pin: tetrahedron letters, vol.32,  
no.49, 1991, pages 7175-7178

US, 5602176, A, 11.02.1997

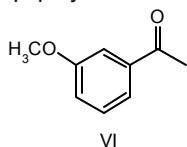
EP, 0193926, A, 10.09.1986

Ciszewska Grazyna: J.Labelled compd. radiopharm.,  
vol.39, no.8, 1997, pages 651-668

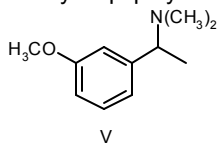
(57) 1. Спосіб одержання (-)-(S)-3-[1-(диметиламіно)етил]феніл-N-етил-N-метилкарбамату, тобто ривастигміну, формули II



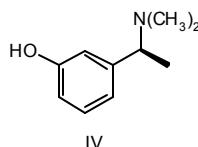
який відрізняється тим, що метоксіяцетофенон формули VI



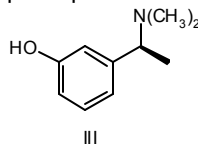
піддають відновному амінуванню з отриманням сполуки формули V



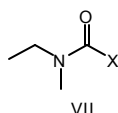
яку потім О-дезалкілюють з отриманням рацемічного аміну формули IV



який далі розділяють шляхом взаємодії з оптично активною кислотою, після чого бажаний відповідний діастереоізомер кристалізують і, нарешті, перетворюють в сполуку формули III

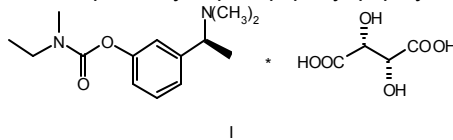


яку, в свою чергу, піддають взаємодії, необов'язково в формі її лужної солі, із сполукою формули VII

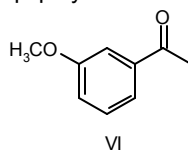


де Х являє собою групу, що видаляється.

2. Спосіб одержання (-)-(S)-3-[1-(диметиламіно)етил]феніл-N-етил-N-метилкарбамату гідротартрату формули I



який відрізняється тим, що метоксіяцетофенон формули VI

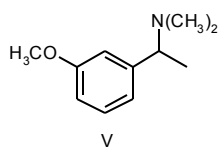


піддають відновному амінуванню з отриманням сполуки формули V

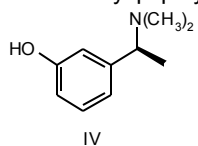
(13) C2

(11) 79972

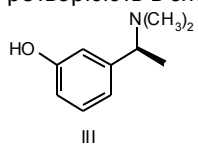
(19) UA



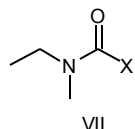
яку потім О-дезалкілюють з отриманням рацемічного аміну формули IV



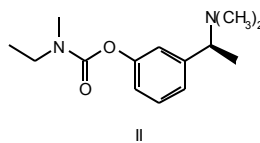
який далі розділяють шляхом взаємодії з оптично активною кислотою, після чого бажаний відповідний діастереоізомер кристалізують і, нарешті, перетворюють в сполуку формули III



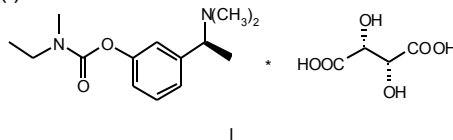
яку, в свою чергу, піддають взаємодії, необов'язково в формі її лужної солі, із сполукою формули VII



де X являє собою групу, що видаляється, з одержанням сполуки формули (II)



яку далі перетворюють у відповідну сіль формули (I)



3. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що рацемічний амін формули IV розділяють шляхом взаємодії з (S)-(+)-камфор-10-сульфою.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що рацемічний амін формули IV розділяють шляхом взаємодії з 1 еквівалентом (S)-(+)-камфор-10-сульфою.

