

(19)



österreichisches
patentamt

(10)

AT 507 039 A1 2010-01-15

(12)

Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: **A 1021/2008**

(51) Int. Cl.⁸: **C07D 491/06** (2006.01)

(22) Anmeldetag: **26.06.2008**

(43) Veröffentlicht am: **15.01.2010**

(73) Patentinhaber:

SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG
A-1090 WIEN (AT)

(72) Erfinder:

GERDES KLAUS DR.
DÜSSELDORF (DE)
GUNGL JOZSEF
SOPRON (HU)
KÄLZ BEATE DR.
STEINBRUNN (AT)
ROTHENBURGER JAN DR.
OSLIP (AT)
WELZIG STEFAN DR.
WIEN (AT)

(54) **VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON HOCHREINEN BENZAZEPINDERIVATEN**

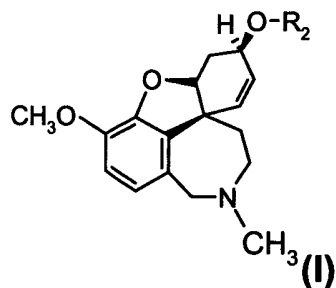
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von hochreinem Galanthamin bzw. hochreinen Galanthaminderivaten, wobei man von racemischem Bromnawedin ausgeht, welches unter Palladiumkatalyse debromiert wird. Erfindungswesentlich ist dabei die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, welche in Gegenwart von Sauerstoff oder Peroxiden erfolgt, sodass der Palladiumkatalysator in eine unlösliche Form, leicht abtrennbare Form übergeführt wird. Die weitere Reaktion erfolgt durch Reduktion von enantiomerenreinem Nawedin zu enantiomerenreinem Galanthamin, wobei anschließend alyliert bzw. dealkyliert wird, sodass eine entsprechende Substitution am Ring-Stickstoffatom erzielt wird. Durch weitere Reinigung, wie Umkristallisieren, werden Restanteile von Palladium unterhalb von 5 ppm erzielt, sodass die direkte Verwendung als pharmazeutischer Rohstoff ermöglicht wird.

AT 507 039 A1 2010-01-15

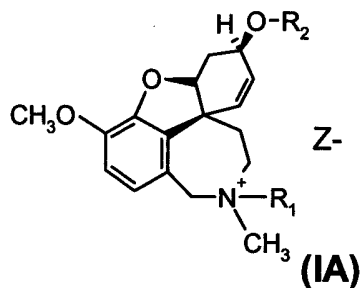
Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von hochreinem Galanthamin bzw. hochreinen Galanthaminderivaten, wobei man von racemischem Bromnarwedin ausgeht, welches unter Palladiumkatalyse debromiert wird. Erfindungswesentlich ist dabei die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, welche in Gegenwart von Sauerstoff oder Peroxiden erfolgt, sodass der Palladiumkatalysator in eine unlösliche Form, leicht abtrennbare Form übergeführt wird. Die weitere Reaktion erfolgt durch Reduktion von enantiomerenreinem Narwedin zu enantiomerenreinem Galanthamin, wobei anschließend alyliert bzw. dealkyliert wird, sodass eine entsprechende Substitution am Ring-Stickstoffatom erzielt wird. Durch weitere Reinigung, wie Umkristallisieren, werden Restanteile von Palladium unterhalb von 5 ppm erzielt, sodass die direkte Verwendung als pharmazeutischer Rohstoff ermöglicht wird.

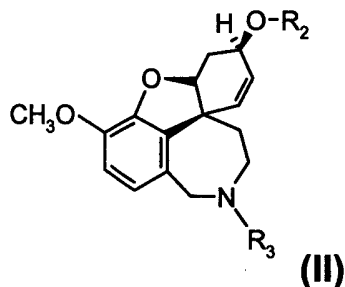
Die Erfindung betrifft Verfahren zum Herstellen von hochreinem 4a,5,9,10,11,12,-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinderivaten der allgemeinen Formel I



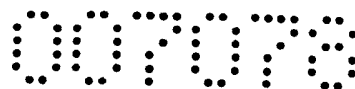
der Formel IA



und der Formel II



worin R1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, R2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), niedriges Alkynyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkylloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkylloxycarbonyl, Alkylthionyl, Arylthionyl, Aralkylthionyl, Alkylthythionyl, Arylthythionyl, Aralkylthythionyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxamid, Thiocarboxamid, R3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), niedriges Alkynyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkylloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkylloxycarbonyl,



Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl und wobei Z-ein Anion einer pharmazeutisch annehmbaren organischen Säure oder ein anorganisches Anion ist.

Galanthamin ist ein vorwiegend in Pflanzen vom Typus Amaryllidaceae vorkommendes Alkaloid mit hoher pharmakologischer Aktivität. Hervorzuheben ist insbesondere seine Wirkung als selektiver Acetylcholinesterase Inhibitor und die damit in Zusammenhang stehende Anwendung bei Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, wie die Alzheimer'sche Erkrankung. Die aus dem natürlich vorkommenden kaukasischen Schneeglöckchen *Galanthus Woronoyi* isolierten Mengen sind jedoch nicht ausreichend, um den Bedarf eines pharmazeutischen Rohstoffes abzudecken. Seit Ende der sechziger Jahre sind daher Galanthaminsynthesen bekannt, welche aber mitunter lange und unwirtschaftliche Reaktionswege mit schlechten Gesamtausbeuten zeigen.

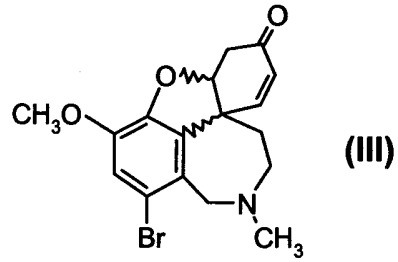
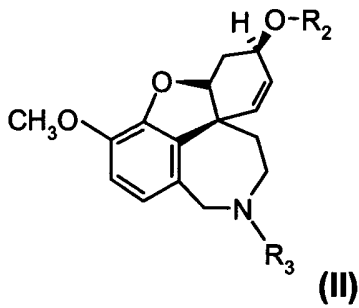
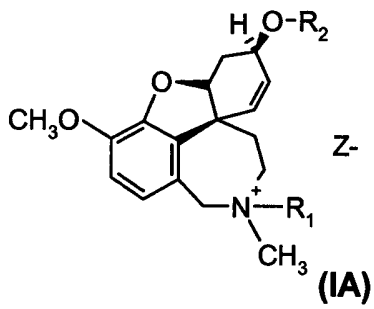
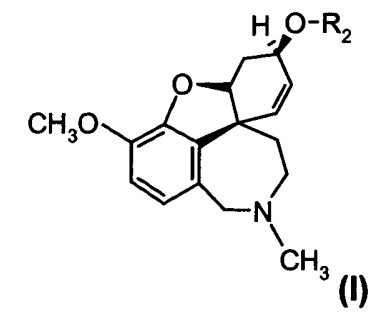
Gemäß der WO-A-97/110777 soll durch gezielte Auswahl von Bromnarwedine als Ausgangsprodukt ein wirtschaftlicher Weg für die Galanthaminsynthese insofern geschaffen werden, als Bromnarwedine mit Palladium (II) Acetat unter Zusatz von Triphenylphosphin debromiert wird. Das erhaltene racemische Narwedine enthält allerdings etwa 700 – 800 ppm Palladium, welches auch nach mehrmaliger Behandlung mit Aktivkohle nicht abgetrennt werden kann. Auch bei weiteren Reaktionsschritten, wie die Reduktion von racemischem Narwedine, welche gemäß der WO-A-96/12692 der Anmelderin beschrieben wird, wird Palladium trotz mehrmaliger Aufarbeitung weiter im Reaktionsendprodukt nachgewiesen. Galanthamin bzw. Galanthaminderivate, welche Palladium in einem Ausmaß von 700 – 800 ppm aufweisen, sind jedoch für die Herstellung von Arzneimitteln, wie Mittel zur Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung nicht geeignet, da im Organismus, bedingt durch die Palladiumreste, unerwünschte Nebenwirkungen auftreten können. Demgemäß sind Grenzwerte mit <5 ppm für die orale Applikation von Arzneimitteln normiert, siehe „Note for Guidance on specification limits for residues of metal catalysts“ CPMP/SWP/QWP/4446/00..

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, Verfahren der eingangs genannten Art anzugeben, mit welchen die vorgenannten, normierten Grenzwerte für Galanthaminderivate der Formel I eingehalten werden können.

