



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 102756 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 15.02.1999

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

C 07D 491/06 // A 61K 31/55

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 895213

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 02.11.1989

(24) Alkupaivä - Löpdag 04.05.1988

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 02.11.1989

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/US88/01542

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

04.05.1987 US 046522 P

(73) Haltija - Innehavare

1. Davis, Bonnie, 17 Seacrest Drive, Huntington, NY 11743, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Davis, Bonnie, 17 Seacrest Drive, Huntington, NY 11743, USA, (US)

2. Joullie, Madeleine, 288 St. James Place, Philadelphia, PA 19106, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

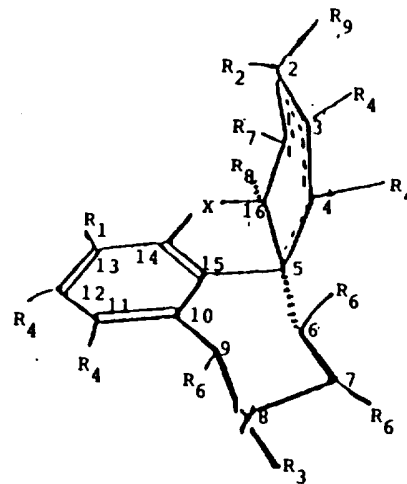
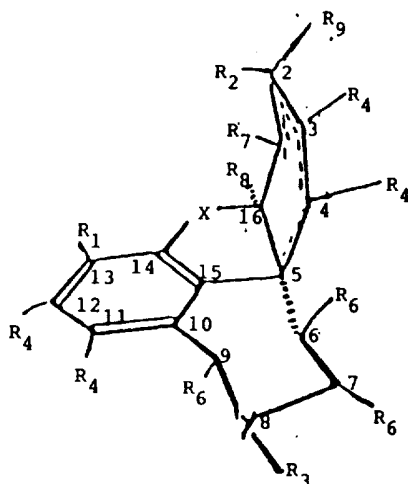
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten
6H-bentsfuro[3a,3,3-ef] [2]bentsatsepiini johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara
6H-bentsfuro[3a,3,3-ef] [2]bensazepinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 236684 (A 61K 31/55), GB A 2039892 (C 07D 491/06), JP Kokai 72-13919 (C 07d),
Bull. Soc. Chim. France 1962 p. 1805-9 (CA:58(1963)-11411b),
Journal of the American Chemical Society 86 (1964):20 p. 4434-8 (CA:61(1964)-14732f),
Chemical and Pharmaceutical Bulletin 12 (1969):9 p. 1012-20 (CA:61(1964)-14727g),
Journal of Chemical Society C (1970):4 p. 1224-7 (CA:13(1970)-25706),
Journal of the American Chemical Society 99 (1974):4 p. 8065-7 (CA:88(1978)-7146),
Chemical and Pharmaceutical Bulletin 24 (1976):7 p. 1537-43 (CA:85(1976)-160383),
S.W. Pelletier Chemistry of the Alkaloids p. 156-8 ja/och 691-5,
The Lancet vol. 1 nro 8065 p. 659-60, Merck Index 10 ed. (1983) p. 4210 yhdiste 620

(57) Tiivistelmä - Sammandrag



Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia Alzheimerin taudin käsitte-
lyyn.

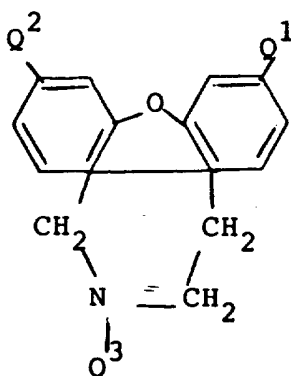
Föreningarna med formeln (I) är använd-
bara vid behandlingen av Alzheimer-sjuka.

**Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 6H-bentsfu-
ro[3a,3,3-ef][2]bentsatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi**

Esillä olevan keksinnön kohteena on uusien galantamiinianalogien valmistus. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia Alzheimerin taudin hoidossa.

US-patenttijulkaisussa 4 663 318 (julk. 05.05.1987) on kuvattu galantamiinin käyttö Alzheimerin taudin ja samankaltaisten dementiaiden käsittelyyn.

EP-hakemusjulkaisussa 236 684 (julk. 16.9.1987) on kuvattu galantamiinin ja sen tiettyjen analogien käyttö Alzheimerin taudin ja samankaltaisten dementiaiden käsittelyyn; näiden analogien kaava on:

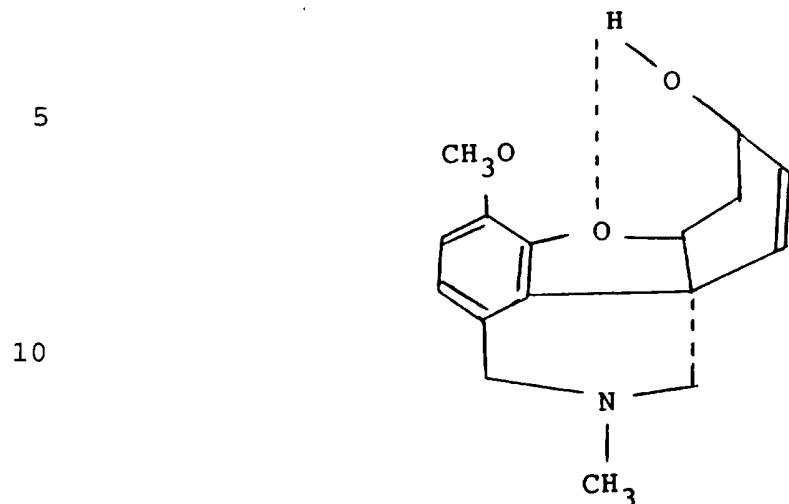


jossa Q^1 on metoksi, etoksi, alempi alkanoyylioksi tai ok-
si, Q^2 on vety, metoksi, etoksi tai alempi alkanoyylioksi
ja Q^3 on suora- tai haaraketjuinen alkyyliryhmä tai syklo-
alkyyliryhmä, allyyli tai substituoitu alempi alkyyli-
fenyyli; niihin kuuluvat myös analogit, joissa vetyatomit
on korvattu kloori- tai fluoriatomeilla.

Mainittu US-patenttijulkaisu 4 663 318 ja EP-hake-
musjulkaisu 236 684 ovat tulleet julkisiksi vasta esillä
olevan hakemuksen etuoikeuspäivämäärän jälkeen.

Haluamatta sitoutua mihinkään teoriaan hakija us-
koo, että galantamiinin aktiivisuus luultavasti johtuu
tosiasiasta, että hydroksyyli- ja furaanirenkaan ha-

pen, välinen vetysidos auttaa stabiloimaan syklohekseenirenkaan ennemmin vene- kuin tuoli-konfiguraatioon.

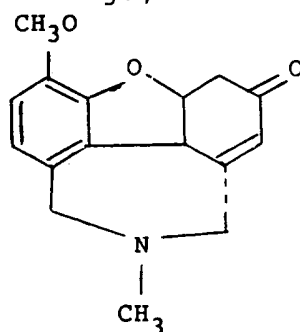


15 Kirjällisuudessa on osoitettu, että epigalantamiinilla, jossa hydroksiryhmä on ekvatoriaaliasemassa, jolloin vetysidoksen rakennetta stabiloiva vaikutus ei ole mahdollinen, on vain 10 % galantamiinin antikolinesteraasiaktiivisuudesta (Chemical Abstracts vol. 77, abstract 109461s).

20 Joukko galantamiinianalogeja esiintyy luonnossa tai on saatu luonnontuotteista, joihin kuuluu seuraava teoksessa

The Alkaloids

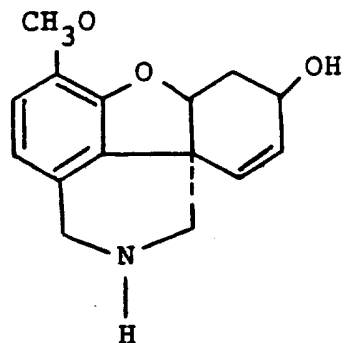
25 (toimittanut, julkaisija, painos)
kuvattu narvediini
(josta joskus käytetään nimitystä galantaminoni):



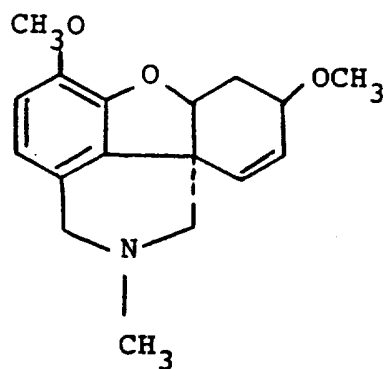
30 Narvediinilla ilmoitetaan olevan heikko antikurareaktiivisuus annostasolla 3 mg/kg (Chemical Abstracts vol 78, viite 131941r) ja kolinergista vaikutusta hikoiluun ja sydämen aktiivisuuteen, joka vaikutus on 50 - 80 % alhaisempi

kuin galantamiinin vaikutus (Chemical Abstracts vol 80,
viite 103864r); Schmidt et al. (Acta Biol. Med. Ger (7)
402-410 (1961) ilmoittavat narvediinin antikolineste-
raasiaktiivisuuden olevan alle 1 % galantamiinin aktiivi-
suudesta.

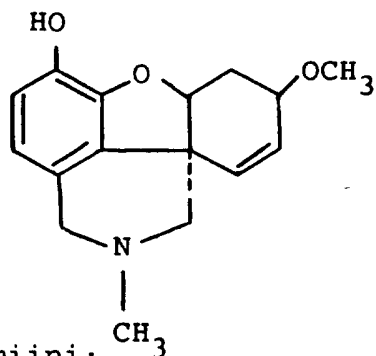
(-) N-demetyyligalantamiini:



Galantamiini-O-metyyliesteri:

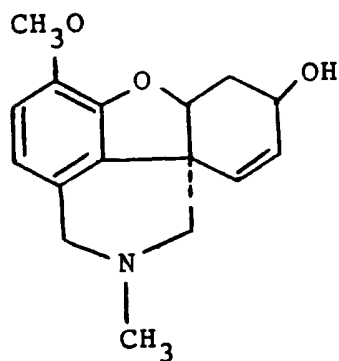


Kildantiini:



Lykoramiini:

5

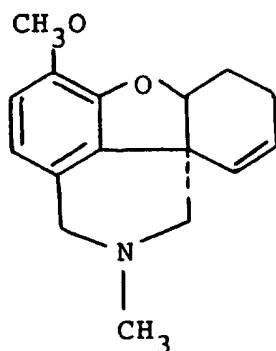


10

Kirjallisuustietojen mukaan tarvittava lykoramiinin konsentraatio EEG:llä mitatun aktiivisuuden saamiseen on noin viisinkertainen tarvittavaan galantamiinin konsentraatioon verrattuna (Chemical Abstracts vol. 62, abstract 15306e).