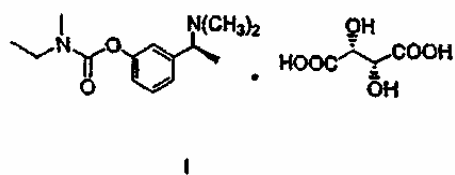
5. Спосіб за п.3, який **відрізняється** тим, що рацемічний амін формули IV розділяють шляхом взаємодії з 0,6 еквівалента (S)-(+)-камфор-10-сульфою.

6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що отриманий бажаний відповідний діастереоізомер додатково перекристалізують.

7. Спосіб за п.6, який **відрізняється** тим, що отриманий бажаний відповідний діастереоізомер додатково перекристалізують з етилацетату, необов'язково в суміші з етанолом.

Винахід відноситься до способу отримання (-)-(S)-3-[1-(диметиламіно)етил]феніл-N-етил-N-метилкарбамату і його гідротартрату.

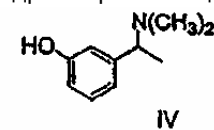
Тартрат (-)-(S)-3-[1-(диметиламіно)етил]феніл-N-етил-N-метилкарбамату формули I



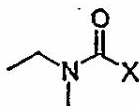
відомий під назвою INN ривастигмін, [описаний в патентній заявці CS No. PV 1991-4110] як речовина, яка індукує селективне інгібування активності ацетилхолінестерази в головному мозку. Вказана якість нарівні з хорошою переносимістю організмом людини, можливістю вибору доставки в формі таблеток (пероральна ефективність) і тривалою дією зумовлюють можливість використання ривастигміну для лікування захворювань, пов'язаних з порушенням холінергічної системи, зокрема, хвороби Альцгеймера.

Рацемічний 3-[1-(диметиламіно)етил]феніл-N-етил-N-метилкарбамат (далі рацемічний ривастигмін), як сполука, що володіє можливою активністю проти хвороби Альцгеймера, був [описаний в па-

тенті EP 193926]. Спосіб його отримання був оснований на взаємодії N-гідроксифенілетилдиметиламіну формули IV



з карбамоїлгалогенідом формули VII



де X являє собою групу, що видаляється.

Способи отримання цих рацемічних проміжних продуктів були описані в більш ранній літературі, але ніде не вказувалася можливість їх перетворення в оптично активні енантіомери.

[У процитованій заявці CS PV 1991-4110] було продемонстровано в експериментах як "in vitro", так і "in vivo", що оптично активний (S)-ізомер є набагато більше ефективним і селективним інгібітором ацетилхолінестерази, ніж рацемічна суміш двох ізомерів.

У процитованій заявці описаний спосіб отримання ривастигміну з рацемічної суміші, що включає отримання діастереоізомерних солей з (+)-О,О-ди(паратолуїл)-D-винною кислотою і їх розділення кристалізацією. (S)-енантіомер ривастигміну був вивільнений з отриманої солі за допомогою розчину гідроксиду натрію.

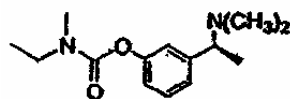
Основним технологічним недоліком цього способу є те, що оптичне розділення здійснюють тільки на кінцевій стадії синтезу. Це означає, що щонайменше 50% отриманого рацемічного ривастигміну (тобто, (R)-енантіомеру) являє собою некорисний відхід; насправді ж, вказані відходи набагато більші, оскільки при оптичному розділенні енантиомери ніколи не розділяються кількісно. Це робить загальний вихід синтезу низьким, а весь спосіб економічно не вигідним. Інший недолік полягає в наявності втрат на окремих стадіях. Звичайно втрати проміжного продукту на більш пізніх стадіях є такими, що більш дорого коштують, ніж на початкових стадіях.

Повертаючись до розгляду вказаного способу, потрібно зазначити, що розщеплення не приводить до досягнення задовільної оптичної чистоти, і речовину потрібно додатково перекристалізовувати (порів. посилальний приклад 1). Іншим недоліком є необхідність використання дорогої і канцерогенної сполуки формули VI (найбільш конкретно, N-етил-N-метилкарбамойлхлориду) приблизно в 300%-ному надлишку.