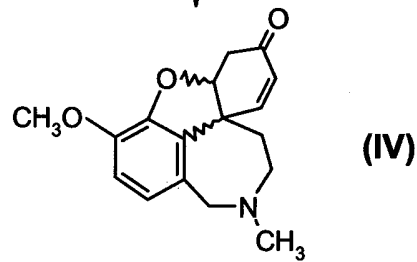
Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Herstellung der eingangs genannten Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) vorgeschlagen, wobei man in einem Reaktionsschritt 1 racemisches Bromnarwedine (III) mit Palladium (II) Acetat und Triphenylphosphin debromiert, in einem Reaktionsschritt 2 das Reaktionsgemisch, beinhaltend racemisches Narwedine (IV) unter Sauerstoffkontakt bzw. Zugabe von Peroxiden aufarbeitet und in einem zum enantiomerenreinem Narwedine (V) umwandelt und wobei man in einem Reaktionsschritt 3 durch Reduktion enantiomerenreines Galanthamin der allgemeinen Formel (VI) erhält und in einem Reaktionsschritt 4 durch O-Alkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. in

einem Reaktionsschritt 4' durch O-Alkylierung sowie anschließender Salzbildung Verbindungen der allgemeinen Formel (IA) erhält bzw. in einem Reaktionsschritt 4'' durch O-Alkylierung, N-Demethylierung und N-Alkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel (II) erhält.

Alternativ wird erfindungsgemäß ein Verfahren zur Herstellung der eingangs genannten Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) bzw. (II) vorgeschlagen, wobei man in einem Reaktionsschritt 1 racemisches Bromnarwedine (III) mit Palladium (II) Acetat und Triphenylphosphin debromiert, in einem Reaktionsschritt 2 das Reaktionsgemisch, beinhaltend racemisches Narwedine (IV) unter Verwendung von Peroxiden aufarbeitet und in einem zum enantiomerenreinen Narwedine (V) umwandelt und wobei man in einem Reaktionsschritt 3 durch Reduktion enantiomerenreines Galanthamin der Formel (VI) erhält und in einem Reaktionsschritt 4 durch O-Alkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. in einem Reaktionsschritt 4' durch O-Alkylierung sowie anschließender Salzbildung Verbindungen der allgemeinen Formel (IA) erhält bzw. in einem Reaktionsschritt 4'' durch O-Alkylierung, N-Demethylierung und N-Alkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel (II) erhält.

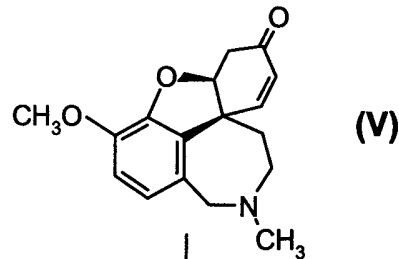


Schritt 1
Palladium (II) Acetat,
Triphenylphosphin



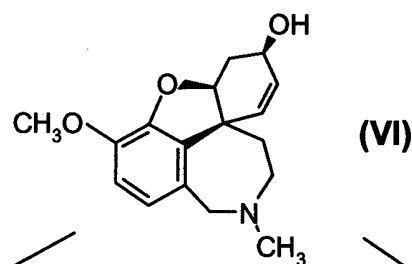
Schritt 2

1. Aufarbeitung mit Peroxiden od. O₂
2. Umkristallisierung



Schritt 3

Reduktion



Schritt 4
O-Alkylierung

(I)

Schritt 4'
O-Alkylierung
Salzbildung

(IA)

Schritt 4''

O-Alkylierung
N-Demethylierung
N-Alkylierung

(IA)

Vorteilhafte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Verfahren sind Gegenstände der Unteransprüche.

Die Erfindung betrifft weiters enantiomerenreines Narwedin der allgemeinen Formel (V), welches durch den Syntheseschritt 1 sowie den Syntheseschritt 2 hergestellt wird und einen Restanteil an Palladium von weniger als 26 ppm, bevorzugter Weise von weniger als 24 ppm, besonders bevorzugter Weise von weniger als 14 ppm aufweist.

Die Erfindung betrifft weiters enantiomerenreines Galanthamin der allgemeinen Formel (VI), welches durch die Syntheseschritte 1 bis 3 mit einem oder mehreren jeweils nach geschalteten Reinigungsschritten, vorzugsweise Umkristallisieren, hergestellt wird und einen Restanteil an Palladium von weniger als 5 ppm aufweist.

Die Erfindung betrifft weiters Galanthaminderivate der allgemeinen Formeln (I) und (II), welche nach einem Verfahren mit den Syntheseschritten 1 bis 4 bzw. 4' und 4'' sowie jeweils nachgeschalteten Reinigungsschritten, vorzugsweise Umkristallisieren, hergestellt werden und einen Restanteil an Palladium von weniger als 5 ppm aufweisen.

Die Erfindung betrifft weiters die Verwendung von enantiomerenreinem Galanthamin zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, wie die Alzheimer'sche Erkrankung.

Die Erfindung betrifft ebenso die Verwendung von hochreinen Galanthaminderivaten mit den allgemeinen Formeln (I), (IA) und (II) zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, wie die Alzheimer'sche Erkrankung.

Die Erfindung wird im Folgenden anhand von Ausführungsbeispielen zum Durchführen der Erfindung näher erläutert, wobei auf die Verfahrensschritte gemäß Reaktionsschema Bezug genommen wird:

Schritt 1: Racemisches Bromnarwedin der allgemeinen Formel (III) wird in DMF aufgenommen, mit NaCO_2H , PPH_3 , Palladium(II)Acetat sowie Natriumhydroxid versetzt. Diese Reaktionsmischung wird auf 94°C erhitzt und sechs Stunden auf dieser Temperatur gehalten, wobei der Reaktionsverlauf mittels Chromatographie verfolgt wird. Anschließend wird das Reaktionsgemisch aufgearbeitet, wobei man DMF abdestilliert, das racemische Narwedin (IV) durch Zugabe von Wasser ausfällt und abtrennt.

Schritt 2.1: Das erhaltene racemische Narwedin (IV) wird in einem Gemisch von Ethanol/Triethylamin aufgenommen und mit Aktivkohle und einem Filterhilfsmittel versetzt. Die Mischung wird unter intensivem Rühren ein bis vier Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei ein

Luft-Stickstoffgemisch mit beispielsweise 5 Vol.% Sauerstoff durch den Reaktor geblasen wird. Überraschender Weise wurde gefunden, dass durch die Behandlung mit Aktivkohle einerseits und den Sauerstoffkontakt andererseits die Reduktion der Palladiumanteile von deutlich über 95 % im Vergleich zu bekannten, nachweisbaren Palladiumanteilen erreicht werden konnte. Dies soll anhand folgender Tabelle näher erläutert werden:

	1. Charge	2. Charge	3. Charge
	Pd (ppm)	Pd (ppm)	Pd (ppm)
Racemisches Narwedine	813	748	753
(-)-Narwedine	24	26	14

Aus dieser tabellarischen Aufstellung ist zu ersehen, dass im racemischen Narwedinegemisch Palladiumreste von 748 bis 813 ppm nachweisbar sind. Reaktionsendprodukte mit diesen Anteilen an Palladium sind für eine weitere Verwendung für die Herstellung eines Arzneimittels ungeeignet. Durch die erfindungsgemäße Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mit Aktivkohle bei gleichzeitigem Sauerstoffkontakt wird der Palladiumkatalysator in eine unlösliche, oxidierte Form übergeführt, sodass eine Abtrennung in einem ppm-Bereich von weniger als 26, bevorzugter Weise von weniger als 24, besonders bevorzugter Weise von weniger als 14 möglich ist.

In einer alternativen Verfahrensvariante wird das erhaltene racemische Narwedine (IV) ebenso in einem Gemisch von 30 Ethanol/Triethylamin aufgenommen und mit Aktivkohle und einem Filtrierhilfsmittel versetzt; allerdings wird diese Mischung anschließend unter intensivem Rühren mit 0,1 -1 Gew% Wasserstoffperoxid langsam versetzt und ein bis vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Überraschender Weise wurde auch bei dieser Verfahrensvariante gefunden, dass durch die Behandlung mit Aktivkohle einerseits und die Verwendung von Wasserstoffperoxid andererseits nach Filtration der Palladiumanteil im Vergleich zu bekannten, nachweisbaren Palladiumanteilen deutlich reduziert werden konnte. Die gemessenen Werte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	1.Charge	2.Charge	3.Charge
	Pd (ppm)	Pd (ppm)	Pd (ppm)
Racemisches Narwedine	800	810	763
(-)-Narwedine (H ₂ O ₂ behandelt)	22	24	16

In einer weiteren Verfahrensvariante wird die Mischung bestehend aus racemischem Narwedine (IV), Ethanol, Triethylamin, Aktivkohle und einem Filtrierhilfsmittel unter intensivem Rühren mit 0,1 -1 Gew% Metachlorperbenzoesäure versetzt und ein bis vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Auch bei dieser Verfahrensvariante wurde Überraschender Weise gefunden, dass durch die Behandlung mit Aktivkohle einerseits und die Verwendung von Metachlorperbenzoesäure andererseits nach Filtration der Palladiumanteil im Vergleich zu bekannten, nachweisbaren Palladiumanteilen wesentlich reduziert werden konnte. Die ermittelten Werte sind in folgender Tabelle angeführt:

	1.Charge	2.Charge	3.Charge
	Pd (ppm)	Pd (ppm)	Pd (ppm)
Racemisches Narwedine	778	805	767
(-)-Narwedine (MCPBA behandelt)	20	23	18

Schritt 2.2: Das nach Schritt 2.1 erhaltene Reaktionsgemisch wird gekühlt und mit (-) Narwedinkristallen angeimpft, sodass enantiomerenreines (-)Narwedine mit der allgemeinen Formel (V) erhalten wird.

