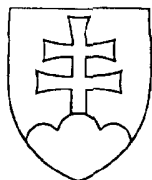


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285909

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

C07D 491/00

C07D 307/00

A61K 31/55

A61K 31/343

A61P 25/00

- (21) Číslo prihlášky: **1702-2001**
(22) Dátum podania prihlášky: **22. 3. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 10. 2007**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2007**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **A 546/2000, A 238/2001**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **31. 3. 2000, 15. 2. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **AT, AT**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 2. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **24. 9. 2007**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/AT01/00082**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/74820**

(73) Majiteľ: **SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AKTIENGESELLSCHAFT, Wien, AT;**

(72) Pôvodca: **Jordis Ulrich, Wien, AT;**
Fröhlich Johannes, Dornach im Wienerwald, AT;
Treu Matthias, Wien, AT;
Hirnschall Manfred, Wien, AT;
Czollner Laszlo, Ebenfurth, AT;
Kälz Beate, Steinbrunn, AT;
Welzig Stefan, Wien, AT;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty a analógy galantamínu, spôsob ich výroby, ich použitie na výrobu liečiva, spôsob výroby tohto liečiva a spôsob separácie (+) a (-) izomérov racemických derivátov a analógov galantamínu**

(57) Anotácia:
Opisujú sa deriváty a analógy galantamínu, spôsob ich prípravy a ich použitie v medicíne v súvislosti s liečením primárnych degeneratívnych demencií, spinálnych a cerebrálnych ochabnutí.

SK 285909 B6

Oblasť techniky

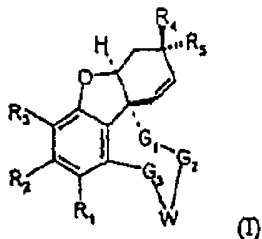
Vynález sa týka farmakoterapie a prevencie neurologických chorôb spôsobených chronickými neurodegeneratívnymi infekciami a očakávaných alebo náhodných akútnych úrazových príhod, ako tiež aj ich psychiatrických následkov. Vynález sa ďalej týka liečenia amyloidne indukovanej bunkovej degenerácie v periférnej oblasti tela.

Doterajší stav techniky

Neuronálna degenerácia predstavuje v modernom lekárstve značný problém, vyskytujúci sa napríklad pri liečení demencie, Parkinsonovej choroby, epilepsie, roztrúsenej sklerózy, úrazov mozgu a ďalších akútnych a chronických porúch centrálnej nervovej sústavy. Periférne príčiny bunkovej degenerácie, ako je napríklad diabetes, rovnako prispievajú k výraznému obmedzeniu kvality života a k zvýšenej úmrtnosti. I keď je v súčasnosti k dispozícii niekoľko liečiv, ktoré sú schopné aspoň čiastočne reštaurovať celkovú nervovú funkciu v týchto prípadoch, existuje v súčasnosti naliehavá potreba liečiv, ktoré by dokázali spomaliť neurodegeneratívny proces alebo zabrániť tomu, aby tento proces vôbec začal. Tento vynález reaguje na uvedenú potrebu.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú deriváty a analógy galantamínu všeobecného vzorca (I)



kde jednotlivé substituenty majú nasledujúci význam:

R₁ a R₂ sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú:

- atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, kyanoskupinu, izokyanoskupinu, hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, nitroskupinu, SO₃H, PO₃H, aminoskupinu, trifluórmetyllovú skupinu, OSO₂ (CH₂)_nCF₃, kde n sa rovná 0, 1 alebo 2, OSO₂-arylovú skupinu, -vinyllovú skupinu alebo -etynyllovú skupinu;
- nižšiu C₁-C₆, prípadne rozvetvenú, alkylovú skupinu, arylalkyllovú skupinu, alkoxyskupinu, arylalkoxykupinu, cykloalkyllovú skupinu alebo cykloalkyloxyskupinu;
- aminoskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo dvoma rovnakými alebo rozdielnymi nižšími C₁-C₆, prípadne rozvetvenými, alkylovými skupinami, arylalkyllovými skupinami, alkylkarbonylovými skupinami, arylalkylkarbonylovými skupinami, alkoxykarbonylovými skupinami, arylalkoxykarbonylovými skupinami alebo skupinou zvolenou z pyrrolidinovej skupiny, piperidinovej skupiny, morfolínovej skupiny, tiomorfolínovej skupiny, piperazínovej skupiny alebo homopiperazínovej skupiny;
- COOH skupinu, COO-alkyllovú skupinu, COO-arylalkyllovú skupinu, CO-aminoskupinu, kde je aminoskupina prípadne substituovaná, ako je uvedené v odseku c) alebo CHOH-arylalkyllovou skupinou, alebo CHOH-alkyllovou skupinou;

e) skupinu -(CH₂)_nX (kde X = atóm brómu, atóm chlóru, atóm fluóru alebo atóm jódu), -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nCHO, -(CH₂)_nCOOH, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNC, -(CH₂)_nCO-alkyllovú skupinu, -(CH₂)_nCO-arylovú skupinu, kde n znamená 1 až 4;

f) -(CH₂)_nvinyllovú skupinu, (CH₂)_netynyllovú skupinu alebo (CH₂)_ncykloalkyllovú skupinu, kde n je 0, 1 alebo 2, pričom cykloalkyllová skupina znamená alifatický kruh s 3 až 7 atómami uhlíka;

g) substituovanú alkenyllovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka (prípadne substituovanú atómom vodíka, atómom fluóru, atómom brómu, atómom chlóru, kyanoskupinou, CO₂-alkyllovou skupinou, CO-alkyllovou skupinou, CO-arylovou skupinou);

h) substituovanú alkinyllovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka (prípadne substituovanú atómom vodíka, atómom fluóru, atómom brómu, atómom chlóru, kyanoskupinou, CO₂-alkyllovou skupinou, CO-alkyllovou skupinou, CO-arylovou skupinou); alebo

i) R₁ a R₂ spoločne znamenajú -CH=CH-CH=CH-, -O(CH₂)_nO- (n = 1 až 3), -CH=CH-A₁, pričom A₁ je iminoskupina, atóm kyslíka alebo atóm síry, alebo -CH₂-CH₂-A₁, pričom A₁ je iminoskupina, atóm kyslíka alebo atóm síry;

R₃ má rovnaký význam ako R₁, a najmä znamená hydroxyskupinu a metoxyskupinu, alebo

R₂ a R₃ znamenajú spoločne -A₂(CH₂)_nA₂-, kde n je 1 až 3 a substituenty A₂ sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú iminoskupinu, atóm kyslíka alebo atóm síry;

R₄ a R₅ sú buď

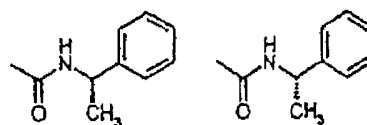
a) obidva atómy vodíka, alebo

b) jeden z R₄ a R₅ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylalkyllovú skupinu, alkenyllovú skupinu, arylalkenyllovú skupinu, alkinyllovú skupinu alebo arylalkinyllovú skupinu a ten druhý z R₄ a R₅ znamená

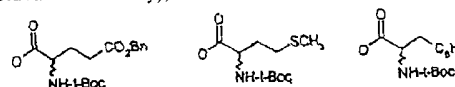
i) OR₆, kde R₆ je atóm vodíka, nižšia (s 1 až 10 atómami uhlíka), prípadne rozvetvená, alkylová skupina alebo cykloalkyllová skupina, C₃ až C₁₀ substituovaná silylová skupina (napríklad trietylilylová skupina, trimetylilylová skupina, *tert*.butyldimetylilylová skupina alebo dimetylphenylilylová skupina), C₂ až C₁₀ α-alkoxyalkyllová skupina, napríklad tetrahydropyranylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina, metoxymetyllová skupina, etoxymetyllová skupina, 2-metoxypropylová skupina, etoxyetyllová skupina, fenoxymetyllová skupina alebo 1-fenoxetyllová skupina;

ii) O-CS-NHR₆ (tiouretán), kde má R₆ význam uvedený v bode i);

iii) O-CO-NHR₇ s nasledujúcim významom:



iv) O-CO-HR₆, kde má R₆ význam uvedený v bode i), zvlášť ester so substituovaným vzorcom aminokyselín (obidva enantioméry), ako



v) NR₇R₇, kde obidva substituenty R₇ sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú atóm vodíka, skupinu C₁-C₄, prípadne rozvetvenú, alkylovú alebo cykloalkyllovú skupinu alebo substituenty R₇ sú spoločne -(CH₂)_n-, kde n je 3 až 5;

vi) NH-COR₆ (amid), kde má R₆ význam uvedený v bode i);

- vii) S-R₆, kde má R₆ význam uvedený v bode i);
 viii) SO_nR₈, kde n je 0, 1 alebo 2, kde R₈ je prípadne rozvetvená alebo cyklická, prípadne substituovaná alkylová alebo arylalkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka;
 ix) R₄ znamená atóm vodíka a R₅ znamená hydroxyskupinu, kyanoskupinu, CO₂-alkylovú skupinu, CONR₄R₆, kde R₄ znamená atóm vodíka, C₁-C₆, prípadne rozvetvenú alebo cyklickú, substituovanú alkylovú skupinu a R₆ znamená atóm vodíka, C₁-C₆, prípadne rozvetvenú alebo substituovanú alkylovú skupinu, alebo R₄+R₆ spoločne znamenajú -(CH₂)_n-, kde n znamená 2 až 6, alebo -(CH₂)_nE(CH₂)_n-, kde E znamená iminoskupinu, N-alkylovú skupinu, atóm kyslíka alebo atómu síry a n je 0 až 5, arylovú skupinu (fenylovú alebo naftylovú) alebo 6-π heterocyklus.
 x) R₄ a R₅ spoločne znamenajú karbonylovú skupinu (=O), hydrazonovú skupinu (=N-NH-R₉, =N-NR₉R₁₀) alebo oximovú skupinu (=N-OR₁₀), kde R₉ je atóm vodíka, nižšiu C₁-C₆, prípadne rozvetvenú alebo cyklickú, prípadne substituovanú alkylovú skupinu, arylalkylovú skupinu alebo alkykarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu, alkykarbonyloxyskupinu, arylalkylkarbonyloxyskupinu alebo skupina odvodená od sulfónovej kyseliny, akou je tosylová skupina alebo mesylová skupina, a R₁₀ je atóm vodíka, nižšiu C₁-C₆, prípadne rozvetvenú alebo cyklickú, prípadne substituovanú alkylovú skupinu, arylalkylovú skupinu alebo alkykarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu alebo skupina odvodená od sulfónovej kyseliny, akou je tosylová skupina alebo mesylová skupina;
 xi) R₄ a R₅ môžu byť spoločne substituentmi druhu



kde Y₁, Y₂ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú atóm kyslíka, atóm síry, iminoskupinu alebo N-R₉, kde voľné valencie znamenajú v každom prípade atóm kyslíka a R₆ má význam uvedený v bode x);

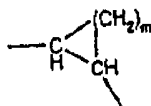
G₁ znamená -(CH₂)_x-, kde x je 1 alebo 2;

G₂ znamená -(CH₂)_y-, kde y je 0 až 2;

G₁ a G₂ spoločne alebo oddelene znamenajú:

-C(R₁₁R₁₂)-, kde R₁₁ a R₁₂ sú atóm vodíka, hydroxyskupina, nižšia, prípadne rozvetvená alebo cyklická, prípadne substituovaná, alkylová skupina arylalkylová skupina, arylová skupina, alkyloxyskupina, arylalkyloxyskupina alebo aryloxyskupina, alebo spoločne tvoria alkylovú spiroskupinu, spirokruh s 3 až 7 atómami uhlíka;

G₁ a G₂ spoločne znamenajú



kde m znamená 1 až 7;

G₁ a G₂ znamenajú spoločne alebo oddelene -C(R₁₁R₁₂)-, kde R₁₁ a R₁₂ sú atóm vodíka, hydroxyskupina, nižšia, prípadne rozvetvená alebo cyklická, prípadne substituovaná alkylová skupina arylalkylová skupina, arylová skupina, alkyloxyskupina alebo arylalkyloxyskupina, alebo aryloxyskupina;

G₁ a G₂ znamenajú spoločne alkylovú spiroskupinu (spirokruh s 3 až 7 atómami uhlíka);

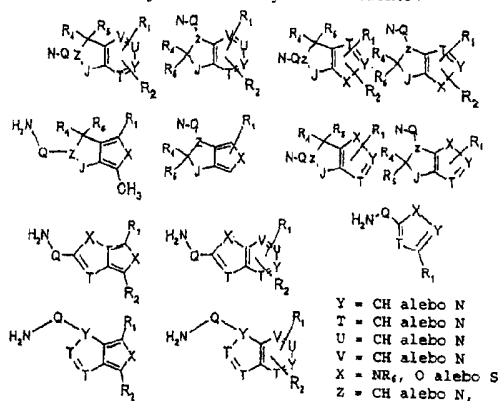
G₃ znamená -(CH₂)_z-, kde z je 0 až 3, s tou podmienkou, že x+y+z sú spoločne aspoň 2 a nanajvýš 4 alebo kde G₃ znamená karbonylovú skupinu alebo tiokarbonylovú skupinu, -CH(OH)- alebo -C(OH)=;

W znamená:

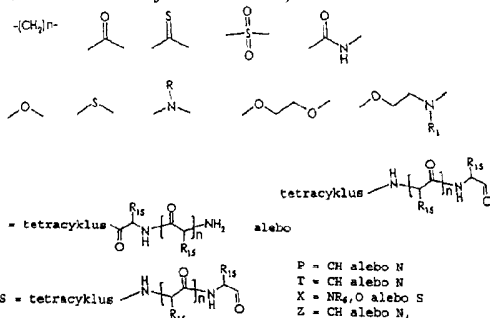
a) CR₁₂R₁₄, kde R₁₃ znamená atóm vodíka a R₁₄ znamená -(CH₂)_nNR₇R₇ alebo -CO-NR₇R₇, alebo COOR₇, kde n je 0 až 2 a R₇ má uvedený význam, alebo R₇ a R₇ tvoria kruh pomocou -(CH₂)_n-, kde n je 3 až 5, kde substituenty R₁₂ a R₁₄ môžu byť zamenené;

b) N-fenylovú skupinu (prípadne substituovanú atómom fluóru, atómom brómu, atómom chlóru, C₁-C₄alkylovou skupinou, CO₂alkylovou skupinou, kyanoskupinou, CONH₂ alebo alkoxykupinou), N-tien-2-ylovú skupinu alebo N-tien-3-ylovú skupinu, alebo N-fur-2-ylovú skupinu, alebo N-fur-3-ylovú skupinu, alebo N-1,3,5-triazinylovú skupinu, kde môže byť triazínový radikál ďalej substituovaný atómom chlóru, OR₆ alebo NR₇R₇, pričom R₆ a R₇ majú uvedené významy;

c) jeden z nasledujúcich uvedených substituentov



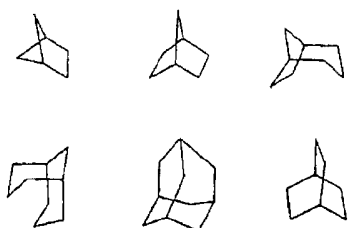
kde J neznámená väzbu alebo -(CH₂)_n-, pričom n = 0 až 3, karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú skupinu, atóm kyslíka, atóm síry, -SO- alebo SO₂, R₆ má uvedený význam a kde Q je -(CH₂)_n-M*-(CH₂)_m-, kde n = 0 až 4 a m = 0 až 4 a M* predstavuje alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, disubstituovanú fenylovú skupinu, disubstituovanú tiofénovú skupinu, disubstituovanú furanovú skupinu, disubstituovanú pyrazínovú skupinu, disubstituovanú pyridazínovú skupinu alebo spájaciu skupinu ďalej uvedených vzorcov, peptidovú spájaciu skupinu L alebo heterocyklickú spájaciu skupinu HS nasledujúcich vzorcov,



v ktorých R₁₅ znamená bočný reťazec D-, L-, D,L-aminokyselín alebo neprirodných aminokyselín, a v prípade n > 1 znamená R₁₅ v jednotlivých zvyškoch každý rovnaký alebo rozdielny bočný reťazec D-, L-, D,L-aminokyselín alebo neprirodných aminokyselín s tou podmienkou, že atóm dusíka je naviazaný okrem na Q v každom prípade aj na G₂ a G₃ všeobecného vzorca (I);

di) tricyklický substituent (Tr), ktorý je prípadne substituovaný v aspoň jednom mieste aspoň jedným heterocyklickým kruhom ako kruhovou zložkou a väzbovým miestom na atóme uhlíka toho istého anelovaného benzénového kruhu, ktorý je práve spojený spájacou skupinou Q a Q susediaci s atómom dusíka, je spojený s G₂ a G₃ všeobecného vzorca (I), pričom Q má význam uvedený v bode c); alebo

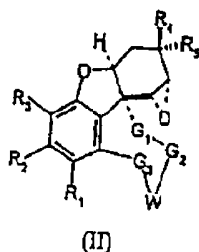
diii) cyklický uhľovodík nasledujúcich všeobecných vzorcov:



e) -NH-, -O-, -S-, -SO- alebo -SO₂-;

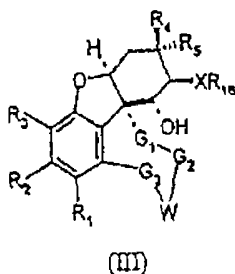
f) pričom, pokiaľ W znamená imínoskupinu, potom z v skupine G₃ znamená 0, 2 alebo 3 pod podmienkou, že v skupine G₃ znamená 1, pokiaľ substituent R₁ znamená nižšiu alkylovú skupinu, akou je napríklad metylová skupina alebo etylová skupina.

Predmetom vynálezu sú výhodne deriváty a analógy galantamínu všeobecného vzorca (II)



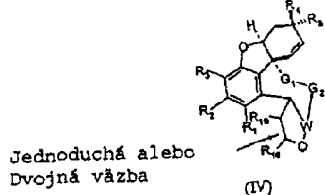
kde D znamená N-H, N-alkylovú skupinu, N-acylovú skupinu, atóm kyslíka alebo atóm síry a kde substituenty R₁ až R₅, G₁ až G₃ a W majú význam uvedený v nároku 1 pri všeobecnom vzorci (I).

Predmetom vynálezu sú výhodne rovnako deriváty a analógy galantamínu všeobecného vzorca (III)



kde X-R₁₆ je substituent, v ktorom X znamená atóm kyslíka alebo atóm síry a R₁₆ znamená atóm vodíka alebo nižšiu, prípadne rozvetvenú, prípadne substituovanú alkylovú alebo arylalkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, a kde substituenty R₁ až R₅, G₁ až G₃ a W majú význam uvedený v nároku 1 pre všeobecný vzorec (I).

Predmetom vynálezu sú výhodne rovnako deriváty a analógy galantamínu všeobecného vzorca (IV)



kde R₁₈ a R₁₉ znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu alebo arylalkylovú skupinu, v ktorom sú atómy uhlíka nesúce substituenty R₁₈ a R₁₉ spojené jednoduchou alebo dvojitou väzbou a kde substituenty R₁ až R₅, G₁ až G₃ majú význam uvedený v nároku 1 pre všeobecný vzorec (I), pričom W znamená CH alebo -NH.

Osobitne výhodné sú deriváty a analógy galantamínu, kde je 6-π-heterocyklom imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, izoxazolylová skupina, triazolylová skupina, tetrazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, tiadiazolylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina a ich substituované varianty, imidazolinyllová skupina, tiazolinyllová skupina alebo oxazolinyllová skupina;

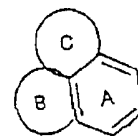
kde R₅ má iný význam ako atóm vodíka a R₄ znamená hydroxyskupinu;

kde Y₁ znamená imínoskupinu a Y₂ znamená N-R₉ a kde sú R₄ a R₅ spojené skupinou -(CH₂)_n (n = 2, 3 alebo 4);

kde je tricyklickým substituentom Tr kondenzovaný benzénový kruh všeobecného vzorca



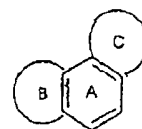
alebo



alebo



alebo



kde je kruhom A substituovaný benzénový kruh;

kde je jedným z kruhov B a C prípadne substituovaný heterocyklický kruh a tým druhým je substituovaný kruh, ktorý môže v kruhu obsahovať jeden alebo viacej heteroatémov;

kde je benzénový kruh aspoň raz substituovaný, pričom týmito substituentmi sú atómy halogénov, ako atóm fluóru a atóm chlóru, halogén -C₁-C₃alkylové skupiny, ako trifluórmetylová skupina, C₁-C₃alkylové skupiny, ako metylová skupina, C₁-C₃alkoxyskupiny, ako metoxyskupina, a hydroxyskupina, zvlášť atóm halogénu, akým je atóm fluóru;

kde je prípadne substituovaným heterocyklickým kruhom B alebo C 4-členný až 14-členný kruh, výhodne 5-členný až 7-členný kruh, zvlášť 5-členný až 7-členný nearomatický kruh, ktorý obsahuje jeden alebo dva rovnaké alebo rôzne heteroatómy;

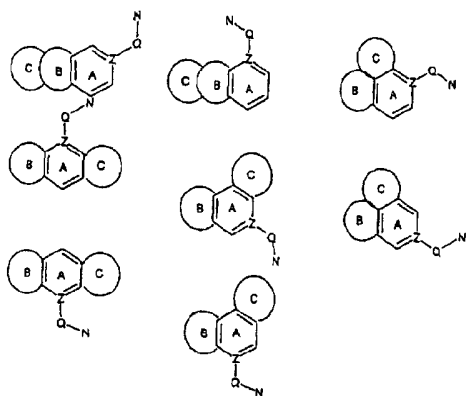
kde je aspoň jedným heteroatómom heterocyklického kruhu (možné sú 1 až 3 heteroatómy) atóm dusíka, atóm kyslíka alebo atóm síry;

kde je heterocyklickým kruhom B alebo C pyridínový kruh, pyrazínový kruh, pyrimidínový kruh, imidazolový kruh, furánový kruh, tiofénový kruh, pyrrolidínový kruh, piperidínový kruh, hexametyléniminový kruh, tetrahydrofuranový kruh, piperazínový kruh, morfolínový kruh alebo tiomorfolínový kruh;

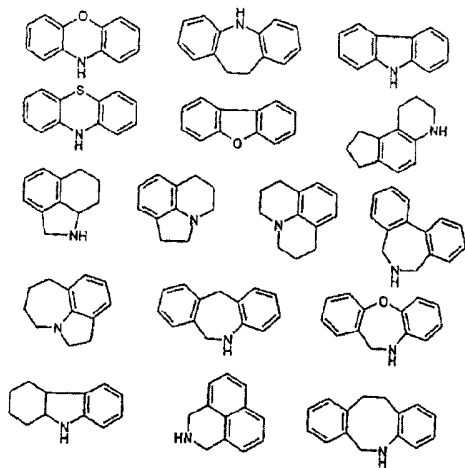
kde je 5-členným až 8-členným kruhom B alebo C 5-členný až 8-členný heterocyklický alebo alicyklický kruh, uhlíkový kruh, ktorý je aspoň raz substituovaný;

kde je 5-členným až 8-členným uhlíkovodíkovým kruhom benzénový kruh alebo nasýtený, alebo nenasýtený kruh, napríklad benzénový kruh, cyklopentánový kruh, cyklopenténový kruh, cyklohexánový kruh, cyklohexénový kruh, cyklohexadiénový kruh, cykloheptánový kruh, cyklohepténový kruh a cykloheptadiénový kruh,

kde je tricyklickým substituentom Tr jedna zo skupín uvedených vzorcov



kde je tricyklickým substituentom Tr jedna zo skupín uvedených vzorcov



kde je substituent Tr substituovaný aspoň jedným R_1 , pričom R_1 má uvedený význam;

kde substituent W znamená atóm dusíka a/alebo substituent G_1 znamená $-(CH_2)_x-$, kde sa x rovná 1 alebo 2, a G_2 znamená $-(CH_2)_y-$, kde sa y rovná 0 až 2, s tou podmienkou, že x + y spoločne znamenajú aspoň 2 a najvyšš 4.

Predmetom vynálezu je rovnako spôsob výroby derivátov a analógov galantamínu podľa niektorého z nárokov 1 až 20, ktorého podstata spočíva v tom, že sa použije kom-

binatórna alebo paralelná technológia syntézy, pri ktorej sa základ molekuly imobilizuje funkčnou skupinou, linkerom, na pevnej fáze, uskutoční sa syntéza cieľovej zlúčeniny a potom sa cieľová zlúčenina od pevnej fázy oddelí.

Výhodne sa základná molekula imobilizuje na pevnej fáze cez stredový uhlík, stredový dusík alebo stredový kyslík.

Výhodne sa ako funkčná skupina, linker, použije $-X(CH_2)_nCO$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, atóm síry, NH, $-X(CH_2)_nOCO$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, atóm síry, NH, $-XC_6H_4CH_2-$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, atóm síry, NH, THP, $-X(CH_2)_nSi(alkyl)_2$; alebo

$-X(CH_2)_nCO$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, NH, $SO_{0.2}$, $-X(CH_2)_nCS$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, NH, $SO_{0.2}$, $-X(CH_2)_nJCO$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, NH, $SO_{0.2}$; $J=NH$, atóm kyslíka, atóm síry, $-XC_6H_4CH_2-$, kde $X = CH_2$, atóm kyslíka, atóm síry; alebo

$-(CH_2)_nSi(alkyl)_2$, $-C_6H_4Si(alkyl)_2$, $-(CH_2)_nSn(alkyl)_2$, $-C_6H_4Sn(alkyl)_2$, $-(CH_2)_nS$, $-C_6H_4S$.

Predmetom vynálezu je tiež derivát a analóg galantamínu všeobecného vzorca (I), (II), (III) alebo (IV), alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ na použitie ako liečivo; predovšetkým na

- liečenie Alzheimerovej choroby;
- liečenie Parkinsonovej choroby;
- liečenie Huntingtonovej choroby, Chorey;
- liečenie roztrúsenej sklerózy;
- liečenie amyotrofnej laterálnej sklerózy;
- liečenie epilepsie;
- liečenie následkov záchvatu mŕtvice;
- liečenie následkov lebečných a mozgových tráum;
- liečenie a profylaxiu následkov nedostatku difúzie kyslíka a nutričného deficitu v mozgu, ktoré boli pozorované po hypoxii, anoxii, asfyxii, zástave srdca, otrave, ako aj pri komplikáciách pri ťažkých pôrodoch cicavcov alebo pri narkóze;
- zvlášť tiež na profylaktické liečenie apoptotických degenerácií neurónov, ktoré sa poškodzujú prípadne boli poškodené lokálnou rádioterapiou alebo chemoterapiou mozgových tumorov; a
- liečenie bakteriálnej meningitídy; a
- liečenie ochorenia s apoptotickým komponentom, zvlášť pri nástupe amyloidnej degenerácie buniek;
- liečenie diabetes mellitus, zvlášť, keď ochorenie pokračuje amyloidnou degeneráciou bunkových ostrovcov;
- na zosilnenie svalovej energie a
- na posilnenie vytrvalosti pacientov trpiacich Alzheimerovou chorobou.

Predmetom vynálezu je ďalej použitie aspoň jedného z derivátov a analógov galantamínu všeobecného vzorca (I), (II), (III) alebo (IV), alebo ich farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na

- liečenie Alzheimerovej choroby,
- liečenie Parkinsonovej choroby,
- liečenie Huntingtonovej choroby, Chorey,
- liečenie roztrúsenej sklerózy,
- liečenie amyotrofnej laterálnej sklerózy,
- liečenie epilepsie,
- liečenie následkov záchvatu mŕtvice,
- liečenie následkov lebečných a mozgových tráum,
- liečenie a profylaxiu následkov nedostatku difúzie kyslíka a živín v mozgu, ktoré boli pozorované po hypoxii, anoxii, asfyxii, zástave srdca, otrave, ako atóm jódu, pri komplikáciách pri ťažkých pôrodoch cicavcov alebo pri narkóze,
- zvlášť tiež na profylaktické liečenie apoptotických degenerácií neurónov, ktoré sa poškodzujú prípadne boli poško-

dené lokálnou rádioterapiou alebo chemoterapiou mozgových tumorov a

- k) liečenie bakteriálnej meningitídy a
- l) liečenie ochorenia s apoptotickým komponentom, zvlášť pri nástupe amyloidnej degenerácie buniek;
- m) liečenie diabetes mellitus, zvlášť, keď ochorenie pokračuje amyloidnou degeneráciou bunkových ostrovčekov;
- n) na zosilnenie svalovej energie; a
- o) na posilnenie vytrvalosti pacientov trpiacich Alzheimerovou chorobou.

Predmetom vynálezu je rovnako spôsob výroby liečiva, pri ktorom sa zmieša aspoň jeden z derivátov a analógov galantamínu všeobecných vzorcov (I), (II), (III) alebo (IV) s farmaceuticky prijateľným nosičom a/alebo s farmaceuticky prijateľnou látkou.

Predmetom vynálezu je rovnako spôsob separácie (+) a (-) izomérov racemických derivátov a analógov galantamínu všeobecných vzorcov (I), (II), (III) alebo (IV), najmä racemického (6R)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a-H-[1]-benzofuro[3a,3,2ef]-[2]-benzazepin-6-olu, norgalantamínu, zo zmesi izomérov, ktorého podstata spočíva v tom, že sa použije spôsob frakčnej kryštalizácie využívajúci chirálnu kyselinu.

Výhodne sa zmes izomérov rozpustí alebo suspenduje v rozpúšťadle, takto získaný roztok alebo suspenzia sa pridá do chirálnej kyseliny a nasledovne naočkuje zárodkovými kryštálmi soli získanej z (-) izoméru, resp. z (+) izoméru požadovanej zlúčeniny a (+) chirálnej, resp. (-) chirálnej kyseliny, prebehne kryštalizácia a vytvorené kryštály sa separujú a na záver sa (+) izomér, resp. (-) izomér požadovanej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), (II), (III) alebo (IV) izoluje extrakciou kryštálov organickým rozpúšťadlom po jeho pridaní spoločne s NH_4OH .

Výhodne sa ako chirálna kyselina použije kyselina zvolená z množiny pozostávajúcej z kyseliny (+)vinnej alebo kyseliny (-)vinnej substituovanej kyseliny vínnej alebo kyseliny (+) alebo (-) O,O-di-p-toluylvinnej.

Výhodne sa zmes izomérov rozpustí alebo suspenduje v 3-násobnom až 50-násobnom množstve rozpúšťadla zvoleného z množiny pozostávajúcej z vody, metanolu, etanolu, propanolu, izopropanolu a acetónu alebo zmesi aspoň dvoch zmienovaných rozpúšťadiel.

Výhodne sa ako rozpúšťadlo na extrakciu použije rozpúšťadlo zvolené z množiny pozostávajúcej z chloroformu, metylénchloridu, etylacetátu, butylacetátu, dietyléteru, terc.butylmetyléteru, dibutyléteru, petroléteru, xylénu, benzénu alebo toluénu.

Výhodne sa požadovaný izomér izoluje oddestilovaním rozpúšťadla.

Delenie optických izomérov racemického norgalantamínu:

Vynález zahŕňa okrem iného spôsob chirálneho delenia (6R)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH(1)benzofuro-(3a,3,2-ef)-2-benzazepin-6-ol (norgalantamín) (4)

Delenie (+) a (-) izomérov frakčnou kryštalizáciou spôsobom, že

- sa roztok alebo suspenzia zmesi optických izomérov v 3 až 50-násobnom množstve
- rozpúšťadla, ako voda, metanol, etanol, propanol, izopropanol, acetón alebo zmesi týchto rozpúšťadiel, prevažne metanol
- pridá alebo predloží v ekvimolárnom množstve alebo v prebytku jednej chirálnej kyseliny (nesubstituovanej, jedenkrát alebo viackrát substituovanej (+) alebo (-) kyseliny vínnej, citrónovej, mliečnej, výhodne (+)-O,O-di-p-toluylvinnej), ktorá je rozpustená v uvedenom rozpúšťadle, - a pridá sa roztok alebo suspenzia zmesi optických izomérov,

• že sa roztok prírodných derivátov (-) galantamínu a chirálnej organickej kyseliny, ako (+)-O,O-di-p-toluylvinna, naočkuje pripravenými kryštálmi

• a pri teplote -40 až +20 °C, výhodne 0 °C nechá stáť 2 až 24 hodín alebo dlhšie,

• vytvorené kryštály sa filtrujú a sušia,

• nakoniec sa zmieša s prebytkom NH_4OH a extrahuje sa organickým rozpúšťadlom, ako chloroform, metylénchlorid, etylacetát, butylacetát, dietyléter, terc-butylmetyléter, dibutyléter, petroléter, xylén, benzén, toluén alebo podobným rozpúšťadlom a oddestilovaním rozpúšťadla sa izoluje príslušný (-) norgalantamín.

Pri tomto spôsobe sa zahusť materický lúh, rozpustí sa v prebytku NH_4OH , extrahuje sa organickým rozpúšťadlom (ako je uvedené) a odparia sa ďalšie frakcie norgalantamínu, a z chirálnej organickej kyseliny, ako (-)-O,O-di-p-toluylvinna, sa rovnakým spôsobom pripraví (+) norgalantamín.

Produkty získané podľa vynálezu môžu byť vhodným spôsobom čistené, napríklad sublimáciou, frakčnou kryštalizáciou alebo chromatografiou.

Medzi zlúčeninami podľa vynálezu, s ktorými sa uvažuje, sú predovšetkým ďalej uvedené zlúčeniny, ktoré v nasledujúcom prehľade znamenajú:

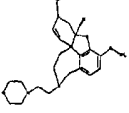
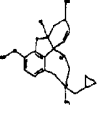
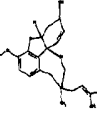
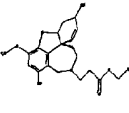
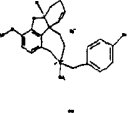
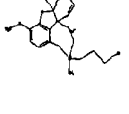
AchE - acetylcholinesteráza,

BchE - butyrylcholinesteráza,

hr - ľudský rekombinant,

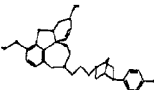
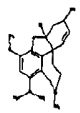
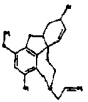
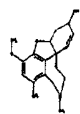
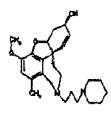
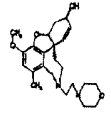
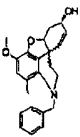
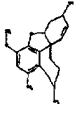
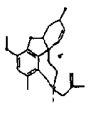
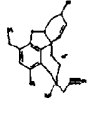
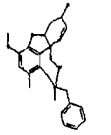
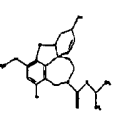
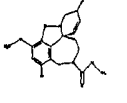
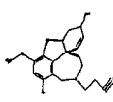
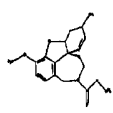
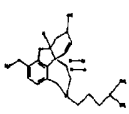
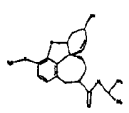
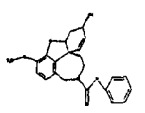
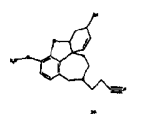
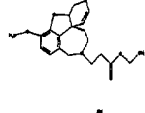
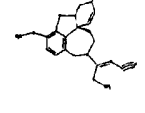
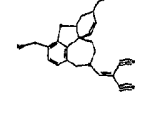
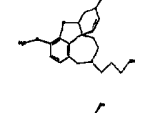
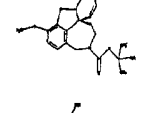
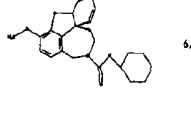
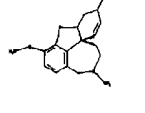
mE - predchádzajúca inkubácia enzýmu s inhibítorom,

IC_{50} - koncentrácia, pri ktorej dochádza k 50 % inhibícii.

Kód látky	Štruktúra	IC_{50} (AchE, mE, hr)	IC_{50} (BchE, mE, hr)	lab. kód	číslo príkladu
SPH-1118		100	200	Ro 22	77
SPH-1146		1.2	3.6	TK 66/1	136
SPH-1149		0.2	0.21	HIA 104	137
SPH-1162		200		CI 2-1, CB 19	138
SPH-1184		0.2	0.6	ICr 225/1	139
SPH-1191		0.35	4.4	ICr 205	140

Kód látky	Štruktúra	IC_{50} (AchE, mE, hr)	IC_{50} (BchE, mE, hr)	lab. kód	číslo príkladu
--------------	-----------	---------------------------------------	---------------------------------------	-------------	-------------------

SK 285909 B6

Kód látky	struktúra	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BchE, mE, hr)	lab. kód	číslo příkladu
SPH-1196		5.2	5	TK 36-2	30
SPH-1163		200	0.47	MH 1-1-1	35
SPH-1199		200	2.3	MH 25-1	102
SPH-1200		200	17	MH 30-1	88
SPH-1201		46	0.6	MH 29-1	105
SPH-1202		200	5.2	MH 28-1	104
SPH-1203				MH 26-1	103
SPH-1204		200	200	MH 31-2	89
SPH-1205		70	2.4	MH 33	90
SPH-1206		78	2.5	MH 38-1	91
SPH-1207		47	0.7	MH 39-1	92
SPH-1208		200	25	CB 2	141
SPH-1209		31	20	CB 5	142
SPH-1210		200	43	CB 4	143
SPH-1211		23	30	CB 13, CB 29	27
SPH-1213		6	10	TK 96/3	71
SPH-1214		4.2	200	CB 34, CB 34-2	19
SPH-1215		70	200	CB 33	23
SPH-1216		90	200	CB 35	44
SPH-1217		9.5	17	CB 28	40
SPH-1218		25	0.54	CB 30	8
SPH-1219		28.5	200	CB 36	31
SPH-1220		7.2	21	CB 41	45
SPH-1221		4.8	200	CB 45	20
SPH-1222		6.7	200	CB 46	22
SPH-1227		40	6	HA 38	144

SK 285909 B6

Kód látky	struktúra	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BchE, mE, hr)	lab. kód	číslo příkladu	Kód látky	struktúra	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BchE, mE, hr)	lab. kód	číslo příkladu
SPH-1228		200	200	CB 43	15	SPH-1245		25	200	CB 59	11
SPH-1229		38	30	CB 52	9	SPH-1246		17,5	20	MR 14	18
SPH-1230				CB 53	13	SPH-1247		2,4	4	MR 17	48- stupně I
SPH-1231		33	200	CB 49	21	SPH-1248		40	90	MR 7	34
SPH-1232		3,6	200	CB 50	26	SPH-1249		45	26	MR 13	43
SPH-1233		200	200	CB 51	14	SPH-1250		200	95	MH-66	94
SPH-1234		66	200	CB 56	10	SPH-1251		59	45	MH-71	95
SPH-1235		3,4	11	CB 42	46	SPH-1252		200	52	MH-72	96
SPH-1236		21	200	CB 48	28	SPH-1253		60	5,4	MH-75	97
SPH-1237		24	200	CB 47	24	SPH-1254		200	3	MH-76	98
SPH-1242		70	40	CB 55	17	SPH-1255		200	200	MH-81	99
SPH-1243		40	200	CB 58	14	SPH-1256		200	14	MH-83	93
SPH-1244		7,6	36	CB 57	12						

SK 285909 B6

Kód látky	Štruktúra	IC ₅₀ (AChE, mM, hr)	IC ₅₀ (BchE, mM, hr)	lab. kód	číslo příkladu	Kód látky	Štruktúra	IC ₅₀ (AChE, mM, hr)	IC ₅₀ (BchE, mM, hr)	lab. kód	číslo příkladu
SPH-1259		140	80	HM 60	29	SPH-1277		33	7,3	HM 57	41
SPH-1262		54,5	56	MR 14	42	SPH-1278		100	32	HM 60	32
SPH-1263		200	200	Ap 74		SPH-1280		0,5	0,24	CB 98	48
SPH-1264		50	200	HM 58	33	SPH-1282		4	0,24	CB 100, BK 11	49
SPH-1266		30	200	CB 75	59	SPH-1283		93	100	DD 9	76
SPH-1267		30	200	CB 73	25	SPH-1284		8	90	DD 10	75
SPH-1268		44	200	CB 78	55	SPH-1286		0,3	1,5	BK-32-1-3, AH 8	72
SPH-1269		2,6	10	CB 85	57	SPH-1287		18,5	63	HM 109	56
SPH-1270		2,5	7	CB 86	58	SPH-1288		6,3	60	HM 112, DD 13	146
SPH-1271		15	4	CB 57	69	SPH-1289		0,7	1,2	HM 117	61
SPH-1272		6,7	30	CB 81	60	SPH-1290		1,2	100	AM 123-3, AM 11	110
SPH-1273		21	3,4	CB 99, BK 10	145	SPH-1291		0,8	200	AM 123-3, TT 33	110b
SPH-1275		42	40	CB 89	68	SPH-1292		40	100	CB 112	53

SK 285909 B6

Kód látky	štruktúra	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BchE, mE, hr)	lab. kód	číslo příkladu	Kód látky	štruktúra	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BchE, mE, hr)	lab. kód	číslo příkladu
SPH-1293		4.2	25	MH 122-3, PI 4	114	SPH-1318		200	200	PI 14	112
SPH-1295		15	32	BM 1	63	SPH-1319		200	200	PI 19	113
SPH-1296		46	200	CB 147, DD 16	51	SPH-1320		83	30	PI 21	116
SPH-1298		200	70	MH-117	106	SPH-1326		8.4	2.4	CB 171	84
SPH-1302		23	200	HM 203	147	SPH-1327		24	3	WO 2	90
SPH-1309		200	200	MT 176	128d	SPH-1328		7.2	200	CB 161	52
SPH-1310		5.3	200	MT 141	83	SPH-1329		2.9	0.85	DD 26	67
SPH-1311		1.3	2.1	BM 4	65	SPH-1330		64	67	RMA 15	78
SPH-1312		3	2.4	DD 24	73	SPH-1331		50	200	MH 142	119
SPH-1314		8.4	2.4	DD 18	64	SPH-1332		200	200	MH 145	120
SPH-1315		2.8	5		70	SPH-1333		9	23	RMA 14, DD 7	79
SPH-1317		80	200	PI 12	111	SPH-1335		0.02	0.8	CB 177, BK 6	6- stupně 3

SK 285909 B6

Kód látky	Struktúra	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BchE, mE, hr)	lab. kód	číslo příkladu	Kód látky	Struktúra	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BchE, mE, hr)	lab. kód	číslo příkladu
SPH-1339		0.3	1.5	HM 264-1	149	SPH-1375		0.023		UJ-1683	7
SPH-1340		32	30	HM 265-1	150	SPH-1376		0.02		UJ-1684	8
SPH-1345		200	200	MH 143	119	SPH-1377		0.024		BK-34-2	155
SPH-1346		200	200	MH 146	121	SPH-1490				MB-5	171
SPH-1357		0.022	0.8	MF 8	151	SPH-1491				MB-1	172
SPH-1359		0.0052	0.24	MF 19	7. stupně 3	SPH-1492				MB-7	173
SPH-1362		3	200	MF-3, CK-21-3	161	SPH-1493				MB-10	174
SPH-1363		3.6	20	MF-17, CK-24-2	180	SPH-1494				MB-15	175
SPH-1369		0.022	1.5	MT 273	3	SPH-1515				ML-7	157
SPH-1371		0.36		BK-32-2, BK-32-1-3	170	SPH-1521					176
SPH-1372		0.022		UJ-1682-2	4	SPH-1522				CK-S2-4	158
SPH-1373		0.043		UJ-1685	5	SPH-1523				CK-S8-2	159
SPH-1374		0.027		UJ-1686	3	SPH-1524				CK-65-1	160

Kód látky	struktúra	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BchE, mE, hr)	lab. kód	číslo príkladu	Kód látky	struktúra	IC ₅₀ (AChE, mE, hr)	IC ₅₀ (BchE, mE, hr)	lab. kód	číslo príkladu
SPH-1525				CK-63	161	SPH-1193		1.5	0.8		
SPH-1526				CK-63	162	SPH-1540				CK-41	188
SPH-1528				CK-69-1- IPF-3-1	163	SPH-1541				CK-48	189
SPH-1529				CK-59- AcPP-3-1	164	SPH-1542				CK-48-5	190
SPH-1530				CK-59-SS- 4-1	165						
SPH-1531				CK-59-PP- 2-1	166						
SPH-1532				CK-59- MSS-5-1	167						
SPH-1534				CK-9-2	182						
SPH-1535				CK-10	183						
SPH-1536				CK-32	184						
SPH-1537				CK-17	185						
SPH-1538				CK-17-1	186						
SPH-1539				CK-56	187						

V rámci vynálezu prichádza do úvahy predovšetkým zlúčenina (6R)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a(H)-(-benzofuro)3a,3,2,-ef(2))benzazepin-6-ol(norgalantamín), a síce racemický norgalantamín, (-)norgalantamín a (+)norgalantamín. Racemický norgalantamín, ako taktiež jeho (+) a (-) izoméry je možné použiť vo farmaceutických prostriedkoch na liečenie na začiatku uvedených ochorení a) až m) ako účinnú látku samu osebe alebo v kombinácii s inými účinnými látkami.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť syntetizované podľa spôsobov a pracovných postupov výroby galantamínu a derivátov galantamínu opísaných v prihláškach WO 96/12692 a WO 97/40049.

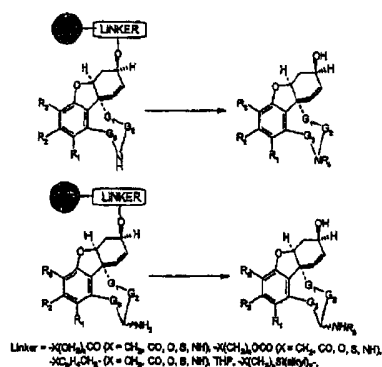
Dodatočne k uvedeným spôsobom syntézy môžu byť vyrobené niektoré zlúčeniny podľa vynálezu s použitím kombinačných alebo paralelných technológií syntézy. Pri tejto metóde syntézy sa imobilizuje zaujímavý základný skelet (alebo jadro molekuly) na pevnej fáze (napríklad sklenených guľôčkach, polymérnych guľôčkach alebo iných inertných nosičoch), ktoré uľahčujú oddelenie prebytočných reaktantov z modifikovaného základného skeletu. Použitá pevná fáza závisí od kapacity zaťaženia, od použitých reaktantov a reakčných rozpúšťadiel. Obzvlášť prichádzajú do úvahy polymérne guľôčky, ako napríklad živica Marrieffield, živica Wang alebo živica TentaGel (Rapp).

Imobilizácia základného skeletu sa uskutočňuje funkčnou skupinou, ktorú je možné za vhodných reakčných podmienok v poslednom stupni syntézy získať späť. Posledný stupeň pozostáva z odštiepenia požadovaného produktu od pevnej fázy. Voľba vlastností linkeru, ktorý pripojí základnú molekulu na pevnej fáze, závisí od kombinácii a/alebo poradia reaktantov a od reakčných podmienok, ktoré sú potrebné, aby sa dosiahlo maximálneho výťažku a/alebo čistoty. Okrem toho môžu byť oddelené produkty z rovnakej pevnej fázy rôznymi linkerami pri rôznych podmienkach. Táto technológia dovoľuje rýchlu syntézu vrátane automatizovanej syntézy zlúčenín podľa vynálezu.

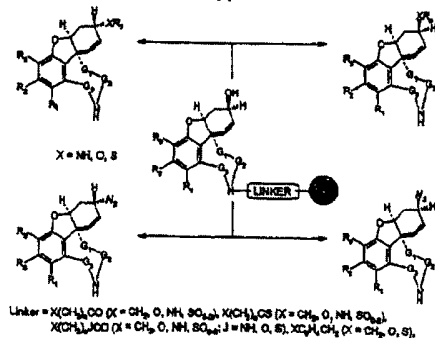
Čo sa týka kombinačných a/alebo paralelných syntéz, odvoláva sa na uvedenú literatúru, v ktorej sú obsiahnuté všeobecné opisy spôsobov:

1. Abelson, J. N., Combinatorial Chemistry, Academic Press, San Diego (1996),
2. Epton, R., Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis and Combinatorial Libraries, Mayflower Scientific Limited, Birmingham (1996),
3. Wilson, S. R. and Czarnik, A. W., Combinatorial Chemistry, Synthesis and Applications. John Wiley & Sons, Inc., New York (1997),
4. Gordon, E. M. and Kerwin, J. F. J., Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery, John Wiley & Sons, Inc., New York (1998),
5. Thompson, L. A., Ellman, J. A. Chem. Rev. 96, 555 (1996),
6. Special issue on combinatorial chemistry, cf. Acc. Chem. Res., 29, 111 (1996),
7. Fruchtel, J. S.; Jung, G. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 35, 17 (1996),
8. Cheng, S.; Comer, D. D.; Williams, J. P.; Myers, P. L.; Boger, D. L. J. Am. Chem. Soc. 118, 2567 (1996),
9. Pre ďalšie informácie k tomuto rýchle sa rozvíjajúcemu odboru pozri: A dynamic database of references in molecular diversity na <http://www.5z.com>,
10. Bayer E.; Angew Chem. Int. Ed., 30, 113 - 129 (1991)
11. Mayer, J. P.; Zhang, J.; Bjergaard K.; Lentz, D. M.; Gaudino, J. J.; Tetrahedron Letters, 37, 8081 (1996),
12. Bayer, E.; Angew Chem. Int. Ed., 30, 113 - 129 (1991),
13. DE 19745628 A1.