Розділення на більш ранній стадії синтезу здається на перший погляд бажаним, але далеким від здійсненності. Залишається питання, чи можна отримувати енантиомерно чисті проміжні продукти і, зокрема, чи можуть вказані продукти бути використані в подальшому синтезі без того, що вони будуть зазнавати рацемізації. Необхідність перекристалізації ставить під сумнів переваги вказаного способу.

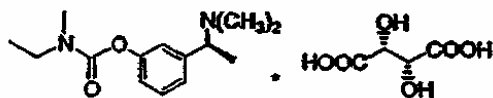
У цей час повертаються до того, що оптичне розділення проміжних продуктів (тобто, проведення операції на більш ранній стадії отримання) і проведення кінцевої стадії з оптично чистою речовиною дозволяє отримувати дуже хороший вихід (5)-ривастигміну із збереженням високої аналітичної чистоти.

Даний винахід відноситься до способу отримання (-)-(S)-3-[1-(диметиламіно)етил]феніл-N-етил-N-метилкарбамату (ривастигміну) формули II



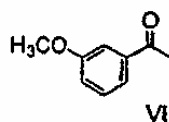
II

або його гідротартрату формули I



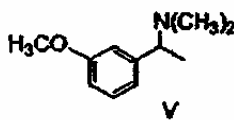
I

згідно з яким метоксіяцетофенон формули VI



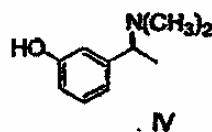
VI

піддають відновному амінуванню з отриманням сполуки формули V



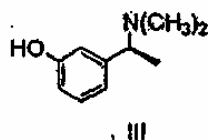
V

яку потім O-дезалкілюють з отриманням рацемічного аміну формули IV



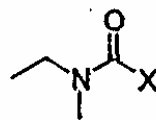
IV

який далі розділяють шляхом взаємодії з оптично активною кислотою, після чого бажаний відповідний діастереоізомер кристалізують і, нарешті, перетворюють в сполуку формули III



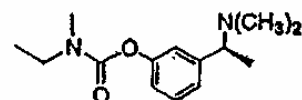
III

яку, в свою чергу, піддають взаємодії, необхідної у вигляді її лужної солі, із сполукою формули VII



VII

де X являє собою групу, що видаляється. Отриману сполуку формули II



II

перетворюють шляхом взаємодії з винною кислотою у відповідну сіль формули I.

Переважно, фенол формули III перетворюють за допомогою сильної основи в інертному розчиннику в фенолят, і його піддають взаємодії з карбамойлгалогенідом формули VII.

Як сильна основа можуть бути використані гідриди лужних металів, такі як гідрид натрію, або сполуки алкіллітію, такі як бутиллітій. Інертний розчинник, переважно, вибраний з групи простих діалкілових ефірів, таких як тетрагідрофуран або 1,2-диметоксіетан.

Відновне амінування проводять за допомогою диметиламіну або його гідрохлориду і відновника, звичайно це гідрид, такий як боргідрид натрію.

Агенти O-дезалкілювання можуть бути вибрані з сильних кислот, таких як, наприклад, бромисто-

воднева кислота, або з галогенідів бору, таких як бромід бору.

Рацемічний амін формули IV, переважно, розділяють шляхом взаємодії з (S)-(+)-камфор-10-сульфоною кислотою.

Отриманий бажаний відповідний діастереоізомер може бути потім перекристалізований, переважно, з етилацетату, необов'язково, в суміші з етанолом.

Як показано в прикладах особливо переважних варіантів виконання, даний спосіб робить можливим отримання продукту формули I особливо високої оптичної чистоти. Відтворення раніше відомого способу, навіть з перекристалізацією, не приводить до досягнення високої оптичної чистоти.