Schritt 3: Das nach dem Umkristallisieren erhaltene enantiomerenreine (-)Narwedine mit der allgemeinen Formel (V) wird, wie in der WO-A-96/12692 beschrieben, mit einer einmolaren 5 Lösung von L-Selektid in THF versetzt, eine Stunde rühren gelassen, mit Ethanol versetzt und eingedampft. Durch die enantiomeraselektive Reduktion wird enantiomerenreines Galanthamin der allgemeinen Formel (VI) erhalten. Durch ein- oder mehrmaliges Umkristallisieren werden Restanteile von Palladium von weniger als 5 ppm erzielt. Dies deshalb, da durch die Aufarbeitung mit Sauerstoff oder Peroxid gemäß Syntheseschritt 2.1 der Palladiumkatalysator in eine unlösliche, oxidierte Form übergeführt wird, welche sich im Zuge der Reinigung durch Umkristallisieren leicht abtrennen lässt.

Schritt 4: Die Verbindung der allgemeinen Formel (VI) kann einer O-Alkylierung unterworfen werden, um so die Reste R₂ am Sauerstoff-Atom einzuführen.

Beispiel: SPH-1313

10g Galanthamin werden in 100 ml Pyridin gelöst und Acetylchlorid bei 25 °C langsam zugeben. 5h bei RT rühren und 5h bei 50 °C rühren. Anschliessend das Pyridin abrotieren und den Rückstand in Wasser aufnehmen und mit Ethylacetat ausschütteln. Das organische Phase wird einrotiert und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 43,6 %

Der gemessene Palladiumgehalt betrug < 5 ppm.

Schritt 4': Schritt 4' erfolgt analog zu Schritt 4 mit dem Unterschied, dass eine weitere Umsetzung mit einer Säure, wie beispielsweise Hydrobromid, zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen mit Gegenanionen Z- wie beispielsweise ein Bromid, erfolgt.

Schritt 4'': Die Verbindung der Formel (VI) kann einer N-Demethylierung unterzogen werden mit anschließender N- und O-Derivatisierung.

Beispiel SPH-1297:

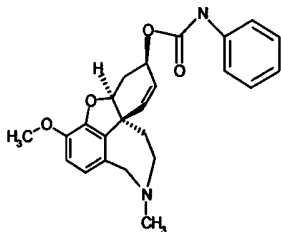
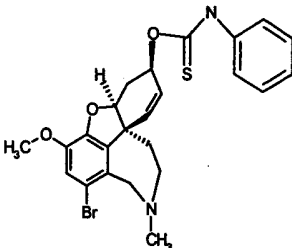
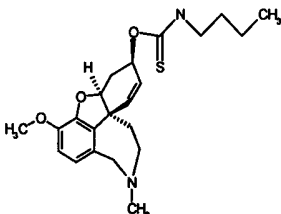
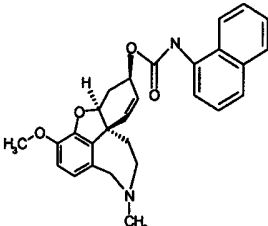
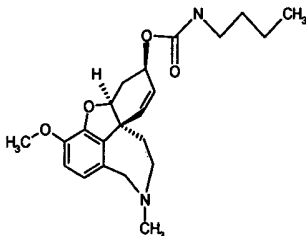
Zu einer Lösung von 1g Galanthamin in 50 ml Dichlormethan werden unter Schutzatmosphäre 1.0 ml Vinylchloroformiat und 1,2g 1,8-Bis(dimethylamino)naphtalin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei 65 °C gerührt, das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

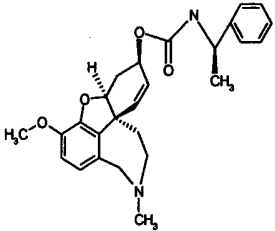
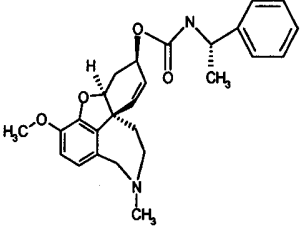
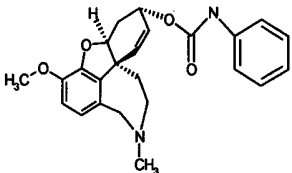
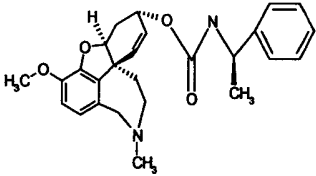
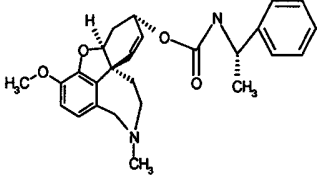
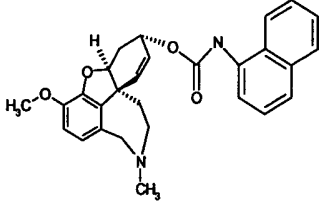
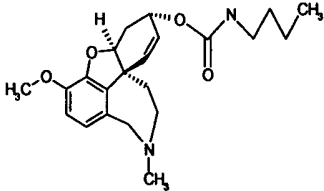
Ausbeute 82,0 %

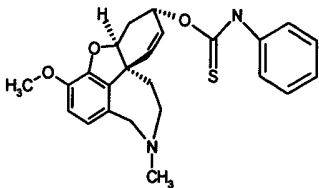
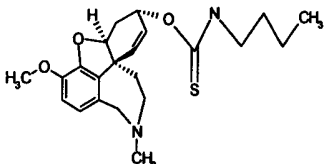
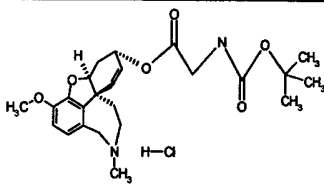
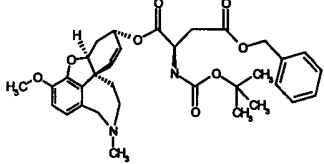
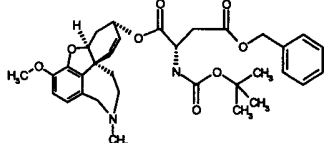
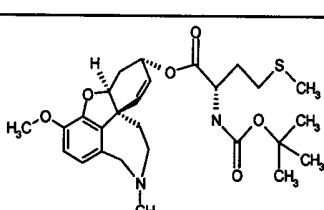
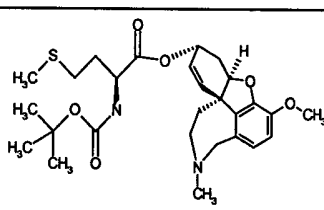
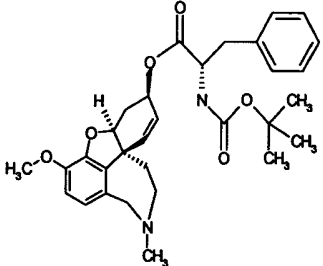
Der gemessene Palladiumgehalt betrug < 5 ppm