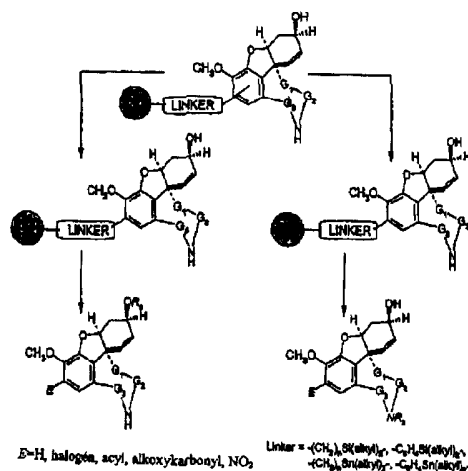
Na príklade skeletu norgalantamínu ($G_1 = G_2 = G_3 =$ metylén; $W = NH$) alebo homogalantamínu ($G_1 = G_2 = G_3 =$ metylén; $W = CH_2-NH_2$) je možné dosiahnuť väzby medzi molekulou a pevnou fázou cez centrum atómu uhlíka (C-spojené), centrum atómu dusíka (N-spojené) alebo centrum atómu kyslíka (O-spojené). Body naviazania závisia od druhu požadovanej štruktúrnej modifikácie. V uvedených príkladných reakčných schémach sú znázornené rôzne transformácie na rôznych pevných fázach, ku ktorým sú linkerom pripojené základné skelety.



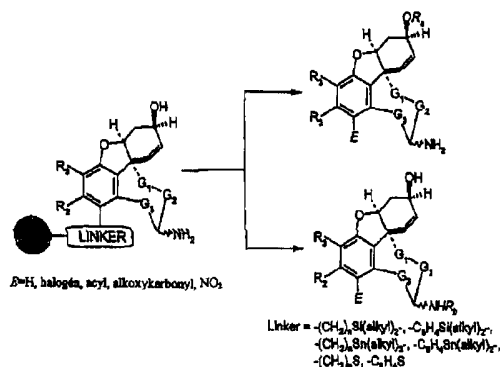
O-linkerová transformácia skeletu norgalantamínového typu a homogalantamínového typu.



N-linkerová transformácia molekulového skeletu norgalantamínového typu



C-linkerová transformácia skeletu norgalantamínového typu



C-linkerová transformácia skeletu homogalantamínu

Zlúčeniny podľa vynálezu, ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli s kyselinami, môžu byť použité ako účinné látky v liečivách napríklad na liečenie ochorení s apoptotickými zložkami.

Neurodegeneratívne ochorenia ľudskej nervovej sústavy patria k tým syndrómom, pre ktoré v tejto dobe nie sú k dispozícii metódy liečenia alebo len nedostatočné príčinné. Pod neurologickým ochorením tohto druhu s chronickým priebehom sa rozumie v prvom rade:

- primárna degeneratívna demencia (predovšetkým Alzheimerova choroba),
- cerebrálna a spinálna obrna (amyotrofná laterálna skleróza, roztrúsená skleróza),
- centrálné podmienené pohybové poruchy (Parkinsonova a Huntingtonova choroba) a
- ochorenia epileptického okruhu.

Neurodegenerácia zohráva úlohu taktiež v bezprostrednom sprievode neurologických akútnych prípadov, medzi nimi sa uvádzajú v prvom rade nasledujúce:

- ischemická mŕtvica (uzavretie artérie zásobujúcej mozog),
- hemoragická mŕtvica (vnútorné krvácanie do mozgu),
- mozgovolebná trauma a
- poškodenie mozgu po zlyhaní srdca prípadne zástave dychu (hypoxia/anoxia).

Zlúčeniny vynálezu ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli s kyselinami môžu slúžiť ako účinné látky liečiv na liečenie neurodegeneratívnych procesov, pri ktorých sa pre-

dovšetkým neusiluje prednostne o zlepšenie akútnych symptómov, ale o predĺženie alebo modifikáciu s tým spojených procesov.

V rámci diabetes mellitus typu II sa nachádza narastajúca istota pre úlohu amyloidových fragmentov pri degenerácii buniek Langerhansenových bunkových ostrovcov, ktoré produkujú inzulín. Cez nekontrolovateľné vnikanie vápnika sa môže degenerácia buniek zosilniť.^{1, 2, 3}

Zlúčeniny podľa vynálezu, ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli s kyselinami, je možné použiť ako účinné látky v liečivách napríklad na liečenie degeneratívnych ochorení bunkových ostrovcov (ako napríklad diabetes mellitus typu II).

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť použité ako účinné látky v liečivách, ktoré je možné použiť nasledovne:

- a) na liečenie Alzheimerovej choroby,
- b) na liečenie Parkinsonovej choroby,
- c) na liečenie Huntingtonovej choroby (Chorea),
- d) na liečenie roztrúsenej sklerózy,
- e) na liečenie amyotrofnej laterálnej sklerózy,
- f) na liečenie epilepsie,
- g) na liečenie následkov záchvatu mŕtvice,
- h) na liečenie následkov lebečných a mozgových tráum,

- i) na liečenie a profylaxiu následkov nedostatku difúzie kyslíka a živín v mozgu, ktoré boli pozorované po hypoxii, anoxii, asfyxii, zástave srdca, otrave, ako aj pri komplikáciách pri ťažkých pôrodoch cicavcov alebo pri narkóze,
- j) predovšetkým taktiež na profylaktické liečenie apoptotických degenerácií neurónov, ktoré sa poškodzujú prípadne boli poškodené lokálnou rádioterapiou alebo chemoterapiou mozgových tumorov,
- k) na liečenie bakteriálnej meningitídy a
- l) na liečenie ochorenia s apoptotickou komponentou, obzvlášť v pôvode amyloid-pridružených degeneráciách buniek,
- m) na liečenie diabetes mellitus, obzvlášť, keď ochorenie pokračuje amyloidnou degeneráciou bunkových ostrovcov.

Zlúčeniny podľa vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľné soli s kyselinami, napríklad hydrobromid, hydrochlorid, metylsulfát, metiodid, vinnan, fumarát, šťavel'an atď. (pozri nasledujúca tabuľka) môžu byť podávané pacientovi orálne, rektálne alebo subkutánne, intramuskulárne, intravenózne alebo intratekálnou injekciou, alebo infúziou, alebo intracerebroventrikulárne, napríklad pomocou implantovaného zásobníka.

anglicky	kyselina	soľ
sulfamic	amidosulfónová	amidosulfonát
1,2-ethanedisulfonic	1,2-etándisulfónová	1,2-etándisulfonát
2-ethylsuccinic	2-etylantárová	2-etylsukcinát
2-hydroxyethanesulfonic	2-hydroxyetánsulfónová	2-hydroxyetánsulfonát
3-hydroxynaphthoic	3-hydroxynaftoová	3-hydroxynaftoát
acetic	octová	acetát
benzoic	benzoová	benzoát
Benzenesulfonic	benzénsulfónová	benzénsulfonát
Calcium dihydrogenedetide	kalciumdihydrogenetyléndiamintetraoctová	kalciumetyléndiamintetraacetát
Camphorsulfonic	kamforónsulfónová	kamforónsulfonát
carbonic	uhličitá	uhličitan
citric	citrónová	citrán
Dodecylsulfonic	dodecylsulfónová	dodecylsulfonát
Ethanesulfonic	etánsulfónová	etánsulfonát
edetic	etylđiamintetraoctová	etylđiamintetraacetát
fumaric	fumarová	fumarát
glubionic	glubiónová	glubionát
Glukoheptonic	glukoheptónová	glukoheptonát
gluconic	glukónová	glukonát
glutamic	glutámová	glutamát
Hexylresorcinic	hexylrezorcínová	hexylrezorcinát
HBr	bromovodíková	hydrobromid
HCl	chlorovodíková	hydrochlorid
Bicarbonic	hydrogenuhličitá	hydrogenuhličitan
bitartaric	vínna	hydrogenvinnan
hydriodic	jodovodíková	hydrojodid
lactic	mliečna	laktát
Lactobionic	laktobiónová	laktobionát
levulinic	levulínová	levulinát
Laurylsulfiric	laurylsírová	laurylsulfát
Lipoic-(alpha) acid	lipónová	liponát
malic	jablčná	maláty
maleic	maleínová	maleinát
malonic	malónová	malonát
Methanesulfonic	metánsulfónová	metánsulfonát
Naphtalenesulfonic	naftalénsulfónová	naftalénsulfonát
nitric	dusičná	dusičnan
Pantothenic	pantotenová	pantotenát
Phosphoric	fosforečná	fosforečnan

anglicky	kyselina	soľ
Polygalacturonic	polygalakturónová	polygalakturonát
propionic	propiónová	propionát
salicylic	salicylová	salicylát
succinic	jantárová	sukcinát
sulfuric	sírová	síran
tartaric	vínna	vinnan

Typické dávky pri podávaní týchto účinných látok závisia od povahy použitej zlúčeniny a pohybujú sa pri intravenózne aplikácii od 0,01 až 2,0 mg na deň a kilogram telesnej hmotnosti v závislosti od fyzického stavu a inej medicíny pacienta.

Nasledujúce špecifické prostriedky môžu nájsť uplatnenie:

- tablety a kapsuly obsahujúce 0,5 až 50 mg,
- roztoky na parenterálne podávanie obsahujúce 0,1 až 30 mg účinnej látky/ml,
- kvapalné prostriedky na orálne podávanie v koncentrácii 0,1 až 15 mg/ml,
- kvapalné prostriedky na intracerebroventrikulárne podávanie v koncentrácii 1 alebo 5 mg účinnej látky/ml.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť taktiež transdermálnym systémom, v ktorom sa uvoľní 0,1 až 10 mg/deň.

Transdermálny dávkovací systém pozostáva z obalu zásob, ktorý obsahuje 0,1 až 30 mg účinnej látky ako voľnej bázy alebo soli, prípadne spoločne s prostriedkom urýchľujúcim penetráciu napríklad dimetylsulfoxid alebo karboxylová kyselina, napríklad kyselina oktanová, a koži blízky polyakrylát, napríklad hexylakrylát/vinylacetát/kyselina akrylová kopolymér vrátane zmäkčovadla, napríklad izopropylmyristát. Ako pokrytie slúži vonkajší obal neprepúšťajúci účinnú látku, napríklad polyetylénová náplasť pokrytá silikónom a vybavená kovovým povlakom s hrúbkou napríklad 0,35 mm. Na výrobu lepiacej vrstvy slúži kopolymér dimetylaminometakrylát/metakrylát v organickom rozpúšťadle.

Vynález sa taktiež vzťahuje na farmaceutické kompozície, ktoré obsahujú vo farmaceuticky prijateľnej pomocnej látke terapeuticky účinné množstvo aspoň jednej podľa vynálezu predloženej zlúčeniny.

Vynález sa vzťahuje taktiež na použitie týchto zlúčenín na výrobu liečiv a spôsobu výroby takých zlúčenín.

Predovšetkým vhodné sú zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré majú niekoľkonásobný účinok inhibície cholinesterázy, ako terapeutické a/alebo profylaktické účinné látky proti senilnej demencii, Alzheimerovej chorobe atď. Zlúčeniny predkladané podľa vynálezu sú nové tetracyklické, kondenzované, heterocyklické zlúčeniny.

Dodatočne k terapeutickým a/alebo profylaktickým vlastnostiam môžu byť použité zlúčeniny podľa vynálezu a prostriedky taktiež pri diagnózach chorobných stavov na začiatku uvedených druhov.

Literatúra:

1. Kawahara, M.; Kuroda, Y.; Arispe, N.; Rojas, E.; „Alzheimer's beta-amyloid, human islet amylin, and prion protein fragment evoke intracellular free calcium elevation by a common mechanism in a hypothalamic BnRH neuronal cell line“ J. Biol. Chem. 2000 May 12; 275 (19)
2. Ma, Z.; Westermarck, GT; „Amyloid in human islets of Langerhans: immunologic evidence that islet amyloid polypeptide is modified in amyloidogenesis“ Pancreas 2000 Aug; 21 (2): 212 - 8

3. Rhoades, E.; Agarwal, J.; Gafni, A.; „Aggregation of an amyloidogenic fragment of human islet amyloid polypeptide“ Biochim Biophys Acta 2000 Feb 9; 1476 (2): 230 - 8

Ďalej sa uvádzajú pracovné postupy a príklady výroby zlúčenín podľa vynálezu.

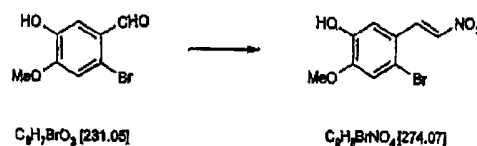
Príklady uskutočnenia vynálezu

Všeobecné poznámky

Koncentrovanie a koncentrácia označuje odstránenie rozpúšťadla pri zníženom tlaku pomocou rotačnej odparky. „MPLC“ označuje chromatografické čistenie na silikagéli 20-60 μ m s použitím stĺpca BUCHI, vývevy Shimadzu LC-8A a UV-detektora Shimadzu 6AV.

Príklad 1

Stupeň 1: 4-brom-2-metoxi-5-(2-nitroetenyl)fenol



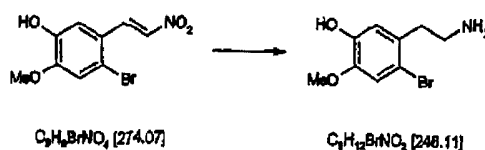
40,0 g (173 mmol) 2-brom-5-hydroxy-4-metoxibenzaldehydu a 13,3 g (173 mmol) amóniumacetátu sa zahrievalo v 400 ml nitrometánu 15 min. pod spätným tokom. Reakčná zmes sa odparila do sucha, zvyšok sa tepelne extrahoval v asi 70 ml metanolu a nakoniec sa odsal. Aby sa získala druhá frakcia produktu, zahustil sa roztok metanolu na 30 ml a potom sa doplnil vodou na 500 ml. Vyzrážaná pevná látka sa odfiltrovala na nuči, premyla asi 100 ml vody a spoločne s prvou frakciou sa sušila pri 50 °C/50 mbar, čím sa získalo 43,6 g (92 % teórie) žltých kryštálov 4-brom-2-metoxi-5-(2-nitroetenyl)-fenolu s t. t. 152 - 154 °C.

DC: CH₂Cl₂: MeOH = 9 : 1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 3,85 (s, 3H, OCH₃); 7,30 (s, 1H, H-6); 7,38 (s, 1H, H-3); 8,03 (d, ³J_{HH} = 13,41 Hz, 1H, ArCH=); 8,16 (d, ³J_{HH} = 13,41 Hz, 1H, =CHNO₂)

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 56,3 (q, OCH₃); 114,7 (d, C-6); 116,1 (d, C-3); 116,6 (d, C-2); 121,4 (s, C-1); 136,8 (d, ArCH=); 137,6 (d, =CHNO₂); 146,5 (s, C-5); 152,2 (s, C-4)

Stupeň 2: 4-brom-2-metoxi-5-(2-aminoetyl)fenol



Metóda A:

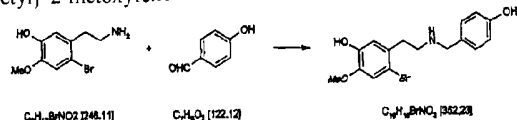
K 168 ml (148 mmol) 0,88N roztoku litiumaluminíumhydridu v dietyléri pri 0 °C pod atmosférou dusíka sa prikvapalo 7,2 g (74 mmol) koncentrovanej kyseliny sírovej. 10,0 g (36,5 mmol) 4-brom-2-metoxi-5-(2-nitroetenyl)fenolu sa v 1 litri absolútneho dietyléru počas tepla čiasto-

ne rozpustilo a hneď potom sa roztok pridal prenosnou ihlou a dusíkom vysušeným roztokom litiumaluminiumhydridu pri izbovej teplote. Po úplnom pridaní sa z reakčnej zmesi destilovalo 700 ml dietyléteru z nerozpusteného 4-brom-2-metoxi-5-(2-nitroetenyl)fenolu do odstreďovacej banky. Ohrevom na reflux sa vyrobil nasýtený roztok, ktorý sa priviedol vyššie k reakčnej zmesi. Tento postup sa opakuje až po úplné pridanie 4-brom-2-metoxi-5-(2-nitroetenyl)fenolu (trikrát až štyrikrát). Hneď potom sa hydrolyzuje vodou pri 0 °C a éterická fáza sa extrahuje dvakrát 300 ml 4N kyseliny chlorovodíkovej. Kyslý roztok sa zmieša s 22,2 g (148 mmol) kyseliny L-(+)-vínnej, koncentrovaným vodným roztokom amoniaku sa upraví pH na bázičné a úplne sa extrahuje chloroformom. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia (Na₂SO₄), filtrujú a odparia, čím sa získa 2,20 g (24 % teórie) bezfarebných kryštálov 4-brom-2-metoxi-5-(2-aminoetyl)fenolu s t. t. 170 - 172 °C.

Metóda B:

K roztoku 15,0 g (394,2 mmol) litiumaluminiumhydridu v 1 l absolútneho tetrahydrofuránu ohriateho na reflux sa prikľapával v priebehu 2 hodín pod atmosférou dusíka roztok 18,0 g (65,7 mmol) 4-brom-2-metoxi-5-(2-nitroetyl)fenolu v 200 ml absolútneho tetrahydrofuránu. Hneď potom sa reakčná zmes hydrolyzovala počas chladenia ľadom 20 ml vody a odparila do sucha. Zvyšok sa pridal k 500 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej a premyl 500 ml etylesteru kyseliny octovej. Premytá fáza sa spätne zmiešala s 200 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej, spojené vodné fázy sa zmiešali so 70 g (467 mmol) kyseliny L-(+)-vínnej, nastavilo sa bázičné pH koncentrovaným roztokom amoniaku a trikrát sa extrahovalo vždy 800 ml chloroformu. Spojené organické fázy sa sušili síranom sodným, filtrovali a odparili, čím sa získa 9,92 g (61 % teórie) bezfarebných kryštálov 4-brom-2-metoxi-5-(2-aminoetyl)fenolu s t. t. 170 až 172 °C.

Stupeň 3: 4-brom-5-{N-[(4-hydroxyfenyl)metyl]-2-aminoetyl}-2-metoxifenol



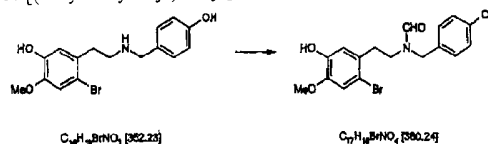
6,4 g (26,0 mmol) 4-brom-2-metoxi-5-(2-aminoetyl)-fenolu a 3,2 g (26,0 mmol) p-hydroxybenzaldehydu sa ohrieva v 150 ml absolútneho etanolu 2 hodiny na reflux. Hneď potom sa počas chladenia ľadom pridá 5,0 g (132,0 mol) borohydridu sodného, ohrieva sa ďalšiu pol hodinu na reflux, prebytočný borohydrid sodný sa odstráni pridaním 1 ml ľadovej kyseliny octovej ako aj 50 ml vody počas chladenia ľadom a roztok sa odparí. Zvyšok sa okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou a premyje 50 ml chloroformu. Pri hydrolyze sa môžu tvoriť eventuálne čiastočky pevnej látky, ktoré sa musia pred extrakciou rozmrviť, vtedy môžu vzniknúť veľké množstvá produktu. Premytá fáza sa spätne doplní 30 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej, pri spojených podieloch vodnej fázy sa nastaví bázičné pH koncentrovaným vodným roztokom amoniaku a trikrát sa extrahuje vždy 80 ml etylesteru kyseliny octovej. Organické podiely sa spoja, vysušia síranom sodným, filtrujú sa a odparia, čím sa získa 8,9 g (97 % teórie) bezfarebných kryštálov 4-brom-5-{N-[(4-hydroxyfenyl)metyl]-2-aminoetyl}-2-metoxifenolu s t. t. 69 - 72 °C.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9 : 1 + 2 % NH₃

¹H-NMR (DMSO; δ (ppm)): 2,55 - 2,78 (m, 4H, ArCH₂CH₂NH); 3,58 (s, 2H, NHCH₂Ph); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 6,60 - 6,76, 7,02 - 7,14 (2*m, 6H, 2*Ph)

¹³C-NMR (DMSO; δ (ppm)): 35,2 (t, ArCH₂); 48,7 (t, CH₂CH₂NH); 52,2 (t, NHCH₂Ph); 55,9 (q, OCH₃); 111,3 (s, C-4); 114,8 (d, C-3'); 115,9 (d, C-6); 117,3 (d, C-3); 129,1 (d, C-2'); 130,7 (s, C-5); 131,4 (s, C-1'); 146,0 (s, C-2); 146,8 (s, C-1); 156,0 (s, C-4')

Stupeň 4: N-[2-(2-brom-5-hydroxy-4-metoxifenyl)etyl]-N-[(4-hydroxyfenyl)metyl]formamid



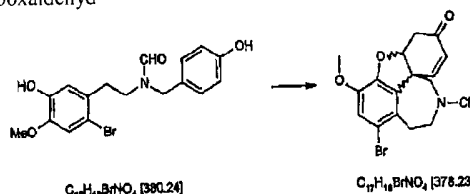
8,5 g (24,1 mmol) 4-brom-5-{N-[(4-hydroxyfenyl)metyl]-2-aminoetyl}-2-metoxifenolu a 10 ml (123,8 mmol) etylesteru kyseliny mravčej sa ohrieva s 2,5 ml kyseliny mravčej, 10 ml N,N-dimetylformamidu ako aj na špičku špachtle dimetylaminoipyridínu v 150 ml absolútneho dioxánu 24 hodín. Pred koncom reakcie sa prejasní spočiatku biela suspenzia a zmes sa zmieša s 50 ml vody. Dioxán sa oddestiluje, vzniknutá zrazenina sa odsaje na nuči a premyje vodou, čím sa získa prvá frakcia produktu. Filtrát sa extrahuje trikrát vždy 50 ml etylesteru kyseliny octovej, spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným, filtrujú a odparia. Stĺpcovou chromatografiou (50 g silikagél, nosné médium: CHCl₃ : MeOH = 97 : 3) sa potom získa ďalšia frakcia. Obe frakcie sa sušia pri 50 °C/50 mbar až do konštantnej hmotnosti, čím sa získa celkom 6,6 g (72 % teórie) bezfarebných kryštálov N-[2-(2-brom-5-hydroxy-4-metoxifenyl)etyl]-N-[(4-hydroxyfenyl)metyl]formamidu s t. t. 104 - 106 °C.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

¹H-NMR (DMSO; δ (ppm)): 2,56 - 2,78 (m, 2H, ArCH₂); 3,43 - 3,53 (m, 2H, CH₂N); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 4,14 (dd, 2H, NCH₂Ph); 6,67 - 6,80, 7,00 - 7,11 (2*m, 6H, ArPh); 9,30, 9,48 (2*s, 1H, CHO)

¹³C-NMR (DMSO; δ (ppm)): 32,6, 34,2 (2*t, ArCH₂); 41,5, 44,3 (2*t, CH₂N); 46,1, 50,4 (2*t, NCH₂Ph); 56,1 (q, OCH₃); 111,4, 111,6 (2*s, C-4); 115,1, 115,2 (2*d, C-3'); 117,7, 118,0 (2*d, C-3); 126,8, 127,0 (2*s, C-2); 129,4 (d, C-2'); 130,0 (s, C-1'); 146,5, 146,6 (2*s, C-2); 147,5, 147,6 (2*s, C-1); 157,5 (2*s, C-4'); 162,7, 163,0 (2*d, CHO)

Stupeň 5: (4α,8α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-1-brom-3-metoxi-6-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-10-karboxaldehyd



Zmes 13 g (39,5 mmol) hexakynoželezitanu draselného, 300 ml chloroformu a 50 ml 10 % vodného roztoku uhličitanu draselného sa zahrieva na 60 °C, za intenzívneho miešania sa pridajú 3 g (7,9 mmol) N-[2-(2-brom-5-hydroxy-4-metoxi-fenyl)etyl]-N-[(4-hydroxyfenyl)metyl]formamidu a hneď sa ďalších 30 minút intenzívne mechanicky mieša. Potom sa vzniknutá hnedá pevná látka odfiltruje cez Hyflo, trikrát sa premyje vždy 30 ml chloroformu a pevne sa odsaje. Filtrát sa potom premyje 150 ml vody, vodná fáza sa spätne doplní 150 ml chloroformu, spojené organické

fázy sa vysušia síranom horečnatým, filtrujú sa a odparia. Čistením stĺpcovou chromatografiou (15 g silikagél, nosné médium: CHCl_3 : MeOH = 97 : 3) sa získa 580 mg (19 % teórie) bezfarebných kryštálov s t. t. 218 - 220 °C.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9 : 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 2,58 - 4,27 (m, 8H, H-5/5'/9/9'/11/11'/12/12'); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 4,85 (dd, 1H, H-4a); 6,09 (dd, 1H, H-8); 6,53 (dd, 1H, H-7); 7,01 (s, 1H, H-2); 8,10, 8,30 (2* s, 1H, CHO Konf. A/B)

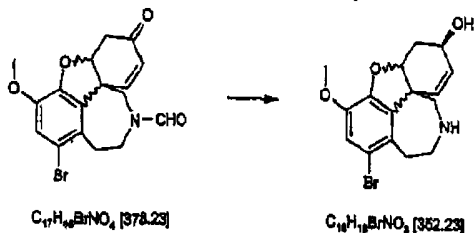
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 33,4, 35,3 (2*t, C-9 Konf. A/B); 37,2, 37,4 (2*t, C-5 Konf. A/B); 43,7 (t, C-11); 48,7, 49,0 (2*t, C-12 Konf. A/B); 50,9, 51,4 (2*s, C-8a Konf. A/B); 56,2 (q, OCH_3); 83,8, 84,3 (2*s, C-4a Konf. A/B); 115,3, 115,7 (2*CH, C-1 Konf. A/B); 116,8, 117,0 (2*d, C-8 Konf. A/B); 127,6, 128,9 (2*s, C-12a Konf. A/B); 128,0, 128,8 (2*d, C-7 Konf. A/B); 129,8, 130,8 (2*s, C-12b Konf. A/B); 141,5, 141,7 (2*d, C-2 Konf. A/B); 143,8, 144,0 (2*s, C-3a Konf. A/B); 146,8 (s, C-3); 161,7, 162,3 (2*d, CHO); 193,0, 193,4 (2*s, C-6)

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$ (JOS 1526) 378. 23 g/mol

vypočítané : C 53,99 H 4,26 N 3,70

nájdene : C 53,70 H 4,47 N 3,41

Stupeň 6: (4 α , 8 α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-1-brom-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol



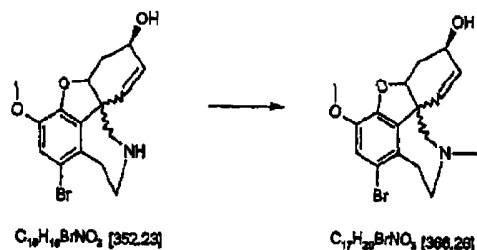
K roztoku 500 mg (1,32 mmol) (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-1-brom-3-metoxi-6-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-10-karboxaldehydu v 12 ml absolútneho tetrahydrofuránu sa pri -12 °C pod dusíkom prikvapávali 4 ml (4,00 mmol) 1N roztoku L-selectridu a reakčná zmes sa hneď potom miešala hodinu pri -10 °C. Potom sa hydrolyzovala 3 ml metanolu, roztok sa odparil do sucha, dal sa do 50 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej a ďalšiu hodinu sa intenzívne miešal. Vodný roztok sa premyl 50 ml etylesteru kyseliny octovej, vodná fáza sa spätne doplnila 20 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej, pri spojených vodných fázach sa nastavilo bázičné pH koncentrovaným vodným amoniakom a trikrát sa extrahovalo vždy 50 ml etylesteru kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa vysušili síranom horečnatým, filtrovali a odparili, čím sa získa 380 mg (82 % teórie) svetložltých kryštálov (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-1-brom-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-olu s t. t. 132 - 136 °C.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1,87 (ddd, 1H, H-5); 2,62 (ddd, 1H, H-5'); 2,68 (ddd, 1H, H-11); 2,78 (d, 1H, H-9, 2J_{s/s} = 12,6 Hz); 2,85 (ddd, 1H, H-11'); 2,98 (d, 1H, H-9', 2J_{s/s} = 12,6 Hz); 3,30 (ddd, 1H, H-12); 3,37 (ddd, 1H, H-12'); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 4,08 (ddd, 1H, H-6); 4,50 (dd, 1H, H-4a); 6,08 (dd, 1H, H-8, 3J_{7/8} = 10,2 Hz); 6,15 (d, 1H, H-7, 3J_{7/8} = 10,2 Hz); 6,96 (s, 1H, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 30,2 (t, C-5); 36,7 (t, C-9); 49,7 (t, C-11); 51,6 (s, C-8a); 56,0 (q, OCH_3); 57,3 (t, C-12); 62,0 (d, C-6); 85,5 (d, C-4a); 114,9 (s, C-1); 115,7 (d, C-8); 127,3 (d, C-2); 127,7 (d, C-7); 130,5 (s, C-12a); 134,2 (s, C-12b); 143,5 (s, C-3a); 145,4 (s, C-3)

Stupeň 7: (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-1-brom-3-metoxi-10-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol

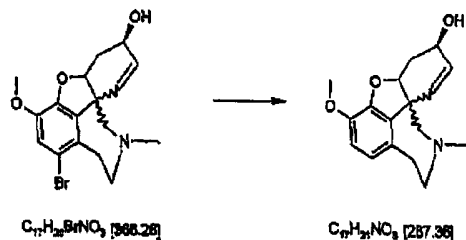


K roztoku 370 mg (1,05 mmol) (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-1-brom-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-olu v 12 ml acetonitrilu sa pri prudkom miešaní pridajú za sebou 1 ml 35 % vodného roztoku formaldehydu a po častiach 165 mg (2,63 mmol) kyanoborohydridu sodného a reakčná zmes sa pri izbovej teplote hodinu prudko mieša. Potom sa roztok oksylí 2N kyselinou chlorovodíkovou, premyje sa 15 ml dichlórmetánom a premytá fáza sa spätne doplní 15 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej. Pri spojených vodných fázach sa koncentrovaným vodným roztokom amoniaku nastaví bázičné pH a trikrát sa extrahuje vždy 30 ml dichlórmetánom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom horečnatým, sfiltrujú a odparia, čím sa získa 355 mg (92 % teórie) žltých kryštálov (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-1-brom-3-metoxi-10-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-olu s t. t. 158 - 161 °C.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9:1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1,91 - 2,04 (m, 1H, H-5); 2,27 až 2,48 (m, 2H, H-5/11); 2,41 (s, 3H, NCH_3); 2,60 - 2,81 (m, 2H, H-9/11'); 2,92 - 3,16 (m, 2H, 9'/12); 3,34 (dd, $^3J_{11/12}$ = 6,37 Hz, $2J_{12/12}$ = 16,48 Hz, 1H, H-12'); 4,13 až 4,25 (m, 1H, H-6); 4,58 (b, 1H, H-4a); 6,02 (dd, $^3J_{7/8}$ = 10,17 Hz, $4J_{6/8}$ = 5,08 Hz, 1H, H-8); 6,18 (d, $^3J_{7/8}$ = 10,17 Hz, 1H, H-7); 6,92 (s, 1H, H-2)

Stupeň 8: (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-3-metoxi-10-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol



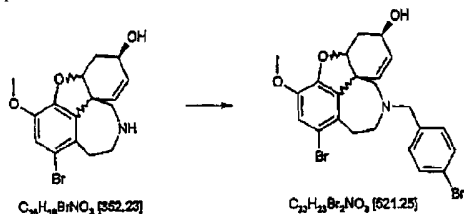
Zmes 340 mg (0,93 mmol) (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-1-brom-3-metoxi-10-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-olu a 722 mg (6,51 mmol) chloridu vápenatého v 40 ml 50 % etanolu sa zmieša s 1,4 g (22,32 mmol) čerstvo aktivovaného práškoveho zinku (Fa. Aldrich, zmiešaný s 2N chlorovodíkovou kyselinou, dobre premiešaný, prefiltrovaný a najprv premytý destilovanou vodou do neutrálnej reakcie, potom metanolom dobre znovu premytý) a 5 hodín sa ohrieva na reflux. Potom sa zinok odfiltruje, premyje sa metanolom a zvyškový roztok sa odparí. Zvyšok sa dá do 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej, premyje sa 30 ml etylesteru kyseliny octovej a premytá fáza sa spätne doplní 20 ml. Pri spojených vodných fázach sa nastaví bázičné pH koncentrovaným vodným amoniakom a trikrát sa extrahuje vždy 50 ml etylesteru kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú sa a odparia, čím sa získa 230 mg (86 % teórie) žltých

kryštálov (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-3-metoxi-10-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-olu s t. t. 152 až 155 °C.

DC: EE : EtOH = 9 : 1 (zrejme oxidáciou v jódovej komore)
¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1,90 - 2,04 (m, 1 H, H-5); 2,26 - 2,46 (m, 2H, H-11/11'); 2,42 (s, 3H, NCH₃); 2,62 až 2,80 (m, 3H, H-5'/9/9'); 3,01 - 3,12 (m, 1H, H-12); 3,12, 3,29 (m, 1 H, H-12'); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 4,12 - 4,22 (m, 1H, H-6); 4,57 (b, 1H, H-4a); 6,01 (ddd, 3J7/s = 10,16 Hz, 6/8 = 5,8 Hz, 5j5/8 = 0,95 Hz; 1 H, H-8); 6,22 (dd, 3J7/8 = 10,16 Hz, 4J5/7 = 1,09 Hz, 1 H, H-7); 6,61 (d, 3J7/2 = 8,21 Hz, 1H, H-2); 6,66 (d, 3J1/2 = 8,21 Hz, 1H, H-1)
¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 30,0 (t, C-5); 34,5 (t, C-9); 48,9 (s, C-8a); 49,3 (q, NCH₃); 55,6 (q, OCH₃); 59,1 (t, C-11); 62,0 (d, C-6); 66,3 (t, C-12); 85,6 (d, C-4a); 111,1 (d, C-1); 121,5 (d, C-8); 126,5 (d, C-2); 128,3 (d, C-7); 130,9 (s, C-12a); 132,7 (s, C-12b); 142,9 (s, C-3a); 145,3 (s, C-3b)

Príklad 2

(4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-6-[(4-bromfenyl)metyl]-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]-benzazepin-6-ol

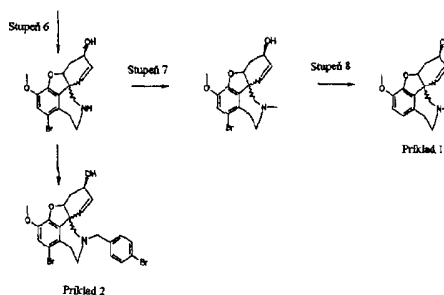
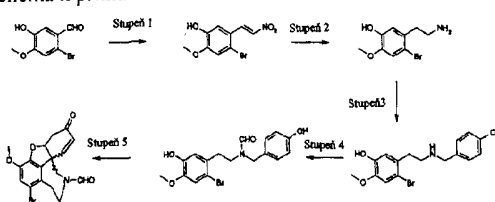


Zmes 23 mg (0,068 mmol) (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-1-brom-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]-benzazepin-6-olu, 19 mg (0,136 mmol) uhličitanu draselného a 12 mg (0,082 mmol) jodidu sodného v 20 ml absolútneho acetónu sa zmieša s 21 mg (0,082 mmol) 4-brombenzylbromidu a zahrieva sa na reflux. Po hodine sa reakčná zmes odparí, zvyšok sa dá do 10 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej, premyje etylesterom kyseliny octovej, nastaví sa bázické pH koncentrovaným vodným amoniakom a trikrát sa extrahuje vždy 5 ml etylesteru kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa premyjú jedenkrát nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia (Na₂SO₄, aktívne uhlie), prefiltrujú a odparia. Ďalšie čistenie nastáva okamihovou chromatografiou (15 g silikagél, nosné médium CHCl₃ ⇒ CHCl₃ : MeOH = 95 : 5), čím sa získa 10 mg (29 % teórie) olejovej látky (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-hexahydro-1-brom-6-[(4-bromfenyl)metyl]-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-olu.

DC: CHCl₃ : MeOH = 9:1

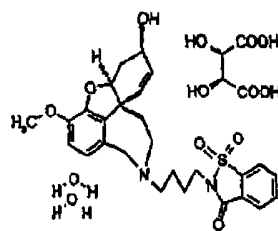
¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)): 1,78 (ddd, 1 H, H-5); 1,98 až 2,31 (m, 4H, H-5'/9/11/11'); 2,70 (ddd, 1 H, H-9'); 3,57 (ddd, 1 H, H-12); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,86 (ddd, 1 H, H-12'); 4,15 (b, 1H, H-6); 4,42 (d, 1 H, NCH₂); 4,65 (b, 1 H, H-4a); 5,00 (d, 1 H, NCH₂); 5,91 (d, 1H, H-7); 6,06 (dd, 1H, H-8); 6,92 (s, 1H, H-2); 7,28 (d, 2H, Ph-2/6); 7,43 (d, 2H, Ph-3/5)

Schéma k príkladu 1 a 2



Príklad 3

2-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2e,f][2]benzazepin-11-yl]-butyl]-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón, 1,1-dioxid vinnan, dihydrát (SPH-1374)



2-(6-Brómhexyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ón-1,1-dioxid (2,33 g, 7,32 mmol) vyrobený podľa Hamor, G. H.; Rubesa, F.; Formaco Ed. Sci. 1970, 25, 36 - 39, norgalantamín (2,00 g, 7,32 mmol) a N-etyldiizopropylamin (2,84 g, 22,0 mmol) sa miešajú 24 hodín pri teplote varu v absolútnom chloroforme (20 ml).

Rozpúšťadlo sa odstráni a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (150 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96,5 : 3 : 0,5), čím sa získa ako produkt bezfarebná pena (2,67 g 5,23 mmol, 71,4 %).

DC: chloroform : metanol : amoniak = 89 : 10 : 1; R_f = 0,5

¹H-NMR (CDCl₃; δ 8,05 - 7,72 (m, 4H), 6,63 - 6,55 (m, 2H), 6,10 - 5,90 (m, 2H), 4,56 (b, 1 H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,84 až 3,70 (m, 6H), 3,42 - 3,04 (m, 2H), 2,71 - 2,35 (m, 4H), 2,10 - 1,72 (m, 4H), 1,65 - 1,40 (m, 2H);

¹³C NMR (CDCl₃; δ 158,8 (s), 145,7 (s), 143,9 (s), 137,5 (s), 134,6 (d), 134,1 (d), 133,0 (s), 129,4 (s), 127,4 (d), 127,2 (s), 126,8 (d), 124,9 (d), 121,8 (d), 120,7 (d), 111,0 (d), 88,5 (d), 61,9 (d), 57,5 (t), 55,7 (q), 51,4 (t), 50,5 (t), 48,3 (s), 39,1 (t), 32,9 (t), 29,8 (t), 26,0 (t), 24,5 (t)

Báza (SPH-1369, 2, 50 g, 4,90 mmol) a (+)-kyselina vínna (0,80 g, 5,33 mmol, 1,09 ekvivalentu) sa zahrievajú v etanole (95 %, 10 ml) až do číreho roztoku (asi 50 °C) a tento roztok ešte teplý sa prikvapáva počas 5 min. k absolútnemu magneticky miešanému éteru (200 ml), čím vznikne biela zrazenina. Po státi cez noc pri izbovej teplote sa získané kryštály odsajú na nuči a premyjú sa absolútnym éterom (3 x 50 ml) a produkt sa suší vo vákuovom exsíkátore pri izbovej teplote a tlaku 50 mbar chloridom vápenatým, čím sa získa vinnan dihydrát vo forme bezfarebného prášku (3,184 g, 93,3 % teórie). Analyzované množstvo sa suší pri 2 mbar a 40 °C 8 hodín oxidom fosforečným.

C₂₇H₃₀N₂O₆S·C₄H₄O₄·2H₂O (JOS 1659) (697,7)

vypočítané C 56,18 H 5,78 N 4,23

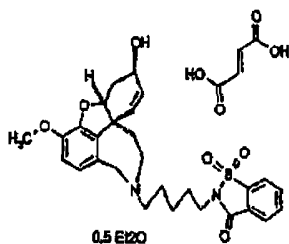
nájdené a) C 55,74 H 5,81 N 4,15

b) C 55,76 H 5,79 N 4,26

Príklad 4

2-[5-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2e,f][2]benzazepin-11-

-yl]penty]-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid (SPH-1372)



2-(5-Brómpentyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (1,66 g, 5,00 mmol), norgalantamín (1,37 g, 5,00 mmol) a N-etyldiizopropylamín (1,94 g, 15,0 mmol) v absolútnom chloroforme (15 ml) sa 24 hodín miešajú pri teplote varu.

Rozpúšťadlo sa odsaje a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (150 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak : 96,5 : 3 : 0,5), čím sa ako produkt získa bezfarebná pena (2,09 g, 3,99 mmol, 79,7 %).

DC: chloroform : metanol : amoniak = 89 : 10 : 1; Rf = 0,5
¹H NMR (CDCl₃): δ 8,05 - 7,70 (m, 4H), 6,63 - 6,50 (m, 2H), 6,09 - 5,85 (m, 1H), 4,55 (b, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 2H), 3,82 - 3,60 (m, 5H), 3,41 - 2,92 (m, 2H), 2,70 - 2,32 (m, 3H), 2,09 - 1,70 (m, 4H), 1,58 - 1,23 (m, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 158,7 (s), 145,6 (s), 143,8 (s), 137,5 (s), 134,5 (d), 134,1 (d), 133,0 (q), 129,4 (s), 127,3 (d), 127,2 (s), 126,8 (d), 124,8 (d), 121,8 (d), 120,7 (d), 111,0 (d), 88,5 (d), 61,8 (d), 57,5 (t), 55,7 (q), 51,4 (t), 51,0 (t), 48,2 (s), 39,1 (t), 32,8 (t), 29,8 (t), 28,1 (t), 26,6 (t), 24,3 (t), 20,3 (d)

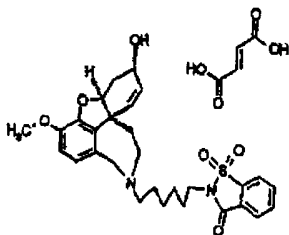
Príprava fumarátu (UJ-1682)

Teplý roztok (asi 50 °C) bázy (1,686 g, 3,21 mmol) v etanole (95 %, 10 ml) sa zlučuje s nasýteným roztokom kyseliny fumarovej (10 ml, 0,5M v etanole) pri 60 °C, až sa dosiahne číry roztok, zahreje sa a tento roztok sa ešte teplý prikvapáva počas 5 min. k magneticky miešanému absolútnemu éteru (200 ml), pričom vzniká biela zrazenina. Po státi cez noc pri izbovej teplote sa získané kryštály odsajú a premyjú absolútnym éterom (3 x 50 ml) a produkt sa suší chloridom vápenatým vo vákuovom exsíkátore pri izbovej teplote a tlaku 50 mbar, čím sa získa fumarát vo forme bezfarebného prášku (1,394 g, 67,7 % teórie). Analyzované množstvo sa suší pri tlaku 2 mbar a teplote 40 °C 8 hodín oxidom fosforečným. Z materského lúhu sa získa druhá frakcia (= UJ-1682-1-2)

C₂₈H₃₂N₂O₆S · C₄H₄O₄ · 1/2C₄H₁₀O (JOS 1657) (677,8)
 vypočítané C 59,54 H 6,21 N 4,21
 nájdené C 59,49 H 6,18 N 4,20

Príklad 5

2-[6-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2e,f][2]benzazepin-11-yl]hexyl]-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxidfumarát (SPH-1373)



2-(6-Brómhetyl)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (1,50 g, 4,33 mmol), vyrobený podľa Kim, Sung-Kyu; Cho, Su-Dong; Moon, Jung-Kyen; Yoon, Yong-Jin. J. Heterocycl. Chem. (1996), 33(3), 615 - 618, norgalantamín (1,18 g, 4,33 mmol) a N-etyldiizopropylamín (1,68 g, 13,0 mmol) v absolútnom chloroforme (15 ml) sa 24 hodín miešajú pri teplote varu. Rozpúšťadlo sa odsaje a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (150 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak : 96,5 : 3 : 0,5), čím sa získa báza ako bezfarebná pena (1,91 g, 3,52 mmol, 81,4 %).

DC: Chloroform : Metanol : Amoniak = 89 : 10 : 1; Rf = 0,5
¹H NMR (CDCl₃): δ 8,08 - 7,72 (m, 4H), 6,68 - 6,55 (m, 2H), 6,12 - 5,90 (m, 2H), 4,57 (b, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 2H), 3,82 - 3,65 (m, 6H), 3,52 - 3,03 (m, 2H), 2,71 - 2,28 (m, 3H), 2,10 - 1,71 (m, 4H), 1,55 - 1,25 (m, 7H);
 158,8 (s), 145,7 (s), 143,9 (s), 137,6 (s), 134,6 (d), 134,2 (d), 133,1 (s), 129,5 (s), 127,4 (d), 127,3 (s), 126,9 (d), 125,0 (d), 121,9 (d), 120,8 (d), 111,1 (d), 88,6 (d), 62,0 (d), 57,6 (t), 55,8 (q), 51,5 (t), 48,3 (t), 39,3 (t), 32,9 (t), 29,9 (t), 28,2 (t), 27,1 (t), 26,7 (t), 26,6 (t)

Príprava fumarátu

Ohrevom bázy (1,33 g, 2,47 mmol) v roztoku kyseliny fumarovej (8 ml, nasýtený roztok v etanole 95 %) na 60 °C sa získaný číry roztok prikvapáva počas 5 min. k magneticky miešanému absolútnemu éteru, pričom vzniká biela zrazenina. Po státi cez noc pri izbovej teplote sa získané kryštály odsajú a premyjú absolútnym éterom (3 x 50 ml) a produkt sa suší chloridom vápenatým vo vákuovom exsíkátore pri izbovej teplote pri tlaku 50 mbar a získa sa fumarát vo forme bezfarebného prášku (1,170 g, 72 % teórie). Analyzované množstvo sa suší pri 2 mbar a 40 °C 8 hodín oxidom fosforečným.

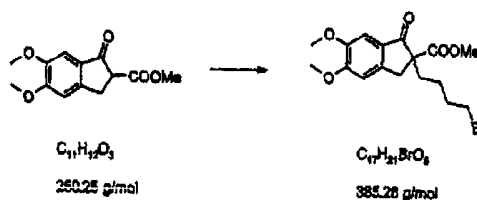
C₂₉H₃₄N₂O₆S · C₄H₄O₄ (JOS 1658)

vypočítané C 60,54, H 5,85, N 4,28

nájdené C 60,49, H 5,97, N 4,22

Príklad 6

Stupeň 1: Metylester kyseliny 2-(4-brómbutyl)-5,6-dimetoxy-1-oxoindan-2-karboxylovej



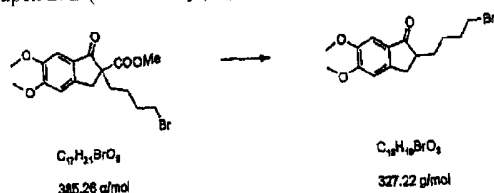
K suspenzii hydridu sodného (0,84 g, 17,6 mmol, 50 % v bielom oleji zbavený tepelnou extrakciou absolútnym petroleterom (3 x 50 ml) bieleho oleja) v absolútnom DMF sa pridá metylester kyseliny 5,6-dimetoxy-1-oxoindan-2-karboxylovej (4,0 g, 16,0 mmol) pripravený podľa Fukushi, Hideto; Mabuchi, Hiroshi; Itoh, Katsumi; Terashita, Zen-ichi; Nishikawa, Kohei; Sugihara, Hirosada; Chem. Pharm. Bull. 1994, 42 (3), 541 - 550, pri izbovej teplote a roztok sa 45 min. mieša pri izbovej teplote. Potom sa pridá 1,4-dibrómbután (24,2 g, 112,0 mmol) a mieša sa pri izbovej teplote 18 hodín. Rozdelí sa na vodnú a éterovú fázu, vodná fáza sa kvantitatívne extrahuje éterom, premyjú sa spojené organické fázy vodou (5 x), nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x) a sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie). Zo zvyšku získaného po odparení sa oddelí prebytočný dibromalkán destiláciou vo vysokom vákuu (100 °C/0,05 mbar) a získaný zvyšok prekryštalizuje z horúceho *tert*-

-butylmetyléteru (25 ml), čím sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (5,02 g, 13,0 mmol, 81,6 % teórie)
DC: Petroléter : etylester kys. octovej = 3 : 1; Rf = 0,15 t. t. 92 - 93 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,13 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,33 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,20 až 1,99 (m, 1H), 1,95 - 1,73 (m, 3H), 1,53 - 1,26 (m, 2H);
¹³C NMR (CDCl₃): δ 200,7 (s), 171,6 (s), 156,1 (s), 149,7 (s), 148,5 (s), 127,7 (s), 107,1 (d), 104,8 (d), 60,6 (s), 56,2 (q), 56,0 (q), 52,6 (q), 36,3 (t), 33,6 (t), 33,2 (t), 32,6 (t), 23,1 (t)

Počet, chemický posun a multiplicita nájdených píkov potvrdzujú požadovanú štruktúru.

Stupeň 2: 2-(4-brómbutyl)-5,6-dimetoxyindan-1-ón



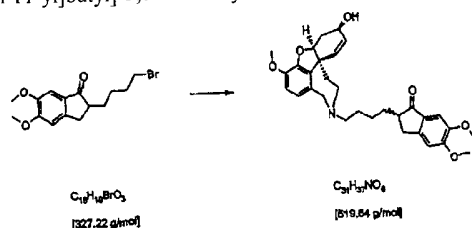
Metylester kyseliny 2-(4-brómbutyl)-5,6-dimetoxy-1-oxoindan-2-karboxylovej (3,0 g, 7,79 mmol) sa mieša v koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej (10 ml) a kyseline octovej (30 ml) 12 hodín pri teplote 60 °C. Pridá sa nasýtený roztok uhličitanu sodného, neutralizuje sa uhličitanom sodným a extrahuje sa kvantitatívne éterom, premyjú sa spojené organické fázy nasýteným roztokom uhličitanu sodného (3 x), vodou (1 x), nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a kryštalizuje z *tert*-butylmetyléteru (10 ml) zvyšok získaný po odparení. Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (1,85 g, 5,65 mmol, 72,5 %).