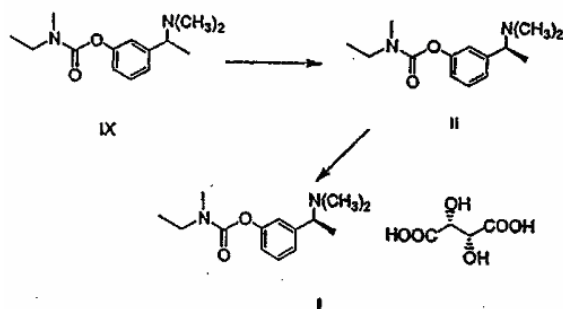
Додатковим результатом порівняння є те, що використання оптично активної сполуки формули III приводить до зменшення на 2/3 споживання і канцерогенного N-етил-N-метилкарбамоїлхлориду, що дорого коштує (відповідного загальної формулі VII, де X=C1).

Об'єкт винаходу більш детально продемонстрований в наступних прикладах.

#### Приклад 1

Отримання гідротартрату (S)-(-)-ривастигміну (I) (схема 1)

Схема 1



Розділення рацемічної сполуки (IX) за допомогою (+)-O,O'-дитолуїлвинної кислоти

49,6г рацемічної сполуки (IX) розчиняють в 100мл метанолу і до розчину додають розчин 75,8 г (+)-O,O'-дитолуїлвинної кислоти в 200мл метанолу. До прозорого розчину при перемішуванні поступово додають 150мл води. Розчин стає каламутним і починає кристалізуватися на холоді. Отримують 81,3г бажаної солі у вигляді білих кристалів з т.пл.=145-147°C. Вказану кількість першої фракції кристалів перекристалізовують з суміші 200мл метанолу і 100мл води. Отримують другу фракцію кристалів (49,6г, т.пл.=155-156°C), яку знов перекристалізовують з суміші (метанол:вода (2:1), 200мл). Отримують третю фракцію з т.пл.=159-162°C. Її перекристалізовують з 150мл вищезгаданої суміші розчинників і виділяють четверту кінцеву фракцію кристалів (33,0г, т.пл.=156-7°C), що відповідає виходу 26,9% від теоретичного,  $[\alpha]_D^{25} = +78,5^\circ$  (с=1, етанол).

Вивільнення основи (II)

Сіль S-(-)-ривастигміну (II) з (+)-O,O'-дитолуїлвинною кислотою (33,0г) повільно додають до суміші 150мл дихлорметану і 150мл 1н розчину NaOH, що добре перемішується. Після

розчинення усієї твердої речовини шари розділяють; дихлорметановий шар двічі екстрагують 100мл води і сушать сульфатом магнію. Розчинник упарюють у вакуумі і залишок від упарювання переганяють у вакуумі (т.кип.=135-8°C, 40Па). Отримують 10,72г безбарвного масла, що відповідає 85%-ному виходу від теоретичного ( $[\alpha]_D^{25} = -24,5^\circ$ ; с=3,5, метанол).

Отримання гідротартрату (S)-(+)-ривастигміну (I)