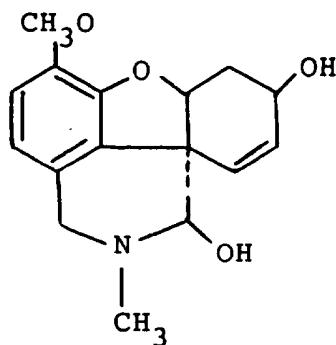
15

Deoksilykoramiini:



20

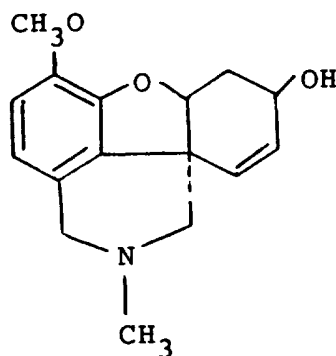
Habrantiini:



25

30

Anhydrogalantamiini:

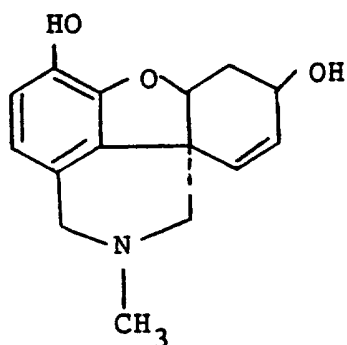


35

:

Anhydro-O-demetyyligalantamiini:

5

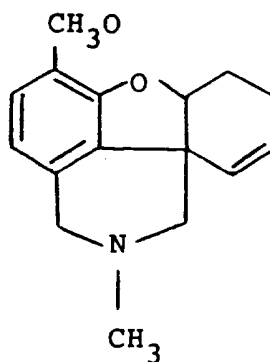
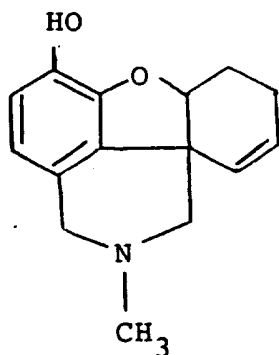


10

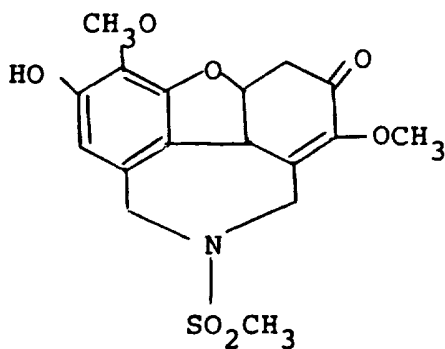
ja galantamiinin N-mesityyli- ja N-bentsyylijohdannaiset.

Viitataan myös yhdisteisiin, joiden kaavat ovat:

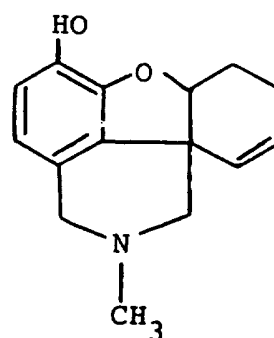
15



20



25



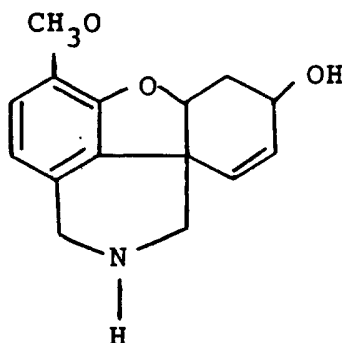
30

Viimeksi mainitulla yhdisteellä on ilmoitettu olevan samankaltainen aktiivisuus kuin galantamiinilla (J. Chem. Soc. (C) s. 1043 (1971)).

35

Tämän kirjan aikaisemmassa painoksessa käsitellään myös (+)-N-demetyylidihydrogalantamiinia, jonka kaava on:

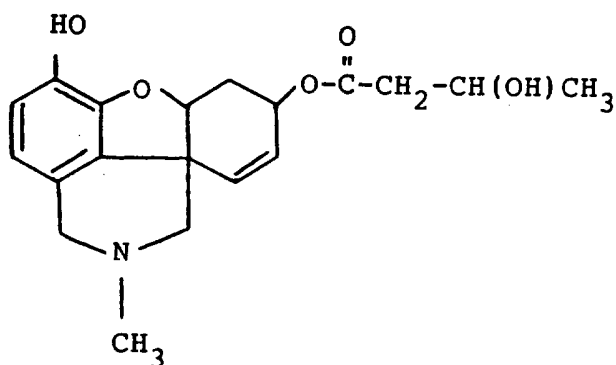
5



10

N-demetyyliidihydrogalantamiinin ovat kuvanneet Ka-
metani et al. julkaisussa J. Heterocyclic Chemistry, 1973,
10(1) 35-37. Samassa julkaisussa on myös käsitelty galan-
tamiini-O,N-diasetaatti-leukotamiinia:

15



20

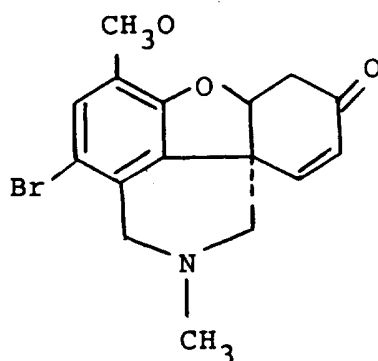
ja sen O-metyyliyhdisteen ja O-metyylietikkahappoesterin
ovat kuvanneet Kobayashi et al. julkaisussa Chem. Pharm.
Bull. 33, s. 5258 (1958).

25

Kobayashi et al. (Chem. Pharm. Bull. 28, 3433-3436
(1980)) ovat myös kuvanneet O-demetyyliidihydrogalantami-
nin (käytetään myös nimitystä O-demetyyllilykoramiini) ja
O-demetyylligalantamiinin (sangviniini).

30

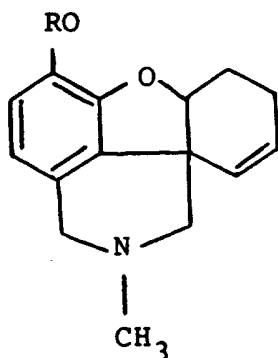
Brominarvediini, jonka kaava on



35

on kuvattu galantamiinin synteesissä käytettävänä väli-
 tuotteena (Kametani et al., Chem. Comm. 1969 s. 425, ja J.
 Chem. Soc. (C) (1969) 2602).

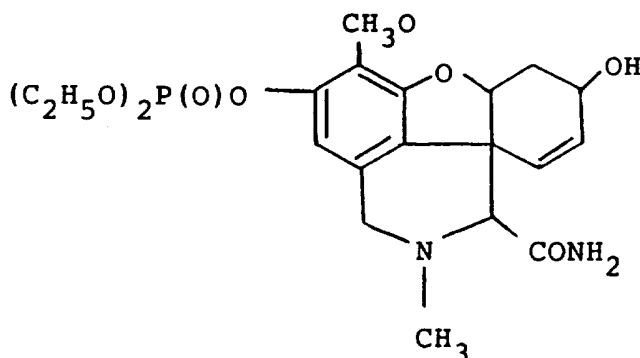
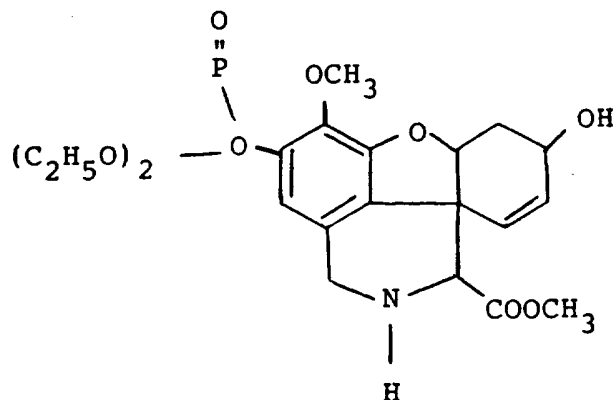
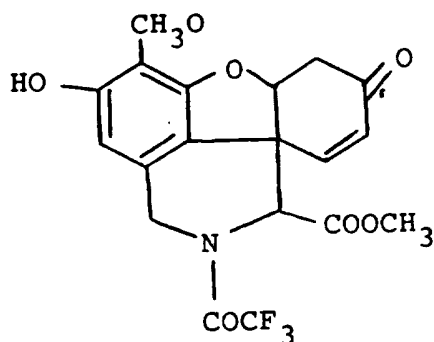
Chemical Abstracts 61, 14727g, Chem. Pharm. Bull.
12, 1012-1020 (1964) kuvaa yhdisteiden valmistuksen, joi-
 den kaava on



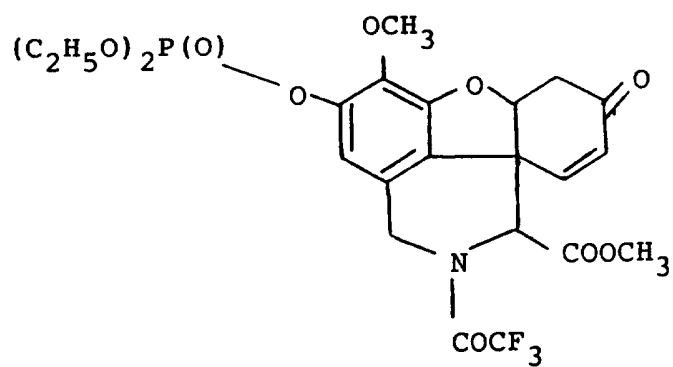
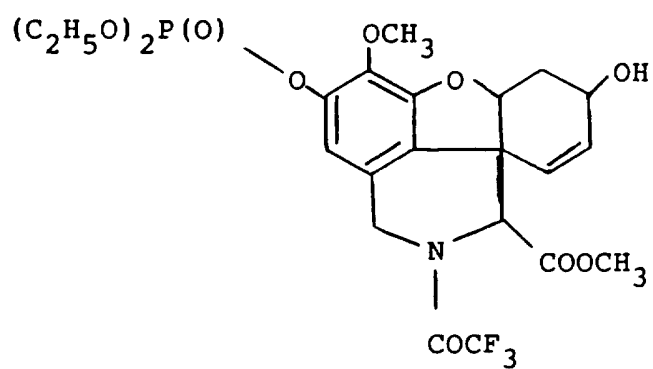
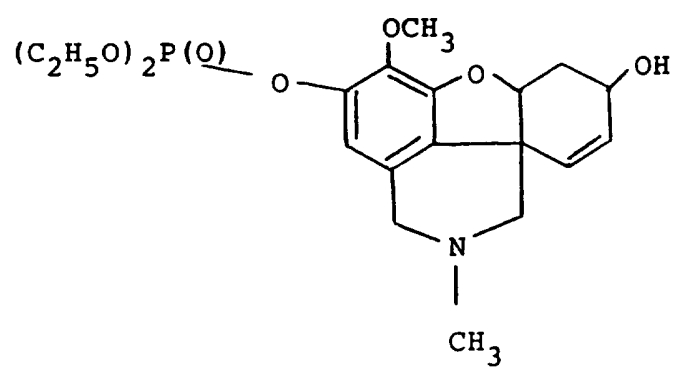
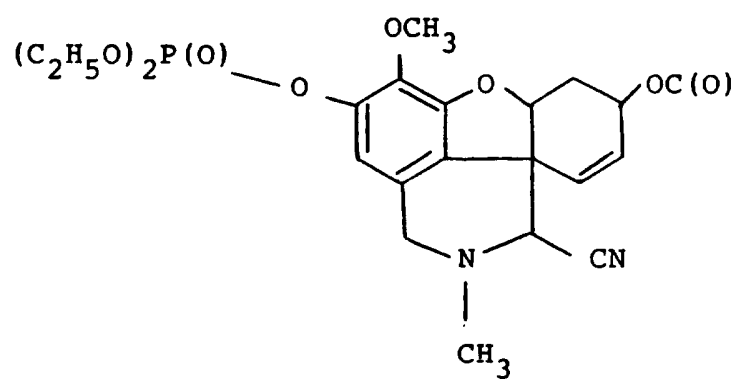
jossa R on vety, metyyli tai etyyli.

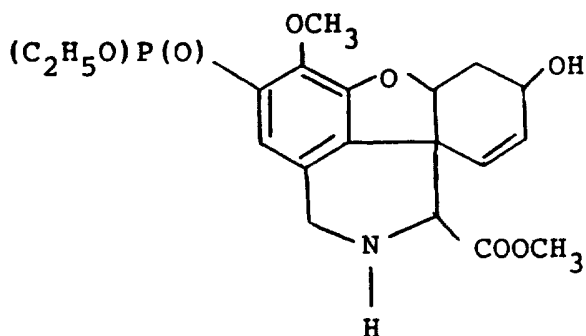
Chemical Abstracts 81, 638193 kuvaa dihydrogalanta-
 miinin ja sen etikkahappestereiden NMR-tutkimuksia.