DC: Petroléter : etylester kys. octovej = 3 : 1; Rf = 0,2 t. t.: 72 - 73 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,15 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,40 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 18,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 2,78 - 2,57 (m, 2H), 2,00 - 1,72 (m, 3H), 1,65 - 1,35 (m, 3H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 207,1 (s), 155,5 (s), 149,4 (s), 148,8 (s), 129,3 (s), 107,3 (d), 104,3 (d), 56,1 (t), 56,0 (t), 47,4 (d), 33,5 (t), 32,6 (t), 32,5 (t), 30,6 (t), 25,8 (t)

Stupeň 3: 2-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2e,f]-[2]benzazepin-11-yl]butyl]-5,6-dimetoxyindan-1-ón



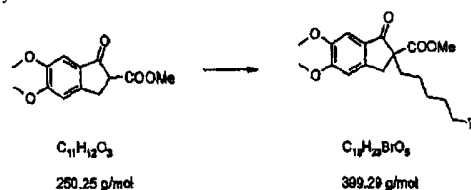
2-(4-Brómbutyl)-5,6-dimetoxyindan-1-ón (1,0 g, 3,01 mmol), norgalanamin (919 mg, 3,36 mmol) a uhličitan draselný (1,26 g, 9,09 mmol, bezvodý, jemne mletý) sa miešajú v absolútnom acetonitrile (10 ml) 24 hodín pri teplote varu. Reakčná zmes sa filtruje, rozpúšťadlo sa odtiahne a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (150 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96,5 : 3 : 0,5), čím sa získa ako produkt bezfarebná pena (1,21 g, 2,32 mmol, 77,6 %)
DC: Chloroform : Metanol : Amoniak = 89,5 : 10 : 0,5, Rf = 0,65

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,14 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,67 - 6,52 (m, 2H), 6,12 - 5,90 (m, 2H), 4,57 (b, 1H), 4,02 - 4,18 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,43 - 3,06 (m, 3H), 2,75 - 2,35 (m, 5H), 2,11 - 1,83 (m, 3H), 1,59 - 1,29 (m, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 207,5 (s), 155,4 (s), 149,3 (s), 148,9 (s), 145,7 (s), 144,0 (s), 133,1 (s), 129,4 (s), 127,5 (d), 126,9 (d), 121,9 (d), 111,1 (d), 107,3 (d), 104,2 (d), 88,6 (d), 62,0 (d), 57,7 (t), 56,1 (q), 56,0 (q), 55,8 (q), 51,5 (t), 51,2 (t), 48,3 (t), 47,5 (d), 32,8 (t), 32,5 (t), 31,5 (t), 29,9 (t), 27,4 (t), 25,1 (t)

Příklad 7

Stupeň 1: metylester kyseliny 2-(5-brómpentyl)-5,6-dimetoxy-1-oxoindan-2-karboxylovej



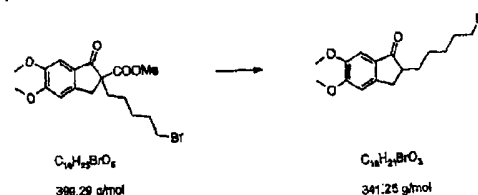
K suspenzii hydridu sodného (0,62 g, 13,2 mmol, 50 % v bielom oleji, zbavený tepelnou extrakciou absolútnym petroléterom (3 x 50 ml) bieleho oleja) v absolútnom DMF sa pridá metylester kyseliny 5,6-dimetoxy-1-oxoindan-2-karboxylovej (3,0 g, 12,0 mmol) pri izbovej teplote a roztok sa 45 min. mieša pri izbovej teplote. Potom sa pridá 1,5-dibrómpentán (19,3 g, 84,0 mmol) a mieša sa 18 hodín pri izbovej teplote. Roztok sa rozdelí na vodnú a organickú fázu, vodná fáza sa kvantitatívne extrahuje éterom, premyjú sa spojené organické fázy vodou (5 x), nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x) a sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie). Zo zvyšku získaného po odparení sa oddelí prebytočný dibromalkán vo vysokom vákuu destiláciou (100 °C/0,05 mbar) a získaný zvyšok sa prekryštalizuje z horúceho *tert*-butylmetyléteru, čím sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (3,75 g, 9,4 mmol, 78,3 %)

DC: Petroléter : etylester kys. octovej = 3 : 1; Rf = 0,15 t. t.: 108,5 - 110 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,15 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 2,20 až 1,15 (m, 8H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 200,9 (s), 171,8 (s), 156,1 (s), 149,7 (s), 148,4 (s), 127,9 (s), 107,1 (d), 104,9 (d), 60,8 (s), 56,2 (q), 56,1 (q), 52,6 (q), 36,4 (t), 34,5 (t), 33,5 (t), 32,3 (t), 28,3 (t), 26,9 (d), 23,7 (t)

Stupeň 2: 2-(5-brómpentyl)-5,6-dimetoxyindan-1-ón



Metylester kyseliny 2-(5-brómpentyl)-5,6-dimetoxy-1-oxoindan-2-karboxylovej (3,0 g, 7,51 mmol) sa mieša v koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej (10 ml) a kyseline octovej (30 ml) 12 hodín pri 60 °C. Pridá sa nasýtený roztok uhličitanu sodného, neutralizuje sa uhličitanom sodným a kvantitatívne sa extrahuje éterom, premyjú sa spojené organické fázy nasýteným roztokom uhličitanu sodného (3 x), vodou (1 x) a nasýteným roztokom chloridu sodného

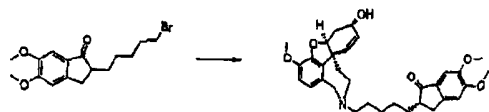
(1 x), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a z horúceho *tert*-butylmetyleteru (10 ml) sa kryštalizuje zvyšok získaný po odparení. Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (1,78 g, 5,22 mmol, 69,5 %).

DC: Petroléter : etylester kys. octovej = 3 : 1; R_f = 0,2 t. t.: 67,5 - 68,5 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,15 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,20 (dd, J = 6,4 Hz, J = 9,5 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,00 - 1,65 (m, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 5H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 207,4 (s), 155,5 (s), 149,4 (s), 148,8 (s), 129,4 (s), 107,4 (d), 104,3 (d), 56,2 (q), 56,0 (q), 47,5 (d), 44,9 (t), 32,5 (t), 32,3 (t), 31,4 (t), 26,8 (t), 26,5 (t)

Stupeň 3: 2-[5-[(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2c,f][2]-benzazepin-11-yl]pentyl]-5,6-dimetoxyindun-1-ón (SPH-1359)



C₂₇H₃₇BrO₃
341,25 g/mol

C₂₇H₃₇NO₃
383,67 g/mol

2-(4-Brómpentyl)-5,6-dimetoxyindan-1-ón (1,66 g, 4,86 mmol), norgalantamín (1,46 g, 5,35 mmol) a uhlíčitán draselný (2,01 g, 14,6 mmol, bezvodý, jemne mletý) sa miešajú v absolútnom acetonitrile (10 ml) 24 hodín pri teplote varu. Reakčná zmes sa filtruje, rozpúšťadlo sa odsaje a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (150 g silikagélu, chloroform : metanol : amoniak: 96,5 : 3 : 0,5), čím sa ako produkt získa bezfarebná pena (1,84 g, 2,32 mmol, 70,9 %).

DC: Chloroform : Metanol : Amoniak : 89,5 : 10 : 0,5, R_f = 0,65

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,11 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,63 - 6,54 (m, 2H), 6,10 - 5,88 (m, 2H), 4,55 (b, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,40 - 3,01 (m, 3H), 2,72 - 2,25 (m, 5H), 2,10 - 1,75 (m, 3H), 1,65 - 1,19 (m, 8H);

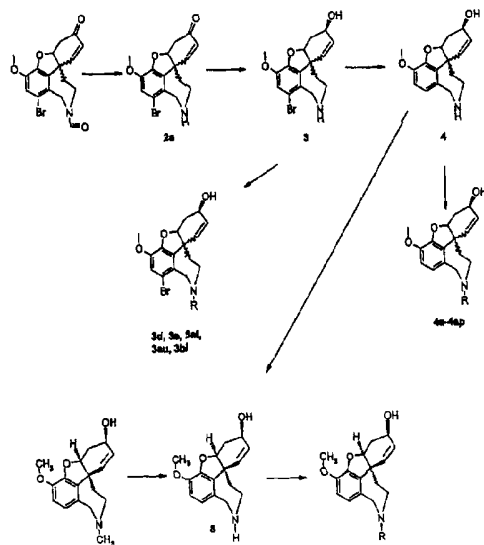
¹³C-NMR (CDCl₃): δ 207,4 (s), 155,3 (s), 149,2 (s), 148,8 (s), 145,6 (s), 143,8 (s), 133,0 (s), 129,4 (s), 129,3 (s), 127,4 (d), 126,9 (d), 121,8 (d), 111,0 (d), 107,2 (d), 104,2 (d), 88,5 (d), 77,2 (d), 61,9 (d), 57,6 (t), 56,0 (q), 55,9 (q), 55,7 (q), 51,4 (t), 48,2 (s), 47,5 (d), 32,9 (t), 32,4 (t), 31,5 (t), 29,8 (t), 27,2 (t), 27,1 (t)

Príprava fumarátu

Roztok bázy (1,00 g, 1,874 mmol) v nasýtenom roztoku kyseliny fumarovej (6 ml, 0,5M v 95 % etanole) sa ohrieva pri 60 °C, až sa dosiahne číry roztok a tento roztok sa ešte teplý prikvapáva počas 5 min. k magneticky miešanému absolútnemu éteru (150 ml), pričom vzniká biela zrazenina. Po státi cez noc pri izbovej teplote sa odsajú získané kryštály a premyjú sa absolútnym éterom (3 x 50 ml) a produkt sa suší chloridom vápenatým vo vákuovom exsikatore pri izbovej teplote a 50 mbar, čím sa získa fumarát vo forme bezfarebného prášku (0,694 g, 57,0 % teórie). Analyzované množstvo sa suší pri 2 mbar a 40 °C 8 hodín oxidom fosforečným. Z materského lúhu sa získa druhá frakcia.

C₃₂H₃₉NO₆ · C₄H₄O₄ · H₂O (658,7)
vypočítané C 65,64, H 6,73, N 2,13
nájdené C 65,83, H 6,72, N 2,10

Vzorce a tabuľka k príkladom 8 - 79



8a-8c: derivát (+)-galantamínu

9a-9e: derivát (1)-galantamínu

Pr.	č.	SPH	lab. kód	R ₁
8	3bi	SPH-1218	CB 30	-C(SMe)=NCN
9	4a	SPH-1229	CB 52	-pyrimidin-(2-yl)
10	4b	SPH-1234	CB 56	-2-Cl-pyrimidin-(4-yl)
11	4c	SPH-1245	CB 59	-2-NEt ₂ -pyrimidin-(4-yl)
12	4d	SPH-1244	CB 57	-2-O(CH ₂) ₃ NMe ₂ -pyrimidin-(4-yl)
13	4e	SPH-1230	CB 53	-4,6-Cl-1,3,5-triazin-(2-yl)
14	4f	SPH-1243	CB58	4,6-di(NEt ₂)2-1,3,5-triazin-(2-yl)
15	4g	SPH-1228	CB 43	-4,6-OPh-1,3,5-triazin-(2yl)
16	4h	SPH-1233	CB 51	-4,6-di(O(CH ₂) ₂ NH ₂ -1,3,5-triazin-(2-yl)
17	4i	SPH-1242	CB 55	4,6-di(O(CH ₂) ₃ NMe ₂ -1,3,5-triazin-(2-yl)
18	4j	SPH-1246	MR 16	-CO-CH ₂ Cl
19	4l	SPH-1214	CB 34	-CO-NHCH(Me) ₂
20	4m	SPH-1221	CB 45	-CO-NHC(Me) ₃
21	4n	SPH-1231	CB 49	-CONHEt
22	4o	SPH-1222	CB 46	-CONH-cyklohexán
23	4p	SPH-1215	CB 33	-CONHPh
24	4q	SPH-1237	CB 47	-CONH-Ph(4-Cl)
25	4r	SPH-1267	CB 73	-CO-NH-CH(Me)Ph,S-(-)
26	4s	SPH-1232	CB 50	-CONH-2-naftalén
27	4t	SPH-1211	CB 13	-CSNHMe
28	4u	SPH-1236	CB 48	-CSNHCH ₂ CH=CH ₂
29	4v	SPH-1259	HM 59	-C(COOMe)=CHCOOMe
30	4x	SPH-1196	TK 36	-2-(CH ₂) ₃ -(2-(4-F-fenyl)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptan)-5-yl)
31	4y	SPH-1219	CB 36	-CH=C(CN) ₂
32	4z	SPH-1278	HM 60	CH=C(COOMe) ₂
33	4ac	SPH-1264	HM 58	-CH=CHCOCH ₂ OEt
34	4af	SPH-1248	MR 7	-CH ₂ -COOEt
37	4ai	SPH-1116	Ja 6	-2-(CH ₂) ₂ -NH ₂
40	4aj	SPH-1217	CB 28	-(CH ₂) ₃ -COOEt
41	4ak	SPH-1277	HM 57	-(CH ₂) ₂ -COOC(Me) ₃
42	4ab	SPH-1262	MR 14	-(CH ₂) ₂ -CONHCHMe ₂
43	4al	SPH-1102	TK 72/5	-CH ₂ -CH=CH ₂
43	4am	SPH-1249	MR 13	-(CH ₂) ₂ -CONHCHMe ₃
44	4an	SPH-1216	CB 35	-(CH ₂) ₂ -CN
45	4aa	SPH-1220	CB 41	-(CH ₂) ₃ -OH
46	4ao	SPH-1103	TK 74/3	-Bn
46	4ap	SPH-1235	CB 42	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
47	8	SPH-1107	TK 94/3	-(CH ₂) ₃ -N-piperidin

Pr.	č.	SPH	lab. kód	R ₁
48	8a	SPH-1280	CB 98	-Ph
49	8b	SPH-1282	CB 100	-tiofen-2-yl
50	8c	SPH-1327	WO 2	-(N-benzoyl)-4-piperidín
51	8e	SPH-1296	CB 147	-COOPh
52	8f	SPH-1328	CB 161	-C(=S)OPh
53	8g	SPH-1292	CB 112	-Fmoc
54	8h	SPH-1326	CB171	-CO-(CH ₂) ₂ -CH=CH ₂
55	8i	SPH-1268	CB 78	-CONH ₂
56	8j	SPH-1287	HM 109	-CSNHMe
57	8k	SPH-1269	CB 85	-CO-NHCH(Me) ₂
58	8l	SPH-1270	CB 86	-CO-NHC(Me) ₃
59	8m	SPH-1266	CB 75	-CONH-Ph(2-CF ₃)
60	8n	SPH-1272	CB 81	-C(SMe)=NCN
61	8o	SPH-1289	HM 117	-CH ₂ -cyklopropán
63	8r	SPH-1295	BM 1	-CH ₂ -CN
64	8s	SPH-1314	DD 18	-CH ₂ -CO-(2-fenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan)-5-yl
65	8t	SPH-1311	BM 4	-(CH ₂) ₂ -NH ₂
66	8u	SPH-1117	Ro21 CB120	-(CH ₂) ₂ -N-morfolín
67	8v	SPH-1329	DD 26	-(CH ₂) ₂ -(2-fenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan)-5-yl
68	8w	SPH-1276	CB 89	-(CH ₂) ₂ -COOH
69	4ae	SPH-1096	TK 81/3	-(CH ₂) ₂ -OH
69	8x	SPH-1271	CB 87	-(CH ₂) ₂ -COOC(Me) ₃
70	8z	SPH-1315		-(CH ₂) ₂ -OH
71	8aa	SPH-1213	TK 96	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂
72	4k	SPH-1104	Ro 20	CO(CH ₂) ₁₄ Me
72	8ab	SPH-1286	HM 113	-(CH ₂) ₂ -N-piperidín
73	4ad	SPH-1099	TK 80-3	-(CH ₂) ₂ -N
73	8ac	SPH-1312	DD 24	-(CH ₂) ₂ -(2-(4-F-fenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan)-5-yl
74	4ag	SPH-1098	Ro 11	-(CH ₂) ₂ -N-morfolín
75	9a	SPH-1284	DD 10	-CO-NHCH(Me) ₂
76	9b	SPH-1283	DD 9	-CO-NHC(Me) ₃
77	9c	SPH-111	Ro 22	-(CH ₂) ₂ -N-moeofolín
78	9d	SPH-1330	RMA-15	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂
79	9e	SPH-1333	RMA 14	-(CH ₂) ₂ -N-piperidín

Príklad 8

Krok 1: (6R)-1-bróm-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ón (2a)

K miešanému roztoku (6R)-5,6,9,10,11,12,1-bróm-3-metoxi-6-oxo-4aH-hexahydrobenzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-11-(12H)-karboxaldehydu (2) (100,0 g, 0,26 mol) v toluéne (2,6 l) sa pridajú voda (660 ml) a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (400 ml). Reakčná zmes sa varila počas miešania 48 hodín dlho pod refluxom. Zrazenina sa odfiltrovala a premyla vodou (3 x 500 ml). Hydrátová fáza sa oddelila a organická fáza sa extrahovala vodou (3 x 500 ml). Zrazenina sa zahriala so spojenými vodnými roztokmi hydrátu a za tepla filtrovala. Roztok sa nastavilo pH = 12,30 % hydroxidom sodným. Zrazenina sa odfiltrovala a sušila (50 °C/50 mbar), aby sa získalo 64,5 g (70 %) titúlnej zlúčeniny (2a) s t. t. 228 - 231 °C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 6,94 (dd, J₁ = 10,3, 1,9 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,00 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,04 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 2,70 (dd, J₁ = 17,8 Hz, J₂ = 3,7 Hz, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,80 (dt, J₁ = 14,0 Hz, J₂ = 2,9 Hz, 1H);

¹³C-NMR(CDCl₃) δ 194,3 (s), 146,9 (s), 143,8 (s), 135,3 (d), 130,6 (s), 129,3 (s), 126,9 (d), 121,9 (d), 111,8 (s), 87,9 (d), 56,3 (t), 55,9 (q), 51,8 (t), 49,0 (s), 37,2 (t), 33,0 (t).

Anal. (C₁₆H₁₆BrNO₃ · 0,4 H₂O) C, H, N.

Krok 2: (6R)-1-bróm-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (3)

K roztoku (6R)-1-bróm-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ónu (2a) (64,5 g, 0,184 mmol) vo vysušenom THF (tetrahydrofuráne) (1,3 l) sa pridal roztok L-selektridu (IM, 276 ml, 0,276 mol) pri -10 °C. Po 30 min. miešania pri -10 až -5 °C sa reakčná zmes hydrolyzovala metanolom (80 ml) a zahusťila. Získaný zvyšok sa rozpustil v 2N kyseline chlorovodíkovej a 18 h sa miešal pri izbovej teplote. Roztok sa nastavilo pH = 9 koncentrovaným amoniakom a extrahovalo sa EtOAc (3 x 500 ml), spojené organické podiely sa premyli soľným roztokom a sušili (Na₂SO₄) za získania 55,9 g (90,6 %) produktu.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 6,85 (s, 1H), 6,05 (m, 2H), 4,56 (b, 1H), 4,48 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,85 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H),

3,35 - 3,05 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,85 - 1,65 (m, 2H);

¹³C-NMR(CDCl₃) δ 145,8 (s), 144,0 (s), 134,1 (s), 131,6 (s), 127,9 (d), 126,8 (d), 115,5 (d), 113,0 (s), 88,4 (d), 61,7 (d), 56,0 (q), 52,7 (t), 49,3 (s), 46,6 (t), 29,7 (t).

Krok 3: (6R)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (=+/norgalantamín) (4)

K roztoku (6R)-1-bróm-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-olu (3) (20,0 g, 56,8 mmol) v 50 % etanole (1000 ml) sme pridali aktivovaný zinok (89,0 g, 1,36 mol) a chlorid draselný (44,0 g, 0,40 mol). Reakčná zmes sa varila 18 hodín dlho pod refluxom a sfiltovala cez celit. Filtrát sa zahusťil, zvyšok sa zriedil 2N kyselinou chlorovodíkovou (500 ml) a extrahoval sa EtOAc (3 x 400 ml). Hodnota pH vodnej fázy sa upravila na 8,5 koncentrovaným amoniakom a extrahovala sa CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) a CH₂Cl₂ : metanol = 9 : 1 (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty sa premyli soľným roztokom, sušili (Na₂SO₄) a zahusťili za získania 12,3 g (79,0 %) zlúčeniny (4).

¹H-NMR(CDCl₃) δ 6,62 (b, 2H), 6,02 (m, 2H), 4,61 (b, 1H), 4,14 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,69 (t, J = 15,7, 1H), 2,10 - 1,63 (m, 4H);

¹³C-NMR(CDCl₃) δ 146,2 (s), 144,1 (s), 133,1 (s), 131,7 (s), 127,8 (d), 126,8 (d), 120,8 (d), 111,1 (d), 88,4 (d), 61,9 (d), 55,9 (q), 53,3 (t), 48,5 (s), 46,7 (t), 39,4 (t), 29,9 (t).

Anal. (C₂₀H₂₆N₂O₄) C, H, N.

Krok 4: Metyl (6R)-1-bróm-N¹¹-kyano-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-(12H)karboximidotioát (3bi)

K roztoku (+/-)norgalantamínu (0,5 g, 1,4 mmol) v etanole : DMF = 4 : 1 (20 ml) sa pridali 0,21 g, 1,4 mmol) dimetyléster kyseliny N-kyanoditiokarbónimidiovej (0,21 g, 1,4 mmol). Reakčná zmes sa varila 4 dni pod refluxom a zahusťila sa. Zvyšok kryštalizoval z EtOH, za získania 0,25 g (41,7 %) zlúčeniny 3bi.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 6,90 (s, 1H), 6,05 (dd, J₁ = 10,3 Hz, J₂ = 5,0 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,62 (b, 1H), 4,36 (d, J = 16,5, 1H), 4,14 (M, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 2,96 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 1,92 (m, 3H);

¹³C-NMR(CDCl₃) δ 146,3 (s), 145,0 (s), 132,7 (s), 129,0 (s), 125,4 (d), 125,2 (d), 125,2 (s), 116,0 (d), 114,3 (d), 88,0 (d), 61,3 (d), 56,1 (q), 55,0 (t), 49,6 (t), 48,6 (s), 29,4 (t), 16,1 (q).

Anal. (C₁₉H₂₀BrN₃O₃S · 0,85 EtOH) C, H, N.

Príklad 9

(6R)-3-Metoxo-11-(2-pyrimidinyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4a)

K roztoku (+/-)-norgalantamínu (0,5 g, 1,8 mmol) v EtOH (30 ml) sa pridali (0,21 g, 1,8 mmol) 2-chlórpyrimidínu a (0,61 g, 7,2 mmol) hydrogenuhlčitanu sodného. Reakčná zmes sa varila 2 dni pod refluxom a zahustila sa. Zvyšok sa zriedil vodou (30 ml) a extrahoval sa EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty sa premyli roztokom chloridu sodného (20 ml), sušili sa (Na₂SO₄) a zahustili, za získania 0,51 g (80,8 %) zlúčeniny 4a.

¹H-NMR (DMSO-d) δ 7,82 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,03 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,54 (dd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 3,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,09 (b, 1H), 3,94 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,21 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,55 (m, 3H);

¹³C-NMR (DMSO-d) δ 159,5 (s), 156,7 (2), 145,5 (s), 142,8 (s), 131,6 (s), 128,9 (s), 126,8 (d), 126,1 (d), 120,8 (d), 109,9 (d), 108,8 (d), 86,8 (d), 61,3 (d), 54,8 (q), 50,2 (t), 47,3 (s), 47,4 (t), 34,6 (t), 29,2 (t).

Anal. (C₂₀H₂₁N₃O₃ · 0,15 EtOH) C, H, N.

Príklad 10

(6R)-11-(2-Chlór-4-pyrimidinyl)-3-metoxo-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4b) sa pripraví analogicky ako v príklade 9. Čas reakcie 40 h, výťažok 0,62 g (88,6 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,05 (b, 2H), 5,90 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,58 (b, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,18 (b, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (t, J = 16,0 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,04 (d, J = 18 Hz, 1H), 1,87 (m, 2H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 160,5 (s), 158,4 (s), 157,0 (s), 145,0 (s), 144,1 (s), 132,2 (s), 128,2 (d), 127,8 (s), 126,6 (d), 126,1 (d), 111,0 (d), 107,1 (d), 88,1 (d), 61,6 (d), 55,8 (q), 53,8 (t), 48,3 (s), 46,0 (t), 34,9 (t), 29,6 (t).

Príklad 11

(6R)-11-(2-Dietylamo-4-pyrimidinyl)-3-metoxo-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4c)

K roztoku zlúčeniny (4b) (0,5 g, 1,30 mmol) v dietylamine (6 ml, 57,6 mmol) sa pridala hydroxid draselný. Reakčná zmes sa varila 22 hodín pod refluxom a zahustila sa. Zvyšok sa zriedil nasýteným roztokom uhličitanu draselného (30 ml) a extrahoval sa EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické fázy sa premyli roztokom chloridu sodného (20 ml), sušili (Na₂SO₄) a zahustili. Okamihovou chromatografiou sa získala 0,21 g (38,5 %) zlúčeniny (4c). Ďalej sú uvedené len rozdielne NMR-signály:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,97 (d, J = 16,0 Hz, 4H), 1,34 (m, 6H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 36,3 (t), 14,0 (q).

Príklad 12

(6R)-11-(2-(3-(Dimetylamo)propoxy)-4-pyrimidinyl)-3-metoxo-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4d)

Príprava bola uskutočnená analogicky ako v príklade 11. Čas reakcie 2 h, výťažok 0,16 g (41,0 %). Opisujú sa len rozdielne NMR-signály:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,34 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,00 (m, 4H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 65,0 (t), 56,3 (t), 45,2 (q), 27,0 (t).

Príklad 13

(6R)-11-(4,6-Dichlór-1,3,5-triazin-2-yl)-3-metoxo-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4e)

Roztok 2,4,6-trichlór-1,3,5-triazínu (0,66 g, 3,7 mmol) v acetóne (16 ml) sa nalia na ľadovú vodu (35 ml) a pri 0 °C sa pridával (+/-)-norgalantamín (1,0 g, 3,7 mmol) po malých častiach. Po pridani 2N hydroxidu sodného (2 ml) sa reakčná zmes varila 40 hodín pod refluxom. Vodná fáza sa extrahovala EtOAc (3 x 30 ml). Spojené organické fázy sa premyli roztokom chloridu sodného (30 ml), sušili (Na₂SO₄) a zahustili, za získania 0,90 g (59,5 %) zlúčeniny 4e.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,02 (b, 2H), 5,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,50 (b, 1H), 4,22 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,11 (b, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,90 (m, 3H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 207,0 (s), 171,2 (s), 163,7 (s), 146,2 (s), 143,9 (s), 132,3 (d), 129,5 (s), 127,6 (s), 126,7 (d), 121,5 (d), 110,8 (d), 88,0 (d), 61,7 (d), 55,7 (q), 51,8 (t), 48,2 (s), 43,4 (t), 35,9 (t), 29,7 (t).

Zlúčeniny 4f-4i obsahujú základný skelet galantamínu ako 4e, líšia sa ale substituenty na dusíku. Pokiaľ sa nebude podstatne líšiť signál protónu a signál uhlíka jadra galantamínu, uvedú sa nižšie NMR-signály substituentov na dusíku.

Príklad 14

(6R)-11-(4,6-bis-(dietylamo-1,3,5-triazin-2-yl)-3-metoxo-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4f)

Roztok zlúčeniny 4e (0,30 g, 0,71 mmol) v 40 ml acetónu sa nalia na 100 ml ľadovej vody a pri 0 °C sa pridala roztok dietylaminu (5,7 ml, 54,7 mmol) v acetóne (10 ml). Reakčná zmes sa varila 2 hodiny pod refluxom a potom sa nalia na 200 ml ľadovej vody. Vodná fáza sa extrahovala 3 x 100 ml EtOAc. Spojené organické fázy sa premyli roztokom chloridu sodného (10 ml), vysušili síranom sodným a zahustili. Okamihová chromatografia poskytla 0,17 g (47,8 %) zlúčeniny 4f.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 3,54 (m, 8H), 1,18 (m, 12H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 41,7 (t), 13,4 (q).

Príklad 15

(6R)-11-(4,6-Difenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-3-metoxo-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4g)

K roztoku (+/-)-norgalantamínu (1,0 g, 3,74 mmol) v dioxáne (60 ml) sa pridalo 6,5 g (18,3 mmol) 2,4,6-trifenoxy-1,3,5-triazínu. Reakčná zmes sa varila 20 hodín pod refluxom. Zrazenina sa odfiltrovala a premyla dioxánom. Filtrát sa zahustil a okamihová chromatografia poskytla 0,91 g (45,9 %) zlúčeniny 4g.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,42 - 7,03 (m, 10H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172,1 a 162,3 (s), 138,3 a 138,1 (d), 134,6 (d), 131,3 a 130,8 (d).

Príklad 16

(6R)-11-(4,6-bis-(2-Aminoetoxo)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-metoxo-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4h)

Podľa pracovného postupu uvedenom v príklade 11 sa pripravila zlúčenina, pričom čas reakcie bol 3 hodiny. Získalo sa 0,15 g (67,9 %) zlúčeniny 4h.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,64 (m, 4H), 3,42 (m, 4H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 61,3 (t), 42,1 (t).

Príklad 17

(6R)-11-(4,6-bis-(2-(Dimetylamino)etoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-metoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]-benzofuro-ro-[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4i).

Podľa pracovného postupu uvedenom v príklade 11 sa získala pri čase reakcie 3 hodiny zlúčenina 4i vo výťažku 0,16 g (59,5 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,12 (q, J = 6,0 Hz, 4H), 2,29 (d, J = 4,0 Hz, 12H), 1,29 (m, 8H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 65,6 (t), 56,0 (t), 45,2 (q), 29,2 (t).

Príklad 18

2-Chlór-1-((6R)-6-hydroxy-3-metoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-etanón (4j)

K roztoku (+/-)-norgalantamínu (2,0 g, 7,3 mmol) v suchom TRF (100 ml) sa pridali 0,82 g chloracetylchloridu (7,3 mmol) a 0,81 g (8,0 mmol) trietylaminu. Reakčná zmes sa varila pod refluxom 3 hodiny a zahusťovala sa. Zvyšok sa zriedil 2N kyselinou chlorovodíkovou (100 ml) a extrahoval sa EtOAc (3 x 75 ml). Hodnota pH vodných fáz sa nastavila na > 8,5 koncentrovaným amoniakom a extrahovali sa 3 x 75 ml CH₂Cl₂. Spojené organické fázy sa premýli roztokom chloridu sodného, sušili síranom sodným a zahusťovali. Okamihová chromatografia poskytla 0,20 g (7,7 %) zlúčeniny 4j.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,78 (b, 1H), 6,12 (m, 2H), 5,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,32 - 4,01 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,90 (m, 3H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 166,0 (s), 146,2 (s), 144,9 (s), 132,3 (d), 128,3 (s), 127,3 (s), 126,0 (d), 120,2 (d), 111,2 (d), 88,2 (d), 61,7 (d), 55,8 (q), 52,8 (t), 48,1 (s), 45,5 (t), 41,4 (t), 35,4 (t), 29,6 (t).

Príklad 19

(6R)-6-Hydroxy-3-metoxy-N¹¹-izopropyl-3-metoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-karboxamid (4l)

Podľa pracovného postupu uvedenom v príklade 11 sa získalo pri reakčnom čase 4 hodiny 0,50 g zlúčeniny 4l s t. t. 106 - 108 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,68 (dd, J = 10,3; 8,3 Hz, 2H), 6,00 (m, 2H), 4,59 (b, 1H), 4,47 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 16,4, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,36 (dt, J = 12,6; 2,0 Hz 1H), 2,69 (dd, J 15,7; 3,4 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 12,3; 3,4 Hz, 1H), 1,77 (m, 1 H), 1,07 (dd, J = 21,8; 6,4 Hz, 6H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156,4 (s), 146,8 (s), 144,5 (s), 132,4 (s), 129,0 (s), 127,9 (d), 126,4 (d), 120,1 (d), 111,0 (d), 88,3 (d), 61,7 (d), 55,8 (q), 51,5 (t), 48,3 (s), 45,4 (t), 42,4 (d), 36,4 (t), 29,7 (t), 23,3 (q), 23,1 (q). Anal. (C₂₀H₂₆N₂O₄) C, H, N.

Zlúčeniny 4m až 4s obsahujú skelet galantamínu ako zlúčenina 4l, líšia sa ale v substituentoch na dusíku. Pokiaľ sa nebudú protónové a uhlíkové signály jadra galantamínu od seba príliš líšiť, uvedú sa nižšie len signály substituentov na dusíku.

Príklad 20

(6R)-N¹¹-terc.-Butyl-6-hydroxy-3-metoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-karboxamid (4m)

Spôsobom podľa príkladu 11, čas reakcie 3 hodiny, výťažok 0,57 g (85 %); t. t. 204 - 205 °C;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,24 (s, 9H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156,4 (s), 50,7 (s), 29,3 (q).

Anal. (C₂₁H₂₈N₂O₄) C, H, N.

Príklad 21

(6R)-N¹¹-Etyl-6-hydroxy-3-metoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-karboxamid (4n)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 3 hodiny, výťažok 0,61 g (98 %); t. t. 137 - 139 °C;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,14 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 10 Hz, 3H);

¹³C-NMR (CDCl₃) 157,0 (s), 35,6 (t), 15,3 (q).

Príklad 22

(6R)-N¹¹-Cyklohexyl-6-hydroxy-3-metoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-(12H)-karboxamid (4o)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 5 hodín, výťažok 0,56 g (79 %); t. t. 225 - 228 °C;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,24 (s, 9H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 48,8 (d), 33,4 (t), 33,2 (t), 25,5 (t), 4,8 (t), 24,6 (t).

Príklad 23

(6R)-6-Hydroxy-3-metoxy-N¹¹-fenyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-(12H)-karboxamid (4p)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 4 hodiny, výťažok 0,34 g (47 %); t. t. 198 - 199 °C;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,24 (m, 4H), 6,99 (q, J = 4,2 Hz, 1H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 154,5 (s), 138,7 (s), 128,7 (d), 122,9 (d), 119,7 (d).

Anal. (C₂₃H₂₄N₂O₄ · H₂O) C, H, N.

Príklad 24

(6R)-N¹¹-4-Chlórfenyl-6-hydroxy-3-metoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-(12H)-karboxamid (4q)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 5 hodín, výťažok 0,16 g (21 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 17,49 - 6,94 (m, 4H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 154,1 (s), 139,1 (s), 123,4 (s), 122,9 (d), 119,7 (d).

Príklad 25

(6R)-6-Hydroxy-3-metoxy-N¹¹-(S)-(-)-α-metylbenzyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-(12H)-karboxamín (4r)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 6 hodín, výťažok 0,66 g (58 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,21 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 7,17 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 1,41 (dd, J = 20,0; 12 Hz, 3H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156,6 a 165,4 (s), 144,5 (s), 128,3 a 128,1 (d), 126,5 a 126,4 (d), 125,9 a 125,5 (d), 461 (d), 22,9 a 22,6 (q).

Príklad 26

(6R)-6-Hydroxy-3-metoxy-N¹¹-(S)-(-)-α-metylbenzyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-(12H)-karboxamid (4s)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 6 hodín, výťažok 0,66 g (58 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,43 (m, 4H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 155,4 (s), 134,0 (s), 133,6 (s), 132,5 (s), 128,6 (d), 127,9 (d), 125,9 (d), 125,7 (d), 125,6 (d), 125,6 (d), 121,1 (d).

Príklad 27

(6R)-6-Hydroxy-3-metoxi-N¹¹-metyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-(12H)-karboxamid (4t)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 3 hodiny, výťažok 0,57 g (99 %); t. t. 219 - 221 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 10,2; 4,4 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,25 (d, J = 5,5, 1H), 4,07 (b, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 2,84 (d, J = 3,4 Hz, 3H); 2,28 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 20,1 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 13,9 Hz, 1H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 182,2 (s), 147,2 (b), 144,9 (s), 132,4 (s), 128,2 (d), 126,6 (s), 126,2 (d), 120,5 (d), 111,3 (d), 88,3 (d), 61,7 (d), 55,9 (q), 53,7 (t), 50,5 (t), 48,2 (s), 35,6 (t), 32,9 (q), 29,7 (t).

Anal. (C₁₈H₂₂N₂O₃S · 0,05 CH₃C₆H₅) C, H, N.

Príklad 28

(6R)-6-Hydroxy-3-metoxi-N¹¹-alkyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-(12H)-karboxamid (4u)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 5 hodín, výťažok 0,47 g (70 %); t. t. 192 - 194 °C; rovnaký skelet ako 47, sú uvedené len rozdielne NMR-sig-nály:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,85 (m, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,14 (m, 2H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 181,2 (s), 133,7 (d), 116,6 (t), 48,3 (t). Anal. (C₂₀H₂₄N₂O₃S) C, H, N.

Príklad 29

Dimetyléster kyseliny ((6R)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-(12H)-yl-fumarovej (4v)

Spôsob podľa príkladu 11. K roztoku (+/-)-norgalantamínu (0,5 g, 1,74 mmol) v 40 ml CH₂Cl₂ sa pridali 0,37 g (2,61 mmol) dimetylésteru kyseliny but-2-éndiovej, 20 hodín sa miešalo. Rozpúšťadlo sa odstránilo za získania olejovitého produktu, ktorého okamihová chromatografia poskytla 0,28 g (39,1 %) zlúčeniny 4v s t. t. 112 - 115 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,63 (dd, J₁ = 12,6 Hz, J₂ = 8,1 Hz, 2H), 6,02 (dd, J₁ = 15,9 Hz, J₂ = 11,5 Hz, 2H), 4,77 (b, 1H), 4,59 (b, 1H), 4,22 (d, J = 15,9, 1H), 4,13 (b, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,19 (dt, J₁ = 15,1 Hz, J₂ = 3,1 Hz, 3H), 2,68 (dd, J₁ = 15,8 Hz, J₂ = 2,2 Hz, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,54 (m, 1H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 167,6 a 165,7 (s), 153,0 (s), 146,0 (s), 144,3 (s), 132,9 (s), 128,5 (s), 127,8 (d), 126,4 (d), 121,8 (d), 111,2 (d), 88,6 (d), 86,6 (d), 61,9 (d), 56,9 (t), 55,8 (q), 55,0 (q), 50,2 (q), 48,3 (s), 33,0 (t), 29,8 (t). Anal. C₂₂H₂₅NO₇) C, H, N.

Príklad 30

(6R)-11-(3-(2-(4-Fluór)fenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12 hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4w)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 4 d, výťažok 0,14 g (63,0 %);

¹H-NMR (CDCl₃) 87,21 (m, 2H); 6,68 (m, 3H), 5,0 (s, 1H), 4,47 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,63 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,04 (m, 3H);

¹³C-NMR (CDCl₃) @ 168,0 a 167,6 (s), 146,4 (d), 144,1 (s), 127,7 a 127,5 (d), 112,5 a 112,4 (d), 67,0 (t), 57,0 a 56,8 (d), 56,8 a 56,6 (t), 51,8 a 51,6 (t), 36,6 (t); 33,7 a 33,6 (t).

Príklad 31

2-((6R)-6-Hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-(12H)-yl-etylén)-malononitril (4x)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 6 hodín, výťažok 0,41 g (64,8 %);

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,12 (m, 1H), 6,63 (dd, J₁ = 12,6 Hz, J₂ = 8,1 Hz, 2H), 6,02 (dd, J₁ = 15,9 Hz, J₂ = 11,5 Hz, 2H), 4,59 (b, 1H), 4,22 (d, J = 15,9, 1H), 4,13 (b, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,19 (dt, J₁ = 15,1 Hz, J₂ = 3,1 Hz, 3H), 2,68 (dd, J₁ = 15,8 Hz, J₂ = 2,2 Hz, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,54 (m, 1H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 157,2 a 156,8 (d), 146,0 (s), 144,3 (s), 132,9 (s), 128,5 (s), 127,8 (d), 126,4 (d), 124,2 (s), 121,8 (d), 116,8 a 116,5 (s), 115,0 a 114,7 (s), 111,2 (d), 88,6 (d), 61,9 (d), 56,9 (t), 55,8 (q), 48,3 (s), 33,0 (t), 29,8 (t).

Príklad 32

Dietyléster kyseliny 2-((6R)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-(12H)-yl-metylén)-malonovej (4y)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 21 hodín, výťažok 0,46 g (63,3 %), t. t. 145 - 146 °C, rovnaký skelet ako zlúčenina 4v, opísané len rozdielne NMR-sig-nály:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,83 (s, 1H), 3,43 (m, 6H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 181,2 (s), 133,7 (d), 116,6 (t), 48,3 (t). Anal. (C₂₂H₂₅NO₇ · 0,25 C₆H₁₄O) C, H, N.

Príklad 33

Etyléster kyseliny 3-((6R)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-(12H)-yl-akrylovej (4z)

Spôsob podľa príkladu 11, čas reakcie 20 hodín, výťažok 0,30 g (46,2 %), t. t. 121 - 122 °C, rovnaký skelet ako zlúčenina 4v, opísané len rozdielne NMR-sig-nály:

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,40 (dd, J₁ = 16,0 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 1,28 (m, 3H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 169,3 a 167,8 (s), 161,1 (d), 97,5 (d), 59,0 (t), 14,5 a 14,3 (q).

Spôsob E

Roztok (+/-)-norgalantamínu (0,5 g, 1,83 mmol), 0,51 g (3,66 mmol) uhličitanu draselného, (2,20 mmol) jodidu sodného a alkylhalogenidu (2,20 mmol) v acetóne (20 ml) sa varil 12 hodín pod refluxom a zahustil sa. Zvyšok sa rozpustil v 30 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej a extrahoval sa 1 x 20 ml AcOEt. Hodnota pH vodných fáz sa nastavila > 8,5 koncentrovaným amoniakom a extrahovali sa AcOEt (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty sa premýli roztokom chloridu sodného, sušili (Na₂SO₄), zahustili a čistili MPLC.

Zlúčeniny 4ab-4ah a 4an-4aq obsahujú základný skelet galantamínu ako 4aa, líšia sa však v substituentoch na dusíku. Keď protónové a uhlíkové signály jadra galantamínu sa nebudú od seba príliš líšiť, uvedú sa nižšie len NMR-sig-nály substituentov na dusíku.

Príklad 34

Etyl-2-((6R)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-(12H)-yl)-acetát (4ac)

Podľa spôsobu E s použitím etylchloracetátu a s reakčným časom 1 hodina sa získa 0,48 g (73 %) zlúčeniny;

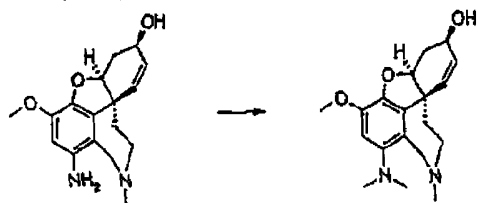
¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,10 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 170,7 (s), 60,4 (t), 58,0 (t), 14,1 (q).

Príklad 35

Predpis substitúcie v pozícii 1,
priame zavedenie nových substituentov

3.2.1.1 [4aS-(4 α S,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-(N,N-dimethylamino)-3-metoxo-11-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol,1-(N,N-dimethylamino)-galantamín (MH-7)



Počas miešania magnetom sa všetky reaktanty (320 mg, 1,06 mmol 1-aminogalantamínu 4, 0,50 ml kyseliny mravečej v 2 ml vody, 0,25 ml 37 % formaldehydu) rozpustené v 10 ml vody spoločne ohriali na 70 °C. Po 4,5 hod. sa nastavilo bázičné pH koncentrovaným vodným roztokom amoniaku, pričom sa vylúčila biela zrazenina zo žltého roztoku. Reakčná zmes sa úplne extrahovala etylacetátom, spojené organické fázy sa sušili síranom sodným, prefiltrovali a rozpúšťadlo sa odsalo.

Rezultujúca zmes látok sa oddelila na stĺpci silikagélú (CHCl₃ : metanol = 1 : 1) a nakoniec sa destilovala vo vysokom vákuu. Výťažok 0,17 g (0,52 mmol = 49 % teórie) svetložltého oleja C₁₉H₂₆N₂O₃ [330,43]
DC: R_f = 0,49 (CHCl₃ : MeOH = 1 : 1)

B. p.: 180 °C/0,01 Torr

α_D^{20} [c = 0,1 CHa₃] = -156,36°

FID-číslo : OH : MHEM0F. 016, ¹³C : MHEM1F. 002,
DEPT : MHEM2F. 002

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6,57 (s, 1H), 6,08 (dd, J = 10,3, 1,0 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 10,3, 4,8 Hz, 1H), 4,56 (bs, 1H), 4,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,12 (bs, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,12 (td, J = 13,1, 1,7 Hz, 1H), 2,97 (dt, J = 14,1, 3,5 Hz, 1H), 2,72 - 2,53 (m, 1H), 2,58 (s, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,12 - 1,98 (m, 2H), 1,62 (ddd, J = 13,6, 3,8, 2,1 Hz, 1H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 147,1 (s), 143,2 (s), 142,0 (s), 133,7 (s), 127,3 (d), 127,2 (d), 124,2 (s), 103,9 (d), 88,3 (d), 62,0 (d), 55,9 (q), 54,4 (t), 54,1 (t), 48,4 (s), 45,7 (q), 44,2 (q), 34,8 (t), 29,8 (t)

Príklad 37

(4aS,6R,8aS)-11-(3-Aminoetyl)-3-metoxo-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol (4af)

Spôsob F, reakčná spoluzlúčenina 4ad, čas reakcie 1 hodina; výťažok 0,31 g (59,2 %); t. t. 47 - 51 °C;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,69 (m, 2H), 1,92 (b, 2H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 51,9 (s), 38,0 (t).

Príklad 40

Etyl-3-((6R)-6-hydroxy-3-metoxo-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-propanoát (4ai)

Spôsob B, čas reakcie 4 hodiny; výťažok 0,64 g (47,5 %);
¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,15 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,81 (t, 7,0 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 6 Hz, 3H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172,4 (s), 60,3 (t), 57,3 (t), 32,9 (t), 14,1 (q).

Príklad 41

t-Butyl-3-((6R)-6-hydroxy-3-metoxo-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-propanoát (4aj)

Spôsob B, čas reakcie 5 hodín, výťažok 0,83 g (60,0 %);
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,82 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 172,0 (s), 80,5 (s), 57,7 (t), 34,2 (t), 28,0 (q). Anal. (C₂₄H₃₃NO₃) C, H, N.

Príklad 42

3-((6R)-6-Hydroxy-3-metoxo-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-N¹¹-izo-propylpropanamid (4ak)

Spôsob B, čas reakcie 18 h; výťažok 0,55 g (78,7 %);
¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,81 (m, 1H), 2,79 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 12,0 Hz, 6H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 171,4 (s), 56,9 (t), 40,7 (d), 33,2 (t), 22,7 (q).

Príklad 43

3-((6R)-6-Hydroxy-3-metoxo-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-N¹-t-butyl-propanamid (4al)

Spôsob B, čas reakcie 24 h; výťažok 0,37 g (51,2 %);
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,76 (t, 6,0 Hz, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,28 (s, 9H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 171,4 (s), 51,4 (t), 50,3 (s), 33,5 (t), 28,7 (q).

Príklad 44

3-((6R)-6-Hydroxy-3-metoxo-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl) propannitril (4am)

Spôsob B, čas reakcie 4 hodiny; výťažok 0,53 g (90,6 %);
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,82 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 118,7 (s), 51,6 (t), 46,6 (t), 16,7 (t).

Príklad 45

(6R)-11-(3-Hydroxypropyl)-3-metoxo-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol (4an)

Spôsob F, reakčná spoluzlúčenina 4ai, čas reakcie 7 hodín; výťažok 0,21 g (47,7 %);
¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,77 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,02 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 63,9 (t), 57,3 (t), 29,8 (t).

Príklad 46

(6R)-11-(3-Aminopropyl)-3-metoxo-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol (4ao)

Spôsob F, reakčná spoluzlúčenina 4am, čas reakcie 1 hodina; výťažok 78 mg (52,8 %);
¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,22 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,72 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 51,3 (t), 37,8 (t), 29,3 (t).

Príklad 47

(6R)-11-(3-Piperidin-1-yl-propyl)-3-metoxo-5,6,9,10-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol (4ap)

Spôsob E, čas reakcie 3 d (dni); výťažok 0,36 g (53,2 %);
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,68 (m, 8H), 1,77 (m, 6H), 1,50 (m, 2H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 57,4 (t), 44,1 (t), 49,2 (t), 24,7 (t), 23,4 (t), 23,3 (t).

Príklad 48

Stupeň 1: (4a,S,6R,8aS)-3-metoxo-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (-)-norgalantamín (8)

Metóda 1

K roztoku 10,92 g (40,0 mmol) rac. norgalantamínu (4) v 40 ml metanolu sa prikvpáva roztok kyseliny (+)-O,O-di-p-toluoylvinnej 7,72 g (20,0 mmol) v 15 ml metanolu a hned' sa premyje 1 ml metanolu. Roztok sa naočkuje kryštálkom (bez očkovania kryštálom môže čas tvorby trvať viac týždňov) a nechá sa dva dni stáť pri 4 °C. Potom sa sklenenou tyčinkou trie a nechá sa stáť ďalšie dva dni pri 4 °C, pričom vždy sa trie sklenenou tyčinkou. Nakoniec sa vyzrážaná soľ odsaje, trikrát premyje ľadovým metanolom a doplní sa 100 ml vody. Bázická hodnota pH vodnej fázy sa nastaví koncentrovaným vodným amoniakom a trikrát sa extrahuje vždy 60 ml etylesterom kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušia sa (Na₂SO₄/aktívne uhlie), prefiltrujú a odparia, čím sa získa 2,9 g (37,5 % teórie) bezfarebných kryštálov (-)-norgalantamínu (8).