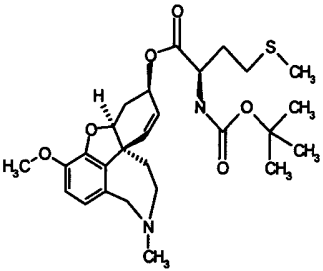
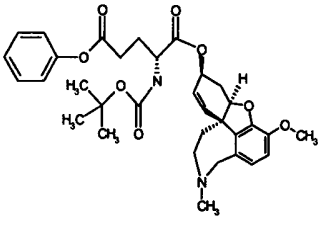
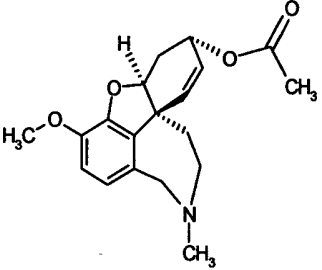
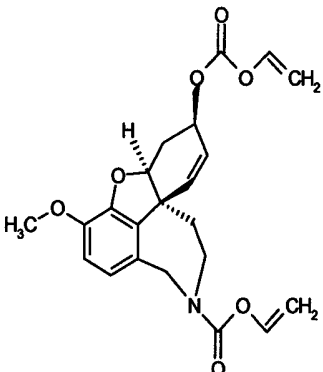
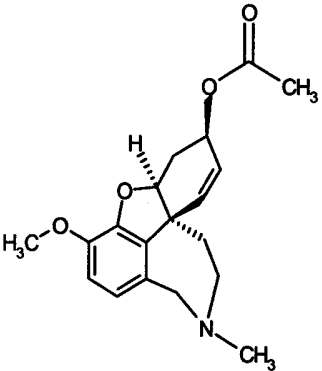
Die Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (II) können, falls notwendig, weiter durch Umkristallisieren gereinigt werden, sodass ein Restanteil von weniger als 5 ppm erzielt wird. Die vorgenannten Ausführungsbeispiele wurden derart durchgeführt, dass R2 ein Substituentenmuster zeigt, worin R2 Carbonyl-, Carbonyloxygruppe und Carboxamid darstellt. Diese beispielhafte Auswahl ist allerdings nicht als Einschränkung des Schutzzumfanges zu bewerten. Die pharmakologische Wirkung der Verbindungen gemäß der allgemeinen Formeln (I), (IA) und (II) lässt sich anhand der gemessenen IC50 Werte belegen, da diese jene Konzentrationen repräsentieren, bei welchen eine 50%-ige Hemmung der Acetylcholinesterase (AChEI) bzw. der Butyrylcholinesterase (BuChEI) eintritt. Zufriedenstellende Hemmwerte – siehe folgende Übersicht – sind des Weiteren ein Indiz dafür, dass die Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) (IA) bzw. (II) zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, wie die Alzheimer'sche Erkrankung, geeignet sind.

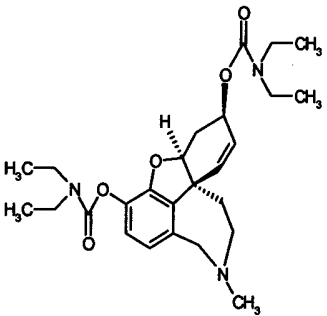
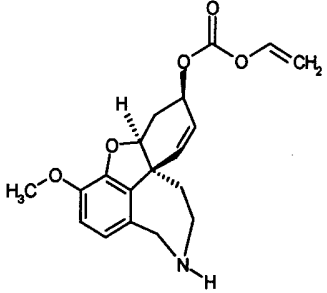
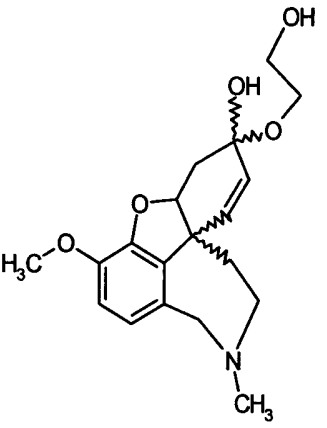
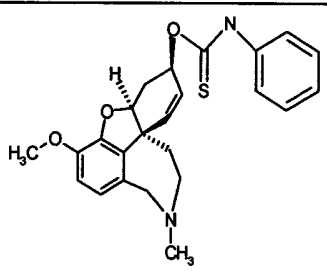
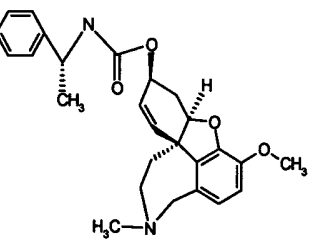
Tabelle 1: Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (IA) und (II) und Ergebnisse der Acetylcholinesterase- und Butylcholinesterasehemmung

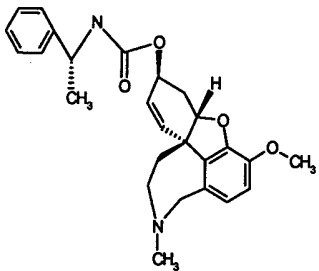
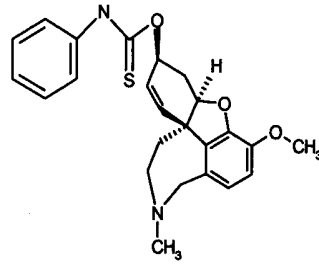
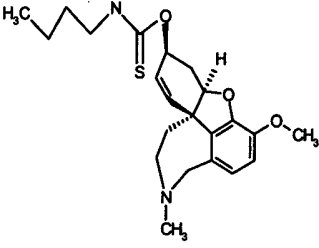
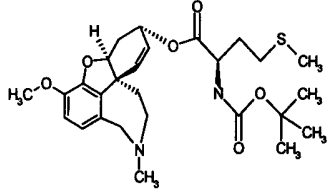
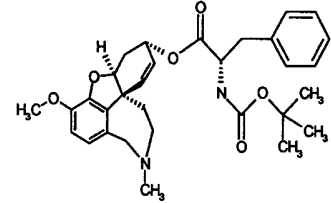
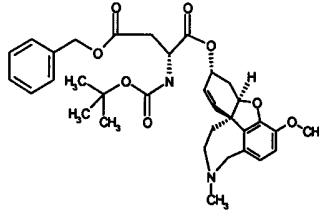
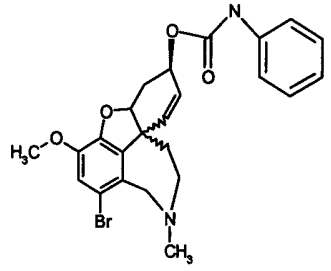
SPH	STRUCTURE	AChE final	BChE final	Typ
SPH-1001		200	200	I
SPH-1002		45	52	I
SPH-1003		200	3,8	I
SPH-1005		200	200	I
SPH-1006		200	200	I

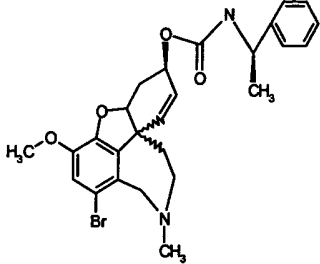
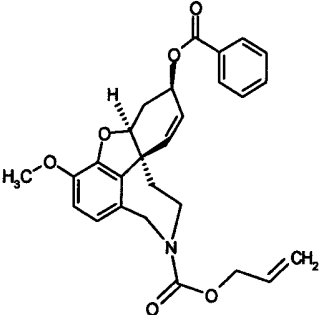
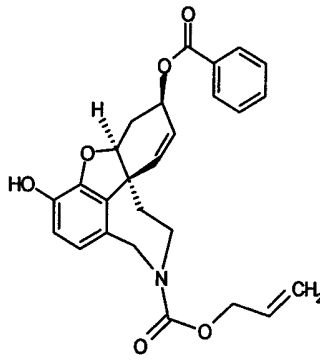
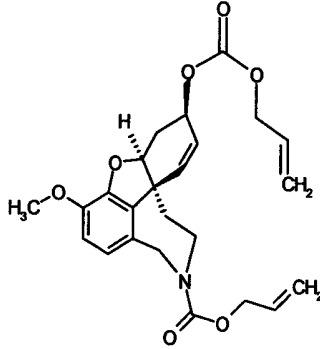
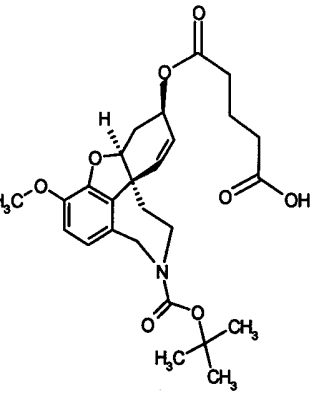
SPH-1007		200	50	I
SPH-1008		94	77	I
SPH-1010		90	200	I
SPH-1011		75	40	I
SPH-1012		70	80	I
SPH-1013		200	200	I
SPH-1014		200	200	I