Shimizu et al. kuvaavat julkaisussa Heterocycles
 1977 8 s. 277-282 (Chemical Abstracts 88 136821t) tiettyjä
 välituotteina käytettyjä narvediini johdannaisia, joiden
 kaavat ovat:



8





Irwin ja Smith ovat kuvanneet julkaisussa Arch. Int. Pharmacodyn. 1960 CXXLII s. 3-14 et seq. galantamiinin ja joidenkin sen analogien kolinesteraasiaktiivisuutta, kuten lykoramiiniasetaattimetyylijodidin, neopiinimetyylijodidin (jotka molemmat olivat tehottomia) ja deoksidemetyyllilykoramiinimetyylijodidin (jonka aktiivisuus oli hyvä) ja deoksilykoramiinin (joka oli jossain määrin aktiivinen) aktiivisuutta. Oletettiin, että vapaa hydroksiryhmä sykloheksaanirenkaassa sai aikaan aktiivisuutta molekyylissa, koska tämän ryhmän asetylointi vaikutti aktiivisuutta alentavasti.

Irwin, Smith ja Hein (J. Pharmacol. & Exptl. Therap.) suorittivat jatkotutkimuksia ja ilmoittavat, että korvaamalla deoksidemetyyllilykoramiinimetyylijodidin hydroksyyliryhmä karbamaattiryhmällä tuloksena oli käyttökelpoinen farmakologinen aktiivisuus.

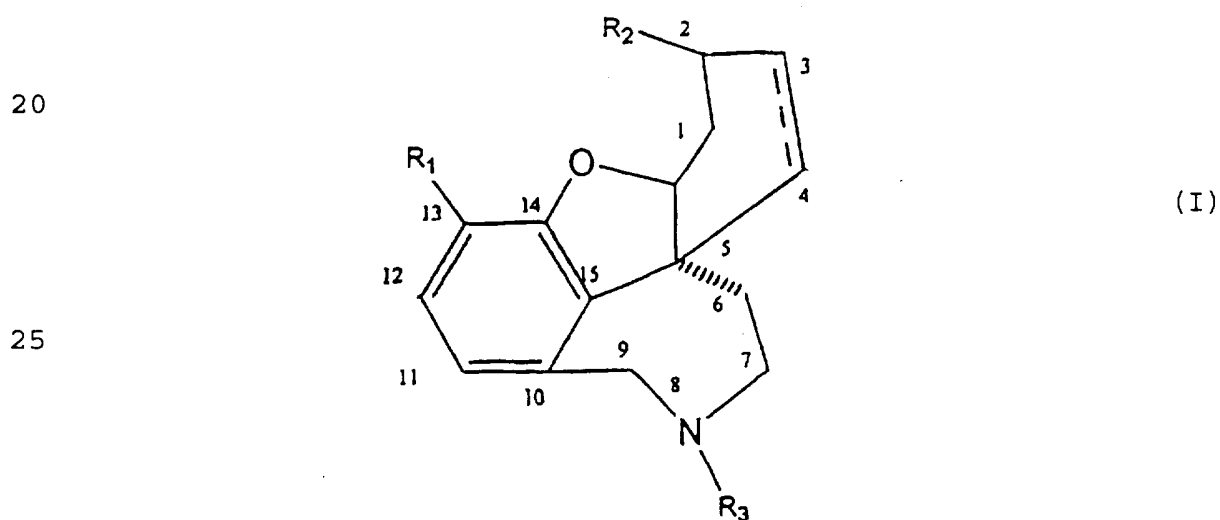
Myöhemmin Irwin ja Hine (J. Pharmacol. & Exptl. Therap. (196), vol. 136 s. 20) ovat kuvanneet useiden karbamaattien aktiivisuuden, kuten deoksidemetyyllilykoramiinikarbamaatin kolinesteraasiaktiivisuuden rotan aivoissa.

Sittemmin Somers et al. ovat julkaisussa Neurology 13, s. 543 ilmoittaneet joidenkin Irwin'in yhdisteistä olevan käyttökelpoisia lihasheikkouden (myastenia gravis) hoitoon.

Se, että jollakin yhdisteellä on asetyylikoliinies-
 teraasi-inhibiittoriaktiivisuutta, ei kuitenkaan välttä-
 mättä merkitse sitä, että se olisi käyttökelpoinen Alzhei-
 merin taudin hoidossa. Tähän tarkoitukseen yhdisteellä
 5 täytyy nimittäin olla lisäksi sopiva puoliintumisaika eli-
 mistössä, yhdisteen täytyy läpäistä veri-aivoeste, yhdis-
 teen täytyy jakaantua sopivasti aivokudoksen ja perifeeri-
 sen kudoksen välillä, eikä yhdisteellä saa olla vakavia
 sivuvaikutuksia. Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdis-
 10 teiden on yllättäen havaittu täyttävän kaikki nämä kritee-
 rit.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeutisesti
 käyttökelpoisten 6H-bentsfuro[3a,3,3-ef][2]bentsatse-
 15 piinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa katkoviiva tarkoittaa valinnaisesti läsnäolevaa kak-
 soissidosta,

R_1 ja R_2 valitaan toisistaan riippumatta ryhmästä,
 johon sisältyvät vety, hydroksyyli, alkoksiryhmä, jossa on
 35 1 - 6 hiiliatomia, aralkoksi, C_{1-6} -alkyylikarbonaatti, R_5 -

substituoitu fenyylikarbonaatti, R_5 -substituoitu bentsyyli-
karbonaatti, alkyyli- ja aryylikarbamaattiryhmät, joissa
alkyyli- tai aryyliosaa voi olla R_5 -substituoitu, aralkoksi,
aryylioksimetyyli, R_5 -substituoitu aryylioksimetyyli, al-
kanoyylioksi, hydroksisubstituoitu alkanoyylioksi, bentso-
5 yylioksi ja R_5 -substituoitu bentsoyylioksi, jolloin R_5 on
vety, alkyyli tai alkoksi;

R_3 on vety, suora- tai haaraketjuinen alkyyli, jossa
on edullisesti 1 - 6 hiiliatomia, sykloalkyyli- tai al-
10 kyyli- tai aryyli- tai R_5 -substituoitu alkyylifenyyli; ja niiden
farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen val-
mistamiseksi,

sillä edellytyksellä, että

1) R_3 ei ole metyyli, kun R_1 on metoksi ja R_2 on
15 hydroksi,

2) R_1 ei ole asetoksi, kun R_2 on hydroksyyli ja R_3
on metyyli, ja

3) yhdiste ei ole leukotamiini, sangviniini, kil-
dantiini, habrantiini tai N,O-diasetyyli-N-desmetyyliga-
20 lantamiini.

Yhdisteitä (I) valmistetaan keksinnön mukaisesti
sitien, että

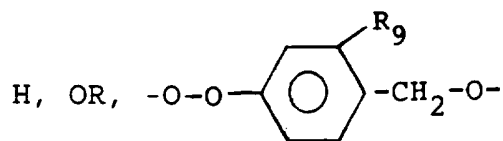
(a) sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa
 R_2 on muu kuin OH, muutetaan galantamiinin 2-asemassa oleva
25 OH-ryhmä halutuiksi R_2 -substituenteiksi tavanomaisilla me-
netelmillä, tai

(b) sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa
C-rengas on tyydyttynyt, C-renkaan 3,4-asemassa oleva kak-
soissidos pelkistetään yksinkertaiseksi sidokseksi.

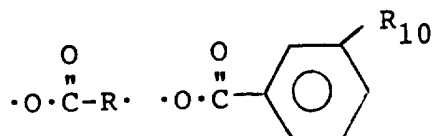
30 Aryyliryhmät ovat edullisesti fenyyli- tai aryyli-
lioksiryhmät, fenoksi- tai aralkyyliryhmät ovat edulli-
sesti bentsyyliryhmät ja aralkyyliloksiryhmät edullisesti
bentsyyliloksiryhmät.

Edullisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R_1 ja
35 R_2 on kumpikin erikseen valittu seuraavista:

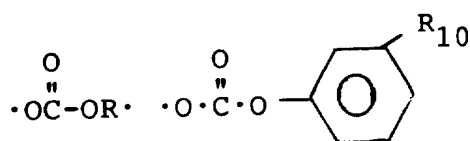
12



5

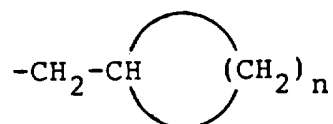


10



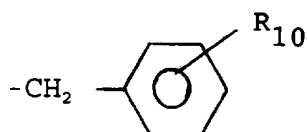
15 joissa R on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyyli tai R_5 -substituoitu fenyyli tai bentsyyli tai R_5 -substituoitu bentsyyli, R_{10} on vety, alkyyli tai alkoksi, R_3 on -H tai suora- tai haaraketjuinen alkyyli tai

20



jossa n on 3, 4 tai 5, tai

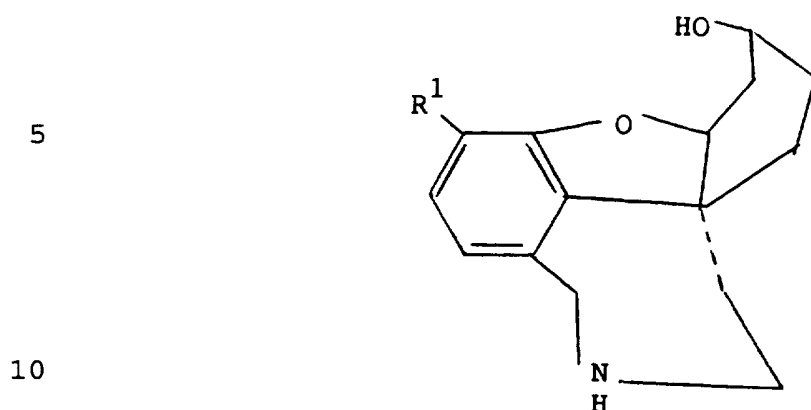
25



jossa R_{10} merkitsee edellä määriteltä.

30 Tässä käytettynä ilmaisu "alempi alkyyli" tarkoittaa alkyyliä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, edullisesti 1 - 4 hiiliatomia, tavallisimmin metyyliä tai etyyliä.

Esillä olevan keksinnön erään yhdisteryhmän muodostavat yhdisteet, joiden kaava on

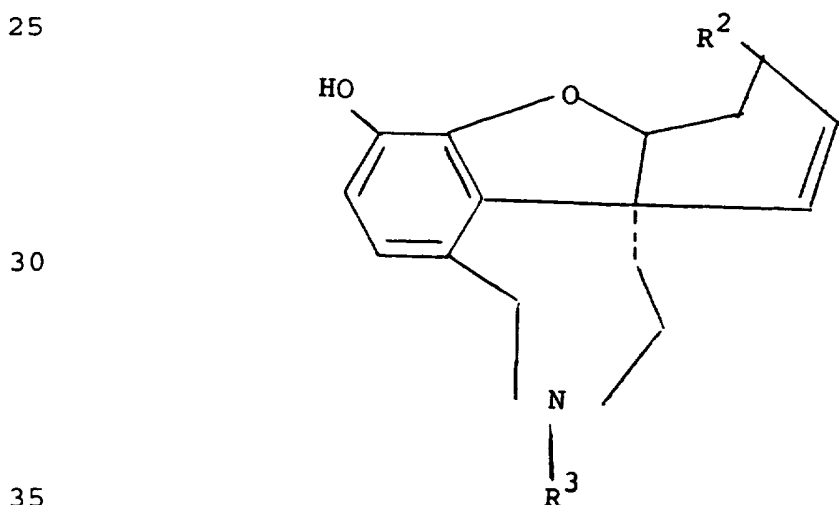


jossa R_1 on edellä määriteltä, edullisesti hydroksi, alempi alkoksi, tai alkyyli- tai aryylikarbamaattiryhmä.