Metóda 2

K roztoku galantamínu (1) (20,0 g, 70 mmol) v CH₂Cl₂ (350 ml) sa pridá m-CPBA (obsah peroxidu 76 %, 15,6 g, 70 mmol) a číry roztok sa mieša 40 min. pri izbovej teplote. V tomto štádiu je premena na N-oxid kvantitatívna, ako to bolo stanovené pomocou HPLC. Potom sa pridá roztok FeSO₄·7H₂O (9,7 g, 35 mmol) v metanole (100 ml). Zmes sa miešala 20 min., zmiešala s 2N kyselinou chlorovodíkovou (200 ml), prechavé podiely (CH₂Cl₂ a metanol) sa odparili pri zníženom tlaku a potom sa zmes premyla éterom (3 x 100 ml). Vo vodnom roztoku sa nastavila koncentrovaným amoniakom hodnota pH > 8,5 a potom sa extrahovalo CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) a CH₂Cl₂ : metanol = 9 : 1 (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty sa premyli roztokom chloridu sodného (200 ml), sušili Na₂SO₄ a zahustili sa za získania kryštalického produktu (18,2 g, 96 % teórie), ktorý pozostáva zo zmesi 92 : 8 norgalantamínu a galantamínu. MPLC (CHCl₃) : MeOH : Et₃N = 98 : 1,25 : 0,5, 16,1 g (84,7 %) norgalantamín (8).
¹H-NMR (CDCl₃) δ 56,62 (b, 2H), 6,02 (m, 2H), 4,61 (b, 1H), 4,14 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,69 (d, J = 15,7, 1H), 2,10 - 1,63 (m, 4H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 146,2 (s), 144,1 (s), 133,1 (s), 131,7 (s), 127,8 (d), 126,8 (d), 120,8 (d), 11,1 (d), 88,4 (d), 61,9 (d), 55,9 (q), 53,3 (t), 48,5 (s), 46,7 (t), 39,4 (t), 29,9 (t).

Stupeň 2: (4a,S,6R,8aS)-3-metoxo-11-fenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8a)

K roztoku 1,0 g zlúčeniny 8 (-)-norgalantamínu v 50 ml CH₂Cl₂ sa pridali 0,28 g kyseliny benzoovej (7,2 mmol), 0,6 ml pyridínu (7,2 mmol), 0,67 g acetátu medi (3,6 mmol) a molekulové sito (1,0 g). Reakčná zmes sa miešala 3 dni pri izbovej teplote. Zrazenina sa odfiltrovala a premyla 3 x 10 ml CH₂Cl₂. Filtrát sa extrahoval 3 x 50 ml zriedeného roztoku amoniaku. Spojené vodné fázy sa extrahujú 3 x 50 ml CH₂Cl₂, organické fázy sa premyjú roztokom chloridu sodného, sušia síranom sodným a zahustia. MPLC poskytla 0,33 g (26,4 %) zlúčeniny 8a. t. t. 178 - 180 °C;
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,18 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 6,67 (dd, J₁ = 33,8 Hz, J₂ = 7,6 Hz, 2H), 6,05 (b, 2H), 4,66 (b, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,19 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81

(d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,33 (m, 1 H), 2,68 1m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,62 (m, 1H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 158,2 (s), 145,9 (s), 144,5 (s), 133,0 (s), 129,4 (s), 128,9 (d), 128,1 (d), 126,9 (d), 126,1 (d), 121,1 (d), 116,0 (d), 111,4 (d), 88,6 (d), 61,9 (d), 57,0 (t), 55,9 (q), 50,6 (t), 48,2 (s), 32,8 (t), 29,9 (t). Anal. (C₂₂H₂₃NO₃ · 0,75 H₂O) C, H, N.

Príklad 49

(4a,S,6R,8aS)-3-Metoxo-11-tiofenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8b)

Zlúčenina sa pripravila ako zlúčenina 8a, čas reakcie bol 3 dni, výťažok 0,14 g (28,0 %). Opisujú sa len NMR-signály odlišné od 8a

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,23 (m, 1H), 6,92 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,7 Hz, 1H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 145,7 (s), 127,6 (d), 126,2 (d), 125,0 (d). Anal. (C₂₀H₂₁NO₃S) C, H, N.

Príklad 50

(4a,S,6R,8aS)-11-Benzoyl-piperidin-4-yl)-3-metoxo-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8c)

1-Benzoyl-piperidin-4-ón (0,34 g, 1,7 mmol), 0,47 g izopropylátu titánu (1,7 mmol) a 3,6 g (1,3 mol) zlúčeniny 8 sa taví 30 min. pri 110 °C. Po ochladení pri izbovej teplote sa pridá roztok kyanoborohydridu sodného (65 mg, 0,9 mmol) vo vysušenom etanole (10 ml) a reakčná zmes sa miešala 24 hodín pri izbovej teplote. Po pridaní 2 ml vody sa odfiltrovala zrazenina, filtrát sa zahustil a zvyšok sa zriedil 20 ml EtOAc a znovu sa filtroval. Číry roztok sa zahustil. MPLC poskytla 0,24 g (38,8 %) zlúčeniny 8c.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,52 - 7,31 (m, 5H), 6,65 (b, 2H), 6,08 (m, 2H), 4,64 (b, 1H), 4,22 - 3,90 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,01 - 2,62 (m, 5H), 2,10 - 1,82 (m, 5H), 1,67 až 1,42 (m, 2H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 170,1 (s), 145,8 (s), 144,0 (s), 136,0 (s), 133,1 (s), 129,4 (d), 128,8 (d), 128,4 (d), 128,3 (d), 127,6 (d), 126,7 (d), 121,6 (d), 111,2 (d), 88,6 (d), 61,9 (d), 55,8 (q), 55,6 (t), 48,3 (t), 30,8 (t), 29,8 (t).

Príklad 51

Fenylester kyseliny (4a,S,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxo-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-karboxylovej (8e)

K roztoku 0,5 g zlúčeniny 8 (1,74 mmol) v 50 ml CHCl₃ sa pridali 2,5 g hydrogenuhlíčitanu sodného (29,8 mmol) a 1,84 ml fenylchlorformiátu (14,6 mmol). Zmes sa riadne miešala a 2 hodiny sa varila pod refluxom a potom sa zriedila vodou (30 ml). Fázy sa oddelili. Vodná fáza sa extrahovala 2 x 30 ml CH₂Cl₂ a spojené organické fázy sa premyli 1N kyselinou chlorovodíkovou, sušili síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustili za získania surového produktu. MPLC (CH₂Cl₂ : MeOH = 99 : 1) poskytla 0,58 g (84,2 %) zlúčeniny 8e.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,51 - 7,04 (m, 5H), 6,82 (dd, J = 24,0 Hz, J₂ = 6,0 Hz, 2H), 6,04 (b, 2H), 4,91 (b, 1H), 4,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,20 (b, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,43 - 1,90 (m, 4H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 151,3 (s), 146,6 (s), 145,7 (s), 130,5 (s), 130,1 (s), 129,4 (d), 129,3 (d), 125,9 (d), 125,3 (d), 125,0 (d), 121,6 (d), 111,9 (d), 88,3 (d), 62,8 (d), 57,7 (t), 55,9 (q), 53,4 (t), 49,3 (s), 43,3 (t), 32,7 (t).

Príklad 52

O-Fenylester kyseliny (4a,S,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef]-[2]-benzazepin-11(12H)-karbotionovej (8f)

K roztoku zlúčeniny 8 (1,74 mmol) v 25 ml CHCl_3 sa pridali 0,24 ml chlorthionformiátu (1,74 mmol) a reakčná zmes sa miešala 1 hodinu pod dusíkom. Rozpúšťadlo sa oddelilo za získania bezfarebného oleja, ktorý okamihovou chromatografiou poskytol 0,50 g (71,2 %) zlúčeniny 8a.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,48 - 7,12 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,04 (b, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,71 (d, $J = 26,0$ Hz, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,51 - 2,09 (m, 4H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 187,5 a 187,4 (s), 153,8 a 153,7 (s), 146,7 a 146,6 (s), 145,8 a 145,7 (s), 131,3 a 130,6 (s), 130,2 a 129,5 (s), 129,2 a 129,1 (d), 126,0 a 125,9 (d), 125,0 a 124,9 (d), 122,7 a 122,6 (d), 121,6 a 120,4 (d), 115,3 (d), 112,0 (d), 84,4 a 84,2 (d), 63,1 a 62,9 (d), 55,9 (q), 51,5 (t), 49,5 a 49,3 (s), 47,8 (t), 36,9 (t), 33,1 (t).

Príklad 53

Metylester kyseliny (4a,S,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-karboxylovej-9-H-fluor-9-yl (8g)

K roztoku 0,5 g zlúčeniny 8 (1,8 mmol) a 2,5 ml trietylamínu (1,8 mmol) v 20 ml CH_2Cl_2 sa pridalo 0,5 g 9-fluorenylmetoxykarbonylchloridu (20 mmol) a 30 min. sa miešal pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa zahustila, zvyšok sa zriedil 80 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej a extrahoval sa 5 x 50 ml CH_2Cl_2 . Organické fázy sa spojili, premyli sa roztokom chloridu sodného, sušili sa síranom sodným a zahustili sa za získania 0,88 g (99,2 %) zlúčeniny 8 g. t. t. 76 - 79 °C; $\alpha_D = -33,0$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1,72 (dd, $J = 13,5$; 5,0 Hz, 1H), 1,80 až 2,10 (m, 2H), 2,69 (dd, $J = 13,5$; 5,0 Hz, 1H), 3,20 - 3,45 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,95 - 4,35 (m, 3H), 4,40 - 4,52 (m, 2H), 5,78 - 6,05 (m, 2H), 6,22 - 6,82 (m, 2H), 7,19 - 7,82 (m, 8H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 155,1 (s), 144,4 (s), 144,0 (s), 141,4 (s), 134,0 (s), 129,1 (s), 128,1 (s), 128,0 (d), 127,6 (d), 126,4 (d), 124,9 (d), 124,7 (d), 121,0 (d), 119,9 (d), 111,1 (d), 88,3 (d), 66,9 (t), 61,9 (d), 56,0 (q), 51,5 (t), 48,3 (s), 47,3 (d), 45,9 (t), 36,4 (t), 29,7 (t).

Príklad 54

1-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-pent-4-en-1-on (8h)

K roztoku 1,0 g zlúčeniny 8 (3,7 mmol) a 0,51 ml (3,7 mmol) trietylamínu v 40 ml CH_2Cl_2 : MeOH = 5 : 2 sa pri 0 °C pridalo 0,97 ml (5,1 mmol) pent-4-énkyanohydridu a miešal sa 20 min. Reakčná zmes sa zriedila 20 ml CH_2Cl_2 a extrahovala sa 2 x 20 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Spojené vodné fázy sa extrahovali 2 x 40 ml CH_2Cl_2 , spojené organické fázy sa premyli roztokom chloridu sodného, sušili sa síranom sodným a zahustili za získania 1,24 g (95,3 %) zlúčeniny 8h.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,66 (b, 2H), 5,98 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,66 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,41 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,11 (b, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,17 (t, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,76 - 2,15 (m, 5H), 1,92 (m, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 171,7 (s), 146,8 (s), 144,6 (s), 137,3 (d), 132,4 (s), 128,1 (s), 128,0 (d), 126,3 (d), 120,3 (d), 114,9 (d), 111,0 (d), 88,2 (d), 61,7 (d), 55,8 (q), 52,7 (t), 48,2 (s), 44,6 (t), 35,7 (t), 33,2 (t), 29,7 (t), 28,8 (t).

Príklad 55

1-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-karboxamid (8i)

V suspenzii 0,5 g zlúčeniny 8 (1,8 mmol) v 25 ml vody sa nastavila hodnota pH = 3 2N kyselinou chlorovodíkovou a pridali sa 0,23 g (3,6 mmol) kyanidu sodného. Reakčná zmes sa miešala 25 hodín pri izbovej teplote a potom sa koncentrovaným amoniakom nastavila hodnota pH okolo 8,5 a nakoniec sa extrahovala 3 x 20 ml CH_2Cl_2 . Spojené vodné fázy sa extrahovali roztokom chloridu sodného, sušili sa síranom sodným a zahustili. MPLC (CHCl_3 : MeOH (NH_3) = 95 : 5) poskytla 0,38 g (66 %) zlúčeniny 8i.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,67 (dd, $J = 12,8$; 8,1 Hz, 2H), 6,00 (dd, $J = 15,1$; 10,4 Hz, 2H), 4,68 (b, 1H), 4,51 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,35 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,67 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 2,41 (b, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 158,1 (s), 146,8 (s), 144,5 (s), 132,3 (s), 128,6 (s), 128,0 (d), 126,2 (d), 120,3 (d), 111,1 (d), 88,1 (d), 61,6 (d), 55,8 (q), 51,9 (t), 48,3 (s), 45,6 (t), 36,3 (t), 29,7 (t).

Príklad 56

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxi-N¹¹-metyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-karbotioamid (8j)

Spôsob podľa príkladu 142, čas reakcie 4 hodiny, výťažok 1,02 g (88 %); t. t. 229 - 230 °C; spektrá $^1\text{H-NMR}$ a $^{13}\text{C-NMR}$ boli zhodné so spektrami zlúčeniny 4t. Anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0,2 \text{ CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$) C, H, N.

Príklad 57

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-N¹¹-izopropyl-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)karboxamid (8k)

Spôsob A, čas reakcie 3 hodiny, výťažok 1,86 g (71 %); spektrá $^1\text{H-NMR}$ a $^{13}\text{C-NMR}$ boli zhodné so spektrami zlúčeniny 4i.

Príklad 58

(4a,S,6R,8aS)-N¹¹-t-Butyl-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-karboxamid (8l)

Spôsob A, čas reakcie 3 hodiny, výťažok 1,63 g (60 %); t. t. 106 - 108 °C; $^1\text{H-NMR}$ a $^{13}\text{C-NMR}$ spektrá boli zhodné so spektrami zlúčeniny 4m.

Príklad 59

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxi-N¹¹-2-trifluórmetyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-karboxamid (8m)

Spôsob A, čas reakcie 5 hodín, výťažok 0,60 g (59 %); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,02 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 153,6 (s), 137,6 (s), 127,6 (d), 126,1 (d), 123,0 a 117,8 (s), 122,3 (d), 119,8 (s), 111,3 (d).

Príklad 60

Metyl-(4a,S,6R,8aS)-N¹¹-kyano-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-karboximidotioát (8n)

Zlúčenina bola pripravená spôsobom opísaným pre zlúčeninu 3bi. Čas reakcie 3 dni, výťažok 0,90 g (33,2 %); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,72 (m, 2H), 5,98 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,14 (b, 1H), 3,92 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,4 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 1,99 (m, 3H);

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 146,2 (s), 144,9 (s), 131,7 (s), 128,7 (d), 125,8 (s), 125,5 (d), 121,8 (d), 111,2 (d), 88,1 (d), 61,6 (d), 55,8 (q), 51,2 (t), 49,7 (t), 47,9 (s), 29,6 (t), 16,1 (q).

Príklad 61

(4a,S,6R,8aS)-11-(Cyklopropylmetyl)-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol (8o)

Spôsob podľa príkladu E, čas reakcie 36 hodín, výťažok 0,12 g (29,0 %); rovnaký skelet ako 4aa, opisali sa len rozdielne NMR-signály.

^1H -NMR (CDCl_3) δ 3,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,53 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 0,11 (d, $J = 6$ Hz, 2H);

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 57,2 (t), 9,8 (d), 4,7 (t), 4,1 (t).

Príklad 63

3-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-yl) etánnitril (8r)

Spôsob ako v príklade E, čas reakcie 2 hodiny, výťažok 1,67 g (61,1 %); t. t. 169 - 171 °C; ^1H -NMR a ^{13}C -NMR boli identické so zlúčeninou 4ad. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,67 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 64

1-(2-Fenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-((4a,S,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-e-tanón (8s)

Spôsob ako v príklade E, čas reakcie 3 dni, výťažok 0,68 g (37,8 %); t. t. 85 - 89 °C; $\alpha_D = -169,3$, rovnaký skelet ako 4aa, opisane len rozdielne NMR-signály;

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,21 (m, 2H), 6,68 (m, 3H) 5,0 (s, 1H), 4,47 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,63 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,04 (m, 3H);

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 168,0 a 167,6 (s), 146,4 (d), 144,1 (s), 127,7 (d), 127,5 (d), 112,5 (d), 112,4 (d), 67,0 (t), 57,0 a 56,8 (d), 56,8 a 56,6 (t), 51,8 a 51,6 (t), 36,6 (t); 33,7 a 33,6 (t). Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,33 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Príklad 65

(4a,S,6R,8aS)-11-(3-Aminoetyl)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol (8t)

Spôsob podľa príkladu F, reakčný partner zlúčeniny 8r; čas reakcie 18 hodín, výťažok 1,01 g (66,1 %); t. t. 72 - 75 °C; $\alpha_D = -71,58$, ^1H -NMR a ^{13}C -NMR boli zhodné so zlúčeninou 4af. Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,65 \text{EtOH} \cdot 0,05 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Príklad 66

(4a,S,6R,8aS)-11-(2-Morfolin-4-yl-etyl)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8u)

Spôsob podľa príkladu E, čas reakcie 2 dni, výťažok 1,77 g (63,6 %); t. t. 101 - 104 °C; $\alpha_D = -110,9$.

^1H -NMR a ^{13}C -NMR boli zhodné so zlúčeninou 4ag. Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,15 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Príklad 67

(4a,S,6R,8aS)-11-(2-Fenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-etyl)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8v)

Spôsob podľa príkladu F, reakčný partner zlúčeniny 8s, čas reakcie 30 min., výťažok 0,26 g (50,8 %); t. t. 72 až 75 °C; $\alpha_D = -131,6$, ^1H -NMR a ^{13}C -NMR boli zhodné so zlúčeninou 4ah. Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,35 \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,5 \text{Et}_3\text{N}$) C, H, N.

Príklad 68

3-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-propánová kyselina (8w)

Roztok 8w (0,5 g, 1,25 mmol) sa pridal do CH_2Cl_2 (20 ml) v trifluóroctovej kyseline (5 ml). Reakčná zmes sa miešala 2 hodiny pri izbovej teplote a poskytla koncentrát 0,37 g (64,5 %) zlúčeniny 8w: rovnaký skelet ako 4aa, opisane len rozdielne NMR-signály: ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,95 (b, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,25 (m, 2H).

Príklad 69

t-Butyl-3-((4a,S,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-propanoát (8x)

Spôsob B, čas reakcie 6 hodín, výťažok 0,74 g (53,2 %); ^1H -NMR a ^{13}C -NMR boli zhodné so zlúčeninou 4aj.

Príklad 70

(4a,S,6R,8aS)-11-(3-Hydroxypropyl)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol (8z)

Spôsob E, čas reakcie 4 dni, výťažok 0,32 g (56,7 %) $\alpha^p = 90,0$; ^1H -NMR a ^{13}C -NMR boli zhodné so zlúčeninou 4an.

Príklad 71

(4a,S,6R,8aS)-11-((3-Dimetylamino)propyl)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8aa)

Spôsob E, čas reakcie 24 hodín, výťažok 0,45 g (51,6 %); rovnaký skelet ako 4aa, opisane len rozdielne NMR-signály ^1H -NMR (CDCl_3) δ 2,50 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,82 (m, 2H);

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 55,6 (t), 53,4 (t), 45,0 (q), 25,3 (t).

Príklad 72

(4a,S,6R,8aS)-3-Metoxi-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8ab)

Spôsob E, čas reakcie 3 dni, výťažok 1,77 g (54,7 %); t. t. 84 - 92 °C; $\alpha_D = -50,64$; ^1H -NMR a ^{13}C -NMR boli zhodné so zlúčeninou 4an. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$) C, H, N.

Príklad 73

(4a,S,6R,8aS)-11-(3-(2-(4-Fluór)fenyl)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8ac)

Spôsob E, čas reakcie 4 dni, výťažok 1,77 g (59,3 %); t. t. 84 - 92 °C; $\alpha_D = -50,64$; ^1H -NMR a ^{13}C -NMR boli zhodné so zlúčeninou 4aq. Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{Et}_3\text{N}$) C, H, N.

Príklad 74

(4a,R,6S,8aR)-3-Metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (+)norgalantamín (9) bol vyrobený a opisany v 8: výťažok 5,35 g (74,2 %); ^1H -NMR a ^{13}C -NMR boli zhodné so zlúčeninou 8.

Príklad 75

(4a,R,6S,8aR)-6-Hydroxy-N¹¹-izopropyl-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-(12H)-karboxamid (9a)

Spôsob A, čas reakcie 3 hodiny; výťažok 1,03 g (79 %); ^1H -NMR a ^{13}C -NMR boli zhodné so zlúčeninou 41.

Príklad 76

(4a,R,6S,8aR)-N¹¹-t-Butyl-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-(12H)-karboxamid (9b)

Spôsob A, čas reakcie 3 hodiny; výťažok 0,85 g (63 %); ¹H-NMR a ¹³C-NMR boli zhodné so zlúčeninou 4m.

Príklad 77

(4a,R,6S,8aR)-3-Metoxi-11-(2-morfolin-4-yl-etyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol (9c)

Spôsob E, čas reakcie 2 dni; výťažok 0,12 g (53,2 %); ¹H-NMR a ¹³C-NMR boli zhodné so zlúčeninou 4ag.

Príklad 78

(4a,R,6S,8aR)-11-((3-dimetylamino)propyl)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol (9d)

Spôsob E, čas reakcie 22 hodín; výťažok 0,19 g (44,6 %); ¹H-NMR a ¹³C-NMR boli zhodné so zlúčeninou 8aa.

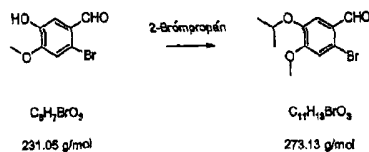
Príklad 79

(4a,R,6S,8aR)-11-(3-Piperidin-1-yl-propyl)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol (9e)

Spôsob E, čas reakcie 20 hodín; výťažok 0,33 g (75,0 %); ¹H-NMR a ¹³C-NMR boli zhodné so zlúčeninou 4ap.

Príklad 80

Krok 1: 2-brom-4-metoxi-5-(1-metyletoxy) benzaldehyd



2-Bróm-5-hydroxy-4-metoxibenzaldehyd (100,0 g, 433 mmol), 2-brómpropán (160,0 g, 1,30 mol) a uhlíčan draselný (300,0 g, 2,16 mol, bezvodý čerstvo zomletý) sa miešajú v acetonitrile (1200 ml) 48 hodín pri 60 °C.

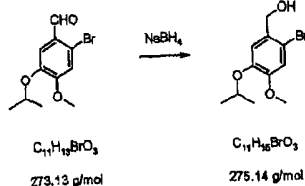
Reakčná zmes sa filtruje, rozpúšťadlo sa oddestiluje na rotačnej odparke a zvyšok sa rozdelí na vodu (800 ml) a éter (800 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (2 x 300 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (2 x 500 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 500 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú a zvyšok získaný po oddestilovaní rozpúšťadla sa kryštalizuje z metanolu (500 ml). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bledoružových kryštálov (98,1 g, 83 %).

DC: Petroléter : etylester kys. octovej = 3 : 1, Rf = 0,75

¹H NMR (CDCl₃): δ 10,13 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,61 (Septet, J = 6,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 6H);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 19u.8 (d), 155,6 (s), 147,1 (s), 126,4 (s), 120,0 (s), 115,8 (d), 113,7 (d), 71,5 (d), 56,4 (q), 21,8 (q)

Krok 2: 2-brom-4-metoxi-5-(1-metyletoxy)benzol



K suspenzii borohydridu sodného (1,67 g, 44,1 mmol) v bezvodom etanole (60 ml) sa pri 15 °C pridáva počas 15 min. 2-brom-4-metoxi-5-(1-metyletoxy)benzaldehyd (6,0 g, 22,0 mmol) a zmes sa mieša hodinu pri izbovej teplote.

Po oddestilovaní rozpúšťadla sa zvyšok rozdelí na nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného (60 ml) a éter (100 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (3 x 40 ml), spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (1 x 100 ml), vodou (1 x 100 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a filtrujú. Po oddestilovaní rozpúšťadla na rotačnej odparke sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (5,575 g, 95 %) s t. t.: 67 - 69 °C.

DC: Petroléter : etylester kys. octovej = 4 : 1, Rf = 0,25

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,00 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,50 (Septet, J = 6,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H);

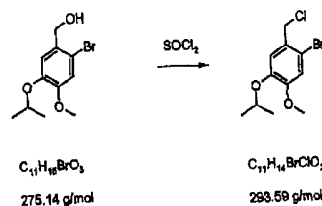
¹³C NMR (CDCl₃): δ 150,1 (s), 146,5 (s), 131,8 (s), 116,1 (s), 115,9 (d), 112,6 (s), 71,7 (t), 64,3 (d), 56,0 (q), 21,8 (q) MT-44 JOS 1693

C₁₁H₁₅BrO₂

vypočítané C, 48,02; H, 5,50

nájdené C, 48,11; H, 5,29

Krok 3: 1-brom-2-(chlórmetyl)-5-metoxi-4-(1-metyl-etoxy)benzén



K 2-brom-4-metoxi-5-(1-metyletoxy)benzolu (5,63 g, 20,5 mmol) v absolútnom CH₂Cl₂ (60 ml) sa prikvapáva tiónylchlorid (20 ml) v absolútnom CH₂Cl₂ (10 ml) počas 10 min. a mieša sa 90 min. pri izbovej teplote.

Po odstránení rozpúšťadla na rotačnej odparke sa získaný zvyšok rozdelí na éter (100 ml) a nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml), spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 100 ml), vodou (1 x 100 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú a rozpúšťadlo sa oddestiluje na rotačnej odparke. Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (5,72 g, 95 %) t. t.: 68 - 70 °C

DC: Petroléter : etylester kys. octovej = 3 : 1, Rf = 0,9

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,05 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,51 (Septet, J = ~6,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 6H);

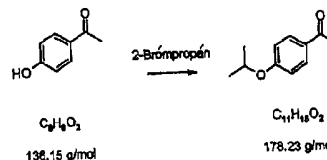
¹³C-NMR (CDCl₃): δ 151,2 (s), 146,8 (s), 128,5 (s), 117,7 (s), 116,1 (d), 114,8 (s), 71,9 (t), 56,2 (d), 64,4 (q), 21,9 (q) MT-45 JOS 1760

C₁₄H₂₀O₃

vypočítané C, 71,16; H, 8,53

nájdené C, 70,90; H, 8,28

Krok 4: 1-[4-(1-metyletoxy)fenyl]etanón



1-(4-Hydroxyfenyl)etanón (12,7 g, 93,2 mmol), 2-brómpropán (57,3 g, 466 mmol) a uhličitán draselný (62,2 g, 466 mmol, bezvodý čerstvo zomletý) sa miešajú v absolútnom acetonitrile (150 ml) 24 hodín pri 60 °C.

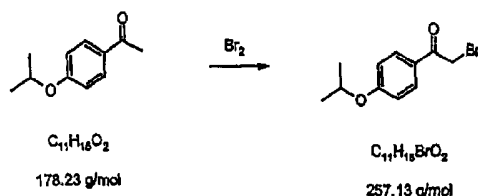
Reakčná zmes sa filtruje, rozpúšťadlo sa oddestiluje na rotačnej odparke a zvyšok sa rozdelí na vodu (200 ml) a éter (200 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (2 x 80 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (2 x 100 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a filtrujú. Týmto spôsobom sa po oddestilovaní rozpúšťadla získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (16,8 g, 99 %) s t. t.: 36 - 80 °C.

DC: Petroléter : etylester kys. octovej = 4 : 1, Rf = 0,5

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,82 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,63 (Septet, J = 6,4 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6H);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 196,7 (s), 161,9 (s), 130,5 (d), 129,8 (s), 115,0 (d), 70,0 (d), 26,2 (q), 21,8 (q)

Krok 5: 2-bróm-1-[4-(1-metyloxy)fenyl]etanón



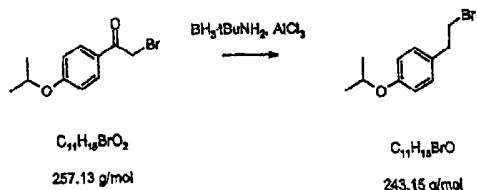
K roztoku 1-[4-(1-metyloxy)fenyl]etanónu (10,0 g, 56,0 mmol) v absolútnom dioxáne (100 ml) sa prikľapkáva bróm (11,7 g, 73,5 mmol) v absolútnom dioxáne (70 ml)/absolútnom éteri (100 ml) počas jednej hodiny a 2 hodiny sa pri izbovej teplote mieša. Reakčná zmes sa zmieša so síranom sodným (5,0 g) vo vode (100 ml), fázy sa rozdelia a vodná fáza sa extrahuje éterom (3 x 100 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (2 x 100 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 150 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú a po oddestilovaní rozpúšťadla sa získaný zvyšok kryštalizuje zo zmesi petroléru (25 ml) a cyklohexánu (25 ml) pri -20 °C. Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných, rýchle do tmava meniacich farbu kryštálov (8,80 g, 59 %) s t. t.: 36 - 37 °C.

DC: Petroléter : etylester kys. octovej = 4 : 1, Rf = 0,7

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,93 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,63 (Septet, J = 6,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 6H);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 189,8 (s), 162,7 (s), 131,4 (d), 126,4 (s), 115,3 (d), 70,3 (d), 30,7 (t), 21,9 (q)

Krok 6: 1-(2-brómetyl)-4-(1-metyloxy)benzén



K suspenzii bezvodého chloridu hlinitého (5,70 g, 43,0 mmol) v absolútnom CH₂Cl₂ (100 ml) sa pridá pri 5 °C *tert.*-butylaminboranový komplex (7,45 g, 85,0 mmol, peletky alebo prášok). Po 15 min. sa prikľapkáva 2-bróm-1-[4-(1-metyl-etoxy)fenyl]etanón (7,30 g, 28,4 mmol) v bezvodom CH₂Cl₂ (50 ml) počas 30 min.

Zmes sa mieša 3 hodiny pri izbovej teplote, zmieša sa s 0,1N kyselinou chlorovodíkovou (100 ml) a vodná fáza sa

extrahuje CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Spojené organické fázy sa premyjú 0,1N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 50 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 50 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a po odparení rozpúšťadla sa získaný zvyšok čistí destiláciou (0,05 mbar/80 °C), čím sa získa produkt ako bezfarebný olej (5,81 g, 83 %).

DC: Petroléter, Rf = 0,35

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,18 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,53 (Septet, J = 6,4 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,08 (f, J = 6,9 Hz, 2H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 156,7 (s), 130,7 (s), 129,5 (d), 115,8 (d), 69,8 (d), 38,5 (t), 33,2 (t), 21,9 (q)

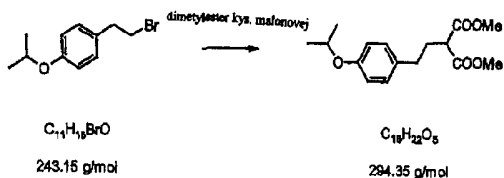
MT-35 JOS 1760

C₁₁H₁₃BrO

vypočítané C, 54,34; H, 6,22

nájdene C, 54,34; H, 6,09

Krok 7: dimetyľester kyseliny 2-[2-[4-(1-metyloxy)fenyl]etyl]propándiovej



1-(2-Brómetyl)-4-(1-metyloxy)benzén (19,0 g, 78,1 mmol), dimetyľester kyseliny malonovej (40,0 g, 300,0 mmol) a uhličitán draselný (42,0 g, 300,0 mmol, bezvodý čerstvo zomletý) v absolútnom DMF (400 ml) sa miešajú 10 hodín pri 70 °C.

Rozpúšťadlo sa odstráni na rotačnej odparke, zvyšok sa rozdelí na vodu (250 ml) a éter (250 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (1 x 100 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (3 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 150 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a prebytočný dimetyľester kyseliny malonovej sa oddestiluje (160 °C/15 mbar) zo zvyšku, ktorý sa získal po odstránení rozpúšťadla na rotačnej odparke.

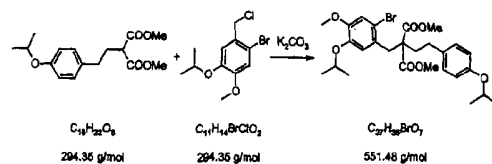
Surový produkt sa čistí destiláciou (140 °C/0,005 mbar), čím sa získa produkt ako bezfarebný olej (18,9 g, 82 %).

DC: Petroléter : etylester kys. octovej = 9 : 1, Rf = 0,4

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,08 (d, J = 10 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 10 Hz, 2H), 4,50 (Septet, J = 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,32 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,19 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 - 2,47 (m, 2H), 2,26 - 2,06 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6 Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 169,8 (s), 156,3 (s), 132,3 (s), 129,4 (d), 115,9 (d), 69,9 (d), 52,5 (q), 50,8 (d), 32,4 (t), 30,6 (t), 22,1 (q)

Krok 8: metylester kyseliny 2-[2-[4-(1-metyloxy)fenyl]etyl]propándiovej



Dimetyľester kyseliny 2-[2-[4-(1-metyloxy)fenyl]etyl]propándiovej (18,9 g, 64,2 mmol), 1-bróm-2-(chlórme-yl)-4-(1-metyloxy)-5-metoxybenzén (18,9 g, 64,2 mmol)

a uhličitan draselný (45,0 g, 32 mmol, bezvodý čerstvo zomletý) v absolútnom DMF (300 ml) sa miešajú 12 hodín pri 60 °C.

Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšok rozdelí na vodu (250 ml) a éter (250 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (1 x 100 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (3 x 100 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (150 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú sa a rozpúšťadlo sa odstráni na rotačnom odparovači. Po vysušení vo vákuu sa získa produkt ako bezfarebný olej (33,7 g, 95 %).

DC: Petroléter : etylester kys. octovej = 9 : 1, Rf = 0,5

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,04 (s, 1H), 7,01 (d, J = 10 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 10 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,47 (Septet, J = 6,5 Hz, 1H), 4,36 (Septet, J = 6,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,48 (s, 2H), 2,65 - 2,47 (m, 2H), 2,26 - 2,06 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 12H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 171,4 (s), 156,1 (s), 149,8 (s), 146,2 (s), 133,0 (s), 129,3 (s), 129,1 (d), 118,2 (s), 116,2 (d), 116,0 (d), 115,8 (d), 69,7 (d), 58,7 (s), 55,9 (q), 52,3 (q), 37,4 (t), 34,5 (t), 29,9 (t), 21,95 (q), 21,9 (q)

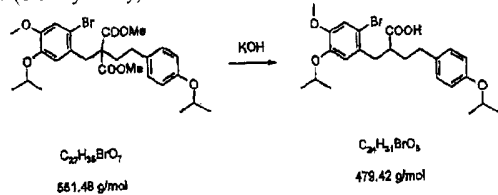
MT-54 JOS 1698

C₂₇H₃₅BrO₇

vypočítané C, 58,81; H, 6,40

nájdene C, 59,00; H, 6,26

Krok 9: α[[2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyletoxy)fenyl]-etyl]-4-(1-metyletoxy)benzénbutánová kyselina



Dimylester kyseliny 2-[2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyletoxy)fenyl]metyl-2-[4-(1-metyletoxy)fenyl]etyl]propán-diovej (33,7 g, 61,1 mmol) a hydroxid draselný (17,5 g, 312,0 mmol) sa miešajú v etanole (150 ml)/vode (30 ml) 12 hodín pri teplote varu.

Reakčná zmes sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou až na pH 1 a ponechá sa 1 hodinu pod refluxom. Zvyšok po odstránení rozpúšťadla sa rozdelí na vodu (250 ml) a éter (250 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (2 x 100 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou až do neutrálneho pH, premyjú sa nasýteným roztokom chloridu sodného (150 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a filtrujú sa. Zvyšok získaný po odparení rozpúšťadla sa dekarboxyluje 30 min. pri 140 °C a nakoniec sa destiluje pri 150 °C/0,005 mbar. Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (27,5 g, 94 %) s t. t.: 114 až 116 °C.

DC: Chloroform : Metanol = 9 : 1, Rf = 0,65

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,78 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,69 - 4,37 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,00 - 2,33 (m, 5H), 1,99 - 1,58 (m, 21H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 12H);

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 176,0 (s), 155,6 (s), 149,3 (s), 145,8 (s), 133,1 (s), 130,3 (s), 129,1 (d), 118,1 (d), 116,0 (d), 115,5 (s), 114,1 (d), 70,6 (d), 69,0 (d), 55,8 (q), 44,9 (d), 33,5 (t), 31,9 (t), 21,85 (q), 21,8

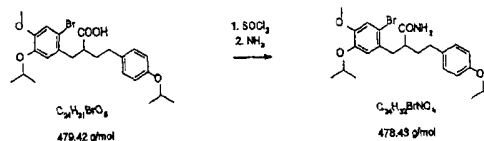
MT-100 JOS 1592

C₂₄H₃₁BrO₅

vypočítané C, 60,13; H, 6,52

nájdene C, 60,38; H, 6,55

Krok 10: δ[[2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyletoxy)fenyl]-etyl]-4-(1-metyletoxy)benzénbutánkarboxamid



K α[[2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyletoxy)fenyl]metyl]-4-(1-metyletoxy)benzénbutánovej kyseliny (10,0 g, 20, 8 mmol) v CH₂Cl₂ (100 ml) sa prikvapáva tionylchlorid (50 ml) počas 15 min. pri 0 °C a zmes sa dve hodiny mieša pri tejto teplote.

Rozpúšťadlo sa odstráni na rotačnom odparovači, zvyšok sa pridá k absolútnemu formamidu (15 ml) a pri 0 °C sa zmieša s amoniakom vo formamide (100 ml tohto roztoku, ktorý je pri tejto teplote nasýtený). Zmes sa hodinu mieša pri 0 °C a doplní vodou (1500 ml).

Vzniknuté kryštály sa odfiltrujú a tepelne extrahujú vodou (4 x 400 ml). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (9,21 g, 92 %) s t. t.: 154 až 156 °C

DC1: CH₂Cl₂ : metanol = 9 : 1, Rf = 0,7

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,32 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,78 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,68 - 4,32 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,00 - 2,62 (m, 2H), 2,00 - 1,58 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 12H);

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 175,8 (s), 155,5 (s), 149,1 (s), 145,8 (s), 133,5 (s), 130,9 (s), 129,9 (d), 118,1 (d), 115,8 (d), 115,5 (s), 114,1 (d), 70,9 (d), 69,0 (d), 55,8 (q), 45,9 (d), 34,2 (t), 32,1 (t), 21,85 (q), 21,8 (q)

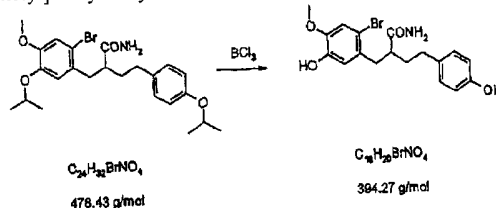
MT-112 JOS 1591

C₂₄H₃₂BrNO₄

vypočítané C, 60,25; H, 6,74; N, 2,93

nájdene C, 59,99; H, 6,56; N, 2,82

Krok 11: príprava α[[2-bróm-5-hydroxy-4-metoxi-fenyl]metyl]-4-hydroxybenzénbutánkarboxamid



K roztoku α[[2-bróm-5-hydroxy-4-metoxi-fenyl]metyl]-4-hydroxybenzénbutánkarboxamidu (9,30 g, 19,4 mmol) v absolútnom CH₂Cl₂ (150 ml) sa pri -78 °C prikvapáva bótrichlorid (40 ml, 1,6 M v CH₂Cl₂) a jednu hodinu sa pri tejto teplote mieša. Potom sa zmes ohreje na izbovú teplotu a dve hodiny sa mieša. Zmieša sa s vodou (300 ml) a oddestilováva sa organické rozpúšťadlo rotačnou odparkou, pričom vznikne kryštalický surový produkt, ktorý sa odfiltruje a tepelne extrahuje vodou (6 x 200 ml) a diizopropyléterom (2 x 40 ml). Pritom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (6,76 g, 88 %) s t. t.: 177 - 179 °C.

DC: CH₂Cl₂ : Metanol = 9 : 1, Rf = 0,4

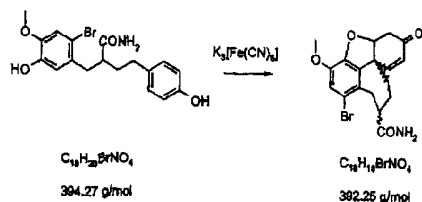
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,18 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,66 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,92 - 2,38 (m, 4H);

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 175,6 (s), 155,5 (s), 147,0 (s), 145,8 (s), 131,3 (s), 129,9 (s), 129,8 (d), 117,9 (s), 115,8 (d), 115,0 (d), 11,9 (d), 56,0 (q), 48,1 (d), 37,6 (t), 37,0 (t)

MT-114 JOS 1692

$C_{18}H_{20}BrNO_4$
 vypočítané C, 54,84; H, 5,11; N, 3,55
 nájdené C, 54,55; H, 4,90; N, 3,28

Krok 12: 1-bróm-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-4-metoxi-6-oxa-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-11-karboxamid



α -[[2-Bróm-5-hydroxy-4-metoxifenyl]metyl]-4-hydroxybenzénbutánkarbamid (3,00 g, 7,61 mmol) sa suspenduje v chloroforme (300 ml) a zmieša sa s roztokom hexakyanofeozitranu draselného (13,2 g, 40,0 mmol) v roztoku uhličitanu draselného (75 ml, 10 %).

Zmes sa pri izbovej teplote intenzívne mieša 40 min. a filtruje sa cez Hyflo. Vodná fáza sa extrahuje chloroformom (3 x 50 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (2 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 150 ml), sušia sa (síran sodný/silikagél), filtrujú a surový produkt získaný po odparení rozpúšťadla sa čistí stĺpcovou chromatografiou (50 g silikagél, etylester kyseliny octovej). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (0,36 g, 12 %).

DC: chloroform : metanol = 9 : 1, Rf = 0,4 a 0,5

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,00 (s, 1H); 6,86 (dd, J = 12 Hz, J = 1 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 1 Hz, 1H), 5,02 (bs, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 16 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3,08 - 2,89 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 16 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,62 - 1,70 (m, 5H)

^{13}C NMR ($DMSO-d_6$): δ 202,5 (s), 184,9 a 179,1 (s), 146,5 a 146,1 (d), 145,0 a 145,9 (s), 143,3 a 142,0 (s), 132,0 a 131,8 (s), 128,9 a 128,0 (s), 126,7 a 126,2 (d), 116,3 a 115,0 (s), 114,4 (d), 87,4 a 87,3 (d), 56,0 (q), 49,5 a 49,3 (s), 45,3 (d), 37,3 a 37,0 (t), 35,4 (t) 34,4 (t), 30,4 (t)

diastereoméry v nižšom poradí

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,70 - 6,85 (m, 2H), 6,07 - 5,91 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,86 (t, J = 15 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 16 Hz, J = 3 Hz, 1H), 2,30 - 1,60 (m, 9H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 146,4 (s), 143,9 (s), 133,7 (s), 128,5 (s), 128,1 (d), 127,5 (d), 123,3 (d), 111,7 (d), 88,9 (d), 62,4 (d), 56,3 (q), 52,8 (d), 48,3 (s), 45,1 (t), 35,8 (t), 35,6 (t), 30,4 (t)

MT-115 JOS 1585

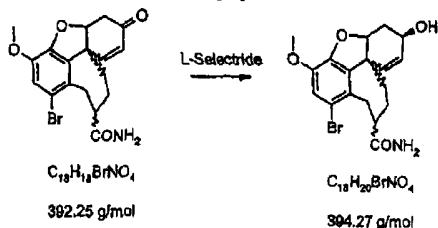
$C_{18}H_{18}BrNO_4$

vypočítané: C, 55,12; H, 4,63; N, 3,57

nájdené: C, 54,91; H, 4,66; N, 3,41

Príklad 81

1-Bróm-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-11-karbamid



K suspenzii 1-bróm-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-oxa-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-11-kar-

bamidu (860 mg, 2,19 mmol) v absolútnom THF (5 ml) sa pri 0 °C pridáva L-Selectride (6,6 ml, 6,6 mmol, 1 M v THF) počas 15 min. a zmes sa 12 hodín pri izbovej teplote mieša. Hydrolyzuje sa vodou (3 ml) a rozdeľ sa na vodu (10 ml) a etylester kyseliny octovej (10 ml), extrahuje sa vodná fáza etylesterom kyseliny octovej (3 x 5 ml), premyjú sa spojené organické fázy 1N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 10 ml), vodou (2 x 10 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (1 x 10 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 10 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú a surový produkt získaný po oddestilovaní rozpúšťadla sa čistí stĺpcovou chromatografiou (50 g silikagél, etylester kyseliny octovej). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (741 mg, 86 %).

DC: chloroform : metanol = 9 : 1, Rf = 0,35 a 0,45

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,92 (s, 1H), 6,10 - 5,89 (m, 2H), 5,82 až 5,53 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,51 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 17 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,65 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 16 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,44 - 1,40 (m, 9H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 177,7 a 175,2 (s), 145,3 (s), 145,7 (s), 144,2 (s) a 143,9 (s), 133,8 a 134,2 (s), 128,3 a 128,2 (d), 126,5 (d), 116,1 a 115,9 (s), 115,3 a 115,1 (d), 88,5 (d), 61,8 (d), 56,1 (q), 49,1 a 49,0 (s), 46,0 (d), 41,9 (t), 35,9 a 35,7 (t), 29,8 a 29,6 (t), 28,8 a 26,2 (t)

MT-120 JOS 1710

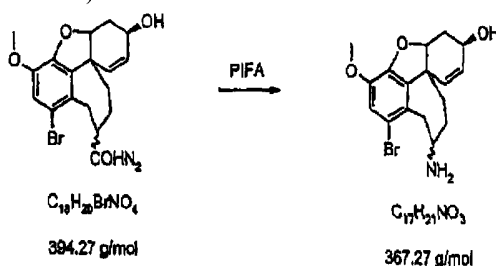
$C_{18}H_{20}BrNO_4$

vypočítané: C, 54,84; H, 5,11; N, 3,55

nájdené: C, 54,84; H, 5,18; N, 3,43

Príklad 82

11-Amino-1-bróm-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-4-metoxi-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-6-ol (SPH-1459)



Bis(trifluoracetoxi)jódbenzén (PIFA, 787 mg, 1,78 mmol) sa rozpustí v acetonitrile (3,5 ml, HPLC-kvalita) a zmieša sa s vodou (3,5 ml, HPLC-kvalita). Potom sa pridáva počas 2 hodín 1-bróm-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-11-karbamid a zmes sa mieša 24 hodín pri izbovej teplote. Rozpúšťadlo sa oddestiluje rotačnou odparkou, zvyšok sa pridá k chloroformu (5 ml), filtruje sa a stĺpcovou chromatografiou sa čistí (30 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96 : 3 : 1). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (490 mg, 75 %).

DC: chloroform : metanol = 9 : 1, Rf = 0,2 a 0,25

1H NMR ($MeOH-d_4$): δ 7,07 (s, 1H), 6,12 - 5,87 (m, 2H), 5,82 - 5,53 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (d, J = 20 Hz, 1H), 3,14 - 2,92 (m, 1H), 2,47 (d, J = 17 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,01 - 2,62 (m, 2H);

^{13}C NMR ($MeOH-d_4$): δ 148,3 a 148,2 (s), 146,5 a 146,1 (s), 135,8 (s), 129,9 a 129,3 (s), 128,5 a 127,9 (d), 125,9 a

123,9 (d), 118,4 a 118,1 (s), 116,9 a 116,0 (d), 118,4 a 118,0 (s), 116,8 a 116,0 (d), 89,0 a 88,9 (d), 62,4 a 62,3 (d), 57,2 (q), 50,6 a 50,4 (s), 49,8 (d), 38,5 (t), 36,0 a 33,0 (t), 31,8 a 31,0 (t), 31,4 a 28,3 (t)
JOS 1707

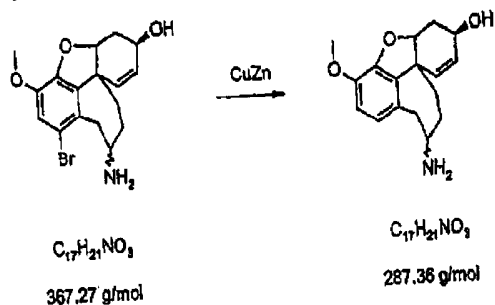
$C_{17}H_{20}BrNO_3 \cdot 1 CHCl_3$

vypočítané: C, 44,52; H, 4,36; N, 2,88

nájdene: C, 44,90; H, 4,30; N, 2,67

Príklad 83

11-Amino-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-6-ol



Príprava zliatiny medi a zinku

Prášok zinku (600 mg) a jodidu medného reagujú pod argónom vo vode (4 ml) a etanole (4 ml) 45 min. v ultrazvukovom kúpeli, čím vzniká veľmi čierna, jemne práškovitá suspenzia.