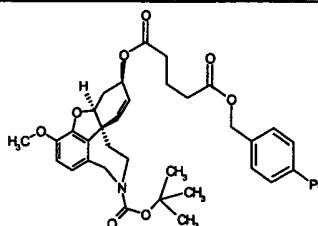
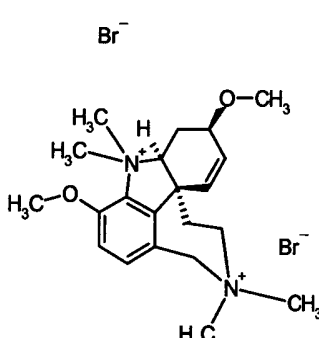
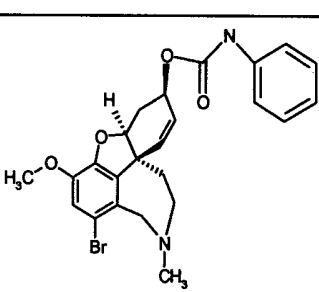
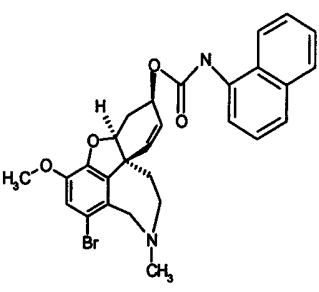
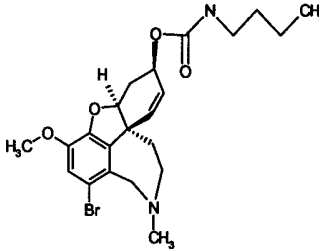
SPH-1015		30	15	I
SPH-1016		40	20	I
SPH-1022		200	50	IA
SPH-1025		18	4	I
SPH-1026		11	115	I
SPH-1035		4	171	I
SPH-1036		16	140	I
SPH-1037		19	172	I

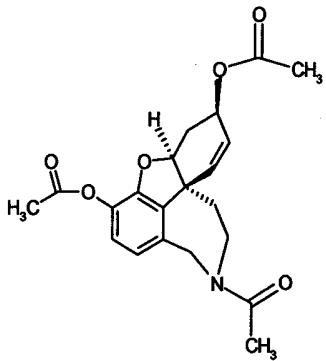
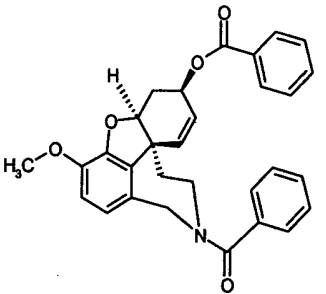
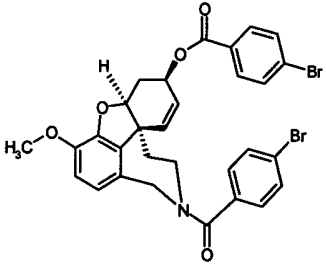
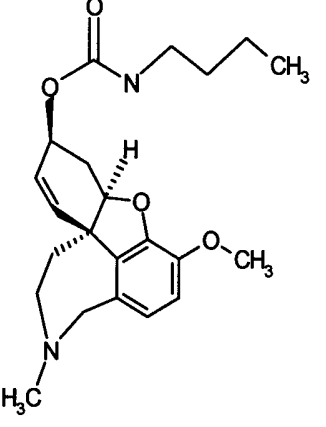
SPH-1039		15	42	I
SPH-1043		19	6	I
SPH-1137		200	200	I
SPH-1297		200	200	II
SPH-1313		31	200	I

SPH-1351		11,1	16,7	I
SPH-1370		17	21	II
SPH-1391		18	195	I
SPH-1396		51	30	I
SPH-1397		10	53	I

SPH-1398		16	154	I
SPH-1399		19	32	I
SPH-1400		19	93	I
SPH-1401		10	130	I
SPH-1402		16	51	I
SPH-1403		6	175	I
SPH-1404		7	33	I

SPH-1405		5	31	I
SPH-1524		1	97	II
SPH-1526		11	120	II
SPH-1538		1	110	II
SPH-1541		0	53	II

SPH-1542		8	88	II
SPH-3272		18	194	IA
SPH-3283		18	194	I
SPH-3284		4	90	I
SPH-3285		2	39	I

SPH-3298		12	151	II
SPH-3364		16	158	II
SPH-3366		19	69	II
SPH-3417		200	200	I

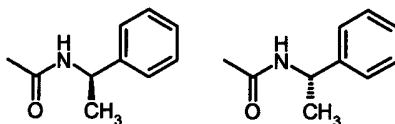
Der Substituent R_2 in der allgemeinen Formel (I), (IA) und (II) kann abgesehen von den eingangs genannten, bevorzugten Bedeutungen auch bedeuten:

i) Wasserstoff, eine niedrige (C_1 - C_{10} , gegebenenfalls verzweigte oder substituierte) Alkylgruppe, oder Cycloalkylgruppe, eine C_3 - C_{10} substituierte Silylgruppe (beispielsweise Triethylsilyl, Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl oder Dimethylphenylsilyl), eine C_2 - C_{10} -alpha-Alkoxyalkyl-

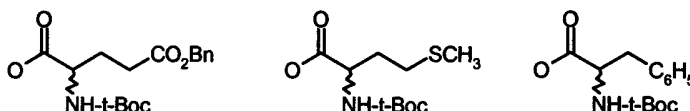
Gruppe, beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 2-Methoxypropyl, Ethoxyethyl, Phenoxyethyl oder 1-Phenoxyethyl;

ii) O-CS-NHR₆ (Thiourethane), worin R₆ die oben unter i) angegebene Bedeutungen hat;

iii) O-CO-NHR₇ mit der nachstehenden Bedeutung:



iv) O-CO-HR₆, worin R₆ die oben unter i) genannte Bedeutungen hat, insbesondere Ester mit den Substitutionsmuster von Aminosäuren (beide Enantiomeren), wie



Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch die erfindungsgemäße Aufarbeitung eines durch Palladiumkatalyse gewonnenen debromierten Narwedins, nämlich durch Kontakt mit Sauerstoff oder Peroxiden, der eingesetzte Palladiumkatalysator in eine unlösliche Oxidform übergeführt und in einfacher Weise abgetrennt werden kann. Durch diese den Sicherheitsvorschriften durchaus gerecht werdende Aufarbeitung des Reaktionsgemisches gelang es in überraschender Weise die Palladiumreste unterhalb von 5 ppm zu reduzieren, sodass hochreines Galanthamin bzw. hochreine Galanthaminderivate gewonnen werden konnten, welche(s) unmittelbar in die Herstellung von Arzneimitteln, wie beispielsweise solche für die Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung, eingesetzt werden konnten (kann).

Die Verbindungen, die gemäß der Erfindung erhältlich sind, sowie pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze derselben können Wirkstoffe von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Prozessen dienen, wobei insbesondere nicht vorrangig auf eine Verbesserung der akuten Symptomatik, sondern auf eine Verlangsamung und Modifizierung der damit verbundenen Prozesse abgezielt wird.

Im Rahmen des Diabetes mellitus Typ II findet sich zunehmend Evidenz für eine Rolle von Amyloid Fragmenten bei der Zelldegeneration der Insulin-produzierenden Langerhans'schen

Inselzellen. Über einen nicht-kontrollierten Calciumeinstrom kann die Zelldegeneration verstärkt werden.^{1, 2, 3}

Die Verbindungen, die gemäß der Erfindung erhältlich sind, sowie pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze derselben können als Wirkstoffe in Arzneimitteln beispielsweise zum Behandeln von degenerativen Erkrankungen der Inselzellen (wie z.B. Diabetes mellitus Typ II) eingesetzt werden.

Die Verbindungen, die gemäß der Erfindung erhältlich sind, können als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendet werden, die wie folgt eingesetzt werden können:

- a) zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit,
- b) zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit,
- c) zur Behandlung der Huntington'schen Krankheit (Chorea),
- d) zur Behandlung der Multiplen Sklerose,
- e) zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose,
- f) zur Behandlung der Epilepsie,
- g) zur Behandlung der Folgen des Schlaganfalles,
- h) zur Behandlung der Folgen des Schädel-Hirn-Traumas,
- i) zur Behandlung und Prophylaxe der Folgen diffusen Sauerstoff- und Nährstoffmangels im Gehirn, wie sie nach Hypoxie, Anoxie, Asphyxie, Herzstillstand, Vergiftungen, sowie bei Komplikationen bei schweren Geburten am Säugling oder bei Narkosen beobachtet werden,
- j) zur insbesondere auch prophylaktischen Behandlung apoptotischer Degeneration in Neuronen, die durch lokale Radio- oder Chemotherapie von Gehirntumoren geschädigt wurden bzw. werden, und
- k) zur Behandlung der bakteriellen Meningitis und
- l) zur Behandlung von Erkrankungen mit apoptotischer Komponente, besonders im Gefolge von amyloid-assoziiierter Zelldegeneration
- m) zur Behandlung des Diabetes mellitus, insbesondere, wenn er mit Amyloiddegeneration der Inselzellen einhergeht.
- n) zum Erhöhen der Muskelkraft und der Ausdauer von Alzheimer-Patienten

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, z.B. Hydrobromid, Hydrochlorid, Methylsulfat, Methiodid, Tartrat, Fumarat, Oxalat etc. (siehe nachstehende Tabelle), können Patienten oral, rektal oder durch subkutane, intramuskuläre, intravenöse oder intrathekale Injektion oder Infusion, oder intracerebroventrikulär, z.B. mittels eines implantierten Behälters verabreicht werden.