15 Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä ovat O-demetyyli- N-demetyyligalantamiini, O-etyyli-O-demetyyli-N-demetyyligalantamiini, O-fenyyli-O-demetyyli-N-demetyyligalantamiini ja O-bentsyyli-O-demetyyligalantamiini. Käyttökel-

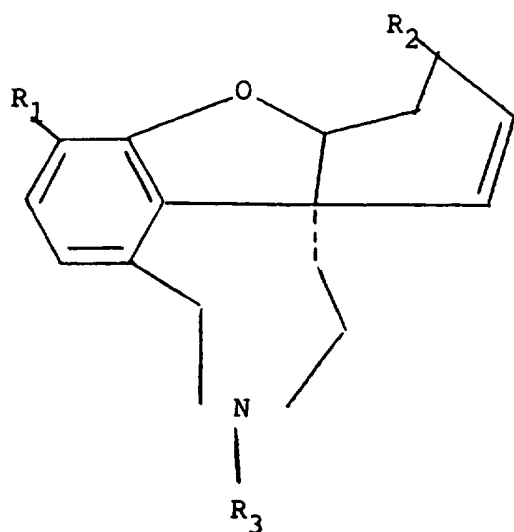
20 poisia karbamaatteja ovat esimerkiksi fenyylikarbamyyl-O-demetyyli-N-demetyyligalantamiini, mono- α -naftyylikarbamyyl-O-demetyyli-N-demetyyligalantamiini ja dimetyylkarbamyyl-O-demetyyli-N-demetyyligalantamiini.

Toisen yhdisteryhmän muodostavat yhdisteet, joiden kaava on



jossa R_2 on hydroksi, alempi alkoksi, tai alkyyli- tai
 aryylikarbamaattiryhmä, ja R_3 on vety tai 1 - 6-hiiliatomia
 sisältävä alkyyli, kuten metyyli tai etyyli, metyyli-
 syklopropyyli tai bentsyyli tai R_5 -substituoitu bentsyyli. Näitä
 yhdisteitä ovat esimerkiksi O-demetyyligalantamiini, O-de-
 metyyligalantamiini-O-metyylieetteri, O-demetyyligalanta-
 miini-O-etyylieetteri, O-demetyyligalantamiini-O-bentsyy-
 lieetteri, O-demetyyligalantamiinifenyyli- ja O-demetyy-
 li-N-demetyyligalantamiini- α -naftyylikarbamaatit, O-deme-
 tyyligalantamiinidimetyylikarbamaatti ja O-demetyyligalan-
 tamiinidietyylikarbamaatti, joissa karbamyyliryhmä on
 liittynyt sykloheksenirenkään happiatomiin, ja vastaavat
 N-demetyyli- ja N-demetyyli-N-etyyli- ja N-demetyyli-
 N-syklopropyylimetyyli- ja N-demetyyli-N-bentsyyliyhdis-
 teet.

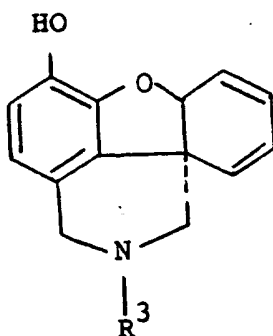
Kolmannen yhdisteryhmän muodostavat yhdisteet, joi-
 den kaava on



jossa R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin R_1
 on tyypillisesti hydroksi, alempi alkoksi, tai alkyyli-
 tai aryylikarbamaatti, R_2 on hydroksi, alempi alkoksi, tai
 alkyyli- tai aryylikarbamaattiryhmä, edullisesti kuitenkin
 hydroksi, ja R_3 on tyypillisesti vety, metyyli, etyyli,
 syklopropyylimetyyli tai bentsyyli.

Näitä yhdisteitä ovat esimerkiksi O-demetyylilykoramiini, N-demetyyli-O-demetyylilykoramiini, N-demetyyli-N-etyylilykoramiini, N-demetyyli-N-syklopropyylimetyylilykoramiini, N-demetyyli-N-bentsyyllilykoramiini, O-demetyylilykoramiinietyylieetteri, deoksi-O-demetyylilykoramiini, O-deoksidemetyylilykoramiinibentsyylieetteri ja näiden yhdisteiden dimetyyli- ja fenyylikarbamyylialanalogit.

Vielä erään yhdisteryhmän muodostavat yhdisteet, joiden kaava on



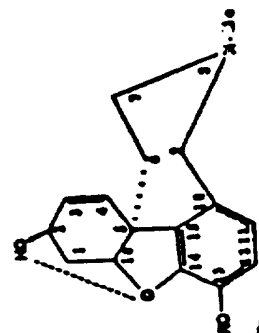
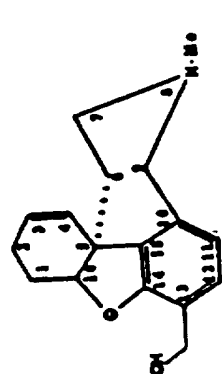
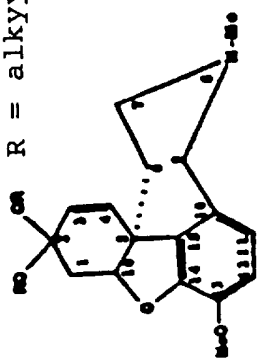
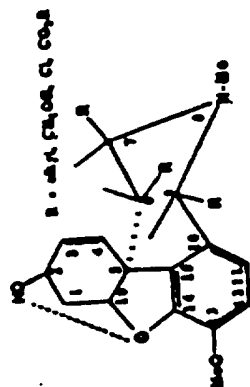
jossa R_3 on vety, alempi alkyyli, sykloalkyyylimetyyli tai bentsyyli.

Edellä olevan kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on hydroksyyli ja R_3 on kaavan I mukainen ryhmä, jossa R_3 on vety ja R_2 on liitettävä sidos, ovat yhdisteitä, joissa kaavan I mukaisen rakenteen renkaan asemassa 2 on hydroksyyli-ryhmä ja toinen kaavan I mukainen rakenne, jossa R_2 on sidos, joka liittää toisen kaavan I mukaisen rakenteen ensimmäisen kaavan I mukaisen rakenteen mainittuun asemaan 2, ja mainitussa toisessa kaavan I mukaisessa rakenteessa R_3 on vety. Tällaisia yhdisteitä voidaan valmistaa muuttamalla sellaisessa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa R_2 on hydroksyyli, hydroksyyli halogenidiksi, saattamalla halogenidi reagoimaan Grignard-yhdisteeksi ja saattamalla tämä Grignard-yhdiste reagoimaan galantamiiniketonin kanssa.

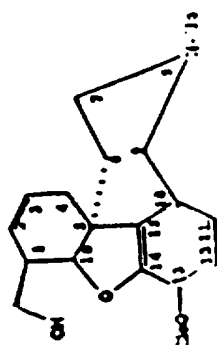
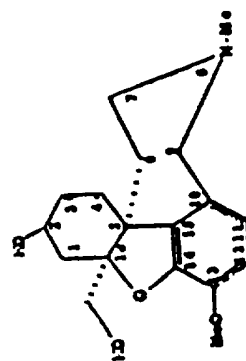
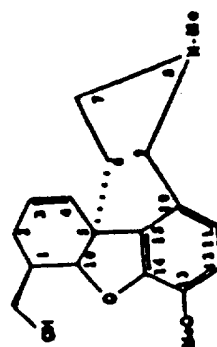
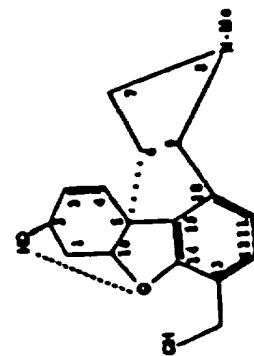
Käyttökelpoisia yhdisteitä saattavat olla esimerkiksi seuraavat:

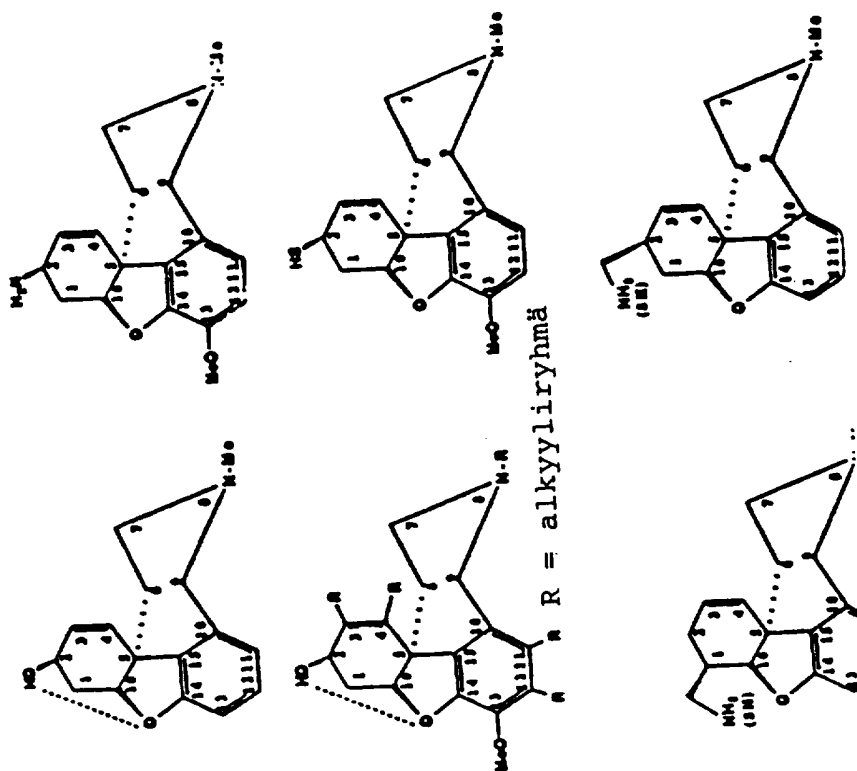
Galantaminianalogeja

R = alkyyli

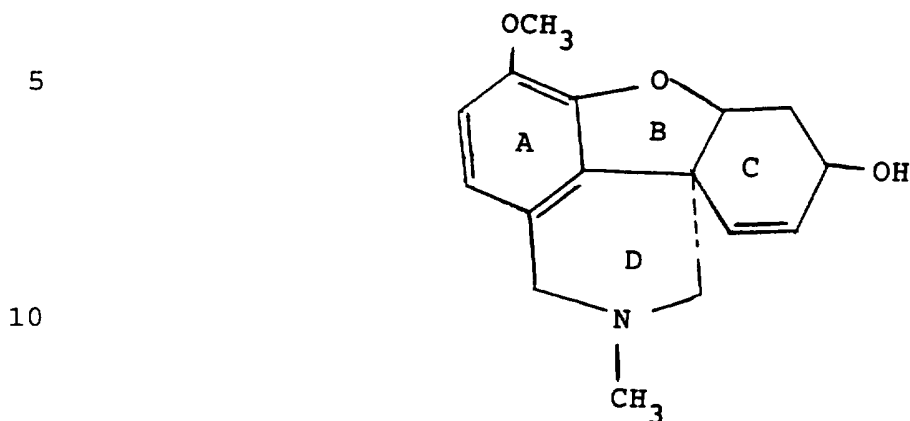


1. COOH
2. CH₃CO₂H





Monia keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa suorittamalla sopivia reaktioita galantamiinilla. Galantamiinin rakennekaava on seuraava:



Yhdisteitä, joissa R_1 ei ole metoksi, voidaan valmistaa demetyloimalla galantamiini vastaavaksi fenoliksi ja suorittamalla haluttaessa tälle erilaisia jatkoreaktioita. Demetylointi voidaan suorittaa joditrimetyyllisilaanilla menetelmällä, jonka ovat kuvanneet M.E. Jung ja M.A. Lyster julkaisussa J. Org. Chem. 42 3761 (1977). Reaktio joditrimetyyllisilaanin kanssa voidaan suorittaa missä tahansa sopivassa liuottimessa, esimerkiksi kloroformissa, kohtuullisessa lämpötilassa (tyypillisesti 25 - 40 °C) useiden tuntien aikana (esim. 12 - 20 tuntia), jolloin metyyli-ryhmä lohkeaa.