Debromácia

11-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-4-metoxi-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-6-ol (80 mg, 0,22 mmol) a chlorid vápenatý (300 mg, 2,7 mmol) sa pridajú ako substancie k vzniknutej suspenzii a zmes sa 12 hodín mieša pri teplote varu. Zmieša sa s koncentrovaným vodným roztokom amoniaku (1 ml), na rotačnom odparovači sa odstráni rozpúšťadlo, zvyšok sa pridá do chloroformu (15 ml), filtruje sa a zvyšok vzniknutý po odparení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa čistí stĺpcovou chromatografiou (30 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96 : 3 : 1). Týmto spôsobom sa dajú deliť oba optické izoméry (10 mg, 0,04 mmol izomér A; 26 mg, 0,09 mmol izomér B; celkom 36 mg, 59 %) a získať ako bezfarebná pena.

diastereoméry vyššie v poradí

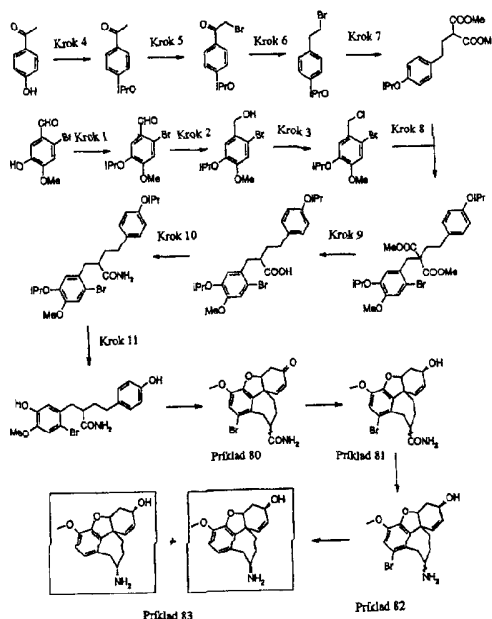
1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,73 - 6,62 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,22 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 16 Hz, J = 6,5 Hz, 1H), 2,24 - 1,60 (m 9H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 146,2 (s), 144,3 (s), 133,6 (s), 128,4 (s), 128,1 (d), 127,2 (d), 124,8 (d), 111,9 (d), 89,0 (d), 62,6 (d), 56,3 (q) 49,0 (s), 48,3 (d), 41,8 (t), 32,5 (t), 30,4 (t), 30,4 (t)

diastereoméry nižšie v poradí

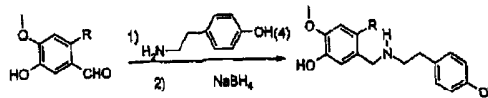
1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,70 - 6,58 (m, 2H), 6,07 - 5,91 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,86 (t, J = 15 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 16 Hz, J = 3 Hz, 1H), 2,30 - 1,60 (m, 9H); ^{13}C NMR- ($CDCl_3$): δ 146,4 (s), 143,9 (s), 133,7 (s), 128,5 (s), 128,1 (d), 127,5 (d), 123,3 (d), 111,7 (d), 88,9 (d), 62,4 (d), 56,3 (q) 52,8 (d), 48,3 (s), 45,1 (t), 35,8 (t), 35,6 (t), 30,4 (t).

Schéma k príkladu 83



Príklad 84

Krok 1: Kondenzácia a redukcia: Všeobecný pracovný predpis

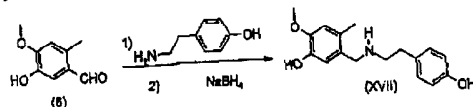


1 ekv. 2-metyl-4-metoxi-5-hydroxybenzaldehydu príp. 2,4-dimetoxi-5-hydroxybenzaldehydu
1 ekv. tyramínu
0,8 ekv. bórhydridu sodného
10 ml etanolu (96 %)/1 g aldehydu

Edukt sa suspenduje v etanole a počas miešania sa pridá tyramín, potom sa reakčná zmes ohrieva na refluxe 8,5 hodiny. Keď sa vytvorená Schiffova báza (MH-16' príp. 34') na DC-doštičke opäť rozloží na východiskové zložky, bol zistený priebeh reakcie pomocou redukcie malou skúškou s borohydridom sodným, bežným spracovaním a nanesením získaného produktu. Po 8,5 hodinách sa reakčná zmes chladila v ľadovom kúpeli na 0 °C a bórhydrid sodný, rozpustený vo 4 ml vody/1 g sa pomaly prikvapkával, potom sa v ľadovom kúpeli 30 min. miešala. Hneď potom sa počas intenzívneho miešania doplnila 150 ml ľadu/vody/1 g aldehydu, vzniknutá biela zrazenina sa odfiltrovala a sušila vo vákuovej sušiarňi. Z materského lúhu vznikla druhá frakcia produktu, ktorá sa zhromaždila a sušila.

Príklad 84

Krok 1a: 5-(N-[2-[4-hydroxyfenyl]etyl]aminometyl)-2-metoxi-4-metylphenol (MH-16)



27,8 g (168 mmol) 2-metyl-4-metoxi-5-hydroxybenzaldehydu (6)

23,0 g (168 mmol) tyramínu

5,20 g (134 mmol = 0,8 ekv) bórhydridu sodného

Výtťažok: 43,4 g (161 mmol = 96 % teórie) bžového prášku $C_{17}H_{21}NO_3$ [287,36]

DC: Rf = 0,21 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1 + 1 % konc. NH₄OH)

T. t.: 122 - 124 °C

vypočítané C 71,06, H 7,37 N 4,87

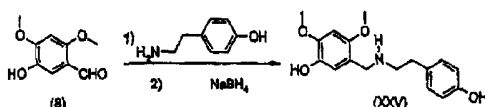
nájdené C 71,07, H 7,41, N 4,86

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 6,90 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,55 (s, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 2,73 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,10 (s, 3H);

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 155,4 (s), 145,8 (s), 143,9 (s), 130,9 (s), 130,4 (s), 129,3 (d), 126,0 (s), 116,2 (d), 115,0 (d), 114,3 (d), 55,7 (q), 51,1 (t), 50,3 (t), 35,0 (t), 17,9 (q)

Príklad 84

Krok 1b: 5-(N-[2-[4-hydroxyfenyl]etyl]aminometyl)-2,4-dimetoxyfenol (MH-34)



18,85 g (103,47 mmol) 5-hydroxy-2,4-dimetoxybenzaldehyd (8)

14,21 g (103,47 mmol) tyramínu

3,13 g (82,74 mmol) = 0,8 ekv. NaBH₄

200 ml etanolu 96 %

Výtazok: 28,1 g = 92,63 mmol = 89,5 % teórie

C₁₇H₂₁NO₄ [303,36]

DC: Rf = 0,14 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1 + 1 % konc. NH₄OH)

T. t.: 170 - 173 °C

C₁₇H₂₁NO₄ [303,36] (prečistené alifatickou látkou ca. C₁₅H₃₂, Schliffert)

vypočítané: C 67,31, H 6,98, N 4,62

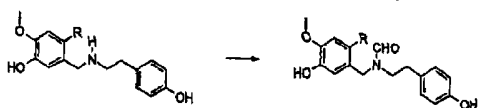
nájdené: C 68,10, H 7,04, N 4,66

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 6,95 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,59 (bs, 4H);

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 155,3 (s), 149,9 (s), 146,3 (s), 139,7 (s), 130,4 (s), 129,3 (d), 120,4 (s), 116,6 (d), 115,0 (d), 98,4 (d), 56,0 (q + q), 50,6 (t), 47,1 (t), 35,0 (t)

Príklad 84

Krok 2: Formylácia: Všeobecný pracovný predpis



1 ekv. amínu

2 ekv. esteru kyseliny mravčej (-etyl alebo -metyl)

10 ml 1,4-dioxán, destilovaný/1 g amínu

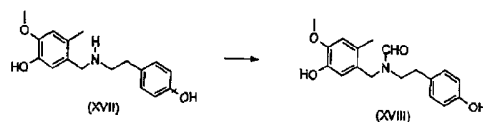
0,2 ml dimetylformamid/1 g amínu

katalytické množstvo kyseliny mravčej

Všetky reaktanty sa ohriali na reflux (eventuálne sa pridala kyselina mravčia) a reakčná zmes sa po ukončení reakcie zahustila vo vákuu do sucha. Pevný zvyšok sa rozpustil v 10 ml metanolu/1 g amínu a počas miešania sa po častiach pridávalo 50 ml ľadu/vody/1 g amínu, čím zreagovala suspenzia medziproduktu počas hydrolýzy na vložkový konečný produkt, ktorý sa odtiahol a sušil.

Príklad 84

Krok 2a: N-((5-hydroxy-4-metoxy-2-fenylmetyl)-N-(2-[4-hydroxy fenyl]etyl)]formamid (MH-18)



55,0 g (191 mmol) 5-(N-[2-[4-hydroxyfenyl]etyl]aminometyl)-2-metoxy-4-metylphenol (XVII)

23,5 ml (383 mmol = 2 ekv) metylesteru kyseliny mravčej

11,0 ml DMF

1,50 ml kyseliny mravčej

400 ml 1,4-dioxánu

Spracovanie nastáva po 7 h. Výtazok: 49,8 g (158 mmol = 82,6 % teórie) béžového prášku.

C₁₈H₂₁NO₄ [315,37]

DC: Rf = 0,35 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1 + 1 % konv. NH₄OH) T. t.: 170 - 171 °C

vypočítané: C 68,55 H 6,71 N 4,44

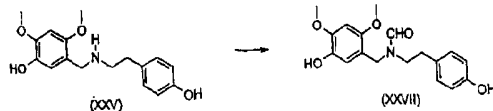
nájdené: C 68,77 H 6,86 N 4,14

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 9,20 (s, 1H), 8,74 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H), 7,00 - 6,87 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,72 - 6,56 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,21 (dd, J = 15,3, 7,6 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H);

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 162,7 a 162,3 (d), 155,7 (s), 146,7 a 146,5 (s), 144,4 a 144,2 (s), 129,7 a 129,4 (d), 128,9 a 128,4 (s), 126,5 (s), 126,4 a 126,3 (s), 116,3 a 115,9 (d), 115,1 (d), 114,6 a 114,4 (d), 55,6 (q), 48,0 a 47,4 (t), 43,3 a 41,6 (t), 33,2 a 31,9 (t), 18,1 a 18,0 (q)

Príklad 84

Krok 2b: N-(2-(4-hydroxyfenyl)etyl)-N-((5-hydroxy-2,4-dimetoxyfenyl)metyl)-formylamid (MH-35)



27 g (89 mmol) 5-(N-[2-[4-hydroxyfenyl]etyl]aminometyl)-2,4-dimetoxyfenol (XXV)

14,4 ml (178 mmol) etylesteru kyseliny mravčej

200 ml 1,4-dioxánu

5,5 ml dimetylformamid

2 ml kyseliny mravčej

Spracovanie nastalo po 24 h, kyselina mravčia sa pridávala s odstupom niekoľkých hodín v 3 dávkach. Výtazok: 26,13 g (78,85 mmol = 88,6 % teórie) béžového prášku.

C₁₈H₂₁NO₅ [331,37]

DC: Rf = 0,53 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1 + 1 konc. NH₄OH)

T. t.: 130 - 132 °C

vypočítané: C 65,24, H 6,39, N 4,23

nájdené: C 64,97, H 6,40, N 4,18

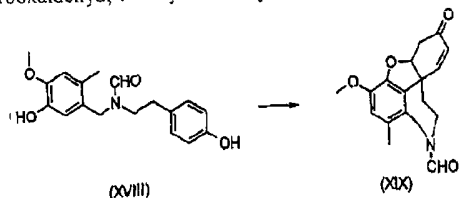
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 9,18 (bs, 1H), 8,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 6,98 - 6,87 (m, 2H), 6,71 - 6,58 (m, 4H), 4,31 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,21 (dd, J = 16,4, 7,7 Hz, 2H), 2,69 - 2,55 (m, 2H);

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 162,7 a 162,5 (d), 155,7 a 155,6 (s), 150,6 a 150,3 (s), 146,7 a 147,3 (s), 140,1 a 139,9 (s), 129,6 a 129,3 (d), 129,0 a 128,4 (s), 116,8 a 116,4 (d), 116,2 a 115,9 (s), 115,1 (d), 98,5 a 98,4 (d), 56,3 a 56,2 (q), 55,9 (q), 47,9 a 45,2 (t), 43,0 a 38,3 (t), 33,4 a 31,9 (t)

Príklad 84

Krok 3: Fenolická oxidatívna kopolácia: 1-Metyl-galan-tamín (XV)

[(+/-)-(4 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-4-metoxi-1-metyl-6-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-17-karboxaldehýd, 1-metyl-N-formylnarwedín (MH-19)



11,4 g (69,8 mmol) N-(5-hydroxy-4-metoxi-2-fenylmetyl)-N-(2-[4-hydroxyfenyl]etyl)]formamidu (XVIII)
47,0 g (338 mmol) uhličitanu sodného
47,0 g (142 mmol) hexakynoželezitanu draselného
1,60 l toluénu
470 ml vody
40,0 g Hyflo

Uhličitan sodný, hexakynoželezitan draselný, voda a toluén sa ohrievajú vo 4 l banke so štyrmi hrdlami na 80 °C a potom sa počas silného mechanického miešania prisypal edukt. Teplota sa udržiavala 1 hodinu na 80 °C, potom sa pridalo Hyflo a po 10 min. miešalo. Reakčná zmes sa odsala a pevný zvyšok sa premyl 1 x vodou a 3 x horúcim toluénom. Toluénová fáza sa oddelila od vodnej fázy a tá sa extrahovala toluénom. Organické fázy sa spojili, rozpúšťadlo sa odtiahlo a produkt sa sušil vo vákuovej sušiarňi. Výťažok: 6,17 g (19,7 mmol = 55,0 % teórie) svetložltého prášku

$C_{18}H_{19}NO_4$ [313,39]

DC: Rf = 0,48 a 0,42 (2 rotaméry) ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1 + 1 % konc. NH_4OH)

T. t.: rozklad > 215 °C

vypočítané: C 69,00, H 6,11, N 4,47

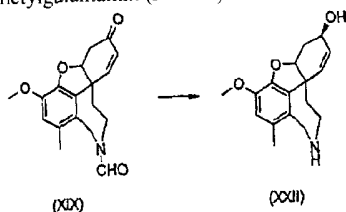
nájdene: C 68,78, H 6,33, N 4,40

1H -NMR (zmes 2 rotamérov, 200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,18 (s, 0,2H), 8,10 (s, 0,8H), 7,25 (dd, J = 10,4, 1,9 Hz, 0,8H), 7,15 (dd, J = 10,4, 1,9 Hz, 0,2H), 6,73 (s, 0,2H), 6,69 (s, 0,8H), 5,95 (d, J = 10,3 Hz, 0,8H), 5,93 (d, J = 10,3 Hz, 0,2H), 5,14 (d, J = 15,4 Hz, 0,8H), 4,83 [d, J = 15,4 Hz, 0,2H], 4,67 (bs, 1H), 4,51 (d, J = 15,4 Hz, 0,2H), 4,07 (d, J = 15,4 Hz, 0,8H), 3,97 (bs, 1H), 3,78 - 3,60 (m, 4H) 3,07 (dd, J = 17,4, 3,4 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 17,4, 1,9 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 0,8H), 2,22 (s, 0,2H), 1,86 (dt, J = 13,5, 3,7 Hz, 1H);

^{13}C -NMR (zmes 2 rotamérov, 50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 194,9 (s), 162,8 a 162,1 (d), 145,2 a 144,8 (d), 145,5 a 145,3 (s), 142,9 a 142,8 (s), 130,6 a 130,3 (s), 128,2 (s), 127,5 a 127,0 (s), 126,4 a 126,2 (d), 114,5 a 114,2 (d), 87,0 a 86,8 (d), 55,6 (q), 49,2 a 49,0 (s), 47,4 a 45,6 (t), 41,8 a 40,1 (t), 37,7 (t), 37,5 (t) 37,4 (t), 34,1 (t), 19,2 a 18,9 (q)

Príklad 85

[(+/-)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxi-1-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol, 1-metyl-N-dimetyl-galan-tamín (MH-20)



500 mg (1,60 mmol) 1-metyl-N-formylnarwedínu (XIX)
6,00 ml (6,06 mmol = 3,78 ekv) L-Selectrid 1M v THF
12,0 ml abs. THF

Suspenzia jemne rozmrvneného eduktu v abs. THF sa chladila na 0 °C a potom sa prikvapkal L-Selectrid, čím sa pozoroval nárast teploty o 5 °C. Pri 0 °C sa 1 h miešala, čím vznikol čirý roztok. Po 70 min. sa pridalo 5 kvapiek vody a 1 ml konc. aq. amoniaku, 10 min. sa miešala a potom sa reakčná zmes vo vákuu zahustila na polovicu. Hneď potom sa pridalo ešte 1 x 10 ml amoniaku a roztok sa extrahoval metylénchloridom. Spojené organické fázy sa 1 x premyli zriedeným roztokom amoniaku, sušili síranom sodným, filtrovali a rozpúšťadlo sa odtiahlo. Vzniknutý svetloružový olej sa čistil cez stĺpec silikagél. Výťažok: 440 mg (1,53 mmol = 96,0 % teórie) bezfarebného oleja.

$C_{17}H_{21}NO_3$ [287,36]

DC: Rf = 0,39 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1 + 1 % NH_4OH)

$C_{17}H_{21}NO_3$ x 0,8 H_2O [301,76]

vypočítané: C 67,66, H 7,55, N 4,64

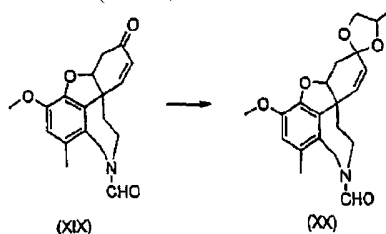
nájdene: C 67,60, H 7,40, N 4,65

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,51 (s, 1H), 6,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 10,2, 4,5 Hz, 1H), 4,57 (bs, 1H), 4,27 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,40 - 3,10 (m, 2H), 2,65 (dd, J = 15,6, 3,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H); 1,99 (ddd, J = 15,6, 4,9, 2,3 Hz, 1H), 1,89 - 1,63 (m, 2H);

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144,4 (s), 142,9 (s), 133,4 (s), 130,5 (s), 127,8 (s), 127,5 (d), 127,1 (d), 113,5 (d), 88,1 (d), 61,4 (d), 55,8 (q), 49,0 (s), 48,9 (t), 46,9 (t), 39,7 (t), 29,8 (t), 19,4 (q)

Príklad 86

[(+/-)-(4 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxi-1,4'-dimetyl-spiro[6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6,2'-[1,3]-dioxolan]-11-karboxaldehýd, 1-metyl-N-formyl-narwedinketal (MH-21)



6,17 g (19,7 mmol) 1-metyl-N-formylnarwedínu (XIX)

40,0 ml toluén

375 mg (1,97 mmol) p-toluénsulfónová kyselina

11,1 ml (149 mmol) propylénglykol

Do laboratórnej banky s odlučovačom vody sa preložil edukt v toluéne a pridala sa 1/3 kyseliny p-toluénsulfónovej s 2/3 propylénglykolu. Reakčná zmes sa ohriala na reflux a po 2 hodinách sa pridával zvyšný roztok kyseliny p-toluénsulfónovej v propylénglykole po častiach počas 5 hodín, potom sa zmes varila ďalších 6 hodín pod refluxom. Po ukončení reakcie (HPLC-skúška potrebná, lebo DC je málo presvedčivý) toluénová fáza sa oddelila a propylénglykolová fáza sa extrahovala toluénom do vyčerpania. Zhromaždené toluénové fázy sa extrahovali 2 x kyselinou octovou (8 % vo vode), 2 x nasýteným roztokom uhličitanu sodného a 2 x vodou, potom sa rozpúšťadlo odtiahlo. Výťažok: 5,34 g (14,38 mmol = 73 % teórie) béžovej peny $C_{21}H_{25}NO_5$ [371,44].

DC: Rf = 0,71 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

$C_{21}H_{25}NO_5$ x 0,85 H_2O [386,74]

vypočítané: C 65,22, H 6,96, N 3,62

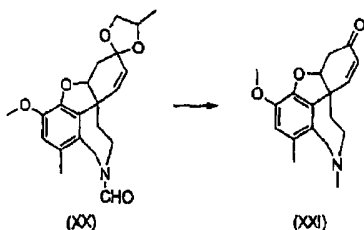
nájdene: C 65,39, H 7,19, N 3,52

¹H-NMR (zmes diastereomérov a rotamérov, 200 MHz, CDCl₃): δ 8,14 - 8,01 (m, 1H), 7,30 - 7,09 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,22 - 5,97 (m, 1H), 5,85 - 5,61 (m, 1H), 5,38 a 4,77 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,49 (bs, 1H), 4,37 - 4,01 (m, 2H), 3,93 - 3,74 (m, 5H), 3,71 - 3,10 (m, 1H), 2,79 - 2,58 (m, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,32 (d, J = 10,2 Hz, 3H), 2,25 - 1,74 (m, 3H);

¹³C-NMR (zmes diastereomérov a rotamérov, 50 MHz, CDCl₃): δ 162,5 (d), 161,7 (d), 143,7 (s), 143,6 (s), 143,3 (d), 142,7 (d), 129,9 (s), 129,6 (s), 127,8 (d), 127,6 (d), 126,0 (s), 125,7 (s), 114,6 (d), 114,4 (d), 87,5 (d), 87,4 (d), 68,2 (d), 68,0 (t), 56,1 (q), 56,0 (q), 49,2 (s), 49,0 (s), 48,7 (t), 46,7 (t), 43,2 (t), 41,2 (t), 38,7 (t), 37,2 (t), 37,1 (t), 34,8 (t), 19,7 (q), 19,4 (q), 18,9 (q)

Príklad 87

[(+/-)-4α,6β,8αR*]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxi-1,11-dimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on, 1-metylnarwedín (MH-22)



5,34 g (14,4 mmol) 1-metyl-N-formylnarwedinketalu (XX)
25,2 ml (25,2 mmol) = 1,75 ekv. lítiumaluminíumhydridu
1M v THF

20 ml abs. THF

1-Metyl-N-formylnarwedín (V) sa rozpustil v abs. THF a počas miešania sa po častiach pridal lítiumaluminíumhydrid. Po 15 min. sa reakčná zmes zmiešala s 10 ml toluénu, potom sa hydrolyzovala 1,5 ml vody a po pridaní 1,5 ml ľúhu sodného (15 % vo vode) sa miešala 15 min. Po pridaní 1,5 g Hyflo sa ohrievala 1 hodinu pod refluxom, sfiltrovala sa, filtračný koláč sa povaril 3 x s vždy 10 ml toluén : THF = 1 : 1 a odsal. Organické fázy sa zahustili do sucha, zmiešali s 25 ml 4N HCl a 25 min. sa pri 60 °C miešali, potom sa extrahovali etylacetátom. Zhromaždené organické fázy sa späťne premyli zriedenou HCl. Zhromaždené kyslé vodné fázy sa zbavili destiláciou prebytočného etylacetátu, potom sa nastavilo bázičné pH konc. aq. amoniakom a extrahovali sa chloroformom do vyčerpania. Zhromaždené chloroformové fázy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili síranom sodným, prefiltrovali a rozpúšťadlo sa odsalo. Čistenie sa realizovalo kryštalizáciou z diizopropyléteru:

etylacetátu 9 : 1. Výťažok: 4,01 g (13,36 mmol = 93 % teórie) svetložltých, veľmi jemných ihličiek.

C₁₈H₂₁NO₃ [299,37]

DC: R_f = 0,43 (CHCl₃ : MeOH = 95 : 5)

T. t.: 121 - 122 °C

vypočítané: C 72,22, H 7,07, N 4,68

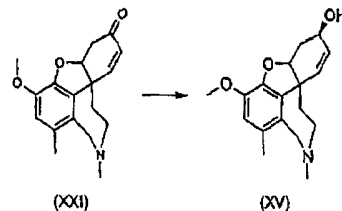
nájdene: C 71,95, H 7,08, N 4,57

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,01 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 1H), 3,97 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,22 - 2,95 (m, 3H), 2,71 (dd, J = 17,8, 3,7 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 - 2,01 (m, 1H), 1,87 (dt, J = 13,8, 3,4 Hz, 1H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 194,4 (s), 145,2 (s), 142,9 (s), 131,0 (s), 128,9 (s), 126,8 (d + d + s), 114,3 (d), 87,7 (d), 55,9 (q), 55,8 (t), 54,1 (t), 48,9 (s), 43,5 (q), 37,1 (t), 33,4 (t), 19,4 (q)

Príklad 88

[(+/-)-(4α,6β,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxi-1,11-dimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on, 1-metylgalantamín (MH-30)



170 mg (0,57 mmol) 1-metylnarwedín (XXI)

0,70 m (0,68 mmol) = 1,2 ekv. L-Selectridu; 1M v THF

5 ml absolútneho THF

Edukt sa preložil pod atmosférou dusíka do THF a na -25 °C ochladil, potom sa pomaly prikvapával L-Selectride. Miešalo sa 30 min. pri -15 °C, čím sa suspenzia spoiatku stala čírym roztokom. Hneď potom sa reakčná zmes nechala cez 1 h pri izbovej teplote, hydrolyzovala sa 5 kvapkami vody, 30 min. sa miešala, pridal sa 0,5 ml konc. aq. NH₄OH, miešala sa ďalších 10 min., opäť sa pridal 2 ml konc. NH₄OH a nakoniec sa extrahovala metylénchloridom. Spojené organické fázy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili síranom sodným, prefiltrovali sa a rozpúšťadlo sa odsalo, čím vzniklo 350 mg surového produktu. Tento surový produkt sa čistil na stĺpci silikagélu (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1), čím vznikol žltý olej, ktorý pridaním éteru stuhol. Výťažok: 120 mg (0,398 mmol = 70 % teórie) bezfarebného prášku.

C₁₈H₂₃NO₃ [301,39]

DC: R_f = 0,43 (CHCl₃ : MeOH = 95 : 5), nedelený edukt

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6,54 (s, 1H), 6,10 (dd, J = 10,2, 1,2 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 10,2, 4,7 Hz, 1H), 4,56 (bs, 1H), 4,12 (bs, 1H), 3,99 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,20 (ddd, J = 14,2, 12,1, 2,1 Hz, 1H), 2,96 (dt, J = 14,2, 3,4 Hz, 1H), 2,65 (ddd, J = 15,7, 3,2, 1,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,99 (ddd, J = 15,5, 5,0, 2,5 Hz, 2H), 1,60 (ddd, J = 13,7, 4,0, 2,4 Hz, 1H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144,0 (s), 143,0 (s), 133,4 (s), 128,9 (s), 127,4 (d + d), 127,0 (s), 126,6 (s), 113,6 (d), 88,3 [d], 61,9 (d), 55,7 (q), 55,4 (t), 53,8 (t), 48,2 (s), 42,7 (q), 33,8 (t), 29,8 (t), 19,4 (q)

Príprava hydrobromidu

Reakčný roztok sa hydrolyzuje etanolom (asi polovica reakčného objemu), 30 min. sa mieša, potom sa pridáva konc. HBr na pH až 1 a mieša sa cez noc. Vzniknutá zrazina sa odsaje, premyje etanolom a suší.

T. t.: 246 - 250 °C (Hydrobromid)

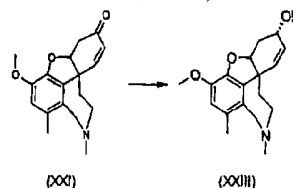
C₁₈H₂₄NO₃Br x 0,5 H₂O [391,30]

vypočítané: C 55,25, H 6,44, N 3,58

nájdene: C 55,21, H 6,39, N 3,56

Príklad 89

[(+/-)-(4α,6α,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxi-1,11-dimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on, 1-metylepigalantamín (MH-31)



2,00 g (6,68 mmol) 1-metylnarwedinu (XXI)
150 ml metanolu
2,50 g (6,68 mmol) Certrichloridu heptahydrát
0,50 g (13,4 mmol) = 2 ekv. NaBH_4

Edukt sa za horúca rozpustil v metanole a potom sa ochladil na 0 °C, pridal sa $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ a asi 30 - 60 min. pri 0 °C sa miešal. Hneď potom sa pridával po častiach NaBH_4 , ďalšie 2 hodiny sa miešal pri 0 - 5 °C, čím sa vytvorila zrazenina. Reakčná zmes sa hydrolyzovala 5 ml 2N HCl, metanol sa oddestiloval vo vákuu, zvyšok sa zmiešal s ďalšími 150 ml 2N HCl, konc. NH_4OH sa nastavilo bázické pH (fialová zrazenina), extrahovalo sa, zhradené organické fázy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili síranom sodným, filtrovali sa a rozpúšťadlo sa odsalo. Ako surový produkt vznikla zmes izomérov 1-metylepigalantamínu a 1-metylalantamínu v pomere 5 : 1, ktorú je možné chromatograficky deliť (silikagél, CHCl_3 : MeOH = 9 : 1 + 0,5 % NH_4OH). Výťažok: 1,34 g (4,45 mmol = 66,6 % teórie) bezfarebného oleja.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ [301,39]

DC: Rf = 0,20 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6,51 (s, 1H), 6,10 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,69 - 4,56 (m, 1H), 4,55 (bs, 1H), 3,96 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,21 (td, J = 13,1, 1,7 Hz, 1H), 2,97 (dt, J = 14,1, 3,3 Hz, 1H), 2,75 (dddd, J = 14,1, 5,3, 4,0, 1,2 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (dd, J = 13,1, 3,2 Hz, 1H), 2,03 (bs, 1H), 1,69 (ddd, J = 13,6, 10,7, 2,6 Hz, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 145,0 (s), 142,9 (s), 133,5 (s), 131,7 (d), 128,5 (s), 126,7 (d), 126,6 (s), 113,5 (d), 88,3 (d), 63,1 (d), 55,8 (q), 55,2 (t), 54,1 (t), 48,3 (s), 42,6 (q), 34,6 (t), 32,4 (t), 19,5 (q)

Príprava hydrobromidu

Získaný 1-metylepigalantamín sa zmiešal s etanolom a konc. HBr sa nastavila hodnota pH na 1. Hydrobromid sa schladil na kryštalizáciu a vzniknutá zrazenina sa odsala, premyla studeným etanolom a sušila.

T. t.: 254 - 255 °C (Hydrobromid) C)

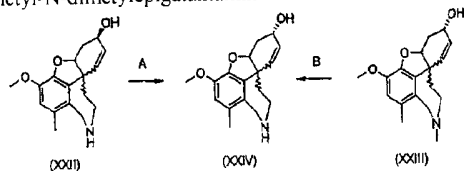
$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Br} \times 0,5 \text{H}_2\text{O}$ [391,30]

vypočítané: C 56,25, H 6,44, N 3,58

nájdené: C 56,28, H 6,21, N 3,57

Príklad 90

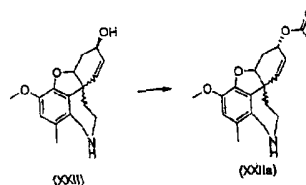
[(+/-)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxi-1-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepín-6-ol, 1-metyl-N-dimetylepigalantamín



Metóda A: (Epimerácia 1-metyl-N-dimetylalantamínu (XXII))

Krok 1: Acetylácia

[(+/-)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-6-O-Acetyloxy-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-1-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepín (MH-67)



100 mg (0,35 mmol) 1-metyl-N-demetylalantamín (XXII)
0,50 ml (1,74 mmol) = 5 ekv. N,N-dimetylformamid-bis(2,2-dimetylpropyl)-acetátu
0,10 ml (1,74 mmol) = 5 ekv. ľadovej kyseliny octovej
12 ml toluénu

Edukt sa v 10 ml toluénu pod atmosférou dusíka zahrial na 80 °C a počas 1 hodiny sa prikvapávala zmes N,N-dimetylformamid-bis-(2,2-dimetylpropyl)acetátu a ľadovej kyseliny octovej v 2 ml toluénu. Po 22 hodinách na 80 °C sa ochladená toluénová fáza extrahovala 1 x vodou potom 2N kyselinou chlorovodíkovou, pri kyslých vodných fázach sa nastavila bázická hodnota pH koncentrovaným roztokom amoniaku, extrahovali sa etylacetátom, organické fázy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili sa síranom sodným, filtrovali sa a rozpúšťadlo sa odsalo. Zvyšok sa čistil stĺpcovou chromatografiou (CHCl_3 : MeOH = 95 : 5). Výťažok: 45 mg (0,14 mmol = 39 % teórie) bezfarebného oleja.

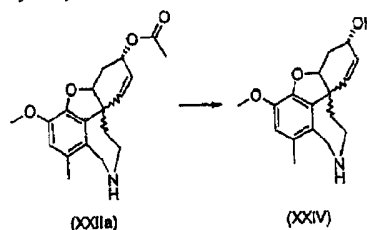
$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ [329,40]

DC: Rf = 0,20 (CHCl_3 : MeOH = 95 : 5)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 6,14 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,67 - 5,58 (m, 1H), 4,57 (bs, 1H), 4,24 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,40 - 3,09 (m, 2H), 2,90 - 2,70 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,01 - 1,73 (m, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 170,2 (s), 145,3 (s), 142,8 (s), 133,0 (s), 130,5 (s), 128,4 (d), 127,2 (d), 127,0 (s), 113,5 (d), 87,3 (d), 66,4 (d), 55,8 (q), 48,8 (s + t), 47,1 (t), 40,4 (t), 28,2 (t), 21,1 (q), 19,4 (q)

Krok 2: Hydrolýza esteru (MH-78)



17 mg (0,05 mmol) 6-O-acetyl-1-metyl-N-demetylepigalantamínu (XXIIa)

0,5 ml metanolu

0,1 ml 2N KOH

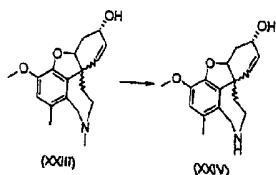
17 mg (0,12 mmol) = 2,4 ekv. uhlíčitane draselného

Reaktanty sa spoločne miešali pri izbovej teplote. Po ukončení reakcie sa zmiešali s 1 ml vody, metanol sa odtiahol, okyslili sa 4 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej, vodné fázy sa premyli etylacetátom, potom sa nastavilo bázické pH koncentrovaným roztokom amoniaku a extrahovalo sa etylacetátom. Organické fázy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili síranom sodným, filtrovali sa a rozpúšťadlo sa odtiahol.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ [287,36]

DC: Rf = 0,07 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1)

Metóda B: Demetylácia 1-metylepigalantamínu (MH - 94)



0,80 g (2,65 mmol) 1-metylepigalantamínu (XXIII)
1,50 g (6,63 mmol) = 2,5 ekv. bis(2-metyl-2-propylester)-
kyseliny azodikarboxylovej
80 ml tetrahydrofurán

Reaktanty sa miešali spoločne 24 hodín pri izbovej teplote, potom sa rozpúšťadlo odtiahlo. Zvyšok sa zmiešal s kyselinou trifluóroctovou v metylénchloride, 30 min. sa miešal, v ľadovom kúpeli sa koncentrovaným vodným roztokom amoniaku nastavilo bázické pH a extrahoval sa metylénchloridom. Organické fázy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili síranom sodným, filtrovali sa a rozpúšťadlo sa odtiahlo. Surový produkt sa čistil stĺpcovou chromatografiou (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1). Výťažok: 400 mg (1,39 mmol = 53 % teórie) bezfarebného oleja.

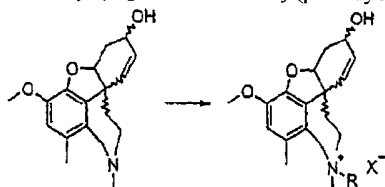
$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ [287,36]

DC: Rf = 0,10 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (s, 1H), 6,08 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 4,57 (bs, 1H), 4,26 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,35 - 3,20 (m, 1H), 2,85 - 2,70 (m, 1H), 2,50 - 2,29 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00 - 1,64 (m, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 145,4 (s), 142,9 (s), 133,5 (s), 131,6 (d), 130,7 (s), 127,2 (d), 126,8 (s), 113,3 (d), 88,2 (d), 63,1 (d), 55,9 (q), 48,9 (t), 48,8 (s), 47,2 (t), 32,2 (t), 28,2 (t), 19,5 (q)

Všeobecný predpis pracovného postupu pre kvartérny 1-metyl- a 1-metylepigalantaminderiváty (příklady 91 až 100)

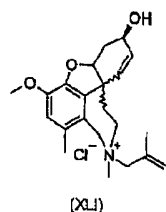


Edukt sa vo veľmi málo DMF rozpustil (pri R = CH_2Cl slúži metylénchlorid (p. A. 99,5 %) ako rozpúšťadlo a reagens), pridal sa alkylhalogenid a reakčná zmes sa ohriala (nie na viac ako je teplota varu alkylhalogenidu, maximálne však 70 °C). Pomocou DC sa určil koniec reakcie, potom sa reakčná zmes pomaly počas miešania nakvapkala na éter (v niektorých prípadoch ľahko), zrazenina sa odsála a premyla éterom. Na čistenie a na odstránenie zvyšného DMF sa zrazenina rozpustila v etanole a znovu vznikla v etylacetáte, potom sa sušila vo vákuovej sušiarňi pri 50 °C.

DC: CHCl_3 : MeOH = 9 : 1, Rf vo všeobecnosti tesne pred štartom.

Príklad 91

[(+/-)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-1,11-dimetyl-11-(2-metyl-2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, chlorid (MH-33)



280 mg (0,94 mmol) 1-metylgalantamínu (XV)

30 ml (3,08 mmol) = 3 ekv. 1-chlór-2-metylprop-2-énu
5,00 ml dimetylformamidu

Reakcia sa uskutočňovala pri 70 °C a po 2 h sa spracovávala tým, že reakčná zmes sa prikľapľavala k 25 ml dietyléru. Výťažok: 270 mg (0,69 mmol = 73 % teórie) bezfarebného prášku.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$ [391,94]

DC: Rf = 0,10 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1)

T. t.: 239 - 241 °C

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3 \times 1,4 \text{ H}_2\text{O}$ [417,14]

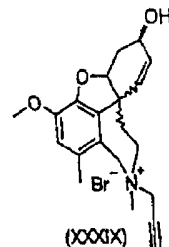
vypočítané: C 63,34, H 7,92, N 3,36

nájdene: C 63,22, H 7,85, N 3,59

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO-d_6): δ 144,6 (s), 134,2 (s), 133,5 (s), 131,1 (s), 130,9 (d), 127,5 (t), 124,9 (d), 115,9 (s), 114,4 (d), 86,3 (d), 73,0 (t), 60,8 (t), 59,4 (d), 55,5 (q), 46,3 (s), 43,0 (q), 31,1 (t), 23,8 (q), 18,9 (q)

Príklad 92.

[(+/-)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-1,11-dimetyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, bromid (MH-38)



349 mg (1,16 mmol) 1-metylgalantamín (XV)

13 ml (1,16 mmol) 3-bróm-1-propín (propargylbromid)
4,00 ml dimetylformamidu

Reakcia sa uskutočňovala pri 60 °C a po 19 h sa spracovávala tým, že reakčná zmes sa prikľapľavala k 80 ml dietyléru. Výťažok: 300 mg (0,71 mmol = 62 % teórie) béžového prášku.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$ [420,35]

DC: Rf = 0,09 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1)

T. t.: 216 - 218 °C

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3 \times 0,35 \text{ H}_2\text{O} \times 0,25 \text{ C}_3\text{H}_7\text{NO}$ [444,93]

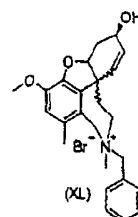
vypočítané: C 58,72, H 6,44, N 3,90

nájdene: C 58,70, H 6,37, N 3,94

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO-d_6): δ 144,8 (s), 144,7 (s), 133,4 (s), 131,0 (s), 125,2 (d), 115,3 (s), 114,5 (d), 86,2 (d), 83,7 (d), 72,6 (t), 60,6 (t), 59,7 (d), 55,6 (q), 46,2 (s), 43,0 (q), 31,0 (t), 18,8 (q)

Príklad 93

[(+/-)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-1,11-dimetyl-11-fenylmetyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, bromid (MH-39)



242 mg (0,80 mmol) 1-metylgalantamínu (XV)

25 ml (1,01 mmol) = 1,4 ekv. benzylbromidu

4,00 ml dimetylformamidu

Reakcia sa uskutočňovala pri 60 °C a po 10 min. sa spracovávala. Výťažok: 262 mg (0,55 mmol = 69 % teórie) béžového prášku.

$C_{21}H_{30}BrNO_3$ [472,42]

DC: Rf = 0,08 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

T. t.: 246 - 248 °C

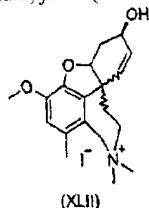
vypočítané: C 63,56, H 6,40, N 2,96

nájdene: C 63,35, H 6,34, N 2,93

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144,7 (s), 133,4 (d), 130,7 (s), 130,4 (d), 129,0 (d), 128,1 (s), 114,5 (d), 86,3 (d), 59,7 (t), 59,5 (d), 55,6 (q), 46,2 (s), 18,6 (q)

Príklad 94

[(+/-)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-1,11-trimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2] benzazepínium, jodid (MH-83)



140 mg (0,46 mmol) 1-metylepigalantamínu (XV)

198 mg (1,39 mmol) = 3 ekv. metyljodidu

4,00 ml dimetylformamidu

Reakcia sa uskutočňovala pri 40 °C a po 1,5-hodine sa spracovávalo tým, že reakčná zmes sa prikvpávala k 30 ml dietyléteru. Výťažok: 146 mg (0,54 mmol = 71 % teórie) svetlohnedého prášku.

$C_{19}H_{26}INO_3$ [443,32]

DC: Rf = 0,05 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

T. t.: 278 - 280 °C

$C_{19}H_{26}INO_3 \times 0,3 H_2O$ [448,72]

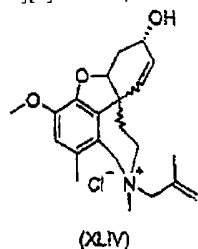
vypočítané: C 50,86, H 5,97, N 3,12

nájdene: C 50,57, H 5,85, N 3,43

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144,6 (s), 144,1 (s), 132,8 (s), 131,6 (s), 114,2 (d), 86,3 (d), 62,6 (t), 59,5 (d), 55,4 (q), 45,9 (s), 31,0 (t), 18,4 (q)

Príklad 95

[(+/-)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-1,11-dimetyl-11-(2-metyl-2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepínium, chlorid (MH-66)



150 mg (0,50 mmol) 1-metylepigalantamínu (XXIII)

45,0 mg (1,50 mmol) = 3 ekv. 1-chlór-2-metylprop-2-énu

4,00 ml dimetylformamidu

Reakcia sa uskutočňovala pri 70 °C a po 100 min. sa spracovávalo tým, že reakčná zmes prikvpávala k 50 ml dietyléteru. Výťažok: 160 mg (0,41 mmol = 82 % teórie) bezfarebného prášku.

$C_{22}H_{30}ClNO_3$ [391,94]

DC: Rf = 0,09 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

T. t.: 162 - 164 °C

$C_{22}H_{30}ClNO_3 \times 0,7 H_2O \times 0,15 C_3H_7NO$ [415,51]

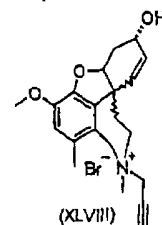
vypočítané: C 64,90, H 7,87, N 3,88

nájdene: C 64,77, H 7,68, N 3,95

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144,7 (s), 134,2 (s), 134,1 (s), 131,1 (d), 127,5 (t), 114,4 (d), 87,3 (d), 73,0 (t), 60,7 (d), 59,4 (t), 55,6 (q), 46,3 (s), 23,8 (q), 18,9 (q)

Príklad 96

[(+/-)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-1,11-dimetyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepínium, bromid (MH-71)



150 mg (0,50 mmol) 1-metylepigalantamínu (XXIII)

180 mg (1,50 mmol) = 3 ekv. 3-bróm-1-propínu (propargylbromid)

4,00 ml dimetylformamidu

Reakcia sa uskutočňovala pri 70 °C a po 2,5-hodinách sa spracovávalo tým, že reakčná zmes sa prikvpávala k 30 ml dietyléteru. Výťažok: 167 mg (0,40 mmol = 82 % teórie) svetlohnedého prášku.

$C_{21}H_{26}BrNO_3$ [420,35]

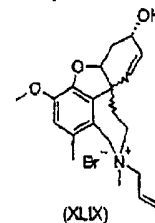
DC: Rf = 0,09 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

T. t.: 158 - 162 °C

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144,8 (s), 133,9 (s), 131,2 (s), 114,5 (d), 87,2 (d), 83,7 (d), 72,6 (d), 55, (q), 46,3 (s), 31,9 (t), 18,8 (q)

Príklad 97

[(+/-)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-1,11-dimetyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepínium, bromid (MH-72)



150 mg (0,50 mmol) 1-metylepigalantamínu (XXIII)

0,13 ml (1,50 mmol) = 3 ekv. 3-bróm-1-propénu (allylbromid)

4,00 ml dimetylformamidu

Reakcia sa uskutočňovala pri 60 °C a po 2 h sa spracovávalo. Výťažok: 150 mg (0,36 mmol = 64 % teórie) svetlohnedého prášku.

$C_{21}H_{28}BrNO_3$ [422,36]

DC: Rf = 0,11 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

T. t.: 140 - 145 °C

$C_{21}H_{28}BrNO_3 \times 1 H_2O \times 0,25 C_3H_7NO$ [458,64]

vypočítané: C 56,96, H 6,98, N 3,82

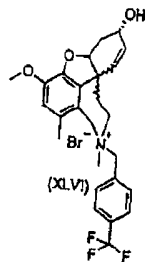
nájdene: C 56,69, H 6,65, N 4,05

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 144,7 (s), 134,5 (d), 134,0 (s), 131,1 (s), 128,3 (s), 126,1 (d), 115,3 (d), 114,4 (d), 87,2 (d), 60,7 (d), 59,8 (t), 55,6 (q), 46,3 (s), 31,5 (t), 18,8 (q)

Príklad 98

[(+/-)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-1,11-dimetyl-11-(4-trifluórmetyl)-

-fenylnmetyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepínium, bromid (MH-75)



150 mg (0,50 mmol) 1-metylepialantamínu (XXIII)
357 mg (1,50 mmol) = 1,4 ekv. 4-trifluórmetylbenzylbromidu
4,00 ml dimetylformamidu

Reakcia sa uskutočňovala pri 70 °C a po 1 hodine sa spracovávalo. Výťažok: 142 mg (0,26 mmol = 53 % teórie) svetlohnedého prášku.

$C_{26}H_{29}BrF_3NO_3$ [540,42]

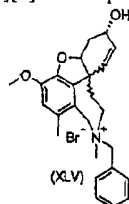
DC: Rf = 0,10 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

T. t.: 178 - 182 °C

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144,8 (s), 134,4 (d + d), 134,2 (d), 132,6 (s), 131,2 (s), 130,9 (s), 130,3 (s), 126,6 (d), 125,8 (s), 121,2 (d), 114,5 (d), 87,3 (d), 60,8 (d), 55,6 (q), 46,3 (s), 34,3 (t), 18,7 (q)

Príklad 99

[(+/-)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxý-1,11-dimetyl-11(fenylmetyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepínium, bromid (MH-76)



153 mg (0,51 mmol) 1-metylepialantamínu (XXIII)
92 mg (0,51 mmol) benzylbromidu
4,00 ml dimetylformamidu

Reakcia sa uskutočňovala pri 70 °C a po 3 h sa spracovávalo. Výťažok: 150 mg (0,32 mmol = 63 % teórie) svetlohnedého prášku.

$C_{25}H_{30}BrNO_3$ [472,42]

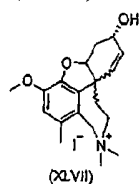
DC: Rf = 0,11 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

T. t.: 169 - 175 °C

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144,6 (s), 134,1 (s), 133,4 (d), 131,0 (s), 130,4 (d), 128,9 (d), 128,1 (s), 114,4 (d), 87,2 (d), 61,8 (d), 59,4 (t), 55,6 (q), 46,3 (s), 31,5 (f), 18,6 (q)

Príklad 100

[(+/-)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxý-1,11,11-trimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepínium, jodid (MH-81)



210 mg (0,70 mmol) 1-metylepialantamínu (XIII)
290 mg (2,10 mmol) = 3 ekv. metyljodid
4,00 ml dimetylformamid

Reakcia sa uskutočňovala pri 70 °C a po 2 hodinách sa spracováva tým, že sa prikvapáva reakčná zmes k 30 ml dietyléteru. Výťažok: 240 mg (0,54 mmol = 77 % teórie) svetlohnedého prášku.

$C_{19}H_{26}NO_3$ [443,32]

DC: Rf = 0,05 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

T. t.: rozklad > 280 °C

vypočítané C 51,48, H 5,91, N 3,16

nájdene: C 51,25, H 5,75, N 3,32

^{13}C -NMR (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 144,7 (s), 133,6 (s), 131,1 (s), 114,4 (d), 87,1 (d), 62,2 (t), 60,7 (q), 55,5 (q), 48,4 (d), 46,2 (s), 31,5 (t), 18,9 (q)

Všeobecný predpis pracovného postupu na prípravu galantamín-N-oxidov (príklad 101)

1 ekv. derivátu galantamínu

1 - 1,5 ekv. 3-chlórperbenzoovej kyseliny

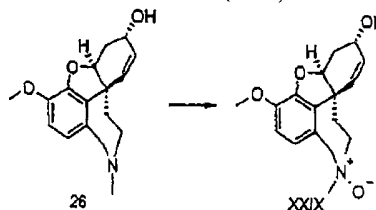
100 ml chloroform/1 g derivát galantamínu

0,7 ml H_2O_2 (3 5 %)/1 g derivát galantamínu

Kyselina 3-chlórperbenzoová sa rozpustí v 1/3 chloroformu, zmieša sa s peroxidom vodíka a 2 min. sa mieša. Hneď potom sa tento roztok pridá k roztoku derivátu galantamínu v 2/3 chloroformu, 15 min. sa mieša, zahustí sa a pomocou stĺpcovej chromatografie sa čistí (Gradient : $CHCl_3$: MeOH = 9 : 1 δ MeOH)

Príklad 101

[4aS-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxý-11-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol, 11-oxid, epigalantamín-N-oxid (Pi-23)



49,7 mg (0,17 mmol) epigalantamínu (26)

29,9 mg (0,17 mmol) 3-chlórperbenzoovej kyseliny

0,03 ml peroxidu vodíka (35 %)

1,55 ml chloroformu

Výťažok: 37 mg (71 % teórie)

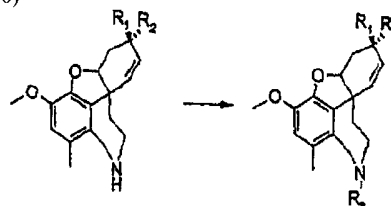
$C_{17}H_{21}NO_4$ [303,36]

DC: Rf = 0,05 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,67 (s, 2H), 5,96 (bs, 2H), 4,78 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,67 - 4,50 (m, 2H), 4,26 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,67 - 3,41 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,77 (dt, J = 13,1, 3,7 Hz, 1H), 2,05 (bs, 1H), 1,74 (t, J = 11,3 Hz, 1H)

^{13}C -Spektra nemohli byť zachytené z dôvodu rýchlej tvorby solvátov kryštalizácie v chloroforme, dôkaz štruktúry bol podaný Röntgenovou kryštalografiou.