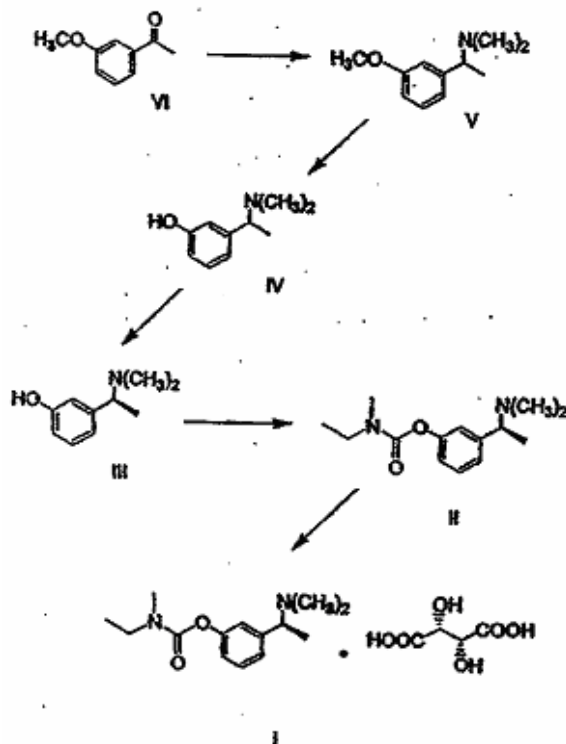
8,86г основи (II) і 5,31г L-(+)-винної кислоти розчиняють при нагріванні і перемішуванні в 20мл етанолу, і до прозорого розчину для осадження додають етилацетат (250мл). Отриману суміш залишають охолоджуватися до +5°C. Кристали, що випали, відсмоктують і промивають етилацетатом. Отримують 9,7 г бажаного гідротартрату ривастигміну (I) (тобто вихід 68,4% від теоретичного) з т.пл.=124-126°C. Вміст небажаного (R)-енантіомеру у вказаній фракції становив 1% (за даними капілярного електрофорезу).

0,3г кислого тартрату перекристалізовують з суміші етанол/етилацетат вищезгаданим чином, і отримують 0,24г перекристалізованої фракції (I) (80%). Вміст небажаного (R)-енантіомеру знизився до 0,69% (капілярний електрофорез).

Загальний вихід, з розрахунку на вихідну речовину (IV), становив 12,5%.

Приклад 2 Отримання гідротартрату (S)-(+)-ривастигміну (схема 2)

Схема 2



Отримання [1-(3-метоксифеніл)етил] диметиламіну (V) згідно з літературним посиланням 2

0,5л ізопропоксиду титану повільно (5 хвилин) додають в інертній атмосфері (N<sub>2</sub>, аргон) до розчину 75,5г диметиламіну в 1,5л етанолу, охоло-

дженого до 10°C на водяній бані з льодом і вміщеного в 6-літрову тригорлу колбу, забезпечену мішалкою KPG, впуском і випуском для інертного (газу) і термометром, і потім додають 148,4г 3-метоксисацетофенону (VI) (5 хвилин). Додавання ізопропоксиду слабо екзотермічно. Результуюча температура реакційної суміші після додавання досягає 35°C. Реакційну суміш потім перемішують при кімнатній температурі від 9 до 10 годин. Під час протікання реакції суміш стає злепка каламутною. Після вказаного періоду до реакційної суміші повільно і обережно додають 56,6г боргідриду натрію. Тривалість вказаного додавання становить приблизно 2 години. Реакційна суміш гусне в суспензію і пиниться, і її необхідно вельми інтенсивно перемішувати. Температуру підтримують в інтервалі від 25°C до 30°C слабким охолодженням льодом. Якщо реакційну суміш переохолоджують нижче 20°C після додавання боргідриду, утворюється щільна піна, що важко перемішується. Після додавання борогідриду отриману білу суспензію перемішують від 10 до 12 годин при кімнатній температурі. Потім подачу інертного (газу) припиняють, і до реакційної суміші повільно (більше 10 хвилин) підливають 800мл водного розчину гідроксиду амонію (2:1). Отриману суміш перемішують 20 хвилин. Тонкі білі кристали неорганічної речовини відсмоктують і ретельно промивають метанолом (близько 1 л). Всю спиртову фракцію упарюють від фільтрату на роторному вакуумному випарнику. Залишок від упарювання розбавляють 1000мл води і екстрагують етилацетатом (3×300мл). Об'єднаний етилацетатний екстракт промивають один раз 100 мл води і екстрагують соляною кислотою (3×200мл) (5:2). Кислі водні екстракти об'єднують, підлюговують 20%-ним NaOH (близько 1л) до рН від 12 до 14 і екстрагують етилацетатом (3×300мл). Органічну фракцію промивають 100мл води і 150мл насиченого соляного розчину. Сушать безводним сульфатом натрію. Осушувач відфільтровують і фільтрат упарюють досуха на роторному вакуумному випарнику. Сирий продукт переганяють і отримують близько 60% бажаного продукту у вигляді безбарвного масла.