Tässä reaktiossa saatua fenolia voidaan käyttää sellaisenaan tai välituotteena muiden aktiivisten yhdisteiden valmistukseen. Jos halutaan välttää samojen reaktioiden suorittaminen C-renkaan allyyli-hydroksiryhmälle, joita jatkoreaktioissa suoritetaan A-renkaassa demetyloinnilla saadulle fenoliryhmälle, allyyli-hydroksyyli-ryhmä tulee mieluiten suojata. Sopiva suojaus voidaan saada muuttamalla allyyli-hydroksyyli-ryhmä vastaavaksi tetrahydropyranyylieetteriksi tai 4-metoksitetrahydropyranyylieetteriksi. Tällaisia eettereitä voidaan muodostaa reaktiossa dihydropyranin tai 4-metoksitetrahydropyranin kanssa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, huoneen lämpöti-

lassa vahvan orgaanisen hapon, kuten p-tolueenisulfonylhap-
pon läsnäollessa. Haluttaessa suojaryhmä voidaan poistaa,
esimerkiksi tetrahydropyranyyliryhmä käsittelemällä me-
tanolilla ja Dowex-50 WXS -hartsilla ja 4-metokситetrahyd-
5 ropyranyyliryhmä reaktiossa erittäin laimean (esim.
0,01-m) kloorivetyhapon kanssa.

Galantamiinin metoksiryhmän demetyloinnissa saatu
fenoliryhmä voidaan helposti muuttaa alkalimetallisuolaksi
reaktiossa natrium- tai kaliumhydroksidin kanssa tai reak-
10 tiossa natriumhydridin kanssa tetrahydrofuraanissa. Näin
saatu suola voidaan "alkyloida" saattamalla se reagoimaan
sopivan alkyyli-, aryyli-, alkaryyli- tai R_5 -substituoidun
aryyli- tai alkaryylihalogenidin kanssa, jolloin saadaan
yhdiste, jossa R_1 on alkoksi (muu kuin metoksi), aryyliok-
15 si, alkaryylioksi, R_5 -substituoitu aryylioksi, R_5 -substi-
tuoitu alkoksi. Reaktio halogenidin kanssa suoritetaan
tyypillisesti käyttäen ylimäärin halogenidia ja ilman li-
uotinta tai liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa tai
dimetyylisulfoksidissa. Kun kyseessä ovat vähemmän reak-
20 tiiviset halogenidit, voi olla edullista käyttää hopeaok-
sidikatalysaattoria.

Monoalkyyli- tai monoaryylikarbamaattiryhmän liit-
tämiseksi fenoliryhmä voidaan saattaa reagoimaan isosy-
anaatin kanssa.

25 Dialkyyli- tai diaryylikarbamaatteja voidaan val-
mistaa monoalkyyli- tai -aryylikarbamaateista reaktiossa
natriumhydridin ja alkyyli- tai akryylijodidin kanssa.
Esimerkiksi dimetyylikarbamaatti voidaan valmistaa saatta-
malla hydroksiryhmä reagoimaan metyyli-isosyanaatin kanssa
30 ja sen jälkeen suorittamalla reaktio natriumhydridin ja
metyylijodidin kanssa.

Fenoliryhmän muuttaminen aminoryhmäksi, joka sitten
haluttaessa voidaan tavallisella tavalla alkyloida se-
kundaariseksi amiiniksi, voidaan suorittaa Bucherer-reak-
35 tiolla käyttäen natriumbisulfiittia ja ammoniakkia.

Fenoliryhmä voidaan esteröidä esimerkiksi happoanhydridillä tai happohalogenidilla, jolloin saadaan yhdiste, jossa R_1 on alkanoyylioksi- tai aralkanoyylioksiryhmä.

5 Sellaisia galantamiinianalogeja, joissa R_2 on alkanoyylioksi- tai bentsoyyliiryhmä, voidaan valmistaa yksinkertaisella esteröintireaktiolla. Yhdisteitä, joissa R_2 on alkyylioksi, aryylioksi, aralkyylioksi tai alkaryylioksi, voidaan valmistaa muodostamalla alkoholin suola reaktiossa natriumin kanssa ja saattamalla suola sitten reagoimaan
10 alkyyli- tai muun halogenidin kanssa siten kuin edellä kuvattiin fenolisuolan alkyloinnin yhteydessä sellaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_1 on muu kuin metyyli.

Samoin hydroksyyliiryhmän reaktiossa aryyli- tai alkyyli-isosyanaatin kanssa saadaan yhdisteitä, joissa R_2
15 on monoaryyli- tai monoalkyylikarbamaatti.

Muissa R_2 -ryhmän muutosreaktioissa ensimmäisenä vaiheena normaalisti allyylialkoholi muutetaan allyylibromidiksi. Tämä suoritetaan reaktiossa lievästi ylimäärin käytetyn hiilitetrakloridin ja trifenyylifosfiinin kanssa
20 liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, alennetussa lämpötilassa, esimerkiksi noin 0 °C:ssa. Bromidi voidaan sitten saattaa reagoimaan magnesiumin kanssa Grignard-reagenssiksi, ja Grignard-reagenssi saatetaan reagoimaan veden kanssa yhdisteeksi, jossa R_2 on vety. Vaihtoehtoisesti
25 sama tuote voidaan valmistaa saattamalla allyylibromidi reagoimaan litiumaluminiumhydridin kanssa.

Allyylibromidia voidaan myös käyttää välituotteena muiden ryhmien liittämiseksi C-renkaaseen. Esimerkiksi bromidi reagoi nukleofiilien, kuten natrium- tai kaliumhydrosulfidin kanssa, jolloin bromi korvautuu hydrosulfonyyliiryhmällä, tai natriumsyanidin kanssa syaaniryhmän liittämiseksi. Hydrosulfonyyliiryhmä voidaan muuttaa suolaksi ja alkyloida samalla tavalla kuin A-renkaassa oleva hydrosulfonyyliiryhmä.
30

Allyylihydroksyyli-ryhmä voidaan myös muuttaa keto-ryhmäksi. Tämä voidaan suorittaa esimerkiksi reaktiossa Jones-reagenssin (H_2CrO_4 , H_2SO_4 , vesi ja aseton) kanssa. Yhdisteitä, joissa R_2 on vety, voidaan myös saada ketoryhmän välityksellä. Esimerkiksi ketoyhdiste voidaan saattaa reagoimaan etaaniditiolin ja booritrifluorieetteraatin kanssa ja saatu 1,3-ditiolaani sitten desulfuroida reaktiossa Raney-nikkelin kanssa.

Ketonivälituotetta voidaan myös käyttää sellaisten yhdisteiden valmistukseen, joissa R_2 on amino, joita yhdisteitä saadaan pelkistävästi aminoimalla ketoryhmä ammoniakilla ja vedyllä nikkelikatalyysaattorin läsnäollessa.

Muita analogeja, joita voidaan valmistaa käyttäen ketonia välituotteena, ovat sellaiset, joissa R_2 on muu kuin vety. Niitä voidaan valmistaa saattamalla ketoni reagoimaan Grignard-reagenssin kanssa.

Ketonia voidaan myös käyttää välituotteena sellaisten yhdisteiden valmistuksessa, joissa R_2 on hydroksimetyyli, suorittamalla ensin ketonin α -bromaus ja muuttamalla tämä sitten hydroksimetyyliksi.

Kun R_2 ja R_3 yhdessä muodostavat semikarbatsonin, tämä voidaan muodostaa ketonista reaktiossa semikarbatsidin kanssa.

Sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 on muu kuin metyyli, galantamiini ensin demetyloidaan yhdisteeksi, jossa R_3 on vety. Demetylointi voidaan suorittaa reaktiossa klooriformiaatin, kuten metyyliklooriformiaatin tai fenyyliklooriformiaatin kanssa, jolloin saadaan karbamaatti, joka voidaan sitten lohkaista hydratsiinilla, tai reaktiossa β, β, β -trikloorimetyyliklooriformiaatin kanssa ja sen jälkeen suorittamalla reaktio sinkin ja etikkahapon kanssa. Saatu amiini voidaan sitten alkyloida muilla alkyyliryhmillä, jotka voivat olla haarautuneita tai suorita, alkyylifenyyli-ryhmillä tai alkyyliheterosyklisillä ryhmillä. Tämä reaktio voidaan suorittaa muuttamalla $-\text{NH}$ vas-

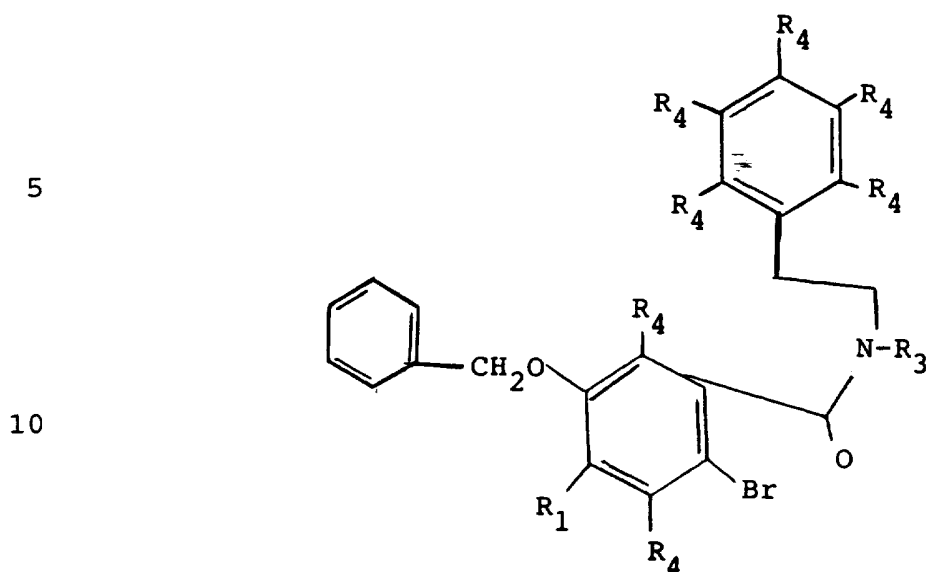
taavaksi natrium- tai kaliumsuolaksi (NaH, KH) ja käsittelemällä suolaa vastaavalla halogenidilla, edullisesti jodidilla, mutta bromideja ja klorideja saatetaan myös käyttää. Kaikki käytetyt halogenidit ovat kaupallisesti saatavia tuotteita. Reaktio-olosuhteita voidaan vastaavasti modifioida, kun käytetään vähemmän reaktiivisia halogenideja, kuten klorideja, tai aryyli- tai heterosyklisiä halogenideja, jotka myös voivat olla vähemmän reaktiivisia. Esimerkiksi N-fenylointi vaatii erityismenetelmän, jollaisten ovat kuvanneet D.H.R. Barton, J.P. Finet ja J. Khamsi julkaisussa Tetrahedron Letters 28, 887 (1987).

On myös mahdollista muuttaa galantamiinin "ydin" -rakenteen tyydyttyneisyysastetta. Esimerkiksi, jos C-renkaaseen muodostetaan allylibromidi kuten edellä kuvattiin, tämä bromidi voidaan katalyyttisesti hydrata palladiumin läsnäollessa käyttäen esimerkiksi Pd/C-katalysaattoria etanolissa ja hydraamalla huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa, jolloin sen lisäksi että bromiatomi poistuu C-renkaan tyydyttymätön sidos muuttuu tyydyttyneeksi.

C-rengas voidaan myös hapettaa toisen tyydyttymättömän sidoksen muodostamiseksi hapettamalla esimerkiksi kuumentamalla nikkelin, platinan tai palladiumin kanssa 300 - 350 °C:ssa tai mahdollisesti lievemmissä olosuhteissa, jos läsnä on akseptoreita, kuten maleiinihappoa, sykloheksaania tai bentseeniä.

Samankaltaisia reaktioita yhdisteiden tuottamiseksi, joiden C-rengas on tyydyttynyt, voidaan suorittaa käyttäen lähtöaineena lykoramiinia.