Beispiele für in Betracht gezogene Salze erfindungsgemäß erhältlicher Verbindungen, sind in der nachstehenden Tabelle angeführt:

englisch	Säure	Salz
Sulfamic	Sulfaminsäure Amidosulfonsäure	- Amidosulfonat
1,2-ethanedisulfonic	1,2-Ethandisulfonsäure	1,2-Ethandisulfonat
2-Ethylsuccinic	2-Ethylbernsteinsäure	2-Ethylsuccinat
2-hydroxyethanesulfonic= isethionic	2-Hydroxyethansulfonsäure	2-Hydroxyethansulfonat
3-Hydroxynaphthoic	3-Hydroxynaphthoesäure	3-Hydroxynaphthoat
acetic	Essigsäure	Acetat
benzoic	Benzoessäure	Benzoat
benzenesulfonic	Benzolsulfonsäure	Benzolsulfonat
calcium dihydrogenedetic	Calciumdihydrogenethylendia mintetraessigsäure	Calciumethylendiamintetraa cetat
camphorsulfonic	Camphersulfonsäure	Camphersulfonat
carbonic	Kohlensäure	Carbonat
citric	Zitronensäure	Citrat
Dodecylsulfonic	Dodecylsulfonsäure	Dodecylsulfonat
ethanesulfonic	Ethansulfonsäure	Ethansulfonat
edetic	Ethylendiamintetraessigsäure	Ethylendiamintetraacetat
fumaric	Fumarsäure	Fumarat
Glubionic	Glubionsäure	Glubionat
glucoheptonic	Glucoheptonsäure	Glucoheptonat
gluconic	Gluconsäure	Gluconat
glutamic	Glutaminsäure	Glutamat
hexylresorcinic	Hexylresorcyssäure	Hexylresorcylat
HBr	Bromwasserstoffsäure	Hydrobromid
HCl	Salzsäure	Hydrochlorid
bicarbonic	Kohlensäure	Hydrogencarbonat
bitartaric	Weinsäure	Hydrogentartrat
hydriodic	Iodwasserstoffsäure	Hydriodid
lactic	Milchsäure	Lactat
lactobionic	Lactobionsäure	Lactobionat
Levulinic	Laevulinsäure	Laevulinat
estolic (laurylsulfuric)	Laurylschwefelsäure	Laurylsulfat

englisch	Säure	Salz
LIPIC-(ALPHA) ACID	Liponsäure	Liponat
malic	Äpfelsäure	Malat
maleic	Maleinsäure	Maleinat
Malonic	Malonsäure	Malonat
methanesulfonic	Methansulfonsäure	Methansulfonat
naphthalenesulfonic	Napthalinsulfonsäure	Napthalinsulfonat
nitric	Salpetersäure	Nitrat
Pantothenic	Pantothensäure	Pantothenat
phosphoric	Phosphorsäure	Phosphat
polygalacturonic	Polygalacturonsäure	Polygalacturonat
	Pectinsäure	
Propionic	Propionsäure	Propionat
salicylic	Salicylsäure	Salicylat
succinic	Bernsteinsäure	Succinat
sulfuric	Schwefelsäure	Sulfat
Tartaric	Weinsäure	Tartrat

Typische Dosierungsraten bei Verabreichung erfindungsgemäß erhaltener Verbindungen als Wirkstoffe hängen von der Natur der verwendeten Verbindung ab und liegen bei intravenöser Applikation im Bereich von 0,01 bis 2,0 mg pro Tag und Kilogramm Körpergewicht in Abhängigkeit vom physischen Zustand und sonstiger Medikation des Patienten.

Die folgenden spezifischen Formulierungen können Anwendung finden:

Tabletten und Kapseln enthaltend 0,5 bis 50 mg

Lösung zur parenteralen Verabreichung enthaltend 0,1 bis 30 mg Wirkstoff/ml

flüssige Formulierungen zur oralen Verabreichung in einer Konzentration von 0,1 bis 15 mg/ml

flüssige Formulierungen zur intracerebroventrikulären Verabreichung, in einer Konzentration von 1 oder 5 mg Wirkstoff/ml.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch ein transdermales System sein, in welchem 0,1 bis 10 mg/Tag freigesetzt werden.

Ein transdermales Dosiersystem besteht aus einer Vorratsschicht, welche 0,1 bis 30 mg der Wirksubstanz als freie Base oder Salz allenfalls zusammen mit einem Penetrationsbeschleuniger, z.B. Dimethylsulfoxid oder einer Carbonsäure, z.B. Octansäure, und einem hautnahen Polyacrylat, z.B. Hexylacrylat/Vinylacetat/Acrylsäure Copolymer samt Weichmacher, z.B. Isopropylmyristat enthält. Als Abdeckung dient eine wirkstoffundurchlässige



Außenschicht, z.B. ein metallbeschichtetes, siliconisiertes Polyethylenpflaster mit einer Dicke von beispielsweise 0,35 mm. Zur Erzeugung einer klebenden Schicht dient z.B. ein Dimethylaminomethacrylat/Methacrylat Copolymer in einem organischen Lösungsmittel.

Die Erfindung bezieht sich auch auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die in einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff eine therapeutisch wirksame Menge wenigstens einer der erfindungsgemäß vorgeschlagenen Verbindungen enthalten.

Die Erfindung erstreckt sich auch auf die Verwendung erfindungsgemäß erhaltener Verbindungen zum Herstellen von Arzneimitteln und Verfahren zum Herstellen solcher Verbindungen.

Insbesondere sind die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen, die vielfach eine die Cholinesterase hemmende Wirkung zeigen, als therapeutische und/oder prophylaktische Wirkstoffe für die senile Demenz, Alzheimer-Krankheit, usw. geeignet. Die erfindungsgemäß erhältliche Verbindungen sind neue, hochreine Formen tetrazyklischer, kondensierter, heterocyclischer Verbindungen.

Zusätzlich zu den therapeutischen und/oder prophylaktischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zusammensetzungen auch bei der Diagnose von Krankheitszuständen der eingangs genannten Art verwendet werden.

Zusammenfassend kann ein Ausführungsbeispiel der Erfindung wie folgt dargestellt werden:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von hochreinem Galanthamin bzw. hochreinen Galanthaminderivaten, wobei man von racemischem Bromnarwedine ausgeht, welches unter Palladiumkatalyse debromiert wird. Erfindungswesentlich ist dabei die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, welche in Gegenwart von Sauerstoff oder Peroxiden erfolgt, sodass der Palladiumkatalysator in eine unlösliche Form, leicht abtrennbare Form übergeführt wird. Die weitere Reaktion erfolgt durch Reduktion von enantiomerenreinem Narwedine zu enantiomerenreinem Galanthamin, wobei anschließend alyliert bzw. dealkyliert wird, sodass eine entsprechende Substitution am Ring-Stickstoffatom erzielt wird. Durch weitere Reinigung, wie Umkristallisieren, werden Restanteile von Palladium unterhalb von 5 ppm erzielt, sodass die direkte Verwendung als pharmazeutischer Rohstoff ermöglicht wird.