Všeobecný predpis pre pracovný postup na prípravu N-substitovaných derivátov 1-metyl-galantamínu (príklad 102 až 106)



200 mg (0,70 mmol) 1-metyl-N-dimetyl-galantamínu (príp. epigalantamínu)

192 mg (1,39 mmol) = 2 ekv. uhličitanu draselného

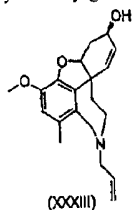
117 mg (0,78 mmol) = 1,1 ekv. jodidu sodného

(0,84 mmol) = 1,2 ekv. substituovaného halogénalkylu
10 ml acetónu, sušený molekulovým síťom 4 Å

Jodid sodný, uhličitan draselný a edukt sa rozťierali dobre v trecej miske, zmes sa predložila spolu s niekoľkými sklenenými guľôčkami do banky a v abs. acetóne suspendovala. Substituovaný alkylhalogenid sa pridal a reakčná zmes sa ohriala na reflux. Po ukončení reakcie sa reakčná zmes odparila vo vákuu do sucha a zvyšok sa zmiešal s 2N HCl, vodná fáza sa premyla etylacetátom, potom sa konc. aq. amoniakom nastavilo bázické pH a opäť sa extrahovalo etylacetátom. Zhromaždené organické fázy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili síranom sodným, filtrovali a rozpúšťadlo sa odtiahlo. Surový produkt sa čistil stĺpcovou chromatografiou (nosné médium : CHCl₃ : MeOH = 9 : 1 + 1 % NH₄OH).

Príklad 102

[(+/-)-(4α,6β,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxy-1-metyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2] benzazepin-6-ol, 1-metyl-N-allylgallantamin (MH-25)



200 mg (0,70 mmol) 1-metyl-N-dimetyl-gallantaminu (XXII)
0,07 ml (0,84 mmol) = 1,2 ekv. 1-bróm-2-propénu (allyl-bromid)

Po 10 hodinách sa reakcia spracovala. Výťažok: 50 mg (0,15 mmol = 22 % teórie) žltého oleja.

C₂₀H₂₃NO₃ [327,43]

DC: R_f = 0,17 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1 + 1 % NH₄OH)

C₂₀H₂₃NO₃ x 0,8 H₂O [341,83]

vypočítané: C 70,27, H 7,84, N 4,10

nájdene: C 70,18, H 7,60, N 4,05

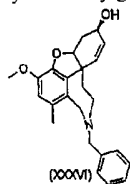
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6,52 (s, 1H), 6,12 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,03 - 5,78 (m, 2H), 5,18 (bs, 1H), 5,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,57

(bs, 1H), 4,12 (bs, 1H), 4,09 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,32 - 3,02 (m, 4H), 2,72 až 2,58 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,07 - 1,89 (m, 2H), 1,57 (ddd, J = 13,7, 3,4, 2,7 Hz, 1H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144,0 (s), 143,0 (s), 136,0 (d), 133,6 (s), 129,1 (s), 127,4 (d), 127,2 (d), 126,9 (s), 117,5 (t), 113,7 (d), 88,4 (d), 62,0 (d), 57,2 (t), 55,8 (q), 52,9 (t), 52,0 (t), 48,4 (s), 33,9 (t), 29,8 (t), 19,4 (q)

Príklad 103

[(+/-)-(4α,6β,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxy-1-metyl-11-(fenylmetyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2] benzazepin-6-ol, 1-metyl-N-benzylgallantamin (MH-26)



200 mg (0,70 mmol) 1-metyl-N-dimetyl-gallantaminu (XXII)
0,1 ml (0,84 mmol) = 1,2 ekv. brómmetylbenzénu (benzyl-bromid)

Po 24 hodinách sa reakcia spracovala. Výťažok: 140 mg (0,37 mmol = 53 % teórie) žltého oleja.

C₂₄H₂₇NO₃ [377,48]

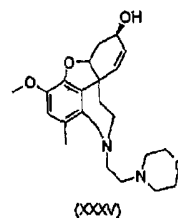
DC: R_f = 0,36 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1 + 1 % NH₄OH)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 6,16 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 10,2, 4,9 Hz, 1H), 4,61 (bs, 1H), 4,13 (bs, 1H), 4,00 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,34 (td, J = 14,1, 12,4, 1,8 Hz, 1H), 3,13 (td, J = 14,1, 3,5 Hz, 1H), 2,74 - 2,37 (m, 2H), 2,19 - 1,93 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,57 (dt, J = 13,7, 3,0 Hz, 1H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 143,9 (s), 143,0 (s), 138,9 (s), 133,6 (s), 129,2 (s), 128,7 (d), 128,2 (d), 127,4 (d), 127,3 (d), 127,2 (s), 126,9 (d), 113,7 (d), 88,4 (d), 62,0 (d), 57,4 (t), 55,8 (q), 52,4 (t), 52,2 (t), 48,5 (s), 33,7 (t), 29,8 (t), 19,1 (q)

Príklad 104

[(+/-)-(4α,6β,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxy-1-metyl-11-(2-(4-morfolinyl)etyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2] benzazepin-6-ol, 1-metyl-N-morfolinoetyl-gallantamin (MH-28)



200 mg (0,70 mmol) 1-metyl-N-dimetyl-gallantaminu (XXII)
155 mg (0,84 mmol) = 1,2 ekv. hydrochloridu 4-(2-chlóretyl)morfolínu

Po 24 hodinách sa reakcia spracovala. Výťažok: 210 mg (0,52 mmol = 75 % teórie) žltého oleja.

C₂₃H₃₂N₂O₄ [400,52]

DC: R_f = 0,51 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1 + 1 % NH₄OH)

C₂₃H₃₂N₂O₄ x 0,9 H₂O [416,72]

vypočítané: C 66,29, H 8,17, N 6,72

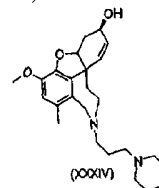
nájdene: C 66,28, H 8,09, N 6,85

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6,52 (s, 1H), 6,10 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 10,3, 4,8 Hz, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,13 (bs, 1H), 4,12 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 15,90 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75 - 3,65 (m, 4H), 3,30 (ddd, J = 14,3, 12,4, 2,0 Hz, 1H), 3,10 (dt, J = 14,3, 3,3 Hz, 1H), 2,76 - 2,58 (m, 4H), 2,55 - 2,41 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 2,08 - 1,90 (m, 2H), 1,55 (dd, J = 13,7, 2,8 Hz, 1H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144,1 (s), 143,0 (s), 133,5 (s), 128,9 (s), 127,4 (d), 127,1 (d), 126,9 (s), 113,7 (d), 88,4 (d), 66,7 (t + t), 66,6 (t), 61,9 (d), 57,1 (t), 55,8 (q), 54,0 (t + t), 53,4 (t), 52,0 (t), 48,4 (s), 33,4 (t), 29,8 (t), 19,4 (q)

Príklad 105

[(+/-)-(4α,6β,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxy-1-metyl-n-(3-(1-piperidiny)propyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2] benzazepin-6-ol, 1-metyl-N-piperidinopropyl-gallantamin (MH-29)



200 mg (0,70 mmol) 1-metyl-N-dimetyl-gallantaminu (XXII)
166 mg (0,84 mmol) = 1,2 ekv. hydrochloridu 1-(3-chloropropyl)piperidínu

Po 24 hodinách sa reakcia spracovala. Výťažok: 180 mg (0,44 mmol = 63 % teórie) žltého oleja.

$C_{25}H_{36}N_2O_3$ [412,58]

DC: Rf = 0,27 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1 + 1 % NH_4OH)

$C_{25}H_{36}N_2O_3$ x 0,50 H_2O [421,58]

vypočítané: C 71,23, H 8,85, N 6,64

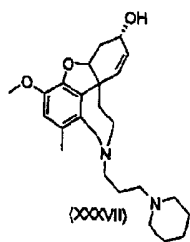
nájdené: C 71,33, H 8,97, N 6,60

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,52 (s, 1H), 6,10 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,96 (dd, J = 10,4, 4,7 Hz, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,12 (bs, 1H), 4,08 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,24 (ddd, J = 14,2, 12,2, 2,0 Hz, 1H), 3,07 (dt, J = 14,2, 3,5 Hz, 1H), 2,71 - 2,13 (m, 10H), 2,24 (s, 3H), 2,07 - 1,88 (m, 2H), 1,77 - 1,35 (m, 9H);

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144,0 (s), 142,9 (s), 133,5 (s), 128,9 (s), 127,3 (d + d), 127,2 (s), 113,7 (d), 88,4 (d), 62,0 (d), 57,2 (t), 55,8 (q), 54,5 (t + t + t), 53,3 (t), 51,4 (t), 48,5 (s), 33,4 (t), 29,8 (t), 25,7 (t + t), 25,0 (t), 24,2 (t), 19,5 (q)

Príklad 106

[(+/-)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxi-1-metyl-11-(3-(1-piperidinyl)propyl)-6H-benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-metyl-N-piperidinopropyl epigalantamín (MH-117)



100 mg (0,35 mmol) 1-metylepigalantamínu (XXIV)

83 mg (0,42 mmol) = 1,2 ekv. (1-(3-chlórpropyl)piperidín hydrochlorid

Po 28 hodinách sa reakcia spracovala. Výťažok: 60 mg (0,15 mmol = 42 % teórie) žltého oleja,

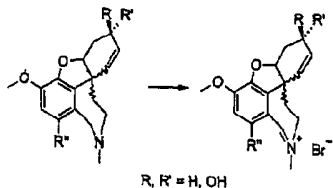
$C_{25}H_{36}N_2O_3$ [412,58]

DC: Rf = 0,12 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,50 (s, 1H), 6,10 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10, 2, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 1H), 4,54 (bs, 1H), 4,05 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,25 (ddd, J = 13,5, 12,8, 1,6 Hz, 1H), 3,09 (dt, J = 13,5, 2,5 Hz, 1H), 2,75 (dt, J = 13,7, 4,1 Hz, 1H), 2,56 - 2,27 (m, 8H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (td, J = 13,1, 4,0, 2H), 1,81 - 1,38 (m, 9H);

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144,9 (s), 142,7 (s), 133,4 (s), 131,3 (s), 128,3 (d + d), 127,0 (s), 113,3 (d), 88,1 (d), 63,0 (d), 57,2 (t), 55,7 (q), 54,4 (t + t + t), 53,1 (t), 51,6 (t), 48,4 (s), 33,1 (t), 29,5 (t), 25,6 (t + t), 24,8 (t), 24,1 (t), 19,5 (q)

Všeobecný predpis pracovného postupu na prípravu derivátov galantamíniumbromidu (príklad 107 - 109)



R, R' = H, OH

1 ekv. derivátu galantamínu

1 ekv. N-brómsukcínimidu

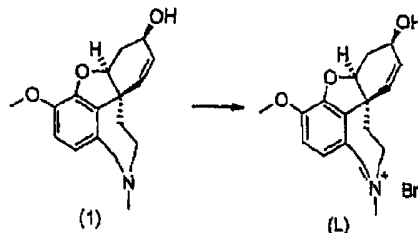
50 ml metylénchloridu alebo chloroformu, dest. cez P_2O_5 /1 g derivátu galantamínu

Edukt sa rozpustí v rozpúšťadle a počas miešania sa pridá N-brómsukcínimid. Hneď sa vytvorí zrazenina, ktorá sa po zodpovedajúcom čase odsaje, premyje a odsaje do sucha.

Takto získané produkty sú spravidla veľmi čisté, dôležité je však skôr väčšie množstvo rozpúšťadla, lebo inak sa sukcinimid dostane do látok a tie dodatočne zle čistia.

Príklad 107

[4aS-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-metoxi-11-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepínium, bromid, galantamíniumbromid (MH-119)



200 mg (0,7 mmol) galantamínu (1)

124 mg (0,7 mmol) N-brómsukcínimidu

10 ml metylénchloridu alebo chloroformu, dest. cez P_2O_5

Vzniknutá zrazenina sa odsala po 10 min. Výťažok:

230 mg (0,63 mmol = 90 % teórie) svetložltého produktu

$C_{17}H_{20}BrNO_3$ [366,25]

DC: Rf = 0,58 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1 + 1 % NH_4OH)

T. t.: 216 - 219 °C

$C_{17}H_{20}BrNO_3$ x 0,1 HBr [374,34]

vypočítané C 54,55, H 5,41, N 3,74

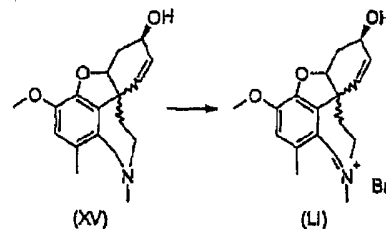
nájdené: C 54,52, H 5,36, N 3,66

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9,10 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 10,3, 4,5 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,38 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,15 (m, 3H);

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 167,3 (d), 151,3 (s), 146,2 (s), 136,9 (s), 133,0 (d), 129,8 (d), 126,4 (d), 115,0 (s), 112,9 (d), 87,0 (d), 58,9 (d), 56,4 (q), 54,0 (t), 51,5 (q), 45,9 (s), 31,1 (t), 29,7 (t)

Príklad 108

[(+/-)-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-metoxi-1,11-dimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepínium bromid, 1-metylgalantamíniumbromid (Pi-8)



200 mg (0,66 mmol) 1-metylgalantamínu (XV)

118 mg (0,66 mmol) N-brómsukcínimidu

5 ml chloroformu

Po 5 min. vznikla oranžovožltá zrazenina, ktorá sa po 15 min. odsala. Zrazenina (162 mg) sa dvakrát premyla dietyléterom. Filtrát sa zahustil, zmiešal s trochu etanolu a v dietyléri vznikol (54 mg). Výťažok: 216 mg (0,57 mmol = 86 % teórie) oranžovožltého prášku.

$C_{18}H_{22}BrNO_3$ [380,28]

DC: Rf = 0,02 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

T. t.: 223 - 226 °C

$C_{18}H_{22}BrNO_3 \times 0,35 \text{ HBr}$ [408,60]

vypočítané: C 52,91, H 5,51, N 3,43

nájdene: C 52,99, H 5,52, N 3,48

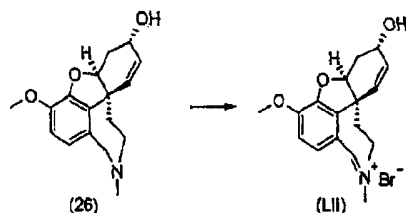
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ 9,06 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,81 (dd, $J = 10,1, 4,5 \text{ Hz}$, 1H), 5,54 (d, $J = 10,2 \text{ Hz}$, 1H), 4,74 (s, 1H),

4,17 - 3,95 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,40 - 1,96 (m, 4H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO-d_6): δ 166,4 (d), 150,5 (s), 144,7 (s), 140,4 (s), 136,7 (s), 128,4 (d), 127,9 (d), 114,9 (d), 113,9 (s), 86,5 (d), 58,7 (d), 56,3 (q), 54,4 (t), 50,5 (q), 47,0 (s), 35,1 (t), 29,4 (t), 18,9

Príklad 109

[4aS-(4 α ,6 α ,8aR*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-metoxi-11-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepínium, bromid, epigalantamíniumbromid (Pi-13)



0,78 g (2,71 mmol) epigalantamínu (26)

0,48 g (2,71 mmol) N-brómsukcinimidu

6 ml absolútneho chloroformu

Po 3 min. vznikla žltá zrazenina, ktorá sa odsala a dvakrát premyla dietyléterom. Druhá frakcia sa dala získať zahustením filtrátu a prikvapkaním k 60 ml dietyléteru. Druhá frakcia na čistenie sa rozpustila v troche etanolu a prikvapkala k dietyléteru. Výťažok: 0,91 g (2,48 mmol = 92 % teórie)

$C_{17}H_{20}BrNO_3$ [366,25]

DC: Rf = 0,05 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1 + 1 % NH_4OH)

T. t.: 205 - 210 °C

$C_{17}H_{20}BrNO_3 \times 0,3 \text{ HBr}$ [390,52]

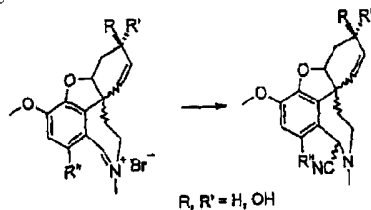
vypočítané: C 52,28, H 5,24, N 3,59

nájdene: C 52,12, H 5,18, N 3,88

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ 9,10 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,20 (d, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 1H), 5,82 (d, $J = 12,7 \text{ Hz}$, 1H), 5,68 (d, $J = 12,7 \text{ Hz}$, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,40 až 4,21 (m, 1H), 4,21 - 4,04 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,30 - 2,10 (m, 2H), 1,81 - 1,60 (m, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO-d_6): δ 167,3 (d), 151,2 (s), 146,5 (s), 137,3 (s), 134,4 (d), 133,0 (d), 126,0 (d), 115,0 (s), 113,0 (d), 88,0 (d), 60,7 (d), 56,4 (q), 54,2 (t), 51,4 (q), 46,2 (s), 31,5 (t), 30,8 (t)

Všeobecný predpis pracovného postupu na prípravu derivátov galantamín-12-karbonitrilu (príklad 110 - 113)



R, R' = H, OH

1 ekv. derivátu galantamína

3 ekv. kyanidu draselného

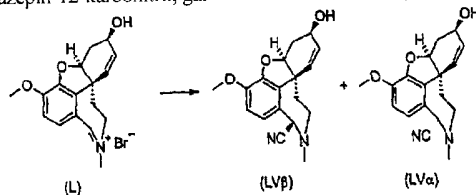
30 ml vody/1 g derivátu galantamína

10 ml dietyléter/1 g derivátu galantamína

Edukt sa rozpustil v deličke vo vode a roztok sa preliat éterom, potom sa pridal pevný kyanid draselný (čerstvo roztrúť), čím sa hneď vytvorila biela zrazenina vo vodnej fáze. Po asi 2 - 3 min. sa produkt presypáním do éterovej fázy extrahoval. Vodná fáza sa extrahovala éterom a pri ťažko rozpustných derivátoch sa extrahovala chloroformom až do vyčerpania, organické fázy sa spojili, premyli nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušili Na_2SO_4 , filtrovali a rozpúšťadlo sa odtiahlo. Pre potrebu sa získaný produkt čistil stĺpcovou chromatografiou cez stĺpec silikagél (nosné médium : CHCl_3 : MeOH = 9 : 1, pokiaľ nie je uvedené inak).

Príklad 110

[4aS-(4 α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-11-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepín-12-karbonitril, galantamín-12-karbonitril (MH-123)



3,50 g (9,56 mmol) galantamíniumbromidu (L)

1,90 g (28,7 mmol) = 3 ekv. kyanidu draselného

100 ml vody

40,0 ml dietyléteru

Reakcia sa uskutočňovala tým istým spôsobom podľa všeobecného predpisu pracovného postupu. Surový výťažok > 2 g.

Olejová surová zmes pozostávajúca z izomérov v pomere 9 : 1 sa rozpustila v čo možno najmenšom množstve etanolu a počas miešania sa uviedol hlavný izomér na kryštalizáciu. Zrazenina sa odsala, premyla etanolom a filtrát sa spojil s premývacím roztokom a zahustil. Postup sa opakoval, až kým sa neizolovalo hlavné množstvo čistého hlavného izoméru.

Výťažok: 990 mg (3,28 mmol = 34 % teórie) bieleho prášku, $C_{18}H_{20}N_2O_3$ [312,37]

Zostala zmes oboch izomérov (pomer 9 : 1) a galantamínu, ktorý vznikol počas izolácie hlavného izoméru, ktorý sa mohol čistiť stĺpcom. Zo stĺpca sa eluovala opäť zmes izomérov v pomere 9 : 1, lebo sa na stĺpci takto premenili.

DC: Rf = 0,77 hlavný izomér, 0,63 vedľajší izomér (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1)

T. t.: 151 - 155 °C

$C_{18}H_{20}N_2O_3 \times 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ [314,17]

vypočítané C 68,82, H 6,48, N 8,92

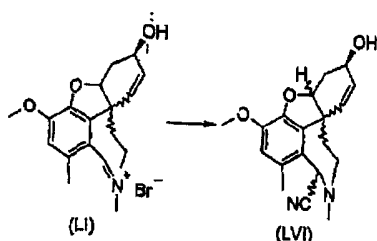
nájdene: C 68,85, H 6,32, N 8,69

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (s, 2H), 6,35 (d, $J = 10,2 \text{ Hz}$, 1H), 6,07 (dd, $J = 10,2, 5,3 \text{ Hz}$, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,15 (dt, $J = 11,1, 5,0 \text{ Hz}$, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,50 (dd, $J = 15,0, 13,6 \text{ Hz}$, 1H), 2,91 (dt, $J = 15,0, 3,2 \text{ Hz}$, 1H), 2,74 - 2,61 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,38 (d, $J = 11,4 \text{ Hz}$, 1H), 1,98-2,08 (m, 2H), 1,78 (ddd, $J = 13,7, 5,0, 1,2 \text{ Hz}$, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 146,7 (s), 145,6 (s), 132,9 (s), 128,2 (d), 126,9 (d), 124,2 (s), 122,5 (s), 111,6 (d), 88,9 (d), 61,6 (d + d), 55,9 (q), 49,9 (t), 48,1 (s), 46,1 (q), 36,4 (t), 29,7 (t)

Príklad 111

[(-)-](4 α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-1,11-dimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepín-12-karbonitril, 1-metylgalantamín-12-karbonitril (Pi-12)



300 mg (0,79 mmol) 1-metyl-galantamíniumbromidu (LI)
154 mg (2,36 mmol) = 3 ekv. kyanidu draselného
20,0 ml vody

Mohlo sa izolovať 205 mg bieleho surového produktu. Skúšalo sa delenie diastereomérov stĺpcovou chromatografiou s čistým etylacetátom ako nosným médiom, pritom sa nemohlo ale dosiahnuť rozdelenie zmesi diastereomérov. Výťažok: 151 mg (0,46 mmol = 59 % teórie)

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ [326,39]

DC: Rf = 0,30/0,65 (zmes diastereomérov; etylacetát)

T. t.: 72 - 73 °C

$C_{19}H_{22}N_2O_3 \times 0,5 H_2O$ [335,39]

vypočítané C 68,04, H 6,91, N 8,35

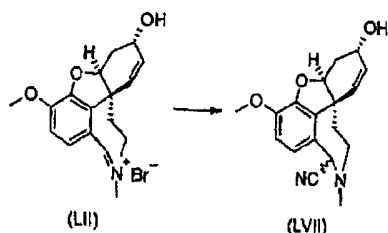
nájdene: C 67,91, H 6,62, N 8,20

1H -NMR (zmes dvoch izomérov, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,59 (s, 1H), 6,31 (d, J = 8,9 Hz, 0,4H), 6,27 (d, J = 8,9 Hz, 0,6H), 6,01 (dd, J = 9,2, 5,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 0,6H), 4,83 (s, 0,4H), 4,57 (bs, 0,6H), 4,50 (bs, 0,4H), 4,12 (dt, J = 15,5, 4,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,47 (ddd, J = 13,9, 9,8, 3,4 Hz, 1H), 2,88 (dt, J = 14,6, 3,8 Hz, 1H), 2,70 (bs, 1H), 2,62 (s, 1,8H), 2,60 (s, 1,2 R), 2,31 (s, 3H), 2,10 - 1,92 (m, 2H), 1,87 - 1,68 (m, 1H);

^{13}C -NMR (zmes dvoch izomérov, 100 MHz, $CDCl_3$): δ 145,5 (s), 145,4 (s), 145,3 (s), 144,8 (s), 135,7 (s), 133,6 (s), 129,7 (d), 129,3 (d), 129,6 (s), 128,7 (s), 128,4 (d), 127,7 (d), 122,9 (s), 122,8 (s), 116,7 (s), 115,3 (s), 114,5 (d), 114,4 (d), 89,4 (d), 88,9 (d), 62,3 (d), 62,2 (d), 57,9 (d), 56,6 (d), 56,5 (q), 56,3 (q), 51,0 (t), 50,3 (t), 49,0 (s), 47,9 (s), 47,2 (q), 47,2 (s), 36,8 (t), 33,7 (t), 30,2 (t), 20,3 (q), 19,3 (q)

Príklad 112

[4aS-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-11-metylo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-12-karbonitril, epigalantamín-12-karbonitril (Pi-14)



500 mg (1,37 mmol) Epigalantamíniumbromidu (LII)
270 mg (4,10 mmol) = 3 ekv. kyanidu draselného
15,0 ml vody

Výťažok: 0,33 g (1,06 mmol = 77 % teórie)

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ [312,37]

DC: Rf = 0,75 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)

T. t.: 90 - 96 °C

1H -NMR (zmes dvoch izomérov, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 0,3H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 0,7H), 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 6,31 (dt, J = 10,5, 1,6 Hz, 0,7H), 6,03 (d, J = 10,5 Hz, 0,3H), 5,85 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 0,3H), 4,64 (s, 0,7H), 4,58 (bs, 1H), 3,86 (s, 0,9H), 3,85 (s, 2,1H), 3,12 (dt, J = 14,8, 3,2 Hz, 0,3H), 2,98 - 2,70 (m, 1,7H), 2,58 (s, 2,1H), 2,38 (s,

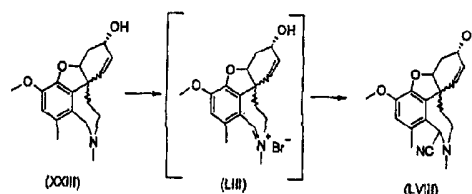
0,9H), 2,27 - 2,04 (m, 1,2H), 1,85 (dd, J = 13,5, 4,2 Hz, 1,4H), 1,71 (ddd, J = 13,5, 10,7, 2,5 Hz, 1,4H);

^{13}C -NMR (zmes dvoch izomérov, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 147, a 147,2 (s), 145,2 a 145,0 (s), 132,6 (s), 132,5 a 131,9 (d), 126,6 (d), 124,0 a 123,3 (s), 121,8 a 120,1 (d), 116,5 (s), 111,3 a

111,2 (d), 88,7 a 88,4 (d), 62,8 (d), 61,4 a 58,4 (d), 55,8 (q), 50,0 (t), 47,9 (s), 45,9 (q), 36,9 (t), 32,0 a 31,7 (t)

Príklad 113

[(+/-)-(4 α ,6 α ,8 α R*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-1,11-dimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-12-karbonitril, 1-metylepigalantamín-12-karbonitril (Pi-19)



1-Metylepigalantamíniumbromid sa pripravil podľa všeobecného predpisu pracovného postupu na prípravu derivátov galantamína, kde sa však nevytvorila žiadna zraznina. Reakčný roztok sa preto zahustil do sucha, zvyšok sa zmiešal s éterom, odsal a premyl. Surový produkt sa po analýze NMR priamo použil v nasledujúcej reakcii.

500 mg (1,32 mmol) 1-metylepigalantamíniumbromidu (linia)
260 mg (3,96 mmol) = 3 ekv. kyanidu draselného
50 ml vody

Čistenie sa realizovalo pomocou stĺpcovej chromatografie ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1). Výťažok: 220 mg (0,67 mmol = 51 % teórie) bielej peny,

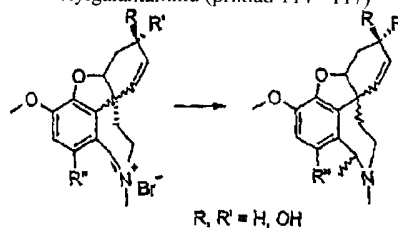
$C_{19}H_{22}N_2O_3$ [326,39]

DC: Rf = 0,70/0,60 (zmes diastereomérov; $CHCl_3$:MeOH = 9 : 1)

1H -NMR (zmes dvoch izomérov, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,57 (s, 1H), 6,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,94 a 4,82 (s, 1H), 4,74 - 4,55 (m, 1H), 4,50 a 4,45 (m, 1H), 3,87 a 3,84 (s, 3H), 3,55-3,32 (m, 1H), 3,05 - 2,68 (m, 2H), 2,58 a 2,57 (s, 3H), 2,33 a 2,30 (s, 3H), 2,23 až 2,07 (m, 1H), 1,93-1,63 (m, 2H);

^{13}C -NMR (zmes dvoch izomérov, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 146,0 (s), 145,8 (s), 144,5 (s), 144,1 (s), 135,0 (s), 133,0 (s), 132,2 (d), 131,7 (d), 129,5 (d), 128,5 (s), 127,6 (s), 127,1 (d), 122,4 (s), 122,2 (s), 116,4 (s), 114,8 (s), 113,9 (d), 113,8 (d), 88,5 (d), 88,4 (d), 63,0 (d), 62,6 (d), 57,2 (d), 56,4 (d), 56,0 (q), 55,8 (q), 50,7 (t), 50,0 (t), 48,4 (s), 47,3 (s), 46,7 (q), 36,9 (t), 34,1 (t), 31,7 (t), 19,8 (q), 18,8 (q)

Všeobecný predpis pracovného postupu na prípravu derivátov 12-metyl-galantamínu (príklad 114 - 117)



R, R' = H, OH

1 ekv. derivátu galantamína

2 - 4 ekv. metylmagnéziumjodidu (3M v dietyléteri)

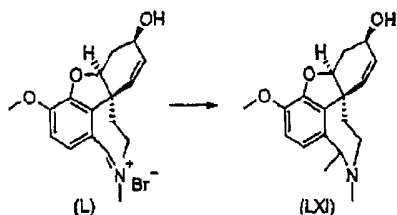
20 ml abs. dietyléteru/1 g derivátu galantamína

Akkoľvek Grignardova reagens sa preložil pod atmosférou dusíka a hneď potom sa pridal pevný derivát galantamína bez rozpúšťadla. Po uvedenom čase sa pridal dietyléter a určitý čas sa miešalo, čím sa rozpustila pevná

hmota. Potom sa hydrolyzovalo vodou, v reakčnom roztoku sa nastavilo bázické pH konc. amoniakom a extrahovalo sa etylacetátom. Organické fázy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili síranom sodným, filtrovali a rozpúšťadlo sa odtiahlo.

Príklad 114

[4aS-(4 α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metox-11,12-dimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol, 12-metyl-galantamín (Pi-4)



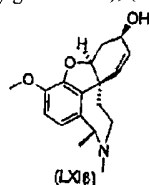
2,00 g (5,46 mmol) galantamíniumbromid (L)
6,70 ml (20,2 mmol) = 3,7 ekv. metylmagnéziumjodidu (3M v dietyléteri)
40 ml abs. dietyléteru

Po 40 min. sa pridalo rozpúšťadlo a 5 h sa miešalo, skôr ako sa hydrolyzovalo. Výťažok: 760 mg (2,52 mmol = 46 % teórie) svetložltej peny,
 $C_{18}H_{23}NO_3$ [301,38]
DC: Rf = 0,65 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1 + 1 % NH_4OH)
T. t.: 46 - 48 °C

1H -NMR (zmes dvoch izomérov, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 0,8H), 6,65 (s, 0,2H), 6,64 (s, 0,2H), 6,57 (d, J = 8,3 Hz, 0,8H), 6,13 (d, J = 10,1 Hz, 0,2H), 6,07 (d, J = 10,1 Hz, 0,8H), 5,94 (dd, J = 10,1, 4,4 Hz, 1H), 4,54 (bs, 1H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 0,2H), 4,08 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,88 (q, J = 7,4 Hz, 0,8H), 3,80 (s, 0,6H), 3,78 (s, 2,4H), 3,62 (ddd, J = 14,6, 13,2, 1,0 Hz, 0,8H), 3,45 (d, 14,2 Hz, 0,2H), 3,12 (dt, J = 14,8, 3,3 Hz, 0,2H), 2,85 (td, J = 15,5, 3,5 Hz, 0,8H), 2,76 (bs, 1H), 2,63 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (d, J = 2,7 Hz, 0,2H), 1,98 (dt, J = 15,5, 2,3 Hz, 0,8H), 1,95 (dd, J = 15,5, 2,3 Hz, 0,2H), 1,51 (d, J = 7,3 Hz, 2,4H), 1,47 (d, J = 7,3 Hz, 0,6H);
 ^{13}C -NMR (zmes dvoch izomérov, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 146,1 a 145,6 (s), 143,8 a 143,4 (s), 134,9 a 132,6 (s), 132,4 a 131,3 (s), 129,3 (d), 127,6 a 127,3 (d), 126,9 (d), 122,0 a 119,9 (d), 111,5 a 110,8 (d), 88,6 a 88,5 (d), 64,0 (d), 61,9 a 61,6 (d), 58,3 a 55,7 (q), 48,8 (s), 44,1 (t), 41,3 (q), 31,5 a 31,0 (t), 29,9 a 29,7 (t), 21,8 a 17,5 (q)

Príklad 115

(4aS-(4 α ,6 α ,8aR*,12R*))]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metox-11,12-dimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (=12-metyl-galantamín); (hlavný izomér)



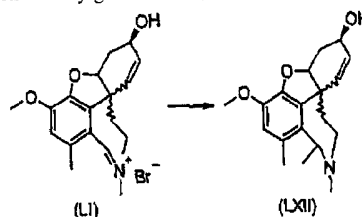
Zmes izomérov sa čistila stĺpcovou chromatografiou cez silikagél ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1 + 1 % NH_4OH), čím sa mohol získať čistý izomér.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 10,1, 4,4 Hz, 1H), 4,54 (bs, 1H), 4,08 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,88 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (dd, J =

= 14,6, 13,2 Hz, 1H), 2,85 (td, J = 15,5, 3,5 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,11 (dt, J = 13,3, 2,4 Hz, 1H), 1,95 (ddd, J = 16,5, 5,0, 1,8 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,47 (dd, J = 13,3 Hz, 1H);
 ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 146,2 (s), 143,5 (s), 135,1 (s), 131,4 (s), 129,4 (d), 127,4 (d), 122,2 (d), 111,6 (d), 88,8 (d), 64,0 (d), 61,8 (d), 55,8 (q), 48,9 (s), 44,2 (t), 41,5 (q), 31,7 (t), 29,8 (t), 21,9 (q)

Príklad 116

[(+/-)-(4 α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metox-11,12-trimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol, 1,12-dimetyl-galantamín (Pi-21)



500 mg (1,31 mmol) 1-metyl-galantamíniumbromidu (LI)
1,00 ml (3,00 mmol) = 2,3 ekv. metylmagnéziumjodidu (3M v dietyléteri)
15 ml absolútneho dietyléteru

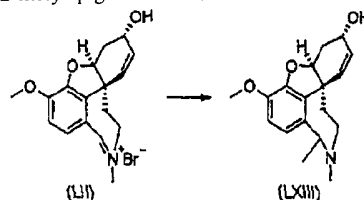
Počas pridávania eduktu sa pridalo 5 ml dietyléteru, aby reakčná zmes zostala miešateľná. Po ukončení pridávania eduktu (30 min.) sa pridalo ďalších 70 ml dietyléteru. Po 2,5 hodinách sa reakčná zmes hydrolyzovala. Výťažok: 73 mg (0,23 mmol = 18 % teórie)

$C_{19}H_{25}NO_3$ [315,41]
DC: Rf = 0,50 ($CHCl_3$: MeOH = 9 : 1 + 1 % NH_4OH)
T. t.: 45 - 50 °C

1H -NMR (zmes dvoch izomérov, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,57 (s, 1H), 6,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 10,2, 4,5 Hz, 1H), 4,59 - 4,44 (m, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 - 3,55 (m, 1H), 2,97 - 2,77 (m, 1H), 2,73 - 2,55 (m, 1H), 2,51 (s, 0,5H), 2,46 (s, 2,5H), 2,25 (s, 3H), 2,15 - 1,87 (m, 2H), 1,51 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,30 - 1,18 (m, 1H);
 ^{13}C -NMR (zmes dvoch izomérov, 50 MHz, $CDCl_3$): δ 144,7 (s), 142,9 (s), 132,5 a 131,7 (s), 130,4 a 129,0 (s), 129,3 (d), 127,8 a 126,8 (s), 127,5 (d), 114,3 a 114,0 (d), 88,7 a 88,4 (d), 62,2 a 61,8 (d), 59,3 a 58,8 (d), 56,0 a 55,8 (q), 49,4 a 48,4 (s), 44,3 (t), 41,5 (q), 31,7 (t), 29,9 (t), 19,7 a 19,2 (q), 18,8 (q)

Príklad 117

[4aS-(4 α ,6 α ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metox-11,12-dimetyl-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol, 12-metyl-epigalantamín (Pi-22)



300 mg (0,82 mmol) epigalantamíniumbromidu (LII)
1,00 ml (3,00 mmol) = 3,70 ekv. metylmagnéziumjodidu (3M v dietyléteru)

Grignardove reagens sa pridávali počas 30 min., hneď potom sa pridalo 5 ml éteru. Po 20 min. sa pridalo ďalších 15 ml éteru a po 3 hodinách sa hydrolyzovalo. Čistenie na-

stalo stĺpcovou chromatografiou (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1),
Výtazok: 60 mg (0,20 mmol = 24 % teórie).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ [301,39]

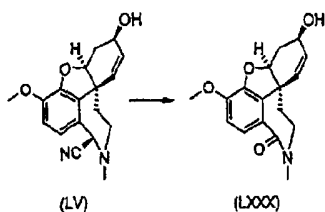
DC: Rf = 0,78 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1 % NH_4OH)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 1H), 4,54 (bs, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 2,94 - 2,67 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (td, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 1,69 (ddd, J = 13,6, 10,6, 2,0 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,59 - 1,44 (m, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 147,0 (s), 143,2 (s), 134,5 (s), 131,3 (d), 131,1 (s), 128,9 (d), 121,5 (d), 111,2 (d), 88,6 (d), 64,1 (d), 62,7 (d), 55,6 (q), 48,6 (s), 44,4 (t), 41,2 (q), 32,0 (t + t), 21,8 (q)

Príklad 118

[4aS-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-metoxi-11-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-12-(11H)-on (MH-128)



200 mg (0,64 mmol) galantamín-12-karbonitrilu (LV)
0,64 ml (0,64 mmol) natriumtrimetylsilanolátu (1 M v CH_2Cl_2)

5 ml absolútneho tetrahydrofuránu

Edukty sa miešali pod atmosférou dusíka pri izbovej teplote 72 hodín, čím sa vytvorila zrazenina, ktorá sa odsala, premyla tetrahydrofuránom a sušila. Výtazok: 177 mg (0,59 mmol = 92 % teórie) svetložltého prášku,

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ [301,35]

DC: Rf = 0,65 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1)

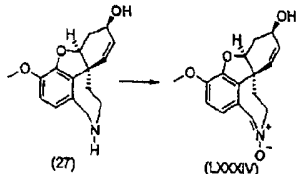
T. t.: 251 - 255 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 9,8, 5,3 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,74 (bs, 1H), 4,13 (dt, J = 10,1, 4,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (dt, J = 14,1, 2,1 Hz, 1H), 3,25 až 3,16 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,71 (dt, J = 15,7, 1,7 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 14,1, 3,9 Hz, 1H), 2,06 (ddd, J = 15,7, 5,0, 2,3 Hz, 1H), 1,83 (dt, J = 14,6, 2,5 Hz, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 168,3 (s), 146,9 (s), 145,1 (s), 131,7 (s), 131,6 (d), 125,2 (d), 124,4 (d), 123,4 (s), 111,9 (d), 89,2 (d), 61,0 (d), 55,8 (q), 49,5 (t), 48,0 (s), 38,3 (t), 34,9 (q), 29,3 (t)

Príklad 119

[4aS-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 11-oxid (MH-142)



4,25 g (15,55 mmol) demetyl-galantamínu (27)

85 mg (0,77 mmol) = 5 % oxidu seleničitého

70 ml 10 % vodného roztoku H_2O_2 (35 %) v acetóne (oxidačný roztok)

Demetyl-galantamín sa počas vylúčenia vzdušnej vlhkosti rozpustil v oxidačnom roztoku a ochladil sa na 0 °C. Potom sa pridal SeO_2 a najprv sa miešalo 20 min. pri 0 °C a potom 4 h pri izbovej teplote, čím vznikla biela zrazenina, ktorá sa odsala, premyla acetónom a sušila. Filtrát sa zmiešal s vodou, acetón sa oddestiloval vo vákuu a zvyšná vodná fáza sa extrahovala metylénchloridom. Zhromaždené organické fázy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili síranom sodným, filtrovali a rozpúšťadlo sa odtiahlo. Olejový zvyšok sa zmiešal s acetónom, pričom vznikla zrazenina, ktorá sa mohla získať ako druhá frakcia. Opakovaným zahusťovaním filtrátu a zmiešaním s acetónom je možné získať ďalšie frakcie. Výtazok: 3,53 g (12,29 mmol = 79 % teórie) bieleho prášku.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ [287,31]

DC: Rf = 0,42 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1 + 1 % konc. NH_4OH)

T. t.: 232 - 233 °C (CHCl_3); od 215 °C výstup tekutosti $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \times 0,2 \text{ H}_2\text{O}$ [290,91]

vypočítané: C 66,06, H 6,03, N 4,81

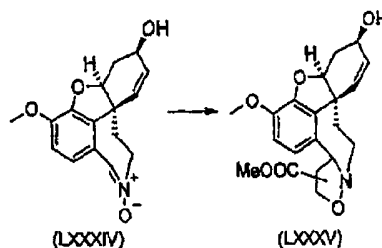
nájdene: C 66,11, H 6,05, N 4,73

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ 7,82 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,81 (dd, J = 10,1, 4,4 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,64 (bs, 1H), 4,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,39 - 1,99 (m, 4H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO-d_6): δ 146,1 (s), 144,6 (s), 134,6 (d), 131,8 (s), 128,3 (d), 127,6 (d), 122,4 (d), 118,3 (s), 112,6 (d), 86,7 (d), 61,8 (d), 59,1 (t), 55,7 (q), 45,3 (s), 34,2 (t), 29,7 (t)

Príklad 119

Kyselina [4aS-(4 α ,6 β ,8 α R*)]-4a,5,9,10,13,14a-hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H,14H-benzofuro[3a,3,2-ef]-izoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-13 (príp. 14)-karboxylová, metylester (MH143)



175 mg (0,61 mmol) galantaminnitrónu (LXXXIV)

0,05 ml (0,61 mmol) metylesteru kyseliny akrylovej

6 ml absolútneho toluénu

Reaktanty sa zahrievali 48 hodín na reflux pod atmosférou argónu, potom sa odtiahlo rozpúšťadlo, Zvyšok sa čistil stĺpcovou chromatografiou (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1 + 1 % konc. NH_4OH).

Výtazok: 225 mg (0,60 mmol = 99 % teórie) svetlohnedého, sklovitého (skleného) tuhnúceho oleja.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ [373,40]

DC: Rf = 0,74 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1 + 1 % konc. NH_4OH) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$

$\times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ [382,40]

vypočítané: C 62,82, H 6,33, N 3,66

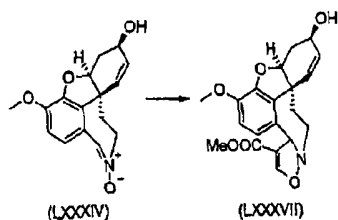
nájdene: C 62,88, H 6,17, N 3,65

Zmes stereo- a regioizomérov. Presnejšie spracovanie spektier sa nachádza v kapitole 2.2 Vysvetlenie štruktúr.

Príklad 120

Kyselina [4aS-(4 α ,6 β ,8 α R*,14aS*)]-4a,5,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H,14aH-benzofuro[3a,3,2-ef]-izo-

xazolo[3,2-a][2]benzazepin-14-karboxylová, metylester (MH-145)



200 mg (0,70 mmol) galantamínitrónu (LXXXIV)
0,06 ml (0,70 mmol) metylesteru kyseliny acetylenkarboxylovej (metylester kyseliny propiolovej)
5 ml absolútneho toluénu

Reaktanty sa zahrievajú na reflux pod atmosférou argónu 10 min., pričom sa roztok už pri ohreve zafarbil na oranžovo, potom sa rozpúšťadlo odtiahlo. Zvyšok sa čistil stĺpcovou chromatografiou (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1). Olejový zvyšok vykrystalizoval z etanolu, pričom sa mohli získať žlté ihličky.

Výťažok: 261 mg (0,70 mmol = 100 % teórie) svetlozltých ihličiek,

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ [371,39] DC: Rf = 0,73 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1)

T. t.: 151 - 154 °C

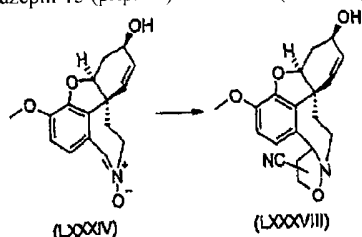
vypočítané: C 64,68, H 5,70, N 3,77

nájdene: C 64,59, H 5,89, N 3,67

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,96 - 5,77 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,10 (bs, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (ddd, J = 14,3, 6,8, 3,8 Hz, 1H), 3,30 (ddd, J = 12,9, 9,3, 3,4 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 15,7, 3,7 Hz, 1H), 2,15 (td, J = 7,7, 3,4 Hz, 1H), 2,01 (ddd, J = 15,6, 5,3, 1,9 Hz, 1H), 1,54 (ddd, J = 15,6, 6,7, 3,5 Hz, 2H);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 163,9 (s), 154,6 (d), 146,8 (s), 145,1 (s), 133,3 (s), 130,3 (d), 126,9 (d), 125,3 (s), 123,3 (d), 111,3 (d), 109,9 (s), 89,1 (d), 68,7 (d), 61,4 (d), 55,8 (q), 52,4 (t), 51,4 (q), 47,2 (s), 29,2 (t), 28,0 (t)

Príklad 121

[4aS-(4 $\alpha\alpha$,6 β ,8 α R*,14aS*)]-4a,5,9,10,13,14a-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H,14H-benzofuro[3a,3,2-ef]izoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-13 (príp. 14)-karbonitril (MH-146)



200 mg (0,70 mmol) Galantamínitrónu (LXXXIV)
0,05 ml (0,70 mmol) akrylnitrilu
5 ml absolútneho toluénu

Reaktanty sa zahrievajú na reflux pod atmosférou argónu 2 hodiny, potom sa rozpúšťadlo odtiahlo. Zvyšok sa čistil stĺpcovou chromatografiou (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1). Výťažok: 230 mg (0,68 mmol = 97 % teórie) svetlozltého oleja.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ [340,38]

DC: Rf = 0,74 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1)

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \times 0,2 \text{ H}_2\text{O}$ [343,98]

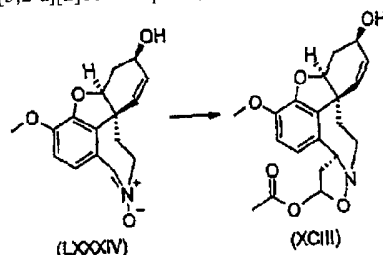
vypočítané: C 66,34, H 5,98, N 8,14

nájdene: C 66,22, H 6,03, N 7,86

Zmes 4 stereo- a regioizomérov. Presnejšie spracovanie spektier sa nachádza v kapitole 2.2 Vysvetlenie štruktúr.

Príklad 122

[4aS-(4 $\alpha\alpha$,6 β ,8 α R*,14aS*)]-4a,5,9,10,13,14a-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H,14aH-benzofuro[3a,3,2-ef]izoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-6,13-diol,13-acetát (MH-153)



200 mg (0,70 mmol) galantamínitrónu (LXXXIV)
0,24 ml (2,10 mmol) = 4 ekv. vinylesteru kyseliny octovej
5 ml absolútneho toluénu

Reagujúce látky sa zahrievajú na reflux 4 dni pod atmosférou dusíka, pričom každý deň sa pridával 1 ekv. vinylesteru kyseliny octovej. Potom sa rozpúšťadlo odtiahlo a zvyšok sa čistil stĺpcovou chromatografiou (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1). Precistený olej kryštalizoval z metanolu. Výťažok: 256 mg (0,69 mmol = 98 % teórie) bžových kryštálov.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ [373,41]

DC: Rf = 0,70 (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1)

T. t.: 132 - 134 °C

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6 \times 0,6 \text{ H}_2\text{O}$ [384,21]

vypočítané: C 62,52, H 6,35, N 3,65

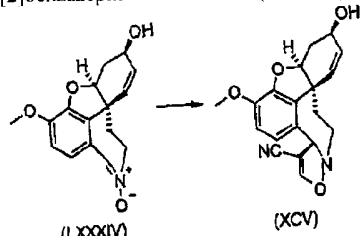
nájdene: C 62,59, H 6,12, N 3,61

$^1\text{H-NMR}$ (zmes dvoch izomérov, 200 MHz, CDCl_3): δ 6,76 a 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 a 6,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,08 - 5,91 (m, 1H), 4,60 a 4,50 (bs, 1H), 4,32 (dd, J = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 4,13 (bs, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (dd, J = 19,1, 9,8 Hz, 1H), 3,22 (ddd, J = 10,0, 6,8, 2,8 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 12,3, 5,8 Hz, 1H), 2,78 - 2,57 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,07 až 1,79 (m, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (zmes dvoch izomérov, 50 MHz, CDCl_3): δ 169,6 (s), 145,8 (s), 143,8 (s), 134,1 (s), 129,8 (d), 128,0 a 127,7 (d), 127,0 (s), 118,7 a 118,5 (d), 111,4 a 110,9 (d), 95,3 a 94,5 (d), 88,7 a 88,2 (d), 61,4 (d + d), 55,7 a 55,5 (q), 54,5 (t), 47,3 (s), 41,7 (t), 29,7 (t), 29,3 (t), 21,0 a 20,9 (q)

Príklad 123

[4aS-(4 $\alpha\alpha$,6 β ,8 α R*,14aS*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H,14aH-benzofuro[3a,3,2-ef]izoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-14-karbonitril (MH-159)



500 mg (1,74 mmol) galantamínitrónu (LXXXIV)
90 mg (1,74 mmol) acetylenkarbonitrilu
10 ml absolútneho toluénu

Reagujúce látky sa miešali 7 dní pod atmosférou argónu pri izbovej teplote, pričom sa roztok sfarbil do žltá, potom sa rozpúšťadlo odtiahlo. Zvyšok kryštalizoval z metanolu, odsal sa a premyl metanolom. Filtrát sa zahustil a zo zvyšku sa stĺpcovou chromatografiou získala druhá frakcia produktu (CHCl_3 : MeOH = 9 : 1). Výťažok: 570 mg (1,68 mmol = 97 % teórie) bezfarebných kryštálov.