Sen lisäksi, että keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa modifioimalla galantamiinia, niitä voidaan myös valmistaa syklisoimalla amidi, jonka kaava on



jossa R_1 , R_3 ja R_4 voidaan käytetyssä lähtöaineessa valita tarpeen mukaan. Syklisointi suoritetaan sähkökemiallisesti hapettamalla siten kuin US-patenttijulkaisussa 4 290 862 on kuvattu narvediini-tyyppisten enonien valmistuksen yhteydessä. Lineaarinen esiyhdiste lisätään sopivassa liuottimessa johtokykysuolan kanssa elektrolyyttikennon anodiosastoon, johon lisätään 2 % HBF_4 :ää tai KClO_4 :ää tai K_2CO_3 :a. Katodiosasto ja vertailuelektrodin elektrolyyttisilta sisältävät samaa anodiliuotinta ja saman %-määrän johtokykysuolaa. Työskentelyelektrodi on platinaa. Hapetus suoritetaan 1,3 V jännitteellä alhaisessa lämpötilassa (alle 0 °C). Tällä menetelmällä saadaan jatkokäsittelyn jälkeen syklisointituotteita.

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää Alzheimerin taudin hoitoon joko vapaan emäksen tai happoadditiosuolojen muodossa.

30 Lääkkeeksi annettavat yhdisteet voivat olla missä tahansa sopivassa kemiallisessa tai fysikaalisessa muodossa. Esimerkiksi niitä voidaan antaa lääkkeeksi farmasettisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloina sillä edellytyksellä, etteivät nämä kvaternisoi D-renkaan tyypiatomia.

35 Käyttökelpoisia suoloja ovat esimerkiksi hydrobromidi ja hydrokloridi.

Yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan antaa lääkkeeksi Alzheimerin tautia sairastavalle potilaalle suun kautta tai injektiona ihonalaisesti tai suonensisäisesti. Hidastetusti lääkeainetta vapauttavat mekanismit ovat erityisen käyttökelpoisia esillä olevan keksinnön yhdisteiden lääkeannossa: lääkeanto voi tapahtua esimerkiksi isoaivojenaivokammionsisäisesti implantantoidun varaston kautta käyttäen hidastetusti lääkettä vapauttavia kapsелеita tai se voi tapahtua käyttäen transdermaalilaastaria. Saattaa olla tarpeellista aloittaa alhaisemmilla annoksilla kuin lopulliset vaikuttavat annokset.

Tietyt yhdisteet voivat olla vain vähän liukenevia veteen huoneen lämpötilassa ja siten injektoitavat koostumukset ovat normaalisti vesisuspensioiden muodossa. Tarvittaessa käytetään farmaseuttisesti hyväksyttäviä suspensiointiapuaineita. Tyypillisesti tällainen suspensio sisältää keksinnön mukaista yhdistettä konsentraationa 1 - 50 mg/ml tai enemmän, tavallisesti 5 - 40 mg/ml, esimerkiksi 5 - 30 mg/ml tai 10 - 40 mg/ml, tyypillisesti 20 - 30 mg/ml. Tyypilliset annostukset keksinnön mukaisia yhdisteitä annettaessa lääkkeeksi riippuvat potilaan tilasta ja taudin laadusta. Esimerkiksi tyypilliset injektioannokset ovat noin 5 - 1 000 mg päivässä potilaasta riippuen. Joissakin tapauksissa voivat alemmatkin annokset, kuten 0,5 tai 1 mg päivässä, olla avuksi. Esimerkiksi jaetut annokset alueella 0,5 - 5 mg/kehonpaino-kg päivässä saattavat osoittautua sopiviksi. Tyypillisesti 40 - 100 kg painavalle potilaalle voitaisiin antaa lääkettä 50 - 300 mg päivässä, vaikka sopivissa tapauksissa tällaiset annokset voivat osoittautua sopiviksi myös potilaille, joiden paino on tämän alueen ulkopuolella. Muissa tapauksissa niinkin alhaiset annokset kuin 10 mg ja niinkin korkeat annokset kuin 500 mg saattavat olla sopivia tämän painoalueen potilaille.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan annostaa myös suun kautta esimerkiksi vesipitoisena suspensiona tai etanoliliuoksena tai kiinteänä valmisteena kuten tabletteina tai kapseleina. Suun kautta annostettavien suspensioiden ja liuosten konsentraatio on tyypillisesti suunnilleen sama kuin injektiovalmisteiden konsentraatio. Suun kautta annostettaessa saattaa kuitenkin olla tarpeen käyttää korkeampia annosmääriä kuin lääkettä annettaessa injektiona. Voidaan käyttää esimerkiksi annoksia aina 2 000 mg:aan asti päivässä, esimerkiksi suuruusluokkaa 100 - 600 mg olevia päiväannoksia. Tällaisia tabletteja voidaan valmistaa tablettien ja kapselien valmistuksessa käytetyillä standardimenetelmillä. Keksinnön mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan annoksen suuruus on normaalisti samaa suuruusluokkaa kuin suun kautta annostettaessa nestettä. Tablettien valmistuksessa voidaan haluttaessa käyttää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta kuten tärkkelystä tai laktoosia. Kapseleita voidaan valmistaa käyttäen kapselointiaineena pehmeägelatiinia. Haluttaessa tällaiset kapselit voidaan valmistaa hidastetusti lääkeainetta vapauttavaan muotoon, jossa itse kapseli sisältää aktiivista yhdistettä sisältäviä mikrokapseleita, joiden sisältö vapautuu useiden tuntien pituisena ajanjaksona ja ylläpitää siten aktiivisen yhdisteen vakiotason potilaan verivirrassa.

Seuraava koe toimii ihmisen Alzheimerin taudin hyvänä eläinmallina: aivokuorenalaiseen tumakkeeseen (Maynert'in nucleus basalis) aiheutetaan selektiivinen vaurio, jonka seurauksena on aivokuoren kolinerginen puutos, joka on suuruusluokaltaan samaa tasoa kuin Alzheimerin taudin aikaisessa vaiheessa tai lievässä Alzheimerin taudissa havaittu. Tälle vauriolle ovat tyypillisiä lukuisat puutokset käyttäytymisessä, kuten esimerkiksi kyvyttömyys oppia ja säilyttää uutta tietoa. Näitä epänormaalisuuksia normalisoivat lääkkeet saattaisivat täysin

odotetusti olla tehokkaita Alzheimerin taudin käsittelyyn. Haroutunian V, Kanof P, Davis, KL: Pharmacological alleviations of cholinergic-lesion-induced memory defect in rats. Life Sciences 37; 945 - 952, 1985.

5 Seuraavat erityiset koostumukset saattavat olla käyttökelpoisia Alzheimerin taudin käsittelyssä:

Tabletit tai kapselit, jotka sisältävät 5, 10 ja 25 mg keksinnön mukaisen yhdisteen hydrobromidia otettaviksi 4 kertaa päivässä tai hidastetusti aktiiviainetta vapaut-
10 tavina valmisteina, joista vapautuu vastaava päiväannos.

Ruuansulatuskanavan ulkopuolinen liuos, joka sisältää 5 mg/ml.

Suun kautta otettava nestekoostumus konsentraatioina 5 mg/5 ml ja 25 mg/5 ml.

15 Galantamiinin on ilmoitettu voivan aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä. Jos tällaisia ongelmia esiintyy keksinnön mukaisten yhdisteiden lääkeannossa, saattaa olla edullista antaa niiden yhteydessä muuta lääkettä, kuten propanteliinibromidia rytmihäiriöiden kontrolloimiseksi.
20 Kuten muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden yhteydessä, vähäisiä sivuvaikutuksia kuten pahoinvointia voidaan havaita. Tässä tapauksessa keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan lääkkeeksi yhdessä aineiden kanssa, jotka estävät tällaisia sivuvaikutuksia.

25 Suurella osalla Alzheimerin tautia sairastavista potilaista on paitsi aivojen alentunut asetyylikoliinitaso myös alentunut norepinefriinitaso. Tällaisissa tapauksissa keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan edullisesti käyttää yhdessä sellaisten yhdisteiden kanssa kuin klonidiini, desipramiini, monoamiinioksidaasi-inhibiittorit, metamfetamiini ja metyyllifenidaatti, jotka stimuloivat aivojen noradrenergisiä reseptoreita.

30

Menetelmät:

1) Hapen muuttaminen typeksi furanoidirenkaassa

Useat tekijät ovat kuvanneet tämän muutosreaktion. Käsittelemällä furaania ja sen homologeja tai pelkistettyjä furaaneja ammoniakilla ja aluminiumoksidilla 400 - 500 °C:ssa saadaan vastaavia pyrroleja. Primaaristen amiinien kanssa saadaan N-substituoitu pyrroli. Tyypillinen menetelmä on seuraava. Furaanijohdannainen liuotetaan nestemäiseen ammoniakkiin ja johdetaan 400 C:seen esikuumennettun aluminiumoksidikatalysaattorin (200 cm³, 4 - 6 mesh)¹ yli. Vaihtoehtoisesti furaanijohdannaisen ja ammoniakin seosta vesi-alkoholiväliaineessa voidaan kuumentaa lämpötilassa noin 110 - 150 °C. Reaktio tapahtuu helpommin paineessa ja suoritetaan siten sopivasti autoklaavissa².

1. C.L. Wilson, J. Chem. Soc. 63. 1945.
 2. R.C. Fuson, C.L. Fleming. R. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 60, 1994 (1938).
- 2) -CH₂OH:n liittäminen asemaan 16

Asema 16 on furaanirenkaan vieressä. Tämä asema on samanarvoinen kuin eetterin α-asema ja siten sellaiset reagenssit kuin happi ja peroksidit ja fotokemialliset reaktiot vaikuttavat tämän aseman radikaaleihin.

Säteilyttämällä syklisiä eettereitä syaanikloridin läsnäollessa saadaan tunnetusti α-syaanieettereitä hyvällä saannolla.¹ Siten galantamiinilla suoritetuissa samankaltaisissa reaktioissa tulisi tähän asemaan saada liitettyä syaaniryhmä. On tunnettua, että syaaniryhmä voidaan muuttaa aldehydiksi Raney-nikkelin ja muurahaishapon avulla.² Aldehydi puolestaan voidaan pelkistää millä tahansa pelkistysaineilla hydroksimetyyliryhmäksi.³

Tyypillinen menetelmä on seuraava. Fotolyysi suoritetaan käyttäen elohopealamppua S-81 vedellä jäähdytetysssä, suodattamattomassa kvartsiuppoaltaassa. Liuosta, joka sisältää ekvimolaariset määrät galantamiinia ja syaanikloridia spektraaliasteen liuottimessa, säteilytetään samalla sekoittaen tyypikehässä kvartsikennossa. Reaktioseosta säteilytetään 2 tuntia natriumbikarbonaatin läsnäollessa.

Natriumbikarbonaattia käytetään kloorivedyn sitomiseen. Ilman tätä reagenssia saannot ovat alhaisempia.

5 Lopullinen seos suodatetaan, konsentroidaan, pestään sopivilla reagensseilla ja kuivataan. Poistamalla liuotin saadaan tuote.

Syaanijohdannainen liuotetaan 75-%:iseen (v/v) vesipitoiseen muurahaishappoon ja liuosta käsitellään 50:50 Ni- Al-seoksella (Raney-tyyppi). Seosta kuumennetaan 3 tuntia 95 °C:ssa, seos laimennetaan vedettömällä etanoli-
10 etyyliasetaattiseoksella ja suodatetaan Celitellä. Suodos konsentroidaan, pestään sopivilla reagensseilla ja kuivataan. Poistamalla liuotin saadaan tuote.

Aldehydijohdannainen liuotetaan isopropanoliin ja liuos lisätään tipoittain natriumhydroksidin ja natrium-
15 boorihydridin liuokseen sellaisella nopeudella, että reaktioseos hiljalleen kiehuu palautusjäähdyttäen. Yli yön seisotettua reaktioseosta käsitellään sitten tavallisella tavalla tuotteen saamiseksi.