Wien, 26. Juni 2008

Sanochemia Pharmazeutika AG
vertreten durch:

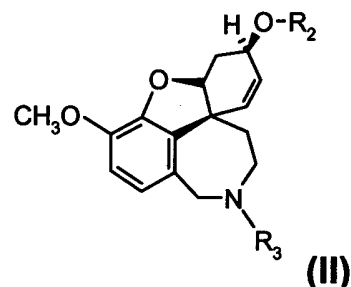
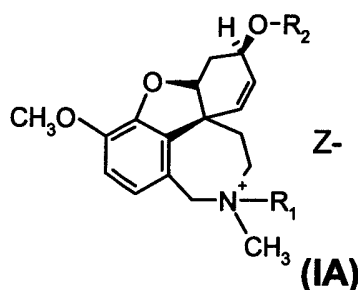
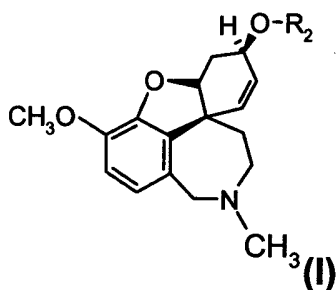
PATENTANWÄLTE
DIPL.-ING. MANFRED BEER
DIPL.-ING. REINHARD HEHENBERGER
durch:

26. Juni 2008
W5-244000pAT

Sanochemia Pharmazeutika AG
in Wien, AT

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Herstellen von hochreinen 4a,5,9,10,11,12,-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinderivaten mit der allgemeinen Formel I, IA und II:



worin R1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, R2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus niedriges Alky (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), niedriges Alkynyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylthionyl, Arylthionyl, Aralkylthionyl, Alkyloxythionyl, Aryloxythionyl, Aralkyloxythionyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxamid, Thiocarboxamid R3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), niedriges Alkynyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl und wobei Z-ein Anion einer pharmazeutisch annehmbaren organischen Säure oder ein anorganisches Anion ist, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem Reaktionsschritt 1 racemisches Bromnarwedine (III) mit Palladium(II)Acetat und Triphenylphosphin debromiert, in einem Reaktionsschritt 2 das Reaktionsgemisch, beinhaltend racemisches Narwedine (IV) unter Sauerstoffkontakt aufarbeitet und in einem zum enantiomerenreinem Narwedine (V) umwandelt und wobei man in einem Reaktionsschritt 3

durch Reduktion enantiomerenreines Galanthamin der allgemeinen Formel (VI) erhält und in einem Reaktionsschritt 4 durch O-Alkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. in einem Reaktionsschritt 4' durch O-Alkylierung sowie anschließender Salzbildung Verbindungen der allgemeinen Formel (IA) erhält bzw. in einem Reaktionsschritt 4'' durch O-Alkylierung, N-Demethylierung und N-Alkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel (II) erhält.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Sauerstoffkontakt im Reaktionsschritt 2 mit einem Luft-Stickstoff-Gemisch erfolgt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Luft-Stickstoff-Gemisch 0,2 bis 20 Vol% Sauerstoff enthält.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Sauerstoffkontakt in Gegenwart von Aktivkohle erfolgt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsschritt 3 und/ oder dem Reaktionsschritt 4 ein oder mehrere Reinigungsschritt(e), vorzugsweise Umkristallisieren, nachgeschaltet sind (ist).

6. Enantiomerenreines Narwedine der allgemeinen Formel (V), welches durch den Reaktionsschritt 1 sowie den Reaktionsschritt 2 gemäß Anspruch 1 hergestellt wird und einen Restanteil an Palladium von weniger als 26 ppm, vorzugsweise von weniger als 24 ppm, in besonders bevorzugter Weise von weniger als 14 ppm aufweist.

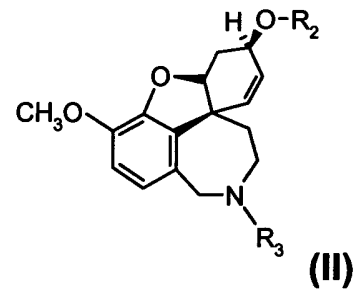
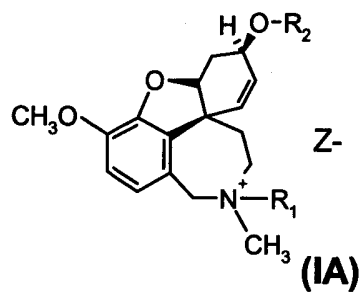
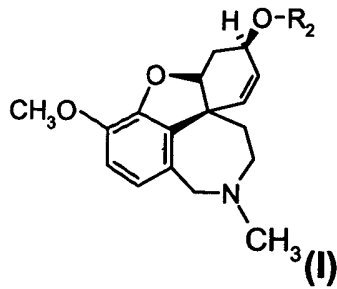
7. Enantiomerenreines Galanthamin der allgemeinen Formel (I) mit R1 gleich CH₃, welches durch die Reaktionsschritte 1 bis 3 nach Anspruch 1 mit ein oder mehreren jeweils nach geschalteten Reinigungsschritten, vorzugsweise Umkristallisieren, hergestellt wird und einen Restanteil an Palladium von weniger als 5 ppm aufweist.

8. Galanthaminderivate der allgemeinen Formeln (I) und (II), welche nach einem Verfahren nach Anspruch 1 mit den Reaktionsschritten 1 bis 4 sowie jeweils nach geschalteten Reinigungsschritten, vorzugsweise Umkristallisieren, hergestellt werden und einen Restanteil an Palladium von weniger als 5 ppm aufweisen.

9. Verwendung von enantiomerenreinem Galanthamin nach Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, wie die Alzheimer'sche Erkrankung.

10. Verwendung von hochreinen Galanthaminderivaten mit den allgemeinen Formeln (I) und (II) nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, wie die Alzheimer'sche Erkrankung.

11. Verfahren zum Herstellen von hochreinem 4a,5,9,10,11,12,-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinderivaten mit der allgemeinen Formel I, IA und II

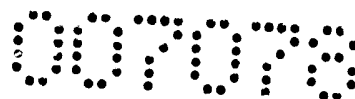


worin R1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, R2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus niedriges Alky (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), niedriges Alkynyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylthionyl, Arylthionyl, Aralkylthionyl, Alkyloxythionyl, Aryloxythionyl, Aralkyloxythionyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxamid, Thiocarboxamid R3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), niedriges Alkynyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl und wobei Z-ein Anion einer pharmazeutisch annehmbaren organischen Säure oder ein anorganisches Anion ist, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem Reaktionsschritt 1 racemisches Bromnarwedine (III) mit Palladium(II)Acetat und Triphenylphosphin debromiert, in einem Reaktionsschritt 2 das Reaktionsgemisch, beinhaltend racemisches Narwedine (IV) in Gegenwart von Peroxiden aufarbeitet und in einem zum enantiomerenreinem Narwedine (V) umwandelt und wobei man in einem Reaktionsschritt 3 durch Reduktion enantiomerenreines Galanthamin der allgemeinen Formel (I) mit R1 gleich CH3 erhält und in einem Reaktionsschritt 4 durch Alkylierung bzw. Dealkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. in einem Reaktionsschritt 4' durch Alkylierung und Dealkylierung sowie anschließender Salzbildung Verbindungen der allgemeinen Formel (II) erhält.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass im Reaktionsschritt 2 als Peroxide anorganische Peroxide, vorzugsweise Wasserstoffperoxid eingesetzt werden.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass im Reaktionsschritt 2 als Peroxide organische Peroxide, vorzugsweise Metachlorperbenzoesäure eingesetzt werden.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass im Reaktionsschritt 2 neben den Peroxiden auch Aktivkohle vorliegt.



15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsschritt 3 und/ oder dem Reaktionsschritt 4 ein oder mehrere Reinigungsschritt(e), vorzugsweise Umkristallisieren, nachgeschaltet sind (ist).

16. Enantiomerenreines Narwedine der allgemeinen Formel (V), welches durch den Reaktionsschritt 1 sowie den Reaktionsschritt 2 gemäß Anspruch 11 hergestellt wird und einen Restanteil an Palladium von weniger als 26 ppm, vorzugsweise von weniger als 24 ppm, in besonders bevorzugter Weise von weniger als 14 ppm aufweist.

17. Enantiomerenreines Galanthamin der allgemeinen Formel (VI) welches durch die Reaktionsschritte 1 bis 3 nach Anspruch 11 mit ein oder mehreren jeweils nach geschalteten Reinigungsschritten, vorzugsweise Umkristallisieren, hergestellt wird und einen Restanteil an Palladium von weniger als 5 ppm aufweist.

18. Galanthamin-derivate der allgemeinen Formeln (I), IA und (II), welche nach einem Verfahren nach Anspruch 11 mit den Reaktionsschritten 1 bis 4 sowie jeweils nach geschalteten Reinigungsschritten, vorzugsweise Umkristallisieren, hergestellt werden und einen Restanteil an Palladium von weniger als 5 ppm aufweisen.

19. Verwendung von enantiomerenreinem Galanthamin nach Anspruch 17 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, wie die Alzheimer'sche Erkrankung.