C₁₉H₁₈N₂O₄ [338,37]DC: Rf = 0,60 (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1)

T. t.: 137 - 139 °C

vypočítané: C 67,45, H 5,36, N 8,28

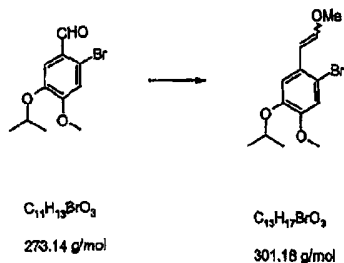
nájdené: C 67,17, H 5,41, N 8,19

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,54 (s, 1H), 4,52 (bs, 1H), 4,11 (bs, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 - 3,59 (m, 1H), 3,42 - 3,25 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 15, 9, 3,2 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,11 - 1,94 (m, 2H), 1,71 - 1,52 (m, 1H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 156,5 (d), 147,1 (s), 145,5 (s), 132,7 (s), 129,6 (d), 127,9 (d), 123,8 (s), 120,8 (d), 114,0 (s), 111,7 (d), 88,9 (d), 88,6 (s), 68,4 (d), 61,3 (d), 55,9 (q), 52,5 (t), 47,2 (s), 29,3 (t), 28,3 (t)

Príklad 125

Krok 1: 1-bróm-5-metoxi-2-(2-metoxyeten-1-yl)-4-(1-metyloxy)benzén



K suspenzii (metoxymetyl)trifenylfosfóniumchloridu (50,0 g, 152 mmol) v absolútnom THF (330 ml) sa pridáva počas chladenia ľadom *tert*-butylát draselný (20,5 g, 183 mmol). Po 15 min. sa po častiach pridáva 2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyloxy)benzaldehyd (33,1 g, 121 mmol). Po 15 min. sa po odstránení rozpúšťadla na rotačnom odparovači získaný zvyšok rozdelí na vodu (300 ml) a éter (300 ml). Organické fázy sa sušia (síran sodný), filtrujú a po odparení získaný zvyšok (37,3 g) sa čistí pomocou MPLC (petroléter : etylester kyseliny octovej = 2 : 1, prietok 70 ml/min). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (32,5 g, 85 %).

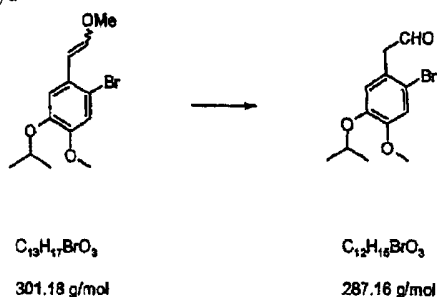
T. t.: 43 - 45 °C

DC: petroléter : etylester kyseliny octovej = 2:1 Rf = 0,75

¹H: NMR (CDCl₃) δ 7,00 (s, 1H); 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, J = 12,7 Hz, 1Htrans), 6,13 (d, J = 7,6 Hz, 1Hcis), 5,98 (d, J = 12,7 Hz, 1Htrans), 5,50 (d, J = 7,6 Hz, 1Hcis), 4,49 (Septet, J = 6,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3trans), 3,70 (s, 3Hcis), 1,35 (d, J = 6, Hz, 6H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 149,2 a 149,6 (s), 147,6 a 148,9 (s), 146,0 a 146,7 (d), 127,5 a 128,4 (s), 115,7 a 117,2 (d), 113,6 a 116,2 (d), 113,3 a 113,7 (s), 103,8 a 104,2 (d), 71,5 a 71,9 (d), 56,1 a 56,4 (q), 56,0 a 60,6 (q), 21,9 a 22,0 (q)

Krok 2: 2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyloxy)benzénacetaldehyd



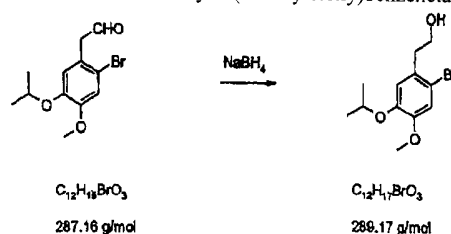
1-Bróm-5-metoxi-2-(2-metoxyeten-1-yl)-4-(1-metyloxy)benzén (20,0 g, 66,4 mmol) sa mieša v tetrahydrofuráne (250 ml)/2N HCl (10 ml) tri hodiny pri teplote varu. Po odparení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa zvyšok rozdelí na vodu (200 ml) a éter (200 ml), vodné fázy sa extrahujú éterom (3 x 100 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (4 x 150 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a filtrujú. Po odparení sa získa ako produkt žltý olej (18,7 g, 98 %).

DC: petroléter (PE) : etylester kyseliny octovej (EE) = 4 : 1 Rf = 0,77

¹H : NMR (CDCl₃) δ 9,71 (t, J = 1,71 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,49 (Septet, J = 6,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (d, J = 1,71 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 191,8 (d), 146,6 (s), 145,1 (s), 125,4 (s), 118,1 (s), 115,8 (d), 113,7 (d), 71,5 (d), 56,4 (q), 49,8 (t), 21,8 (q)

Krok 3: 2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyloxy)benzénetanol



2-Bróm-5-(1-metyloxy)-4-metoxibenzénacetaldehyd (2,60 g, 9,05 mmol) sa pridáva pri 15 °C počas 30 min. k suspenzii borohydridu sodného (0,341 g, 9,05 mmol) v absolútnom etanole (40 ml) a dve hodiny sa pri tejto teplote mieša. Etanol sa odstráni rotačnou odparkou a zvyšok sa rozdelí na nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a éter (200 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (3 x 50 ml). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (3 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a filtrujú. Po odparení sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (2,60 g, 99 %).

DC: PE : EE = 9 : 1, 0,25

¹H NMR (CDCl₃) δ 6,98 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,47 (Septet, J = 6,3 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,90 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 7, Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 149,7 (s), 146,4 (s), 129,6 (s), 118,5 (d), 116,3 (d), 114,8 (s), 71,8 (d), 62,2 (t), 56,1 (q), 38,8 (t), 21,9 (q)

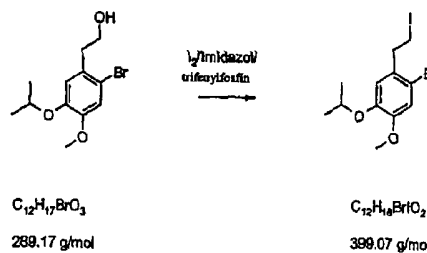
MT-163 JOS 1682

C₁₂H₁₇BrO₃

vypočítané: C, 49,84; H, 5,93

nájdené: C, 49,69; H, 5,79

Krok 4: 1-bróm-2-(2-jódetyl)-5-metoxi-4-(1-metyloxy)benzén



Trifenyfosfin (24,7 g, 94,0 mmol), imidazol (12,8 g, 188,0 mmol) a jód (23,06 g, 90,9 mmol) sa miešajú v absolútnom CH_2Cl_2 (150 ml) jednu hodinu pri 15 °C. 2-Bróm-5-(1-metyloxy)-4-metoxymetanol (18,0 g, 62,2 mmol) v absolútnom CH_2Cl_2 (100 ml) sa pri tejto teplote prikľapáva počas 10 min. a zmes sa mieša dve hodiny pri izbovej teplote. Zmes sa filtruje a filtrát sa premyje vodou (1 x 200 ml). Vodná fáza sa extrahuje CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) a spojené organické fázy sa premyjú roztokom tiosíranu sodného (1 x 200 ml), vodou (1 x 200 ml), roztokom síranu meď (1 x 200 ml), vodou (1 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú a rozpúšťadlo sa odstráni rotačnou odparkou. Po čistení stĺpcovou chromatografiou (1000 g silikagél/petroléter : etylester kyseliny octovej = 96 : 4) sa získa produkt vo forme bezfarebných ihličiek (19,0 g, 77 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,00 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,49 (Septet, $J = 6,3$ Hz, tH), 3,81 (s, 3H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 3,24 až 3,09 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 7,3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 150,0 (s), 146,5 (s), 131,7 (s), 118,0 (d), 116,3 (d), 114,3 (s), 71,8 (d), 56,1 (q), 40,0 (t), 22,0 (q), 4,2 (t)

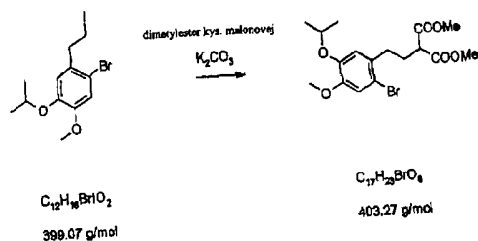
MT-164 JOS 1704

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrO}_2$

vypočítané: C, 36,12; H, 4,04

nájdene: C, 36,38; H, 3,91

Krok 5: Dimetyléster kyseliny 2-[2-[2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyloxy)fenyl]etyl]propándiovej



1-Bróm-2-(2-jódetyl)-4-(1-metyloxy)-5-metoxymetanol (18,0 g, 45,1 mmol), uhličitan draselný (32,0 g, 321 mmol, bezvodý, čerstvo zomletý) a dimetyléster kyseliny malonovej (50,0 g, 378 mmol) sa miešajú v absolútnom DMF (200 ml) 12 hodín pri 80 °C. Zmes sa filtruje, rozpúšťadlo sa odstráni rotačnou odparkou a zvyšok sa rozdelí na vodu (300 ml) a éter (300 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (3 x 50 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (4 x 150 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú. Po oddestilovaní rozpúšťadla získaný zvyšok, ktorý sa zbaví destiláciou prebytočného esteru kyseliny malonovej (160 °C/15 mbar) a čistí sa destiláciou vo vysokom vákuu (170 °C/0,06 mbar), čím sa získa produkt ako bezfarebný olej (18,9 g, 72 %).

^1H : NMR (CDCl_3) δ 6,99 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,49 (Septet, $J = 6,3\text{Hz}$), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 3,39 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,68 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 2,18 (q, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 1,34d, $J = 6,3\text{Hz}$, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169,6 (s), 149,7 (s), 146,6 (s), 131,7 (s), 117,8 (d), 116,3 (d), 114,6 (s), 71,8 (d), 56 - 2 (q), 52 až 5 (q), 50,9 (d), 33,1 (t), 29,0 (t), 22,0 (q)

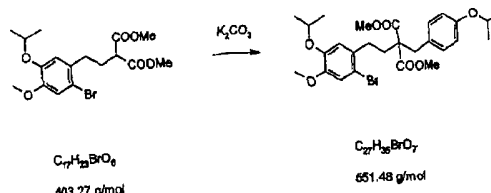
MT-165 JOS 1771

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BrO}_6$

vypočítané: C, 50,63; H, 5,75

nájdene: C, 50,87; H, 5,62

Krok 6: Dimetyléster kyseliny 2-[2-[2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyloxy)fenyl]etyl]-2-[4-(1-metyloxy)fenylmetyl]-propándiovej



1-Bróm-2-(2-jódetyl)-4-(1-metyloxy)-5-metoxymetanol (18,0 g, 45,1 mmol), uhličitan draselný (32,0 g, 321 mmol, bezvodý, čerstvo zomletý) a (50,0 g, 378,4 mmol) dimetylésteru kyseliny malonovej sa miešajú v bezvodom DMF (200 ml) 12 hodín pri 80 °C. Zmes sa filtruje, rozpúšťadlo sa odtiahne a zvyšok sa rozdelí na 300 ml vody a 300 ml éteru. Vodná fáza sa trikrát extrahuje vždy 50 ml, spojené organické fázy sa premyjú štyrikrát vždy 150 ml vody a jedenkrát 200 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa síranom sodným /aktívnym uhlím, filtrujú a rozpúšťadlo sa odtiahne, prebytočný dimetyléster kyseliny malonovej sa oddelí destiláciou (160 °C/15 mbar) a zvyšok sa čistí destiláciou vo vysokom vákuu (170 °C/0,06 mbar), čím sa získa produkt vo forme bezfarebného oleja (18,9 g, 72 %).

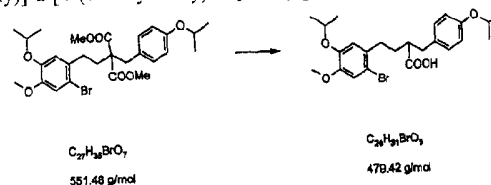
MT-166 JOS 1694

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrO}_7$

vypočítané: C, 58,81; H, 6,40

nájdene: C, 59,03; H, 6,24

Krok 7: Kyselina 4-[2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyl-etoxy)]-a-[4-(1-metyloxy)fenylmetyl]benzénbutánová

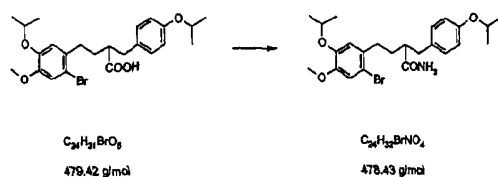


Dimetyléster kyseliny 2-[2-[2-bróm-5-(1-metyloxy)-4-metoxymetyl]etyl]-2-[4-(1-metyloxy)fenylmetyl]propándiovej (18,1 g, 32,8 mmol) a hydroxid draselný (17,5 g, 312 mmol) sa miešajú v zmesi etanolu (100 ml) a vody (20 ml) 12 hodín pri teplote varu. Reakčná zmes sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou až na hodnotu pH 1 a jednu hodinu sa nechá pod refluxom. Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšok rozdelí na vodu (250 ml) a éter (250 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (2 x 100 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou do neutrálnej reakcie, nasýteným roztokom chloridu sodného (150 ml) a sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie). Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšok v gulôčkovej rúrke 30 min. pri 160 °C vo vysokom vákuu dekarboxyluje a hneď potom pri 210 °C/0,008 mbar destiluje. Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (13,3 g, 84 %).

^1H : NMR (CDCl_3) δ 7,04 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,60 - 4,39 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,09 - 2,58 (m, 5H), 2,09 - 1,72 (m, 2H), 1,43 až 1,29 (m, 1H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 181,0 (s), 156,2 (s), 149,3 (s), 146,3 (s), 132,3 (s), 130,7 (s), 129,6 (d), 117,6 (d), 116,1 (d), 115,7 (d), 114,3 (s), 71,6 (d), 69,6 (d), 55,9 (q), 46,7 (d), 37,0 (t), 33,1 (t), 31,7 (t), 21,8 (q).

Krok 8: Amid kyseliny 4-[2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyl-etoxy)]-a-[4-(1-metyloxy)fenylmetyl]benzénbutánovej



Ku kyseline 4-[2-brom-5-(1-metyloxy)-4-(1-metyloxy)fenylmetyl]benzénbutánovej (24,0 g, 50,1 mmol) v absolútnom CH_2Cl_2 (200 ml) sa prikvpáva pri 0 °C počas 15 min. dichlorid kyseliny šťaveľovej (15 ml) a zmes sa pri tejto teplote dve hodiny mieša. Rozpúšťadlo sa odstráni rotačnou odparkou, zvyšok sa zmieša s absolútnym THF (100 ml) a pri 0 °C sa dve hodiny privádza amoniak. Zmes sa jednu hodinu mieša pri 0 °C a doplní vodou (1000 ml). Vzniknuté kryštály sa odfiltrujú a tepelne extrahujú vodou (4 x 500 ml). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (19,9 g, 83 %).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,04 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,00 (b, 1H), 5,55 (b, 1H), 4,60 - 4,30 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,96 - 2,52 (m, 4H), 2,51 - 2,28 (m, 1H), 2,03 - 1,60 (m, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 12H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): 1774 (s), 156,2 (s), 149,2 (s), 146,4 (s), 132,7 (s), 131,1 (d), 129,7 (d), 117,5 (s), 116,1 (d), 115,7 (d), 114,4 (d), 71,6 (d), 69,6 (d), 56,0 (q), 48,6 (d), 38,0 (t), 33,3 (t), 32,5 (t), 21,9 (q),

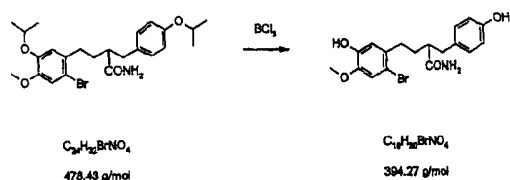
MT-168 JOS 1770

$C_{24}H_{32}BrNO_4$

vypočítané: C, 60,25; H, 6,74; N, 2,93

nájdene: C, 60,15; H, 6,55; N, 2,77

Krok 9: Amid kyseliny 4-[2-brom-5-hydroxy-4-metoxi]-a-(4-hydroxyfenylmetyl)-benzénbutánovej



Amid kyseliny 4-[2-brom-5-(1-metyloxy)-4-(1-metyloxy)fenylmetyl]benzénbutánovej (10,0 g, 20,9 mmol) v absolútnom CH_2Cl_2 (150 ml) sa pri -78 °C prikvpáva chlorid boritý (45 ml, 1,6 M v CH_2Cl_2) a jednu hodinu sa pri tejto teplote mieša. Potom sa zmes zahreje na izbovú teplotu a dve hodiny sa mieša. Zmieša sa s vodou (400 ml) a oddestilováva sa organické rozpúšťadlo rotačnou odparkou, pričom vznikne kryštalický surový produkt, ktorý sa odfiltruje a tepelne extrahuje vodou (6 x 200 ml) a diizopropyléterom (2 x 40 ml). Pritom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (7,11 g, 86 %).

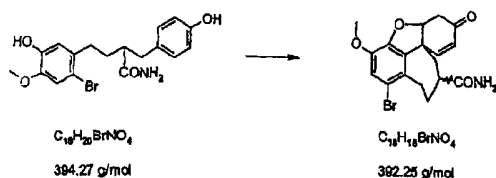
MT-171 JOS 1714

$C_{18}H_{20}BrNO_4 \cdot 0,25 H_2O$

vypočítané: C, 54,22; H, 5,18; N, 3,51

nájdene: C, 54,05; H, 4,95; N, 3,54

Krok 10: 1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-oxa-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-10-karboxamid (SPH-1478)



Amid kyseliny α -[[2-brom-5-hydroxy-4-metoxi]fenyl]-metyl-4-hydroxybenzénbutánovej (3,00 g, 7,61 mmol) sa suspenduje v chloroforme (300 ml) a zmieša sa s roztokom hexakynoželezitanu draselného (13,2 g, 40,0 mmol) v roztoku uhličitanu draselného (75 ml, 10 %). Zmes sa pri izbovej teplote 40 min. intenzívne mieša a sfiltruje sa cez Hyflo. Vodná fáza sa extrahuje chloroformom (2 x 50 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (2 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 150 ml), sušia sa (síran sodný/silikagél) a po odparení rozpúšťadla získaný surový produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou (50 g silikagél, etylester kyseliny octovej). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (179 mg, 6 %).

DC: etylester kyseliny octovej, R_f = 0,6

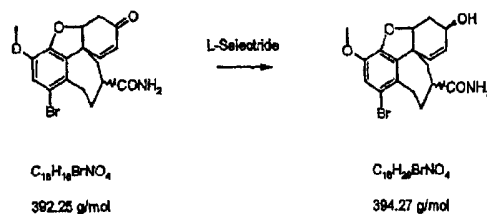
1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,95 (s, 1H), 6,71 (dd, J = 12,1 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,70 (b, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58

(dd, J = 16,5 Hz, J = 6,0 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 6,0 Hz, J = 16,5 Hz, 1H), 2,82 - 2,57 (m, 3H), 2,48-2,15 (m, 2H), 2,12 - 1,62 (m, 2H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$): δ 196,7 (s), 178,2 (s), 147,3 (d), 145,6 (s), 143,9 (s), 132,5 (s), 131,4 (s), 127,5 (d), 117,0 (s), 114,8 (d), 88,3 (d), 53,5 (q), 49,7 (s), 43,7 (d), 40,9 (t), 39,7 (t), 38,0 (t), 32,1 (t);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 193,8 (s), 176,7 (s), 146,7 (d), 143,5 (s), 143,2 (s), 131,0 (s), 129,9 (s), 127,7 (d), 116,5 (s), 115,1 (d), 87,6 (d), 56,1 (q), 49,1 (s), 44,2 (d), 39,4 (t), 37,0 (t), 32,0 (t), 31,7 (t)

Príklad 126

1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-10-karboxamid (SPH-1479)



K suspenzii 1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-oxa-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-10-karboxamidu (160 mg, 0,41 mmol) v absolútnom THF (5 ml) sa pri 0 °C pridáva L-Selektid (2,0 ml, 2,0 mmol, 1 M v THF) počas 15 min. a zmes sa mieša 12 hodín pri izbovej teplote. Hydrolyzuje sa vodou (2 ml) a rozdelí sa na vodu (10 ml) a etylester kyseliny octovej (10 ml), vodná fáza sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej (3x5 ml), spojené organické fázy sa premyjú 1N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 10 ml), vodou (2 x 10 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (1 x 10 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 10 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú a po oddestilovaní rozpúšťadla sa získaný surový produkt čistí pomocou stĺpcovej chromatografie (10 g silikagél, etylester kyseliny octovej). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (137 mg, 85 %).

MT-194 JOS 1712

$C_{18}H_{20}BrNO_4$

vypočítané: C, 54,84; H, 5,11; N, 3,55

nájdene: C, 54,55; H, 5,22; N, 3,34

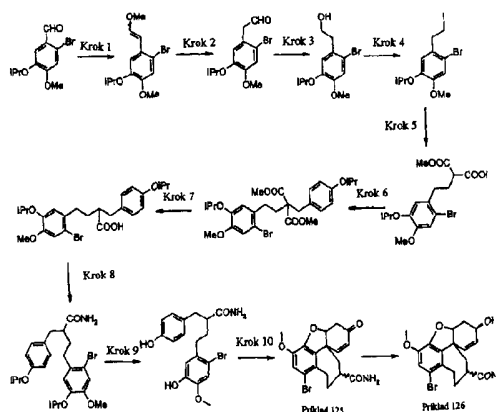
DC: etylester kyseliny octovej, R_f = 0,5

1H NMR ($MeOH-d_4$): δ 6,99 (s, 1H), 6,03 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 16,5 Hz, J = 5,9 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 19,8 Hz, J = 5,9 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 17,5 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 17,5 Hz, 1H),

2,46 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 2H), 1,98 - 1,53 (m, 3H);

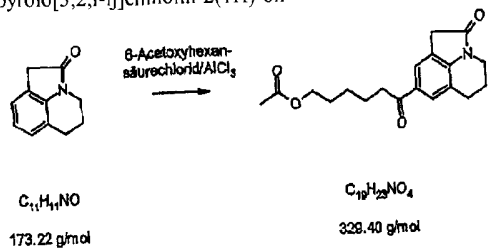
^{13}C NMR (MeOH- d_4): δ 181,6 (s), 148,1 (s), 145,4 (s), 135,4 (s), 132,3 (s), 129,5 (d), 128,7 (d), 117,8 (d), 115,4 (s), 89,0 (d), 70,3 (d), 62,6 (d), 57,2 (q), 45,7 (s), 42,5 (t), 33,5 (t), 33,1 (t), 31,9 (t)

Schéma k príkladom 125 a 126



Príklad 127

Stupeň 1: 5-(6-acetyloxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-ón



K suspenzii bezvodého chloridu hlinitého (61,5 g, 461,6 mmol) v absolútnom CH_2Cl_2 (500 ml) sa prikvpáva chlorid kyseliny 6-acetyloxyhexánovej (16,7 g, 86,6 mmol) v absolútnom CH_2Cl_2 (50 ml) pri 0 °C počas 10 min. a 15 min. sa pri tejto teplote mieša. 5,6-Dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-ón (10,0 g, 57,7 mmol) v absolútnom CH_2Cl_2 (100 ml) sa prikvpáva počas 15 min. pri 0 °C, potom sa zahreje na teplotu varu, 30 min. sa mieša. Schladí sa na 0 °C, hydrolyzuje sa ľadom a rozdelí sa na vodu (300 ml) a CH_2Cl_2 (100 ml). Vodná fáza sa extrahuje CH_2Cl_2 (2 x 100 ml), spojené organické fázy sa premyjú 2N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 250 ml), vodou (2 x 250 ml), polokoncentrovaným vodným roztokom Na_2CO_3 (2 x 250 ml), koncentrovaným vodným roztokom Na_2CO_3 (2 x 250 ml) a koncentrovaným roztokom chloridu sodného (1 x 250 ml), sušia sa (sírán sodný/aktívne uhlie) a rozpúšťadlo sa odstráni rotačnou odparkou. Po kryštalizácii z metanolu (150 ml) sa získa produkt vo forme svetlobéžových kryštálov (14,3 g, 75,5 %).

MT-304 JOS 1675

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

vypočítané: C, 69,28; H, 7,04; N, 4,25

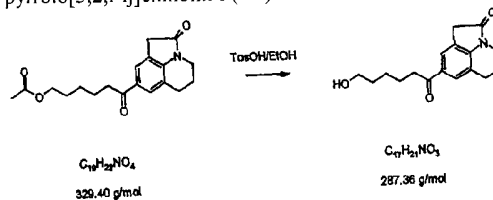
nájdene: C, 69,27; H, 6,99; N, 4,25

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,72 (s, 2H), 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,09 - 1,93 (m, 5H), 1,85 až 1,56 (m, 4H), 1,50 - 1,30 (m, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198,9 (s), 174,2 (s), 171,1 (s), 145,5 (s), 131,3 (s), 127,8 (d), 122,9 (s), 122,4 (d), 119,5 (s), 64,3

(t), 38,9 (t), 38,0 (t), 36,1 (t), 28,5 (t), 25,7 (t), 24,4 (t), 24,1 (t), 21,0 (q), 20,9 (t)

Stupeň 2: 5-(6-hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-ón



5-(6-Acetyloxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo-[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-ón (10,0 g, 30,6 mmol) sa suspenduje v bezvodom etanole (150 ml), zmieša sa s katalytickým množstvom kyseliny 4-metylbenzénsulfónovej monohydrátu a päť hodín sa mieša pri teplote varu. Objem rozpúšťadla sa zahustí na jednu tretinu a kryštalizáciou pri -20 °C sa získa produkt vo forme svetložltých ihličiek (8,22 g, 93,5 %).

J; MT-305 JOS 1672

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

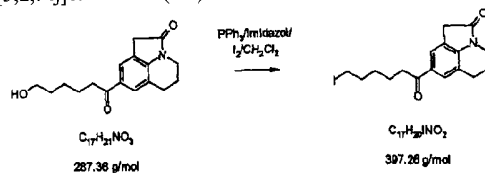
vypočítané: C, 71,06; H, 7,37; N, 4,87

nájdene: C, 71,30; H, 7,37; N, 4,87

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,67 (s, 2H), 3,80-3,52 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,97 - 2,66 (m, 4H), 2,08 - 1,86 (m, 2H), 1,82 - 1,26 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 199,3 (s), 174,2 (s), 145,4 (s), 131,2 (s), 127,8 (d), 122,8 (s), 122,3 (d), 119,4 (s), 62,3 (t), 38,7 (t), 38,0 (t), 36,0 (t), 32,3 (t), 25,4 (t), 24,3 (t), 24,1 (t), 20,8 (t)

Stupeň 3: 5-(6-jód-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo-[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-ón



Trifenyfosfin (2,02 g, 7,74 mmol), jód (3,08 g, 12,12 mmol) a imidazol (0,618 g, 9,08 mmol) sa miešajú v absolútnom CH_2Cl_2 (30 ml) 30 min. pri 15 °C, 5-(6-hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-ón (2,0 g, 6,96 mmol) v bezvodom CH_2Cl_2 (10 ml) sa prikvpáva počas 5 min. pri tejto teplote, potom sa pri izbovej teplote mieša 40 min. Zmieša sa s polonasýteným roztokom sulfidu sodného (50 ml), fáza sa rozdelí, extrahuje sa vodná fáza CH_2Cl_2 , premyjú sa spojené organické fázy 2N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 100 ml), vodou (2 x 100 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 100 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml), sušia sa (sírán sodný/aktívne uhlie), filtrujú a surový produkt získaný po odparení rozpúšťadla rotačnou odparkou kryštalizuje z metanolu (10 ml).

Variant A: Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (100 g silikagél, chloroform), čím sa získa produkt vo forme svetložltých kryštálov (2,44 g, 88,3 %).

Variant B: Zvyšok ešte jedenkrát kryštalizuje z metanolu (10 ml), čím sa získa produkt vo forme svetložltých kryštálov (2,28 g, 82,4 %).

MT-308 JOS 1670

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{INO}_2$

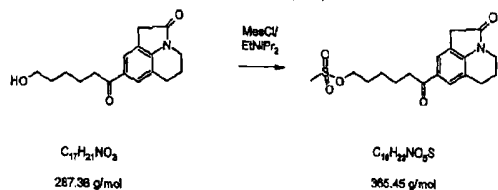
vypočítané: C, 51,40; H, 5,07; N, 5,53

nájdene: C, 51,56; H, 4,97; N, 5,46

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,70 (s, 2H), 3,72 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,18 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,12 - 1,61 (m, 6H), 1,57 až 1,36 (m, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198,7 (s), 174,1 (s), 145,5 (s), 131,2 (s), 127,8 (d), 122,9 (s), 122,3 (d), 119,4 (s), 38,8 (t), 37,9 (t), 36,0 (t), 33,2 (t), 30,1 (t), 24,0 (t), 23,3 (t), 20,9 (t), 6,6 (t)

Stupeň 4: 5-(6-metylsulfonyloxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-ón

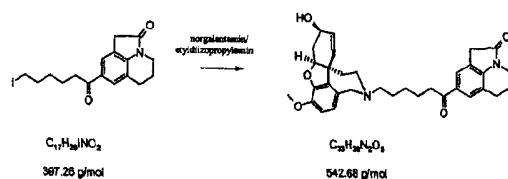


K 5-(6-hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-ónu (1,0 g, 3,48 mmol) a N-etyldiizopropylamínu (560 mg, 4,35 mmol) v bezvodom CH_2Cl_2 (10 ml) sa prikľapáva po 15 °C, potom sa dve hodiny pri izbovej teplote mieša. Zmieša sa s vodou (20 ml), fáza sa rozdelí, vodná fáza sa extrahuje CH_2Cl_2 (1 x 10 ml), spojene organické fázy sa premývajú 2N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 10 ml), vodou (2 x 10 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 10 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 10 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú a surový produkt získaný po odstránení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa tepelne extrahuje diizopropyléterom (10 ml), čím sa získa produkt vo forme svetlozltých kryštálov (1,17 g, 92,2 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,70 (s, 2H), 4,22 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,17 - 1,92 (m, 5H), 1,90 - 1,64 (m, 4H), 1,60 - 1,37 (m, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198,7 (s), 174,2 (s), 145,6 (s), 131,2 (s), 127,8 (d), 123,0 (s), 122,4 (d), 119,5 (s), 69,8 (t), 38,8 (t), 37,8 (t), 37,3 (q), 36,1 (t), 28,9 (t), 25,1 (t), 24,3 (t), 23,7 (t), 20,9 (t)

Stupeň 5: 5-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-yl]-1-oxohexyl]-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-ón (SPH-1500)



Norgalantamín (1,13 g, 1,64 mmol), 5-(6-jód-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-ón (1,50 g, 3,75 mmol) a N-etyldiizopropylamín (1,46 g, 11,3 mmol) sa v absolútnom chloroforme (20 ml) 54 hodín pri teplote varu mieša. Zvyšok získaný po odstránení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa čistí stĺpcovou chromatografiou (200 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96 : 3 : 1), čím sa získa produkt ako svetlozltá pena (1,31 g, 64,3 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,63 (s, 2H), 6,68 - 6,46 (m, 2H), 6,00 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,90 (dd, $J = 10,3$ Hz, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,19 - 3,96 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 - 3,58 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,35 - 2,98 (m, 2H), 2,96 až 6,67 [m, 4H], 2,66 - 2,29 (m, 4H), 2,15 - 1,84 (m, 4H), 1,82 - 1,11 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 199,1 (s), 174,1 (s), 145,6 (s), 145,3 (s), 143,8 (s), 133,0 (s), 131,2 (s), 129,3 (s), 127,7 (d), 127,4 (d), 126,8 (d), 122,8 (s), 122,3 (d), 121,7 (d), 119,4 (s), 111,0 (d), 88,5 (d), 61,8 (d), 57,6 (t), 55,7 (q), 51,4 (t), 51,2 (t), 48,2 (s), 38,7 (t), 38,0 (t), 36,0 (t), 32,8 (t), 29,8 (t), 27,1 (t), 26,9 (t), 24,3 (t), 24,2 (t), 20,8 (t)

Stupeň 6: 5-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-yl]-1-oxohexyl]-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-2(1H)-ón, fumarát (SPH-1499)

Zrážanie fumarátu sa realizovalo analogicky ako v príklade 4, MT-311 JOS 1762

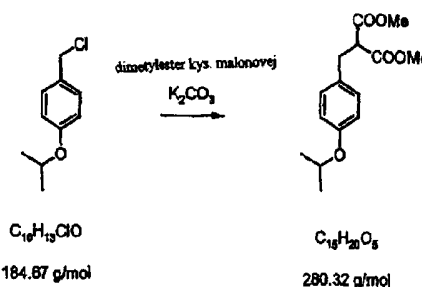
$\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{O}$

vypočítané: C, 65,67; H, 6,55; N, 4,14

nájdené: C, 65,93; H, 6,54; N, 4,03

Príklad 128a

Stupeň 1: Dimetyléster kyseliny 2-[[4-(1-metyloxy)fenyl]metyl]propándiovej



1-(Chlórmetyl)-4-(1-metyloxy)benzén (20,5 g, 111 mmol), dimetyléster kyseliny malonovej (102,5 g, 776 mmol) a uhlíčan draselný (46,5 g, 332 mmol, bezvodý, čerstvo zomletý) sa miešajú v absolútnom DMF (250 ml) 24 hodín pri 70 °C. Zmes sa filtruje a zvyšok získaný po odparení filtrátu rotačnou odparkou sa rozdelí na éter (250 ml) a vodu (250 ml). Organické fázy sa premývajú vodou (3 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú a rozpúšťadlo sa odťahne, prebytočný dimetyléster kyseliny malonovej sa oddeľí vákuovou destiláciou (85 °C/15 mbar) a surový produkt zostávajúci vo zvyšku sa čistí destiláciou vo vysokom vákuu (130 °C/0,001 mbar). Týmto spôsobom sa získa produkt ako bezfarebný olej (23,6 g, 78 %).

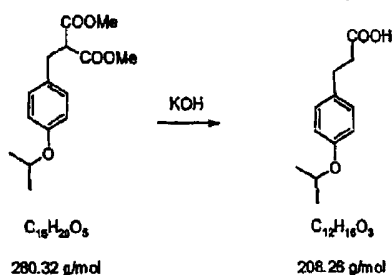
MT-67 JOS 1774

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$

vypočítané: C, 64,27; H, 7,19

nájdené: C, 64,28; H, 7,07

Stupeň 2: 4-(1-metyloxy)benzénpropánová kyselina

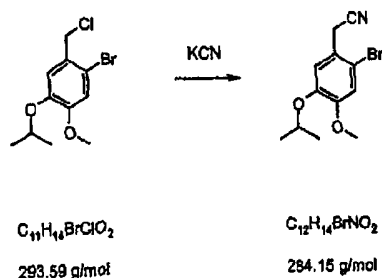


Dimetyléster kyseliny 2-[[4-(1-metyloxy)fenyl]metyl]propándiovej (23,6 g, 84,2 mmol) sa mieša v 2N roztoku hydroxidu draselného (15 ml)/etanolu (25 ml) 18 hodín pri teplote varu. Etanol sa oddestiluje rotačnou odparkou, zvyšok sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou

vou na hodnotu pH 1 a extrahuje sa éterom (3 x 150 ml). Spojené organické fázy sa premývajú vodou (6 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a filtrujú. Zvyšok získaný po odparení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa dekarboxyluje v guľôčkovej rúrke (140 °C/0,08 mbar) a hneď potom destiluje (155 °C/0,08 mbar). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (14,4 g, 82 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 5,0 (Septet, J = 6,3 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,3 Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 178,8 (s), 156,4 (s), 132,1 (s), 129,2 (d), 116,0 (d), 69,9 (d), 35,8 (t), 29,7 (t), 22,1 (q)

Stupeň 3: 2-brom-4-metoxi-5-(1-metyloxy)benzénacetonitril



1-Bróm-2-(chlórmetyl)-5-metoxi-4-(1-metyloxy)-benzén (7,00 g, 23,8 mmol) a kyanid draselný (1,70 g, 26,1 mmol, čerstvo zomletý) sa miešajú v absolútnom DMSO (70 ml) 12 hodín pri izbovej teplote. Zmes sa doplní vodou (700 ml), vodná fáza sa extrahuje éterom (3 x 150 ml), spojené organické fázy sa premývajú vodou (5 x 150 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú a zvyšok získaný po odparení rozpúšťadla sa tepelne extrahuje diizopropyléterom (15 ml). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (6,46 g, 95 %).

MT-72 JOS 1695

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$

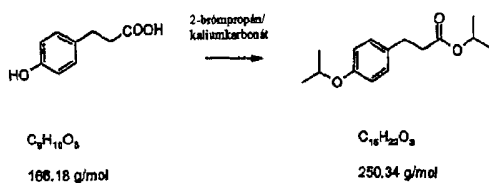
vypočítané: C, 50,72; H, 4,97; N, 4,93

nájdene: C, 50,73; H, 4,84; N, 4,89

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,02 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,50 (Septet, J = 6,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 150,8 (s), 147,1 (s), 121,5 (s), 117,3 (s), 116,7 (d), 116,3 (d), 113,9 (s), 72,1 (d), 56,2 (q), 24,2 (t), 21,9 (q)

Stupeň 4: (1-metyl)etylexer-4-(1-metyloxy)benzén propánovej kyseliny



4-Hydroxybenzénpropánová kyselina (50,0 g, 300 mmol), uhlíčitán draselný (210 g, 1,5 mol, bezvodý, čerstvo zomletý) a 2-bromopropán (221 g, 1,8 mol) sa miešajú v absolútnom DMF (500 ml) 24 hodín pri 60 °C. Roztok sa filtruje a zvyšok získaný po odparení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa rozdelí na éter (500 ml) a 2N lúh sodný (500 ml). Organické fázy sa premývajú 2N lúhom sodným (2 x 200 ml), vodou (3 x 500 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (200 ml),

sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a filtrujú. Zvyšok získaný po oddestilovaní rozpúšťadla rotačnou odparkou sa čistí destiláciou vo vysokom vákuu (139 - 142 °C/0,025 mbar), čím sa získa produkt ako bezfarebný olej (70,8 g, 94 %).

MT-159 JOS 1768

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$

vypočítané: C, 71,97; H, 8,86

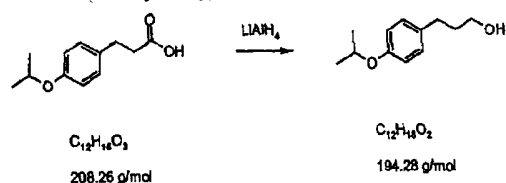
nájdene: C, 71,84; H, 8,75

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,10 (d, J = q, 5 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,99 (Septet, J = 6,3 Hz, 1H), 4,48 (Septet, J = 6,3 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 172,4 (s), 156,2 (s), 132,4 (s), 129,1 (d), 115,8 (d), 69,7 (d), 67,4 (d), 36,4 (t), 30,1 (t), 22,0 (q), 21,7 (q)

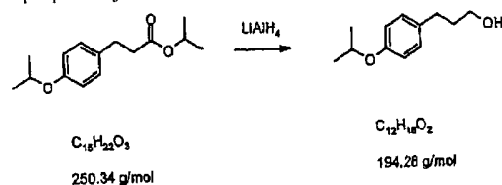
Stupeň 5: 4-(1-metyloxy)benzénpropánol

1. Z 4-(1-metyloxy)benzénpropánovej kyseliny



4-(1-Metyloxy)benzénpropánová kyselina (7,57 g, 36,3 mmol) v absolútnom THF (80 ml) sa pri 0 °C prikľapáva počas 30 min. k suspenzii lítiumaluminiumhydridu (4,17 g, 110 mmol) v absolútnom THF (80 ml) a 12 hodín sa mieša pri izbovej teplote. Hydrolyzuje sa vodou (30 ml) a zmieša sa s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, dokiaľ sa roztok nestane čírym, rozdelí sa na vodu (30 ml) a éter (60 ml), vodná fáza sa extrahuje éterom (2 x 20 ml), spojené organické fázy sa premývajú 2N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 100 ml), vodou (1 x 100 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 100 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a filtrujú sa. Po oddestilovaní rozpúšťadla rotačnou odparkou sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (6,84 g, 97 %).

2. Z (1-metyl)etylexeru kyseliny 4-(1-metyloxy)benzénpropánovej



(1-Metyl)etylexer kyseliny 4-(1-metyloxy)benzénpropánovej (10,0 g, 39,9 mmol) v absolútnom THF (100 ml) sa pri 0 °C prikľapáva počas 30 min. k suspenzii lítiumaluminiumhydridu (3,04 g, 80 mmol) v absolútnom THF (100 ml) a 12 hodín sa mieša pri izbovej teplote. Hydrolyzuje sa vodou (30 ml) a zmieša sa s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, dokiaľ sa roztok nestane čírym, rozdelí sa na vodu (30 ml) a éter (60 ml), vodná fáza sa extrahuje éterom (2 x 20 ml), spojené organické fázy sa premývajú 2N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 100 ml), vodou (1 x 100 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 100 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a filtrujú sa. Po oddestilovaní rozpúšťadla rotačnou odparkou sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (7,04 g, 99 %).

MT-89 JOS 1700

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$

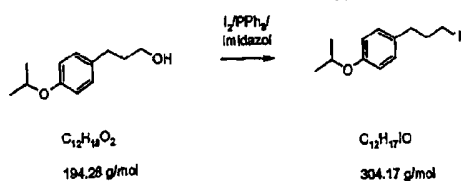
vypočítané: C, 74,19; H, 9,34

nájdené: C, 73,93; H, 9,07

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,10 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 4,50 (Septet, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,68 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,0 (b, 1H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 1,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 155,9 (s), 133,7 (s), 129,2 (d), 115,9 (d), 69,9 (d), 62,0 (t), 34,3 (t), 31,1 (t), 22,0 (q)

Stupeň 6: 1-(3-jódpropyl)-4-(1-metyloxy)benzén



Trifenylosfín (13,1 g, 49,9 mmol), jód (19,9 g, 78,4 mmol) a imidazol (4,0 g, 5,8 mmol) sa micšajú v absolútnom CH_2Cl_2 (250 ml) 20 min. pri izbovej teplote. Prikvapáva sa pri 15 °C 4-(1-metyloxy)benzénpropanol (8,74 g, 45,0 mmol) v CH_2Cl_2 (100 ml) a mieša sa 12 hodín pri izbovej teplote. Rozdelí sa na vodu (300 ml) a CH_2Cl_2 (150 ml), vodná fáza sa extrahuje CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (1 x 200 ml), polonasýteným roztokom síranu meďnatého (2 x 200 ml), vodou (1 x 200 ml), 10 % roztokom sulfidu sodného (1 x 200 ml), nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú a zvyšok získaný po odparení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa dá do diizopropyléteru (200 ml). Zvyšok získaný z filtrátu po odstránení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa filtruje a čistí stĺpcovou chromatografiou (900 g silikagél; petroleter : etylester kyseliny octovej = 95 : 5). Týmto spôsobom sa získa produkt ako bezfarebný olej (10,9 g, 79 %).

MT-151 JOS 1755

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{IO}$

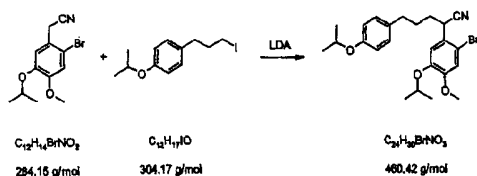
vypočítané: C, 47,39; H, 5,63

nájdené: C, 47,37; H, 5,41

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,11 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 4,53 (Septet, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,18 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,10 (kvintet, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,35 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156,2 (s), 132,2 (s), 129,4 (d), 115,9 (d), 69,8 (d), 35,2 (t), 35,0 (t), 22,1 (q), 6,5 (t)

Stupeň 7: α -[2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyloxy)fenyl]-4-(1-metyloxy)-benzénpentánitril



K roztoku diizopropylamínu (3,55 g, 35,08 mmol) v absolútnom THF (50 ml) sa pridáva n-butyllitium (12,7 ml, 27,5 mmol, 2,2 M v hexáne) počas 15 min. pri teplote -78 °C, potom sa zmes zohreje na -30 °C a 30 min. sa pri tejto teplote mieša. Roztok sa ochladí na -78 °C, zmieša sa s 2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyloxy)-benzénacetonitrilom (7,94 g, 27,9 mmol) v absolútnom THF (100 ml), 20 min. sa pri tejto teplote mieša, ohreje sa na izbovú teplotu a ďalšiu jednu hodinu sa mieša. Zmes sa ochladí na -78 °C, potom sa prikvapáva počas 15 min. 1-(3-jódpropyl)-4-(1-metyloxy)benzén (8,50 g, 27,9 mmol) v absolútnom THF (50 ml) a zmes sa 45 min. mieša. Zmieša sa s nasýteným roztokom chloridu amónneho (50 ml) a ohreje sa na

izbovú teplotu. Zvyšok získaný po odparení sa rozdelí na 2N kyselinu chlorovodíkovú (200 ml) a éter (200 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (3 x 50 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (3 x 200 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (1 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú sa a po odstránení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa zostávajúci zvyšok čistí stĺpcovou chromatografiou (1000 g silikagél. Petroleter : etylester kyseliny octovej = 98 : 2). Tak sa získa produkt ako bezfarebný olej (11,46 g, 71 %).

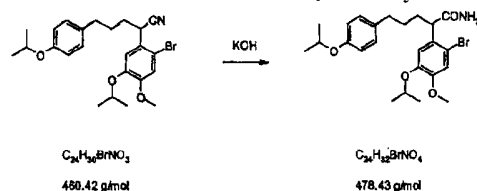
MT-158 JOS 1699

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BrNO}_3$

vypočítané: C, 62,61; H, 6,57; N, 3,04

nájdené: C, 62,32; H, 6,31; N, 2,97

Stupeň 8: Amid kyseliny α -[2-bróm-4-metoxi-5-(1-metyloxy)fenyl]-4-(1-metyloxy)-benzénpentánovej

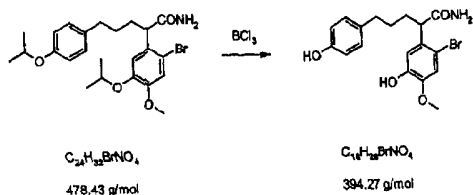


α -[2-Bróm-4-metoxi-5-(1-metyloxy)fenyl]-4-(1-metyloxy)benzénpentánitril (30,0 g, 65,2 mmol) v etanole (600 ml) sa zmiešal s hydroxidom draselným (60,0 g, 1,07 mol) vo vode (100 ml) a 6 hodín sa miešal pri teplote varu. Po odparení získaný zvyšok sa rozdelí na 2N kyselinu chlorovodíkovú (200 ml) a éter (300 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (3 x 75 ml). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (3 x 200 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (1 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú sa a po odstránení rozpúšťadla zvyšný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (1000 g silikagél, petroleter : éter = 1 : 2). V poradí vyššia frakcia sa zmieša s absolútnym CH_2Cl_2 (100 ml), pri 0 °C sa zmieša s dichloridom kyseliny šťaveľovej (3 ml) a kvapkou DMF a dve hodiny sa mieša. Po odtiahnutí rozpúšťadla rotačnou odparkou získaný zvyšok sa suspenduje v absolútnom THF (100 ml), potom sa privádza 2 hodiny amoniak pod hladinu (povrch). Zmes sa filtruje a zvyšok získaný po odparení sa rozdelí na vodu (100 ml) a éter (100 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (3 x 50 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (3 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú sa a zvyšok získaný po odparení sa spojí stĺpcovou chromatografiou so získanou v poradí nižšou frakciou, kryštalizuje pod diizopropyléterom a diizopropyléterom (100 ml) sa tepelne extrahuje. Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (26,0 g, 83,5 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,01 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,98 (b, 1H), 5,52 (b, 1H), 4,47 (Septet, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,74 - 2,40 (m, 2H), 2,22 - 2,00 (m, 1H), 1,91 až 1,36 (m, 3H), 1,35 - 1,22 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 175,2 (s), 155,8 (s), 149,9 (s), 147,0 (s), 133,9 (s), 130,8 (s), 129,1 (d), 115,7 (d), 114,8 (d), 114,7 (d), 71,4 (d), 69,7 (d), 56,0 (q), 49,7 (d), 34,6 (t), 31,9 (t), 29,1 (t), 22,0 (q), 21,8 (q), 21,7 (q)

Stupeň 9: Amid kyseliny α -[2-bróm-5-hydroxy-4-metoxifenyl]-4-hydroxybenzénpentánovej



Amid kyseliny α -[2-brom-4-metoxi-5-(1-metyloxy)-feny]-4-1i-metyloxy benzénpentánovej (24,0 g, 50,2 mmol) v absolútnom CH_2Cl_2 (300 ml) sa zmieša s chloridom boritým (150 ml, 150 mmol, 1 M v CH_2Cl_2) pri $-78^\circ C$ a štyri hodiny sa pri izbovej teplote mieša. Prikvapá sa voda (200 ml) a organická fáza sa odstráni rotačnou odparkou. Vzniknuté kryštály sa tepelne extrahujú vodou (6 x 200 ml), čím sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (19,8 g, kvant.).