1. E. Muller, H. Huber, Chem. Ber. 96, 2319 (1963).
- 20 2. T. van Es, B. Stakun, J. Chem. Soc. 5775 (1965).
3. S.R. Sandler, W. Karo, Organic Functional Group Preparations", vol 12, 1968. Academic Press, pp. 89 - 90.
- 3) 13-asemassa olevan -OMe:n muuttaminen toiseksi substituentteiksi

25 Reaktiossa on metoksiryhmä demetyloitava. Vaikka aromaattisen alkoksiryhmän demetylointia pidetään standardireaktiona, se voi olla ongelmallista polysubstituoitujen systeemien ollessa kysymyksessä. Reaktio voidaan onnistuneesti suorittaa käyttäen booritribromidia 0 °C:ssa.¹ Saatu
30 fenoli voidaan muuttaa bromidiksi standardimenetelmällä.² Muodostamalla litiumanioni tässä asemassa³ tekee mahdolliseksi sellaiset reaktiot kuin käsittelemisen alkyylihalogenideilla alkyyliryhmien saamiseksi, hiilidioksidilla happojen saamiseksi tai aldehydeillä ja ketoneilla alko-
35 holien saamiseksi.

Tyypillinen menetelmä on seuraava. Galantamiinin liuokseen vedettömässä metyleenikloridissa lisätään typpi-kehässä tipoittain 1-m booritribromidiliuos. 3 tunnin sekoittamisen jälkeen 0 °C:ssa ylimääräinen reagenssi ja boorikompleksit hydrolysoidaan vedellä. Tuote saadaan uut-
tamalla vesikerros eetterillä. Haihduttamalla liuotin saa-
daan haluttu yhdiste.

Fenolijohdannainen sekoitetaan perusteellisesti fosforipentabromidin kanssa ja seosta kuumennetaan 70 - 80 C:ssa ja sitten 120 °C:ssa. Hydrolysoimalla jäävedellä saadaan epäpuhtas bromiyhdiste, joka voidaan kiteyttää uudelleen sopivasta liuottimesta.

Tetrahydrofuraaniin ja heksametyylifosforamidiin liuotettuun bromijohdannaiseen lisätään tipoittain argon-kehässä -78 °C:ssa n-butyylilitiumliuos välituotteena ole-
van anionin saamiseksi.

Tähän anioniin voidaan lisätä mitä tahansa alkyylihalogenidia vastaavan johdannaisen muodostamiseksi. Vaihtoehtoisesti liuos voidaan kaataa hiilihappojäälle vastaavan karboksyylihapon muodostamiseksi tai aldehydille tai ketonille vastaavan alkoholijohdannaisen saamiseksi. Käsittelemällä tätä anionia etyyliklooriasetaatilla saadaan vastaava etyylikarboksimeetylijohdannainen. Edellä olevat menetelmät ovat yleisiä menetelmiä erilaisten ryhmien liittämiseksi aromaattisen renkaan (asema 13) metoksiryhmän tilalle.

1. S-Y Han, J.T. Gordon, K. Bhat, M.B. Dratman, M.M. Joullie', Int. J. Peptide Protein Res. 30, 1987, 652.
2. C.E. Kaslow and M.M. Marsh, J. Org. Chem. 12, 456 (1947). 3. J. Chiarello and M.M. Joullie', Tetrahedron, 44, 41 (1988).

4) muutokset D-renkaassa

Metyyliryhmän poistaminen galantamiinin D-renkaasta voidaan suorittaa klassisella Braun-reaktiolla.¹ Reaktiota voidaan ohjata siten, että demetyloinnissa saadaan joko

sekundaarinen amiini tai renkaan avautuminen. Kummassakin prosessissa saadaan uusia analogeja. Renkaan avautumisesta muodostuu kaksi ketjua, toinen asemassa 10 oleva mahdollinen bromietyyliryhmä ja toinen asemassa 5 oleva N-metyyli-

propyyliamiini. Näitä voitaisiin käyttää D-renkaan hajoamisen vaikutuksen tutkimiseen.

Demetyloinnin tarkoituksena on kuitenkin saada imiinin muodostuksen kautta D-rengas funktionaaliseksi. Seuraavassa esitetään tyypillinen menetelmä substituenttien liittämiseksi D-renkaaseen. Käsittelemällä N-demetyloitua galantamiinia tertbutyylihypokloriitilla 0 °C:ssa saadaan N-kloorijohdannainen. Tätä herkästi hajoavaa yhdistettä ei eristetä, vaan se dehalogenoidaan välittömästi joko natriummetoksidilla tai diatsabisykloundekaaniolla, jolloin saadaan erittäin pysymätön pyrroliini. Tätä väli-

tuotetta voidaan käsitellä nukleofiileillä tai bentsoehapolla ja tertbutyyli-isonitriilillä kuten viitteessä 2 on kuvattu.

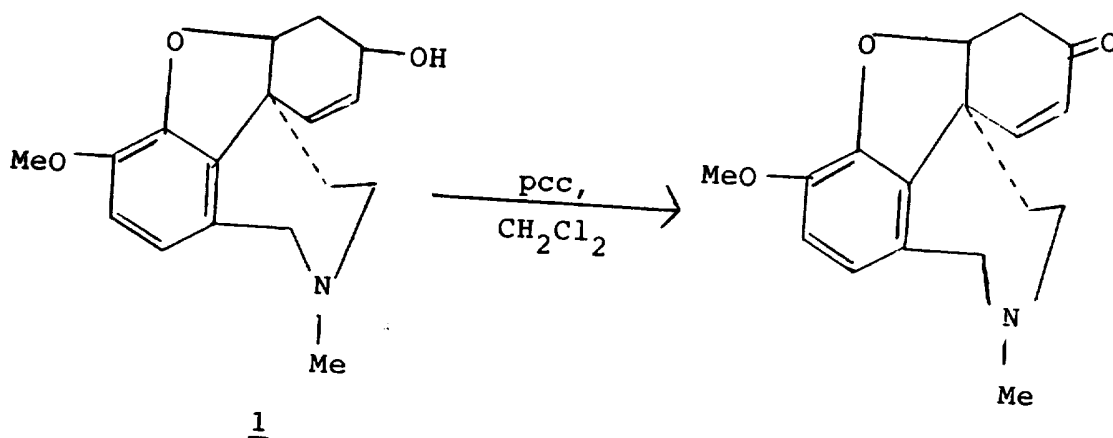
1. H.A. Hagerman, Org. Reactions, VII, Chap 4 (1953).

2. R.F. Nutt, M.M. Joullie', J. Am. Chem. Soc., 104, 5B52 (1982).

3. J. Hausler, U. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 1881 (1979).

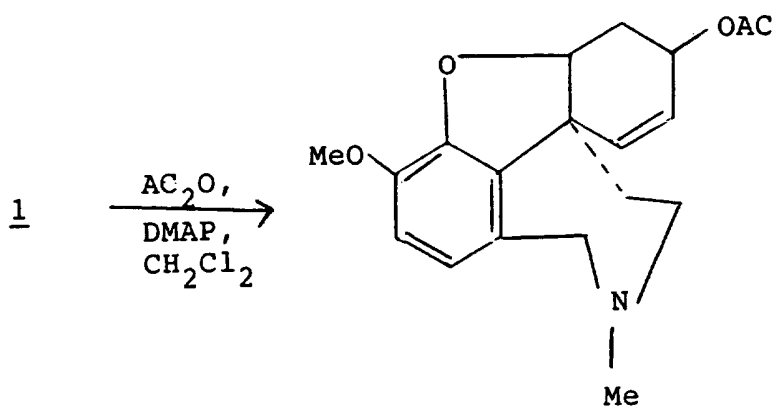
Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta kuvataan seuraavissa esimerkeissä:

Esimerkki 1

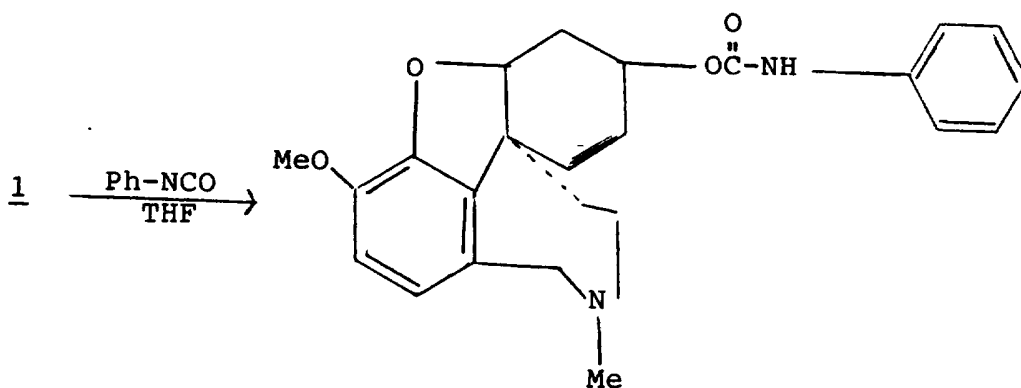


Galantamiinin (1 0,7 g, 0,2439 mmol) liuokseen vedettömässä metyleenikloridissa (4 ml) lisättiin pyridiniumkloorikromaattia (0,1577 g, 0,7317 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 8 tuntia. Reaktioseos laimennettiin metanolilla ja suodatettiin. Poistamalla liuotin ja puhdistamalla jäännös silikageelikolonissa käyttäen eluentteina asetonia ja metanoli:asetoniseosta (10:90) saatiin haluttu tuote (0,06 g, 86 %:n saanto). Sp. 184 - 186 °C.

Esimerkki 2

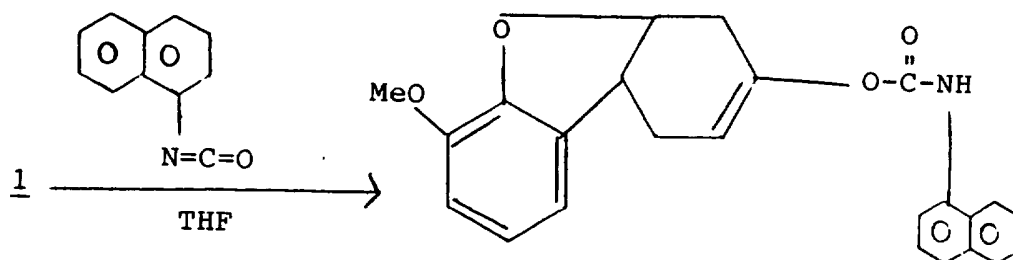


1:n (0,07 g, 0,2439 mmol) liuokseen metyleenikloridissa lisättiin 0 °C:ssa jäähauteessa etikkahappoanhydridiä (0,03 ml, 0,317 mmol) ja dimetyyliaminopyridiiniä (0,0536 g, 0,439 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 10 minuuttia ja huoneen lämpötilassa 60 minuuttia. Liuottimet poistettiin kiertohaihduttimessa ja jäännös laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, 10-%:isella Na₂CO₃-liuoksella, suolaliuoksella ja kuivatettiin (Na₂SO₄), liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluointiin asetonia ja MeOH:asetoniseosta (1:10), jolloin saatiin 0,0773 g tuotetta (96 %:n saanto). Sp. 126 - 128 °C.