Т.кип.=68°C при 400Па, 108°C при 800Па.

Отримання 3-(1-диметиламіноетил)фенолу (IV) згідно з літературним посиланням 3.

94г [1-(3-метоксифеніл)етил]диметиламіну (V) розчиняють в 285мл азеотропної бромистоводневої кислоти, і отриманий розчин кип'ятять при перемішуванні із зворотним холодильником 12 годин (температура бані 145-150°C). У процесі кип'ятіння реакційна суміш темніє. Розчин потім залишають остигати до кімнатної температури. Надлишок бромистоводневої кислоти упарюють з використанням роторного вакуумного випарника, і залишок від упарювання розчиняють в 200мл води. Розчин екстрагують етилацетатом (3×100мл). Водну фракцію потім поступово підлюговують насиченим розчином карбонату натрію при постійному перемішуванні (пінення). Розчин стає молочно каламутним, і його екстрагують етилацетатом (3×200мл). Етилацетатну фракцію струшують 1 раз із водою, 1 раз із насиченим розчином солі і

сушать над безводним сульфатом магнію. Перед фільтрацією осушувача додають активоване вугілля і осушувач відфільтровують разом з вугіллям. Етилацетатний розчин сполуки (IV) використовують на наступній стадії.

Отримання S-(-)-3-(1-диметиламіно)фенолу (III)

Розділення сполуки (IV) 1 еквівалентною кількістю S-(+)-камфор-10-сульфо кислоти

Розчин сполуки (IV) в етилацетаті (0,505моль) (вміст сполуки (IV) визначали титруванням) в 500 мл етилацетату вміщують в 1-літрову круглодонну колбу з магнітною мішалкою і додають розчин S-(+)-камфор-10-сульфо кислоти (117,4г (0,505моль) в 250мл безводного етанолу, отриманий при нагріванні. В розчин вносять затравку і залишають стояти в холодильнику (+5°C) протягом ночі. Кристали, що випали, відсмоктують через пористий скляний фільтр і залишають сушитися на повітрі протягом ночі.

1) Отримують 82,2г білих кристалів з т.пл.=165-171°C, які розчиняють в 190мл абсолютного етанолу при кип'ятінні із зворотним холодильником. Додають 380мл етилацетату і здійснюють кристалізацію при нагріванні згідно з вищезгаданою методикою.

2) Отримують 64,1г білих кристалів з т.пл.=174-176°C, які розчиняють в 150мл етанолу (абс.) при кип'ятінні із зворотним холодильником, і при нагріванні додають 300мл етилацетату.

3) Отримують 56,5г білих кристалів з т.пл.=177-179°C, які розчиняють в 130мл етанолу (абс.) при кип'ятінні із зворотним холодильником, і при нагріванні додають 260 мл етилацетату.

4) Отримують 51,6г білих кристалів з т.пл. 179-181°C, тобто 25,7% від теоретичної кількості.

Розділення сполуки (IV) 0,6 еквівалентною кількістю S-(+)-камфор-10-сульфо кислоти

100г (0,605моль) сполуки (IV) розчиняють в 600мл етилацетату при перемішуванні і кип'ятінні із зворотним холодильником. Додають при перемішуванні при 70°C розчин S-(+)-камфор-10-сульфо кислоти (84,3г (0,363моль) в 125мл безводного етанолу. В розчин вносять затравку, залишають остигати до кімнатної температури при перемішуванні, охолоджують насиченим сольовим розчином до температури від -10 до -15°C і залишають кристалізуватися щонайменше на 12 годин без доступу вологи повітря. Першу фракцію кристалів, що випала, відсмоктують і сушать на повітрі.