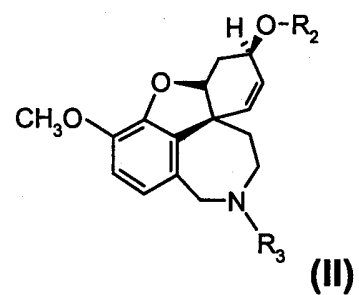
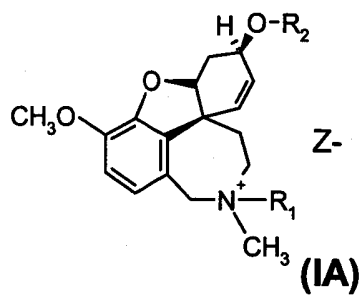
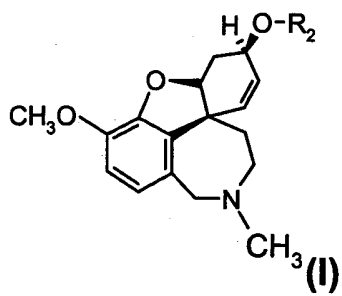
20. Verwendung von hochreinen Galanthamin-derivaten mit den allgemeinen Formeln (I), (IA) und (II) nach Anspruch 18 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, wie die Alzheimer'sche Erkrankung.

Sanochemia Pharmazeutika AG
vertreten durch:

PATENTANWÄLTE
DIPL.-ING. MANFRED BEER
DIPL.-ING. REINHARD HEHENBERGER
durch:

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Herstellen von hochreinen 4a,5,9,10,11,12,-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinderivaten mit der allgemeinen Formel I, IA und II:



NACHGEREICHT



worin R1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, R2 ausgewählt ist, aus der Gruppe bestehend aus niedriges Alky (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), niedriges Alkynyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylthionyl, Arylthionyl, Aralkylthionyl, Alkyloxythionyl, Aryloxythionyl, Aralkyloxythionyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxamid, Thiocarboxamid R3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), niedriges Alkynyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl und wobei Z-ein Anion einer pharmazeutisch annehmbaren organischen Säure oder ein anorganisches Anion ist, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem Reaktionsschritt 1 racemisches Bromnarwedine (III) mit Palladium(II)Acetat und Triphenylphosphin debromiert, in einem Reaktionsschritt 2 das Reaktionsgemisch, beinhaltend racemisches Narwedine (IV) unter Sauerstoffkontakt aufarbeitet und in einem zum enantiomerenreinem Narwedine (V) umwandelt und wobei man in einem Reaktionsschritt 3 durch Reduktion enantiomerenreines Galanthamin der allgemeinen Formel (VI) erhält und in einem Reaktionsschritt 4 durch O-Alkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. in einem Reaktionsschritt 4' durch O-Alkylierung sowie anschließender Salzbildung Verbindungen der allgemeinen Formel (IA) erhält bzw. in einem Reaktionsschritt 4'' durch O-Alkylierung, N-Demethylierung und N-Alkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel (II) erhält.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Sauerstoffkontakt im Reaktionsschritt 2 mit einem Luft-Stickstoff-Gemisch erfolgt.

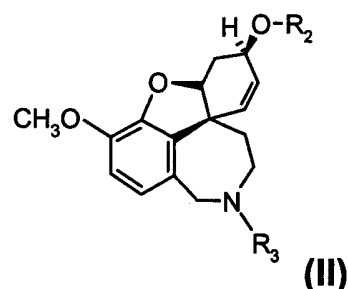
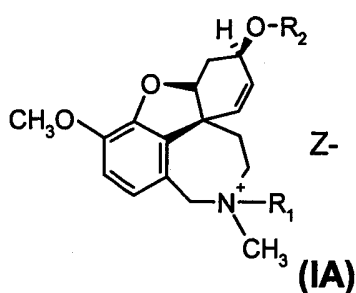
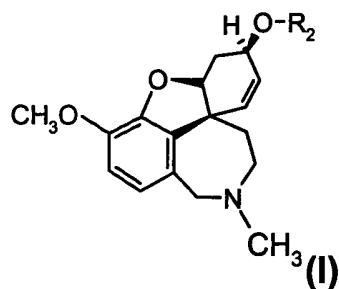
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Luft-Stickstoff-Gemisch 0,2 bis 20 Vol% Sauerstoff enthält.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Sauerstoffkontakt in Gegenwart von Aktivkohle erfolgt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsschritt 3 und/ oder dem Reaktionsschritt 4 ein oder mehrere Reinigungsschritt(e), vorzugsweise Umkristallisieren, nachgeschaltet sind (ist).

6. Verfahren zum Herstellen von hochreinem 4a,5,9,10,11,12,-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinderivaten mit der allgemeinen Formel I, IA und II

NACHGEREICHT



worin R1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, R2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), niedriges Alkyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkylloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkylloxycarbonyl, Alkylthionyl, Arylthionyl, Aralkylthionyl, Alkylthioxythionyl, Arylthioxythionyl, Aralkylthioxythionyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxamid, Thiocarboxamid R3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl (C2-C10), welches gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl (C2-C10), niedriges Alkyl (C2-C10), Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkylloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkylloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl und wobei Z-ein Anion einer pharmazeutisch annehmbaren organischen Säure oder ein anorganisches Anion ist, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem Reaktionsschritt 1 racemisches Bromnarwedine (III) mit Palladium(II)Acetat und Triphenylphosphin debromiert, in einem Reaktionsschritt 2 das Reaktionsgemisch, beinhaltend racemisches Narwedine (IV) in Gegenwart von Peroxiden aufarbeitet und in einem zum enantiomerenreinem Narwedine (V) umwandelt und wobei man in einem Reaktionsschritt 3 durch Reduktion enantiomerenreines Galanthamin der allgemeinen Formel (VI) erhält und in einem Reaktionsschritt 4 durch O-Alkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. in einem Reaktionsschritt 4' durch O-Alkylierung sowie anschließender Salzbildung Verbindungen der allgemeinen Formel (IA) erhält bzw. in einem Reaktionsschritt 4'' durch O-Alkylierung, N-Demethylierung und N-Alkylierung Verbindungen der allgemeinen Formel (II) erhält.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass im Reaktionsschritt 2 als Peroxide anorganische Peroxide, vorzugsweise Wasserstoffperoxid eingesetzt werden.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass im Reaktionsschritt 2 als Peroxide organische Peroxide, vorzugsweise Metachlorperbenzoesäure eingesetzt werden.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8 dadurch gekennzeichnet, dass im Reaktionsschritt 2 neben den Peroxiden auch Aktivkohle vorliegt.



10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsschritt 3 und/ oder dem Reaktionsschritt 4 ein oder mehrere Reinigungsschritt(e), vorzugsweise Umkristallisieren, nachgeschaltet sind (ist).

Wien, 22. Jänner 2009

Sanochemia Pharmazeutika AG
vertreten durch:

PATENTANWÄLTE
DIPL.-ING. MANFRED BEER
DIPL.-ING. REINHARD HEHENBERGER
durch:


Dipl.-Ing. Dr. Karin Dungler
(Ausweis-Nummer 439)

NACHGEFICHT



Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC ^a : C07D 491/06 (2006.01)
Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß ECLA: C07D 491/06
Recherchierter Prüfstoß (Klassifikation): C07D
Konsultierte Online-Datenbank: WPI, Epodoc, TXT
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 26. Juni 2008 eingereichten Ansprüchen 1-20 erstellt.

Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
A	WO1997/011077 A1 (CHIROSCIENCE LTD et al.) 27. März 1997 (27.03.1997) <i>*Ganzes Dokument*</i>	1-5, 11-15
	--	
A	WO1996/012692 A1 (WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GMBH et al.) 2. Mai 1996 (02.05.1996) <i>*Ganzes Dokument*</i>	1-5, 11-15
	--	
A	WO1996/031453 A1 (CHIROSCIENCE LTD et al.) 10. Oktober 1996 (10.10.1996) <i>*Ganzes Dokument*</i>	1-5, 11-15
	--	
A	WO2008/101266A1 (SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG) 28. August 2008 (28.08.2008) <i>*Ganzes Dokument*</i>	1-5, 11-15
	--	
X	Shieh WC et al., "Asymmetric Transformation Of Either Enantiomer Of Narwedine Via Total Spontaneous Resolution Process A Concise Solution To The Synthesis Of (-)-Galanthamine" 1994. J. Org. Chem., 59(18), pp 5463-5465 <i>*Ganzes Dokument*</i>	6-10, 16-20

Datum der Beendigung der Recherche: 16. Dezember 2008	☒ Fortsetzung siehe Folgeblatt	Prüfer(in): Dr. GÖRNER
---	--	----------------------------------

¹⁾ Kategorien der angeführten Dokumente:		A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert.
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.		P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde.
Y Veröffentlichung von Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist.		E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
		& Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist.

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	Czollner L et al., "New Kilogram-Synthesis of the Anti-Alzheimer Drug (-)- Galanthamine" 1998. Tetrahedron Letters, Vol 39(15), pp 2087-2088 <i>*Ganzes Dokument*</i> -----	6-10, 16-20