Esimerkki 3

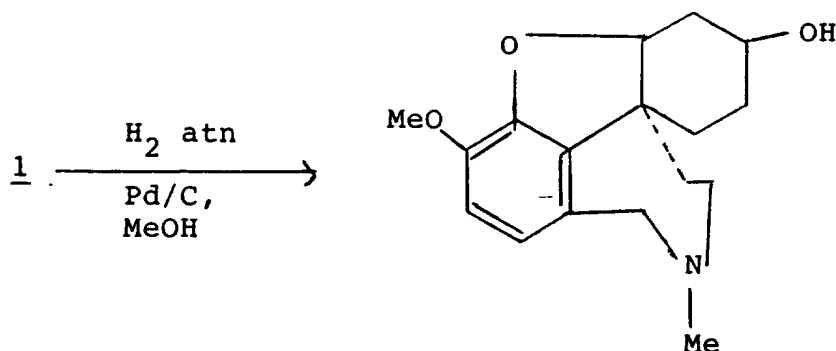
15 Fenyyli-isosyanaattia (0,033 ml, 0,2926 mmol) lisättiin huoneen lämpötilassa sekoittaen 1:n (0,07 g, 0,2439 mmol) liuokseen THF:ssa (5 ml) ja sekoittamista jatkettiin 30 tuntia samoissa olosuhteissa. Reaktioseos konsentroitiin ja puhdistettiin sitten kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttäen eluointiin asetonia ja me-

20 tanoli:asetoniseosta (10:90), jolloin saatiin 0,0982 g (99 %:n saanto) tuotetta. Sp. 79 - 81 °C.

Esimerkki 4

30 1-naftyyli-isosyanaattia (0,042 ml, 0,2926 mmol) lisättiin sekoittaen huoneen lämpötilassa 1:n (0,07 g, 0,2439 mmol) liuokseen THF:ssa (5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 24 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten seos konsentroitiin. Epäpuhtas reaktioseos puhdistettiin kromatografoimalla silikageelikolonissa käyttäen eluentteina asetonia ja metanoli:asetoniseosta (10:90), jolloin saatiin 0,11 g (99 %) tuotetta. Sp. 198 - 200 °C.

35

Esimerkki 5

15 $\underline{1}$:n (0,1 g, 0,3484 mmol) metanoliliuokseen li-
 sätettiin 20-%:ista Pd-C-katalysaattoria (0,02 g) ja seok-
 seen johdettiin vetyä. Reaktioseosta sekoitettiin 10 tun-
 tia huoneen lämpötilassa. Katalysaattori suodatettiin Ce-
 lite-kerroksen lävitse ja pestiin perusteellisesti me-
 tanolilla. Liuos konsentroitiin ja epäpuhdas tuote puhdis-
 tettiin silikageelikolonissa käyttäen eluointiin aseto-
 ni:metanoliseoksia (90:10, 80:20), jolloin saatiin 0,0938
 20 g (93 %:n saanto) tuotetta. Sp. 110 - 112 °C.

Edellä olevien esimerkkien yhdisteiden antikolin-
 esteraasiaktiivisuus testattiin asetyylikolinesteraasin
 inhibitiokokeella käyttäen G. Ellman'in julkaisussa Biolo-
 gical Pharmacology, 1961, vol. 7, s. 88 - 95, esittämää
 25 menetelmää. Substraattina käytetään asetyyliitiokoliinia,
 sillä se toimii samoin kuin asetyylikoliini. Asetyyliko-
 linesteraasi pilkkoo sen tiokoliiniksi ja asetaatiksi,
 jotka reagoivat ditiobisnitrobensoatin kanssa muodostaen
 värin, joka mitataan fotometrisesti.

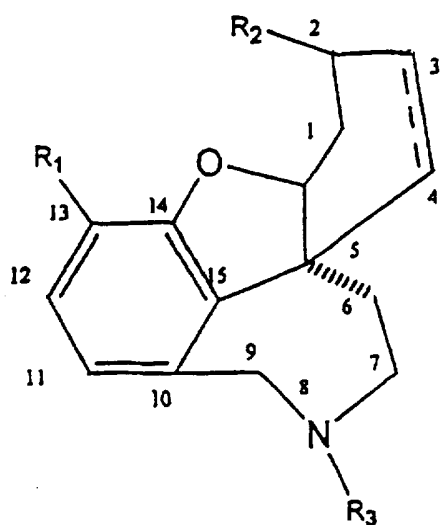
30 Kokeen tulokset nähdään seuraavassa taulukossa,
 jossa on myös galantamiinin aktiivisuutta osoittava koe-
 tulos.

Taulukko

	<u>Yhdiste</u>	Asetyylikolinesteraasin <u>inhibitio-%</u>
5	Galantamiini	95 %
	Esimerkin 1 yhdiste	10 %
	Esimerkin 2 yhdiste	37 %
	Esimerkin 3 yhdiste	37 %
	Esimerkin 4 yhdiste	60 %
10	Esimerkin 5 yhdiste	30 %

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 6H-bentsfuro[3a,3,3-ef][2]bentsatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



(I)

jossa katkoviiva tarkoittaa valinnaisesti läsnäolevaa kaksoissidosta,

R_1 ja R_2 valitaan toisistaan riippumatta ryhmästä, johon sisältyvät vety, hydroksyyli, alkoksiryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, aralkoksi, C_{1-6} -alkyylikarbonaatti, R_5 -substituoitu fenyylikarbonaatti, R_5 -substituoitu bentsyylikarbonaatti, alkyyli- ja aryylikarbamaattiryhmät, joissa alkyyli- tai aryyliosaa voi olla R_5 -substituoitu, aralkoksi, aryylioksimetyyli, R_5 -substituoitu aryylioksimetyyli, alkanoyylioksi, bentsoyylioksi ja R_5 -substituoitu bentsoyylioksi, jolloin R_5 on vety, alkyyli tai alkoksi;

R_3 on vety, suora- tai haaraketjuinen alkyyli, jossa on edullisesti 1 - 6 hiiliatomia, sykloalkyyli-metyyli, alkyyli-fenyyli tai R_5 -substituoitu alkyyli-fenyyli; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi,

sillä edellytyksellä, että

1) R_3 ei ole metyyli, kun R_1 on metoksi ja R_2 on hydroksi,

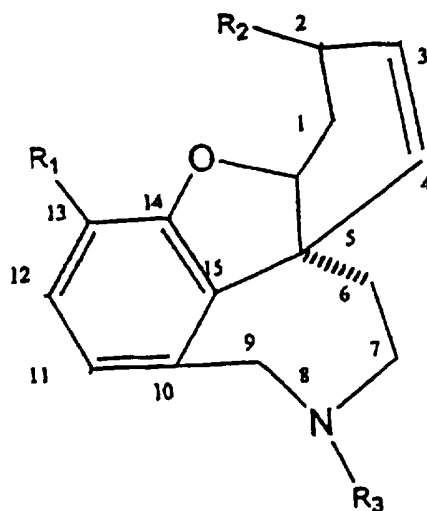
2) R_1 ei ole asetoksi, kun R_2 on hydroksyyli ja R_3 on metyyli, ja

3) yhdiste ei ole leukotamiini, sangviniini, kil-dantiini, habrantiini tai N,O-diasetyyli-N-desmetyyligalantamiini, t u n n e t t u siitä, että

(a) sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on muu kuin OH, muutetaan galantamiinin 2-asemassa oleva OH-ryhmä halutuiksi R_2 -substituenteiksi tavanomaisilla menetelmillä, tai

(b) sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa C-rengas on tyydyttynyt, C-renkaan 3,4-asemassa oleva kaksoissidos pelkistetään yksinkertaiseksi sidokseksi.

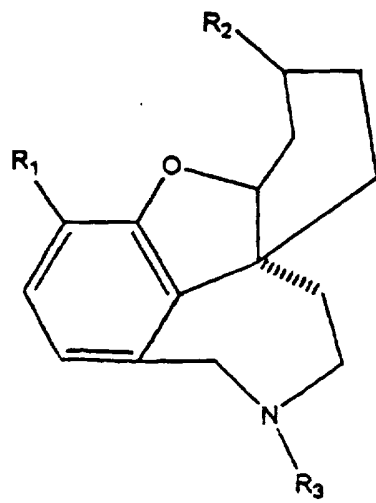
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava I'



(I')

jossa R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava I''



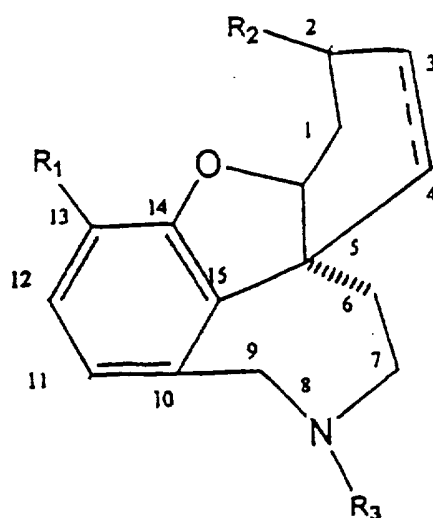
(I'')

jossa

R₁, R₂ ja R₃ merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 6H-bensfuro[3a,3,3-ef][2]bensazepinderivat med formeln I



I

där
den streckade linjen betecknar en valfritt närvarande dubbelbindning;

R_1 och R_2 oberoende av varandra väljs från gruppen bestående av väte, hydroxyl, en alkoxigrupp med 1 - 6 kolatomer, aralkoxi, C_{1-6} -alkylkarbonat, ett R_5 -substituerat fenylkarbonat, ett R_5 -substituerat bensylkarbonat, alkyl- och arylkarbamatgrupper, där alkyl- eller aryldelen kan vara R_5 -substituerad, aralkoxi, aryloximetyl, en R_5 -substituerad aryloximetyl, alkanoyloxi, bensoyloxi och en R_5 -substituerad bensoyloxigrupp, varvid R_5 är väte, alkyl eller alkoxi;

R_3 är väte, en rakkedjad eller förgrenad alkyl, som företrädesvis innehåller 1 - 6 kolatomer, cykloalkylmetyl, alkylfenyl eller en R_5 -substituerad alkylfenyl;

och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter
därav,

förutsatt, att

1) R_3 ej är metyl, då R_1 är metoxi och R_2 är hydro-
xi,

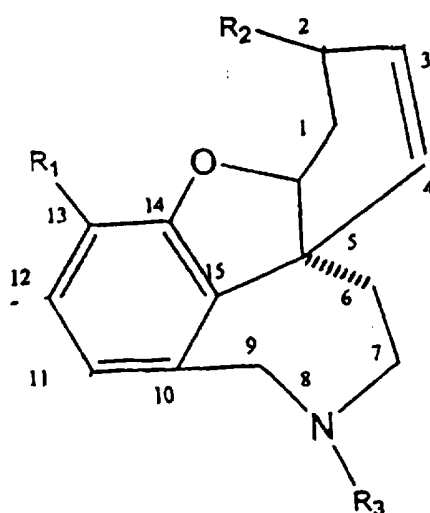
2) R_1 ej är acetoxi, då R_2 är hydroxyl och R_3 är me-
tyl, och

3) föreningen ej är leukotamin, sangvinin, cildan-
tin, habrantin eller N,O-diacetyl-N-desmetylgalantamin,
k ä n n e t e c k n a t därav, att

(a) för framställning av sådana föreningar, där R_2
är annat än OH, omvandlas OH-gruppen i galantamins 2-
ställning till önskade R_2 -substituenten med konventionella
metoder, eller

(b) för framställning av sådana föreningar, där C-
ringen är mättad, reduceras dubbelbindningen i C-rings
3,4-ställning till en enkel bindning.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening, som
har formeln I'



(I')

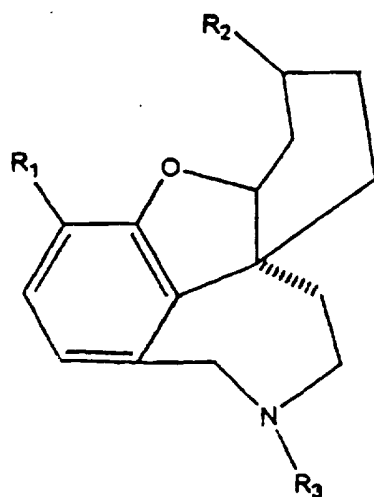
där R_1 , R_2 och R_3 betecknar samma som i patentkrav 1.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening, som
har formeln I"

5

10

15



(I'')

20

där R₁, R₂ och R₃ betecknar samma som i patentkrav 1.