1) Отримують 95,0г білих кристалів з т.пл.=173-175°C, які розчиняють в 175мл етанолу при перемішуванні і кип'ятінні із зворотним холодильником і додають 350мл етилацетату при температурі розчину від 60 до 70°C. Камфорсульфонат починає кристалізуватися, і його залишають кристалізуватися при температурі від -5 до -10°C щонайменше на 12 годин. Фракцію, що випала, відсмоктують, промивають етилацетатом (2×50мл) і сушать на повітрі.

2) Отримують 79,5г другої фракції з т.пл.=176-178°C, яку знов перекристалізовують з суміші етанол:етилацетат (150мл:300мл) згідно з описаним вище способом. Після промивання етилацетатом (2×50мл) продукт сушать на повітрі.

3) Отримують 74,6г третьої фракції з т.пл.=177-179°C, тобто вихід 31,0% від теоретичного.

Вивільнення S-(-)-3-(1-диметиламіно)фенолу (III)

4л води вміщують в 10-літрову тонкостінну хімічну склянку з KPG-мішалкою. Додають і розчиняють при перемішуванні 250 г карбонату натрію. Частинами при перемішуванні додають кристали камфорсульфонату (517,5г). Коли додана приблизно половина всієї кількості, додають 2 літри дихлорметану. Інший камфорсульфонат додають при постійному перемішуванні. Період додавання складав близько 0,5 години. Отриману суміш перемішують ще 0,5 години. Потім шари розділяють в 10-літровій ділільній лійці. Водну фракцію екстрагують дихлорметаном (2×1,5 літри). Об'єднані органічні фракції екстрагують 1,5 літрами води і сушать над 600г безводного сульфату натрію. Осушувач відфільтровують, і фільтрат упарюють досуху. Отриманий від упарювання залишок потім сушать на роторному вакуумному випарнику до постійної маси при 50 °C і 2,7кПа. Утворюється біла кристалічна речовина (187,0г; 87%), яку використовують на наступній стадії без очищення,  $[\alpha]_D = -55,7$ ;  $c = 1,55$ , метанол.

Вміст небажаного (II)-енантіомеру <0,4% визначений шляхом газової хроматографії на хіральній колонці.

Отримання S-(-)-ривастигміну (II)

300мл тетрагідрофурану (ТГФ) вміщують в 0,5-літрову тригорлу колбу і повільно при перемішуванні в інертних умовах (Ar або N<sub>2</sub>) додають гідрид натрію у вигляді 60%-ної дисперсії в маслі (11,3г). Утворюється суспензія, до якої при кімнатній температурі додають кристалічну сполуку (III) (46,5г, 0,281моль). Утворюється розчин феноляту, до якого по краплях протягом 10 хвилин при слабкому охолодженні до 15°C додають 35,7г (0,281моль) карбамоїлхлориду. Реакція слабо екзотермічна. Швидкість додавання по краплях регулюють таким чином, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 30°C. Після додавання всього реагенту охолоджуючу систему прибирають і реакційну суміш перемішують 2 години при кімнатній температурі. Після цього ТГФ упарюють в роторному вакуумному випарнику. Залишок від упарювання розподіляють між 200мл 1н NaOH і 500мл ефіру. Органічний шар відділяють, і водну фракцію струшують з додатковою кількістю ефіру (2×200мл). Об'єднані ефірні шари струшують з водою (1×100мл) і насиченим сольовим розчином (1×50мл). Органічну фракцію сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарюють і сирий продукт переганяють у вакуумі.

Т.кип.=135-140°C при 13Па.

Отримують 45,6г безбарвного в'язкого масла, тобто вихід 80,5%.

Вміст за даними газової хроматографії 99,6%

Отримання гідротартрату 8-(+)-ривастигміну (I)

45,6г S-(-)-ривастигміну і 27,4г L-(+)-винної кислоти розчиняють в 12 (мл) безводного етанолу при 60-70°C при перемішуванні. До розчину при вказаній температурі поступово додають 630мл етилацетату. Розчину дають охолотитися до кім-

натної температури і залишають кристалізуватися при +5°C щонайменше на 12 годин. Білий кристалічний продукт, що випав, відсмоктують, промивають 100мл етилацетату і сушать у вакуумі при 40°C. Отримують 67,5г бажаного продукту з т.пл.=125-126°C (тобто вихід 92,6% від теоретичного).  $[\alpha]_D = +5,5$ ;  $c = 5$ , етанол). Вміст небажаного R-енантіомеру в зразку був менше 0,2% (капілярний електрофорез).

Отримання S-(-)-ривастигміну (II)

150мл діетилового ефіру вміщують в 0,5-літрову тригорлу колбу і повільно при перемішуванні в інертних умовах (Ar або N<sub>2</sub>) додають гідрид натрію у вигляді 60%-ної дисперсії в маслі. Утворюється суспензія, до якої при кімнатній температурі додають кристалічну сполуку (III) (2,0г, 0,012моль). Після перемішування протягом однієї години утворюється злепка каламутний розчин феноляту, до якого додають по краплях при кімнатній температурі 1,53г (0,012моль) N-етил-N-метилкарбамоїлхлориду в 20мл ефіру. Отриману реакційну суміш перемішують 3 години при кімнатній температурі. Після, цього її розбавляють 100мл води. Органічний шар відділяють і екстрагують 0,1 н розчином NaOH (2×50мл). Органічну фазу екстрагують 50мл води, сушать безводним сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Отримують 2,6г масла (вихід 86,6% від теоретичного).

Отримання S-(-)-ривастигміну (II)

50мл 1,2-диметоксietану вміщують в 0,25-літрову круглодонну колбу і розчиняють в ньому сполуку (III) (2,0г, 0,012моль) при перемішуванні і в інертній атмосфері (Ar або N<sub>2</sub>) при кімнатній температурі. Потім до отриманого розчину додають по краплях 1,6М розчин н-бутиллітію в гексані (7,5мл). Утворюється злепка каламутний розчин феноляту, до якого додають по краплях при кімнатній температурі 1,53г (0,012моль) N-етил-N-метилкарбамоїлхлориду в 20мл 1,2-диметоксietану. Розчинник упарюють на роторному вакуумному випарнику. Залишок від упарювання розподіляють між 20мл 1н NaOH і 50мл ефіру. Органічний шар відділяють, а водну фракцію струшують з додатковою кількістю ефіру (2×20мл). Об'єднані ефірні шари струшують з водою (1×20мл) і насиченим сольовим розчином (1×20мл). Органічну фракцію сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Отримують 1,56г масла (вихід 51,5% від теоретичного).

Отримання гідротартрату S-(+)-ривастигміну (I)

2,0г основи (II) і 1,2г L-(+)-винної кислоти розчиняють в 5мл метанолу при 60°C. Прозорий розчин залишають остигати до кімнатної температури і поступово ацетоном (близько 50мл) викликають осадження. Отриману суміш залишають кристалізуватися при +5°C протягом ночі. Кристали, що випали, відсмоктують, використовуючи пористий скляний фільтр, і промивають ацетоном. Сушать у вакуумі при 40°C і отримують 2,4г білих кристалів (вихід 80% від теоретичного) з т.пл.=123-5°C.

Отримані результати відрізнялися в залежності від використовуваних способів розділення сполуки IV. Спосіб з 1 еквівалентною кількістю (S)-(+)-камфор-10-сульфо кислоти дає загальний вихід

16,2% з розрахунку на сполуку IV, а з 0,6 еквівалента дає загальний вихід 19,5% з розрахунку на сполуку IV.

Література:

1) Stedman E, Stedman E.: J.Chem.Soc. 613 (1929)

2) Bhattacharyya, Sukanta: J.Org.Chem. 60; 15; 4928-4929 (1995)

3) Stedman; Stedman; J.Chem.Soc. 613 (1929)

4) MacDonald J.; Stedman E: J.Chem.Soc. 2413 (1932).