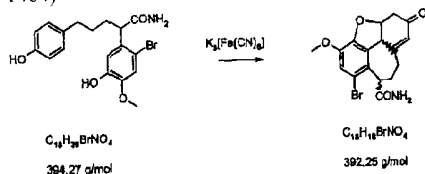
MT-161 JOS 1713

$C_{18}H_{20}BrNO_4$

vypočítané: C, 54,84; H, 5,11; N, 3,55

nájdene: C, 54,56; H, 5,40; N, 3,25

Stupeň 10: 1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-oxa-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofurán-12-karboxamid (SPH-1484)



Amid kyseliny α -(2-brom-5-hydroxy-4-metoxifynyl)-5-hydroxybenzénpentánovej (3,00 g, 7,61 mmol) sa suspenduje v chloroforme (300 ml) a zmieša sa s roztokom hexakynoželezitanu draselného (13,2 g, 40,0 mmol) v roztoku uhličitanu draselného (75 ml, 10 %). Zmes sa intenzívne mieša pri izbovej teplote 40 min. a filtruje sa cez Hyflo. Vodná fáza sa extrahuje chloroformom (2 x 50 ml), spojené organické fázy sa premyjú 2N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 100 ml), vodou (2 x 200 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 150 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie) a surový produkt získaný po odparení rozpúšťadla sa čistí stĺpcovou chromatografiou (50 g silikagél, etylester kyseliny octovej). Týmto spôsobom sa získa produkt ako zmes dvoch diastereomérov enantiomérnych párov, pričom sa izomerizuje nižší v poradí k vyššiemu v poradí. Stĺpcovou chromatografiou sa získa (chloroform : metanol = 96 : 4) pár enantiomérov s vyššou hodnotou R_f vo forme bezfarebných kryštálov (0,24 g, 8 % teórie).

MT-162/OF JOS 1679

$C_{18}H_{18}BrNO_4$

vypočítané: C, 55,12; H, 4,63; N, 3,57

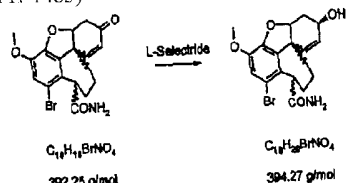
nájdene: C, 55,15; H, 4,71; N, 3,38

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 5,89 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,01 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,02 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 1,96-1,67 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,7 Hz, 1H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 195,6 (s), 174,6 (s), 149,5 (d), 147,9 (s), 144,4 (s), 133,6 (s), 130,6 (s), 126,5 (d), 117,5 (s), 117,1 (d), 88,4 (d), 56,8 (q), 52,1 (s), 51,6 (d), 37,9 (t), 36,6 (t), 33,3 (t), 21,5 (t)

Príklad 128b

(6R)-1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofurán-12-karboxamid (SPH-1483)



K suspenzii 1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-oxa-6Hbenzo[a]cyklohepta[hi]benzofurán-12-karboxamidu (600 mg, 1,52 mmol) v absolútnom THF (5 ml) sa pri $0^\circ C$ pridáva počas 15 min. L-Selectrid (4,6 ml, 4,6 mmol, 1M v THF) a zmes sa 12 hodín pri izbovej teplote mieša. Hydrolyzuje sa vodou (3 ml) a rozdeľí sa na vodu (10 ml) a etylester kyseliny octovej (10 ml), vodná fáza sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej (3x5 ml), spojené organické fázy sa premyjú 1N kyselinou chlorovodíkovou (3x10 ml), vodou (2 x 10 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (1 x 10 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 10 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú sa a surový produkt získaný po oddestilovaní rozpúšťadla sa čistí stĺpcovou chromatografiou (50 g silikagél, etylester kyseliny octovej). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (798 mg, 83 %).

MT-1 69/OF JOS 1677

$C_{18}H_{20}BrNO_4$

vypočítané: C, 54,84; H, 5,11; N, 3,55

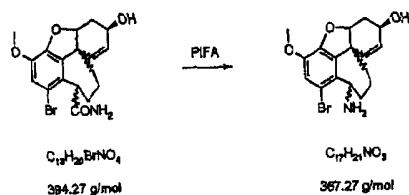
nájdene: C, 54,67; H, 5,10; N, 3,46

1H NMR ($CDCl_3$ /DMSO- d_6): δ 6,97 (s, 1H), 6,79 (b, 1H), 6,49 (b, 1H), 6,12 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 11,4 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,42 - 3,18 (m, 2H), 2,68 - 2,29 (m, 2H), 2,14 až 1,38 (m, 5H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$ /DMSO- d_6): δ 173,4 (s), 146,3 (s), 143,6 (s), 134,2 (s), 128,8 (d), 128,6 (d), 126,8 (s), 116,1 (s), 115,6 (d), 87,1 (d), 60,1 (q), 55,6 (d), 50,1 (s), 49,5 (d), 37,5 (t), 31,0 (t), 29,8 (t), 20,3 (t)

Príklad 128c

(6R)-10-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-hydroxy-6Hbenzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-6-ol (SPH-1482)



Bis(trifluoáctoxy)jódbenzén (300 mg, 0,76 mmol) sa rozpustí v acetonitrile (1,5 ml, HPLC-kvalita) a zmieša sa s vodou (1,5 ml, HPLC-kvalita). Potom sa pridáva počas 2 hodín (6R)-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofurán-12-karboxamid (33 8 mg, 0,76 mmol) ako látka a zmes sa 24 hodín mieša pri izbovej teplote. Rozpúšťadlo sa oddestiluje rotačnou odparkou, zvyšok sa dá do chloroformu (5 ml), filtruje sa a stĺpcovou chromatografiou sa čistí (30 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96 : 3 : 1). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (161 mg, 58 %).

MT-170 JOS 1705

$C_{17}H_{20}BrNO_3$ * 0,66 H_2O

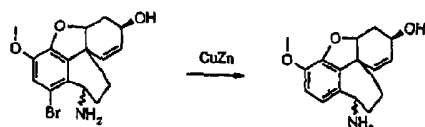
vypočítané: C, 54,02; H, 5,68; N, 3,71

nájdene: C, 53,96; H, 5,52; N, 3,60

¹H NMR (MeOH-d₄): δ 7,08 (s, 1H), 6,41 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 5,8883 (dd, J = 14,5 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,13 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,49 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,45 - 2,07 (m, 4H), 1,92 - 1,58 (m, 4H);
¹³C NMR (MeOH-d₄): δ 147,2 (s), 144,7 (s), 134,5 (s), 133,3 (s), 130,9 (d), 126,4 (d), 116,6 (d), 115,5 (s), 87,8 (d), 61,2 (d), 57,3 (q), 54,0 (d), 48,6 (s), 38,3 (t), 35,2 (t), 30,1 (t), 17,9 (t)

Príklad 128d

(6R)-10-Amino-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-6-ol



C₁₇H₂₁NO₃

367,27 g/mol

C₁₇H₂₁NO₃

287,36 g/mol

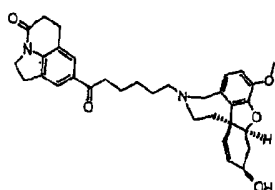
(6R)-10-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-metoxi-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyklohepta[hi]benzofuran-6-ol (70 mg, 0,19 mmol) a chlorid vápenatý (300 mg, 2,7 mmol) sa pridávajú k čiernej suspenzii zinku (príprava: prášok zinku (500 mg) a jodid meďný (500 mg) sa spracovávajú pod argónom vo vode (4 ml) a etanole (4 ml) 45 min. v ultrazvukovom kúpeli) a zmes sa 5 hodín pri teplote varu mieša. Zmieša sa s koncentrovaným vodným roztokom amoniaku (1 ml), odstráni sa rozpúšťadlo rotačnou odparkou, zvyšok sa dá do chloroformu (15 ml), filtruje sa a získaný zvyšok po odparení filtrátu rotačnou odparkou sa čistí stĺpcovou chromatografiou (30 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96 : 3 : 1). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (42 mg, 78 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 6,81 - 6,61 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 14 Hz, J = 4 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,24 (t, J = 3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,63 (dd, J = 17 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,40 (q, J = 15 Hz, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 18 Hz, J = 4 Hz, 1H), 1,97 - 1,52 (m, 9H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 145,4 (s), 143,2 (s), 134,1 (s), 132,6 (s), 129,9 (d), 125,4 (d), 121,9 (d), 109,9 (d), 87,7 (d), 61,1 (d), 54,8 (q), 48,5 (s), 37,0 (t), 34,4 (t), 29,0 (t), 25,8 (t), 16,9 (t)

Príklad 129

8-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-yl]-1-oxohexyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-chinolin-4-ón (SPH1516)



1. Syntéza v roztoku:

Norgalantamin (1,13 g, 4,13 mmol), 8-(6-jód-1-oxohexyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-ón (1,50 g, 3,75 mmol) a N-etyldiizopropylamin (1,46 g, 11,3 mmol) sa miešajú v absolútnom chloroforme (20 ml) 54 hodín pri teplote varu. Zvyšok získaný po odstránení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa čistí stĺpcovou chromatografiou (200 g

silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96 : 3 : 1), čím sa získa produkt ako svetložltá pena (1,87 g, 92 %).

DC: CHCl₃ : MeOH : NH₃ = 89 : 10 : 1, Rf = 0,5

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,62 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,68 - 6,43 (m, 2H), 6,00 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,93 - 5,81 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,22 - 3,91 (m, 4H), 3,92-3,64 (m, 4H), 3,48 - 2,28 (m, 13H), 2,20 - 1,12 (m, 10H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198,7 (s), 167,5 (s), 145,5 (s), 145,1 (s), 143,7 (s), 132,8 (s), 132,6 (s), 129,1 (s), 128,9 (s), 127,2 (d), 126,7 (d), 126,3 (d), 123,6 (d), 121,6 (d), 119,3 (s), 110,8 (d), 88,3 (d), 61,6 (d), 57,4 (t), 55,6 (q), 51,2 (t), 51,0 (t), 48,1 (s), 45,4 (t), 38,0 (t), 32,6 (t), 31,1 (t), 29,7 (t), 27,0 (t), 26,8 (t), 24,2 (t), 23,9 (t)

Príprava fumarátu (SPH-1519) analóg príkladu 4 MT-407 JOS 1761

C₃₇H₄₂N₂O₉ * H₂O

vypočítané: C, 65,67; H, 6,55; N, 4,14

nájdene: C, 65,69; H, 6,49; N, 4,02

2. Syntéza v pevnej fáze:

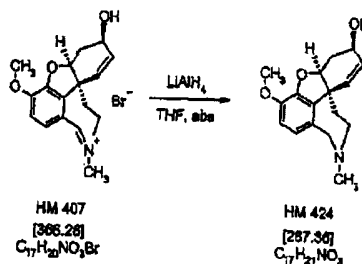
0,300 g (0,102 mmol) norgalantamin-6-yloxy-1,5-dioxopentyloxymetyl Merrifield živica sa namáča v 5 ml-polyetylénovej frite uzavretej z oboch strán 30 min. v 3 ml dimetylformamidu/acetónu (1/1) a po filtrácii sa suspenduje v roztoku 0,125 g (0,315 mmol) 8-(6-jód-1-oxohexyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-4-ónu a 54 μl (0,041 g, 0,315 mmol) etyldiizopropylaminu v 3 ml dimetylformamidu/acetónu (1/1). Suspenzia sa pri izbovej teplote pretrepáva 19 hodín. Negatívny chloranilový test ukazuje úplnú premenu sekundárneho aminu. Živica sa premyje trikrát dimetylformamidom (2 min., 3 ml) a šesťkrát tetrahydrofuránom/metanolom (4/1, 2 min., 3 ml). Živica sa následne suspenduje v roztoku 0,113 g (0,63 mmol) 30 % roztoku etanolátu sodného-metanolu a 3,0 ml tetrahydrofuránu-metanolu (4/1). Po 15 hodinách sa roztok odfiltruje a živica sa šesťkrát extrahuje vždy 3 ml dichlormetánu. Spojené filtráty sa neutralizujú metanolicou kyselinou chlorovodíkovou, zriedia sa 10 ml dichlormetánu, dvakrát sa premyjú 15 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Sušia sa síranom sodným, filtrujú sa a za zníženého tlaku sa zahustia rotačnou odparkou. Surový produkt sa delí pomocou MPLC (200 g silikagél, v = 285 nm, chloroform/metanol/konc. amoniak = 96/3/1). Po zahutnení sa získa žltý olej, ktorý pri státi kryštalizuje 0,043 g (0,041 g, 0,075 mmol, 74 %), žlté kryštály (Mw = 542,7).

HPLC, DC identické s referenčnou skúškou: DC Rf = 0,55 (chloroform/metanol = 8/2 + 2 % konc. amoniak)

HPLC: t_{ret} = 13,7 min., 95,7 % (Merck Purospher-stĺpec, 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5,0 μm, 1 ml/min., 285 nm, acetonitril/20 mM Cl₃CCO₂H v H₂O (5/95 v/v pre 5 min., 5/95 60/40 v/v v 18 min. (konvex), 60/40 v/v pre 5 min.)

Príklad 130a

(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxi-11-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol, galantamin (HM 424)



K suspenzii galantamíniumbromidu HM 407 (1,0 g, 2,73 mmol) v absolútnom tetrahydrofuráne (50 ml) sa pridal lítiumaluminíumhydrid (104 mg, 2,73 mmol) a 3 hodiny sa miešala pri izbovej teplote. Potom sa odstránil prebytočný lítiumaluminíumhydrid etylacetátom, pridala sa voda (49 mg, 2,73 mmol), aby vznikla a vznikla filtrovateľná zrazenina. Vzniknutý Al_2O_3 sa odfiltroval, filtrát sa sušil síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstránilo rotačnou odparkou. Získalo sa 750 mg (96 % teórie) galantamínu ako bielej peny.

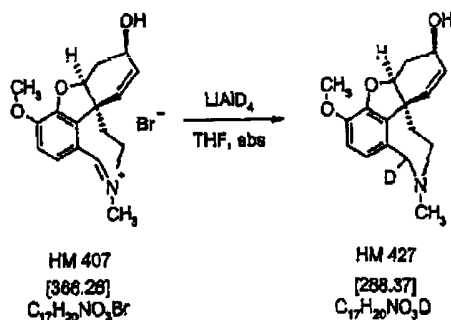
DC: CHCl_3 : MeOH/NH_3 (9 : 1)

^1H -NMR (CDCl_3): δ 6,66 - 6,58 (m, 2H), 6,08 - 5,94 (m, 2H), 4,58 (b, 1H), 4,15 (b, 1H), 4,06 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,25 (ddd, J = 14,4, 2,2, 1,9 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J = 14,9, 3,1, 3,1 Hz, 1H), 2,68 (ddd, J = 15,7, 1,8, 1,8, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15 - 1,90 (m, 2H), 1,55 (ddd, J = 13,7, 4,1, 2,0 Hz, 1H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 145,8 (s), 144,1 (s), 133,1 (s), 129,2 (s), 127,6 (d), 126,8 (d), 122,1 (d), 111,1 (d), 88,7 (d), 62,0 (d), 60,4 (t), 55,8 (q), 53,7 (t), 48,2 (s), 41,9 (q), 33,4 (t), 29,9 (t)

Príklad 130b

(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11-Pentahydro-12-deutero-3-metoxi-11-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (12-deuterogalantamín, SPH-1520)



K suspenzii galantamíniumbromidu HM 407 (250 mg, 0,683 mmol) v absolútnom tetrahydrofuráne (15 ml) sa pridal lítiumaluminíumdeuterid (28 mg, 0,68 mmol) a 3 hodiny sa miešala pri izbovej teplote. Potom sa prebytočný lítiumaluminíumdeuterid odstránil etylacetátom a s deuteriumoxidom (12 mg, 0,68 mmol) vznikol Al_2O_3 . Vzniknutý Al_2O_3 sa odfiltroval, filtrát sa sušil síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstránilo rotačnou odparkou. Získalo sa 100 mg (51 % teórie) HM 427 ako bielej peny.

DC: CHCl_3 : MeOH/NH_3 (9 : 1)

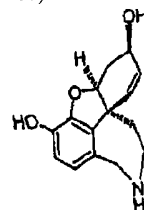
^1H NMR (CDCl_3): δ 6,66 - 6,58 (m, 2H), 6,08 - 5,94 (m, 2H), 4,58 (b, 1H), 4,14 (b, 1H), 4,06 (d, J = 15,2 Hz, 0,5H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (d, J = 15,2 Hz, 0,5H), 3,25 (ddd, J = 14,4, 2,2, 1,9 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J = 14,9, 3,1, 3,1 Hz, 1H), 2,68 (ddd, J = 15,7, 1,8, 1,8, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,15 až 1,90 (m, 2H), 1,55 (ddd, J = 13,7, 4,1, 2,0 Hz, 1H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 145,8 (s), 144,1 (s), 133,1 (s), 129,2 (s), 127,6 (d), 126,8 (d), 122,1 a 122,0 (d), 111,1 (d), 88,7 (d), 62,0 (d), 60,4 (t), 55,8 (q), 53,8 a 53,7 (t), 48,2 (s), 42,1 a 41,9 (q), 33,8 a 33,7 (t), 29,9 (t)

LC/MS: 30*2,1 mm Zorbax SB C18 3 μm , 40 % MeOH pre 2 min. na 100 % & 10 min., pre 10 min.; zvyšok H_2O pri 0,5 ml/min, UV 210, 250, 280 a 310 nm, jediný pík (RT ca. 6, 0 min.). PI-MS m/z 289 ([$\text{M}+\text{H}$] $^+$), 271 ([$\text{M}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$), Ni-MS m/z 287 ([$\text{M}-\text{H}$] $^-$), 269 ([$\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^-$).

Príklad 131

Norsanguinín (SPH-7486)



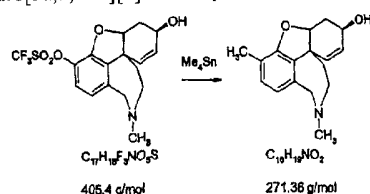
Roztok norgalantamínu (1,0 g, 3,66 mmol) vo 40 ml absolútného THF sa zmieša pri izbovej teplote so 17 ml L-Selectridu (1 M v THF) a 24 hodín sa mieša pri teplote varu. Schladí sa na izbovú teplotu, zmieša sa s etylesterom kyseliny octovej (20 ml), potom s vodou (100 ml) a delí sa fáza. Organické fázy sa extrahujú vodou (4 x 20 ml), spojené vodné fázy sa extrahujú etylesterom kyseliny octovej (2 x 20 ml) a po odparení rozpúšťadla zvyšný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (100 g silikagél, chloroform : amoniak = 90 : 9 : 1) a kryštalizuje z acetónu. Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (0,78 g, 82,3 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,52 - 6,37 (m, 2H), 6,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,3 Hz, J = 4,6 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,90 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,25 - 2,92 (m, 2H), 2,24 - 2,90 (m, 2H), 2,39 (d, J = 14 Hz, 2H);

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 145,6(s), 140,4 (s), 133,0 (s), 132,3 (s), 127,7 (d), 127,6 (d), 119,6 (d), 114,8 (d), 86,5 (d), 60,1 (d), 53,1 (t), 48,3 (s), 46,6 (t), 40,2 (t), 30,8 (t)

Príklad 132

(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (SPH-1487)



(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-trifluórmetylsulfonyloxy-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol (200 mg, 0,49 mmol), tetrametylstanan (106 mg, 0,59 mmol), bezvodý chlorid lítový (62 mg, 1,47 mmol) a tetrakis(trifenylofosfín)paládium (28 mg, 0,025 mmol, 0,05 ekv.) sa miešajú v absolútnom DMF (3 ml) 24 hodín pri 100 °C. Rozdeľuje sa na vodu (20 ml) a etylester kyseliny octovej (30 ml), extrahuje sa vodná fáza etylesterom kyseliny octovej (5 x 30 ml), premyjú sa spojené organické fázy vodou (3 x 10 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (15 ml) a po odparení rozpúšťadla získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (20 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96 : 3 : 1). Týmto spôsobom sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (102 mg, 77 %).

MT-298 JOS 1711

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$

vypočítané: C, 74,02; H, 7,86; N, 5,08

nájdené: C, 73,77; H, 7,67; N, 5,04

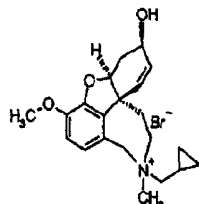
^1H NMR (CDCl_3): δ 6,90 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 8,5 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,11 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,30 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 12,7 Hz), 2,66 (dd, J = 15,2 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 2H), 1,57 (dd, J = 13,3 Hz, J = 5,0 Hz, 1H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156,4 (s), 135,3 (s), 131,6 (s), 130,1 (d), 127,7 (d), 127,6 (d), 122,0 (d), 119,8 (s), 88,1 (d), 62,7 (d), 61,3 (t), 54,2 (t), 48,5 (s), 42,4 (d), 33,9 (t), 30,4 (t), 15,3 (q),

Príklad 136

SPH-1146 TK 66/1

(-)-cyklopropylmetyl-galantamíniumbromid

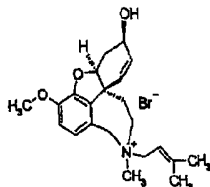


Príprava analogicky ako v príkladoch 90 - 99. T. t.: 230 až 237 °C a $D_{20} = -110^\circ$ (C = 1,5 vo vode)

Príklad 137

SPH-1149 HM 104

(-)-(3-Metylbut-2-en-1-yl)-galantamíniumbromid

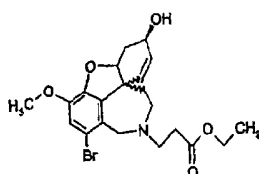


Príprava analogická ako v príkladoch 90 - 99. T. t.: 198 až 201 °C a $D_{20} = -118,2^\circ$ (1,5 vo vode)

Príklad 138

SPH-1162 C12-13au

Etylster kyseliny 3-((6R)-1-bróm-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2] benzazepin 11(12H)-yl)propánovej



Príprava analogicky ako v príklade 143, čas reakcie: 8 h, Výtťažok: 80 % bezfarebnej peny

Rovnaký základný skelet ako v príklade 143, tu sú uvedené len rozdielne signály:

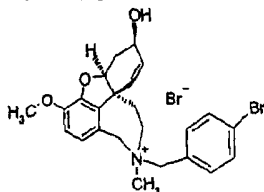
^1H -NMR (CDCl_3) δ 4,13 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (t, 7,0 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 6 Hz, 3H);

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 172,4 (s), 60,3 (t), 57,3 (t), 32,9 (f), 14,1 (q),

Príklad 139

SPH-1184 LCz 225/1

(-)-(4-brómfenyl)metyl-galantamíniumbromid hemihydrát

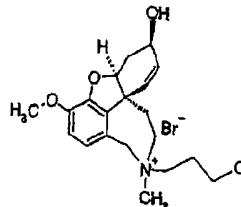


Príprava analogicky ako v príkladoch 90 - 99, vypočítané: C 52,77, H 5,17, N 2,56.

nájdené: C 52,45, H 5,15, N 2,52

Príklad 140

SPH-1191 LCz 205

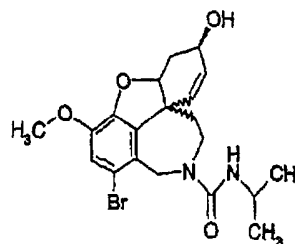
(-)-(3-chlópropyl)-galantamíniumbromid * 1,25 H_2O 

Príprava analogicky ako v príkladoch 90 - 99, vypočítané: C 51,40, H 6,36, N 3,00
nájdené: C 51,08, H 6,07, N 2,92

Príklad 141

SPH-1208 CB 2

(6R)-1-Bróm-6-hydroxy-N¹¹-izopropyl-3-metoxi-5,6,-9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-karboxamid

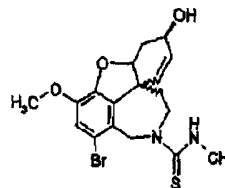


Príprava analogická ako v príklade 142. Výtťažok: 96 %;
 ^1H -NMR (CDCl_3) δ 6,87 (s, 7H), 6,04 (dd, J = 16,0, 10,0 Hz, 2H), 4,88 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,28 (d, J = 18,0, 1H), 4,13 (b, 1 HJ, 3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,26 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 16,0, 3,0 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,72 (d, J = 17 Hz, 1H), 1,12 (dd, J = 20,0; 5,0 Hz, 6H);
 ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 156,0 (s), 146,5 (s), 144,9 (s), 133,8 (s), 128,6 (d), 128,2 (s), 127,5 (s), 125,8 (d), 115,1 (d), 112,3 (d), 88,5 (d), 61,6 (d), 56,1 (q), 50,3 (t), 49,1 (s), 45,2 (t), 42,7 (d), 36,6 (t), 29,6 (t) 23,4 (q), 23,0 (q),
Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_4$ * 0,3 H_2O)
vypočítané: C 54,26 H 5,83 N 6,33
nájdené: C 54,28 H 5,79 N 6,14

Príklad 142

SPH-1209 CB 5

(6R)-1-Bróm-6-hydroxy-3-metoxi-N¹¹-metyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-tiokarboxamid



K miešanému roztoku brómnorgalantamínu (0,2 g, 0,57 mmol) v toluéne (10 ml) sa prikvapkal metylizotiokyanát (42,0 mg, 0,57 mmol) a 3 hodiny sa zahrieval pod refluxom. Po odparení sa zvyšok dal do 2N HCl (20 ml) a premyl sa AcOEt (1 x 10 ml). Vodný roztok sa upravil koncentrovaným roztokom amoniaku na hodnotu pH > 8,5 a

extrahoval sa AcOEt (3 x 10 ml). Spojené organické fázy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili sa (Na₂SO₄) a odparili, čím sa získal produkt vo forme bezfarebných kryštálov s t. t. 183 - 185 °C (0,22 g, 99 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,35 (b, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,10 (m, 2H), 5,50 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,69 (b, 1H), 4,52 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,17 (b, 1H), 3,85 [s, 3H], 3,60 (t, J = 18,0 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 2,72 (dd, J = 18,8; 2,0 Hz, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,79 (d, J = 12,0 Hz, 1H);

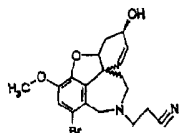
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 181,5 (s), 146,8 (s), 145,4 (s), 133,9 (s), 128,9 (d), 128,2 (s), 125,5 (d), 115,3 (d), 112,5 (d), 88,6 (d), 61,5 (d), 56,2 (q); 51,7 (t), 51,2 (t), 48,9 (s), 35,8 (t), 33,0 (q), 29,6 (t).

Anal. (C₁₈H₂₁BrN₂O₃ * 0,5 H₂O)
vypočítané: C 50,83 H 4,98 N 6,59
nájdené: C 50,73 H 5,02 N 6,63

Príklad 143

SPH-1210 CB 4

3-((6R)-1-Bróm-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propánitril



K roztoku norgalantamínu (200 mg, 0,57 mmol) v 50 % EtOH (20 ml) sa pridal akrylnitril (0,05 ml, 0,85 mmol) a chlorid vápenatý (200 mg, 1,80 mmol) a reakčná zmes sa zahrieva 3 hodiny pod refluxom. Zmes sa zahustila, zvyšok sa dal do 2N HCl (50 ml) a premyl EtOAc (3 x 25 ml, organická fáza). Vodný roztok sa nastavil konc. NH₃ na hodnotu pH > 8,5 a extrahoval sa metylénchloridom (3 x 25 ml). Spojené organické fázy sa premyli nasýteným roztokom chloridu sodného (200 ml), sušili (Na₂SO₄) a odparili a získal sa produkt ako bezfarebná pena 220 mg (95,7 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,90 (s, 1H), 6,04 (dd, J₁ = 16,0 Hz, J₂ = 10,0 Hz, 2H), 4,60 (b, 1H), 4,38 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,12 (b, 1H), 4,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,47 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,60 (d, J = 10,0 Hz, 1H);

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 145,6 (s), 144,5 (s), 134,1 (s), 128,4 (d), 127,1 (s), 126,1 (d), 118,6 (s), 115,8 (d), 114,3 (d), 88,7 (d), 61,7 (d), 56,1 (q), 54,9 (t), 52,0 (t), 48,9 (s), 47,2 (t), 33,3 (t), 29,7 (t), 16,8 (t),

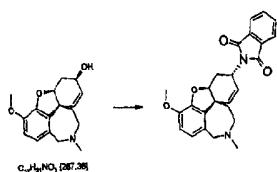
Anal. (C₁₉H₂₁BrN₂O₃)
vypočítané: C 56,31 H 5,22 N 6,91
nájdené: C 56,53 H 5,44 N 6,64

Príklad 144

SPH-1227

[4aS-(4α,6α,8αR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxi-11-metyl-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-amin

Krok 1

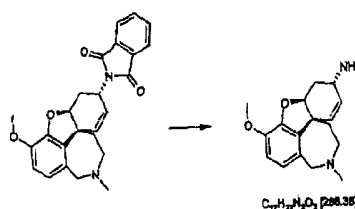


Roztok 300 mg (1,05 mmol) galantamínu, 208 mg (1,20 mmol) dietylésteru kyseliny azadikarboxylovej, 314 mg (1,20 mmol) trifenyfosfinu a 1,20 mmol ftalimidu v 30 ml absolútneho tetrahydrofuránu sa 24 hodín mieša pri izbovej teplote. Hneď potom sa tetrahydrofurán odstredí, zvyšok sa dá do 30 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej, trikrát sa premyje vždy 30 ml etylesterom kyseliny octovej a koncentrovaným vodným amoniakom sa nastaví bázičné pH.

Potom sa roztok trikrát extrahuje vždy 30 ml etylesterom kyseliny octovej, spojené organické fázy sa premyjú jedenkrát nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušia sa (Na₂SO₄), filtrujú sa a odparia. Surový produkt sa čistí pomocou FLC (15 g silikagél, nosné médium: CHCl₃ : MeOH = 97 : 3), 83 % bezfarebných kryštálov s t. t.: 60 až 63 °C,

DC: CHCl₃ : MeOH = 9 : 1

Krok 2



K roztoku C 0,72 mmol eduktu v 5 ml absolútneho metanolu ochladenom na -5 °C sa prikvapáva 146 mg (1,44 mmol) trietylamínu ako aj 162 mg (1,58 mmol) 3-(dimetyl amino)propylamínu. Hneď potom sa nechá reakčná zmes miešať pri izbovej teplote 24 hodín a odstredí sa potom metanol, trietylamín a 3-(dimetyl amino)propylamín. Získaný surový produkt sa čistí FLC (15 g silikagél, nosné médium : CHCl₃ : MeOH = 9 : 1 s 0,5 % konc. vodného amoniaku), čím sa získajú bezfarebné kryštály s t. t. 119 - 121 °C a optickou otáčavosťou α_D²⁰[c = 0,1, CHCl₃] = -264° ako produkt.

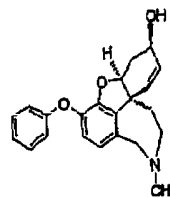
DC: CHCl₃ : MeOH = 9 : 1

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,56 - 1,89, m, 2H; 2,78, m, 1 H; 3,02, m, 1 H; 3,24, m, 1 H; 3,48, m, 1 H; 2,32, s, 1 H; 3,83, s, 1H; 3,63, d, 1 H; 4,07, d, 1H; 4,62, b, 1H; 4,98, b, 1 H; 5,74, d, 1H; 6,11, d, 1 H; 6,54, d, 1H; 6,64, d, 1H.

Príklad 145

SPH-1273 CB 99

(4aS,6R,8aS)-11-Metyl-3-fenoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol



K roztoku 1,0 g (3,6 mmol) O-dimetylgalantamínu v 50 ml dichlórmetánu sa pridal 0,44 g (3,6 mmol) benzénbórová kyselina, 2,5 ml (9 mmol) trietylamínu, 0,67 g (3,6 mmol) acetátu meďnatého a 1 g molekulového síta (4A, rozmrvené). Reakčná zmes sa miešala 44 hodín pri izbovej teplote. Pevná látka sa odfiltrovala. Filtrát sa extrahoval dvakrát vždy 30 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlíčitánu sodného. Vodná fáza sa extrahovala späť trikrát vždy 30 ml metylénchloridu. Spojené organické fázy sa sušili cez síran sodný a rozpúšťadlo sa oddestilovalo. Surový produkt (0,55 g 43,7 % teórie) sa čistil stĺpcovou chromatografiou.

grafiou (CHCl₃ : MeOH = 95 : 5). Výťažok: 0,3 g (23,8 % teórie)

DC: CHCl₃ : CH₃OH = 9 : 1

CB 99 :

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,29 (m, 2H), 7,04 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,73 fdd, J₁ = 31,6 Hz, J₂ = 8,7 Hz, 2H), 6,03 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,51 (b, 1H), 4,17 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,3 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (d, J = 13,8 Hz, 1H);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 157,3 (s), 148,1 (s), 139,6 (s), 134,2 (s), 129,6 (2*d), 128,1 (d), 126,2 (d), 122,8 (d), 122,7 (d), 120,2 (d), 116,8 (d), 88,7 (d), 61,7 (d), 59,9 (t), 53,2 (t), 48,1 (s), 41,2 (q), 32,8 (t), 29,7 (t),

Anal. (C₂₂H₂₃NO₃ * 0,2 CHCl₃)

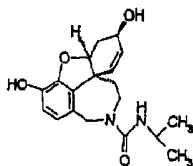
vypočítané: C 71,43 H 6,26 N 3,75

nájdené: C 71,43 H 6,61 N 3,84

Príklad 146

SPH-1288 HM 112, DD 13

(6R)-3,6-Dihydroxy-N¹¹-izopropyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-karboxamid



K roztoku 1,6 mmol eduktu v 17 ml absolútneho dichlórmetánu sa pomaly prikvapkával pod argónom pri -5 °C roztok 0,42 ml (4,3 mmol) bromidu boritého vo 4 ml absolútneho dichlórmetánu. Po 3 hodinách miešania pri -5 až 0 °C sa reakčná zmes doplnila 20 ml vody a hydrogenuhličitanom sodným. Vodná fáza sa extrahovala štyrikrát vždy 15 ml n-butanolu a rozpúšťadlo sa oddestilovalo. Zvyšok sa čistil stĺpcovou chromatografiou (LM : CHCl₃ : CH₃OH = 97 : 3) a pri 50 °C/50 mbar sa sušil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,57 (dd, J₁ = 18,7 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 2H), 5,94 (dd, J₁ = 21,4 Hz, J₂ = 10,4 Hz, 2H), 4,90 (dd, J₁ = 10,6 Hz, J₂ = 6,0 Hz, 1H), 4,36 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,33 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,06 (dd, J₂ = 21,3 Hz, J₂ = 6,5 Hz, 6H);

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 156,7 (s), 146,5 (s), 141,0 (s), 131,5 (s), 130,1 (s), 128,1 (d), 127,1 (d), 120,1 (d), 115,5 (d), 88,2 (d), 51,6 (t), 48,0 (s), 45,9 (t), 42,8 (d), 42,0 (d), 36,8 (t), 34,2 (t), 23,5 (q), 23,1 (q).

Anal. (C₁₉H₂₄N₂O₄ * 0,8 CHCl₃) (JOS 1622).

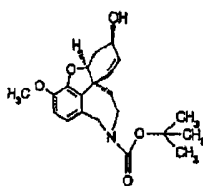
vypočítané: C 54,0 H 5,68 N 6,37

nájdené: C 54,08 H 5,61 N 6,33

Príklad 147

SPH-1302 HM 203

1,1-Dimetylylester kyseliny (4α,6β,8αR*)-4a,5,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-11(12H)-karboxylovej (8d)



K roztoku 12,0 g zmesi norgalantamínu a galantamínu v pomere 94 : 6 (zodpovedá 41,3 mmol norgalantamínu) a 7,10 g (70,2 mmol) trietylaminu vo 400 ml absolútneho tetrahydrofuránu sa prikvapkával počas 30 min. roztok 9,00 g (41,30 mmol) di-*tert*-butylester kyseliny pyrouhličitej v 150 ml absolútneho tetrahydrofuránu počas chladenia ľadom. Po 10 min. sa chladenie ľadom odstránilo a 16 hodín pri izbovej teplote sa miešalo. Potom sa organické rozpúšťadlo odparilo, zvyšok sa dal do ctyľesteru kyseliny octovej, trikrát sa premyl vždy 150 ml 1N vodnej kyseliny chlorovodíkovej, trikrát vždy 200 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát vždy 200 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa sušilo nad síranom sodným, odparilo sa a surový produkt sa čistil pomocou MPLC; nosné médium : chloroform : metanol 99 : 1 → 90 : 10. Získalo sa 11,2 g bielej peny HM 203 (73 % teórie).

DC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9 : 1

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1,35 - 1,45 (m, 9H), 1,75 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,69 (b, 1H), 3,30 (b, 1H), 3,85 (OCH₃, s, 3H), 4,08 - 4,17 (m, 3H), 4,60 (b, 1H), 5,97 - 6,06 (m, 2H), 6,70 - 6,78 (m, 2H) Anal. (C₂₁H₂₇NO₅ * 0,4 MeOH)

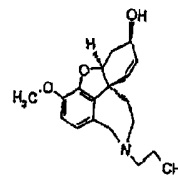
vypočítané: C 66,54 H 7,46 N 3,63

nájdené: C 66,59 H 7,59 N 3,47

Príklad 149

SPH-1339 HM 264-1

(4aS,6R,8aS)-11-Propyl-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol



Metóda 1:

Roztok 250 mg (0,92 mmol) (-)-norgalantamínu a 160 mg (2,76 mmol) propanalu v 20 ml absolútneho acetonitrilu sa po častiach mieša so 145 mg (2,3 mmol) kyanoborohydridu sodného a 12 hodín sa mieša pri izbovej teplote. Hneď potom sa pridá po častiach ešte jedenkrát 145 mg (2,3 mmol) kyanoborohydridu sodného a reakčná zmes sa mieša ďalších 6 hodín. Po odparení rozpúšťadla nasledovalo spracovanie podľa predpisu A1. Ďalšie čistenie sa realizovalo pomocou MPLC (nosné médium : chloroform : metanol/NH₃ = 95 : 5), získalo sa 200 mg (70 % teórie) HM 264.

DC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9 : 1

Metóda 2:

Roztok 200 mg (0,73 mmol) (-)-norgalantamínu a 120 mg (1,46 mmol) acetátu sodného v 12 ml vody, 4 ml absolútneho etanolu a 0,62 ml ľadovej kyseliny octovej sa ochladil na 0 °C, zmiešal sa s 211 mg (3,65 mmol) propanalu a 5 min. sa miešal. Hneď potom sa po 10 mg častiach pridalo 138 mg (3,65 mmol) borohydridu sodného. Po 20 min. sa pridali 211 mg (3,65 mmol) propanalu a 138 mg (3,65 mmol) borohydridu sodného a 30 min. sa miešal. Potom sa reakčná zmes spracovala spôsobom opísaným v predpise A1. Získalo sa 210 mg (91 % teórie) HM 264.

DC: CHCl₃ : MeOH/NH₃ 9 : 1

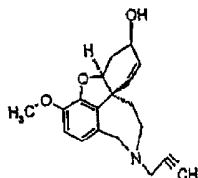
¹H-NMR (CDCl₃, 200, 13 MHz): δ 0,88 (t, J = 7,2, 3H), 1,6 až 2,11 (m, 2H), 2,45 (sextet, J = 7,8, J = 4,6, J = 5,0 Hz, 2H), 2,68 (ddd, J = 15,7, J = 1,8, J = 1,8, 1H), 3,18 (ddd, J = 14,9, J = 3,1, J = 3,1 Hz, 1H), 3,35 (ddd, J = 14,4, J = 2,2,

$J = 1,9$, $1H>$, $3,80$ (d, $J = 15$, 3 Hz, $1H$), $3,85$ (s, $3H$), $4,10$ (d, $J = 15,3$, $1H$), $4,12$ (b, $1H$), $4,60$ (b, $1H$), $5,96 - 6,13$ (m, $2H$), $6,61$ (d, $J = 8,2$, $1H$), $6,68$ (d, $J = 8,2$, $1H$);
 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, $50,32$ MHz): δ $11,8$ (q), $20,5$ (t), $29,9$ (t), $32,9$ (t), $48,4$ (s), $51,4$ (t), $53,5$ (t), $55,8$ (q), $57,7$ (t), $62,0$ (d), $88,6$ (d), $111,1$ (d), $121,9$ (d), $127,0$ (d), $127,4$ (d), $129,6$ (s), $133,1$ (s), $143,9$ (s), $145,7$ (s)

Príklad 150

SPH-1340 HM 265-1

N-Dimetyl-N-propargylgalantamín



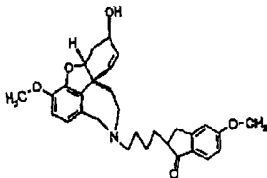
Roztok $0,50$ g ($1,83$ mmol) (-)dimetylgalantamínu, $0,51$ g ($3,66$ mmol) uhličitánu draselného a $0,55$ g ($3,66$ mmol) jodidu sodného v 25 ml dimetylformamidu sa zmiešal s $2,20$ mmol reagens a 6 hodín sa zahrieval na $70-80$ °C. Potom sa rozpúšťadlo odparilo. Zvyšok sa dal do $50 - 100$ ml $2N$ vodnej kyseliny chlorovodíkovej a dvakrát sa premyl vždy $40 - 70$ ml etylesteru kyseliny octovej. Hneď potom sa nastavilo konc. vodným amoniakom bázické pH a trikrát sa extrahovalo vždy $40 - 70$ ml dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa premyli dvakrát vždy $40 - 70$ ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušili sa nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparilo. Ďalšie čistenie nasledovalo pomocou MPLC (nosné médium : chloroform : metanol/ NH_3 = $95 : 5$). Výťažok: $0,26$ g (46 % teórie) bezfarebného oleja.

DC: $CHCl_3 : MeOH/NH_3$ $9 : 1$

1H -NMR ($CDCl_3$, $200,3$ MHz): δ $1,53$ (ddd, $J = 13,8$, $J = 3,7$, $J = 2,1$, $1H$), $1,89 - 2,09$ (m, $4H$), $2,27$ (t, $J = 2,3$, $2H$), $2,65$ (ddd, $J = 15,8$, $J = 1,6$, $J = 1,6$, $1H$), $3,15 - 3,43$ (m, $2H$), $3,79$ (d, $J = 15,0$ Hz, $1H$), $3,85$ (s, $3H$), $4,11$ (d, $J = 15,0$ Hz, $1H$), $4,13$ (b, $1H$), $4,58$ (b, $1H$), $5,91 - 6,09$ (m, $2H$), $6,63$ (b, $2H$);
 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, $50,32$ MHz): δ $29,9$ (t), $34,5$ (t), $44,2$ (t), $48,0$ (s), $51,5$ (t), $55,8$ (q), $58,2$ (t), $61,9$ (d), $72,8$ (s), $79,4$ (d), $88,6$ (d), $111,3$ (d), $122,0$ (d), $126,8$ (d), $127,6$ (d), $128,7$ (s), $132,9$ (s), $144,1$ (s), $145,8$ (s)

Príklad 151

SPH-1357 MF 8



Príprava je analogická ako v príklade 6, stupeň 3, ale s použitím 2-(4-brómbutyl)-5-metoxýindan-1-ónu, bezfarebná pena,

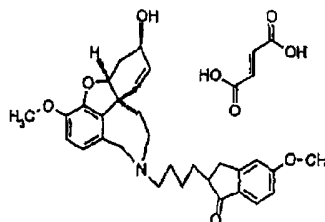
1H -NMR (ppm, $CDCl_3$): δ $7,65$ (d, $J = 8,1$ Hz, $1H$), $6,87$ (d, $J = 7,7$ Hz, $2H$), $6,62$ (dd, $J_1 = 12,9$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, $2H$), $6,04$ (m, $2H$), $4,60$ (b, $1H$), $4,14$ (m, $2H$), $3,85$ (s, $3H$), $3,83$ (s, $3H$), $3,81$ (m, $1H$), $3,61$ (d, $J = 6,24$ Hz, $1H$), $3,25$ (m, $2H$), $2,88$ (d, $J = 15,1$, $5H$), $2,52$ (b, $1H$), $2,07$ (m, $3H$), $1,93$ (m, $1H$), $1,64 - 1,48$ (m, $4H$);
 ^{13}C -NMR (ppm, $CDCl_3$): $207,0$ (s), $165,3$ (s), $162,5$ (s), $156,6$ (s), $145,8$ (s), $144,1$ (s), $133,1$ (s), $129,5$ (s), $127,6$ (d), $126,9$ (d), $122,0$ (d), $115,2$ (d), $111,2$ (d), $109,6$ (d),

$88,7$ (d), $62,0$ (t), $57,6$ (t), $55,9$ (q), $55,8$ (q), $51,5$ (t), $48,4$ (d), $47,6$ (d), $32,8$ (t), $31,5$ (t), $29,9$ (t), $29,6$ (t), $27,4$ (t), $25,1$ (t).

Príklad 155

SPH-1377 BK-34-2

2-[4-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxý-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5-metoxýindan-1-ón, fumarát



Príprava z príkladu 151 analóg príkladu 7, príprava fumarátu,

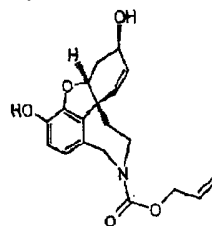
T. t.: $107 - 110$ °C $C_{30}H_{35}NO_5$ $5/4$ $C_4H_4O_4$ 1 H_2O vypočítané: C, $64,07$ H, $6,44$ N, $2,11$ nájdene: C, $64,26$ H, $6,41$ N, $2,23$

1H -NMR (ppm, $CDCl_3$): δ $7,56$ (d, $J = 10$ Hz, $1H$), $7,10$ (s, $1H$), $6,98$ (d, $J = 10$ Hz, $1H$), $6,80$ (m, $2H$), $6,63$ (s, $2H$), $6,13$ (d, $J = 12,0$ Hz, $1H$), $5,89$ (m, $1H$), $4,61$ (s, $1H$), $4,50$ (d, $J = 8,0$ Hz, $1H$), $4,07$ (b, $2H$), $3,88$ (s, $3H$), $3,72$ (s, $3H$), $3,52$ (t, $J = 12$ Hz, $1H$), $3,31$ (m, $2H$), $2,69$ (m, $5H$), $2,30$ (d, $J = 12$ Hz, $1H$), $2,07$ (m, $2H$), $1,74$ (m, $4H$), $1,38$ (m, $3H$);
 ^{13}C -NMR (ppm, $CDCl_3$): $206,3$ (s), $166,9$ (s), $165,3$ (s), $157,2$ (s), $146,3$ (s), $144,6$ (s), $133,1$ (d), $129,7$ (s), $129,4$ (s), $126,4$ (d), $125,1$ (d), $122,5$ (d), $115,8$ (d), $112,7$ (d), $110,3$ (d), $86,8$ (d), $65,3$ (t), $60,0$ (t), $56,1$ (q), $55,8$ (q), $51,1$ (t), $47,5$ (d), $46,9$ (d), $32,5$ (t), $32,5$ (t), $31,9$ (t), $31,2$ (t), $30,8$ (t), $24,9$ (t), $24,2$ (t).

Príklad 157

SPH-1515

Allylester kyseliny (4aS,6R,8aS)-3,6-dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)karboxylovej (ML-7)



K suspenzii $0,788$ g ($0,552$ g, $2,13$ mmol) norsanguiniínu (HPLC-čistota 70 %) a 10 ml absolútneho dichlórmetánu sa vstrekovali pod inertnou atmosférou pomocou striekačky cez Septum $2,11$ ml ($1,538$ g, $19,3$ mmol) trietylamínu a $0,81$ ml ($0,693$ g, $6,384$ mmol) trimetylsilylchloridu a suspenzia sa miešala tri hodiny pri izbovej teplote. Počas toho vznikla vložkovitá zrazenina. Potom sa počas chladenia ľadovým kúpeľom pridával allylester kyseliny chlór-mravčej $0,34$ ml ($0,385$ g, $3,192$ mmol) (exotermný). Reakčná zmes sa počas 2 hodín počas miešania ohrieva na izbovú teplotu, pričom sa ľadový kúpeľ pomaly topil. Reakcia sa zastaví pridaním 13 ml $2N$ kyseliny chlorovodíkovej a fáza sa oddelí. Organické fázy sa premyjú štyrikrát 10 ml $2N$ kyselinou chlorovodíkovou a jedenkrát roztokom chloridu sodného, spojené vodné fázy sa spätne extrahujú jedenkrát 20 ml dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa sušia nad síranom sodným a filtrujú sa. Po oddestilovaní

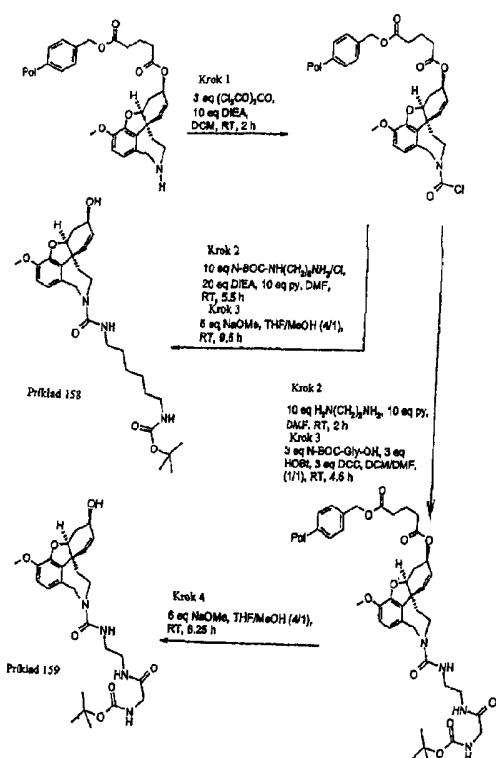
rozpúšťadla rotačnou odparkou sa surový produkt (HPLC-čistota 87,5 %) čistí pomocou MPLC (50 g silikagél, $v = 285$ nm, chloroform/metanol = 95/5). Po zahutnení a sušení vo vysokom vákuu sa získa produkt ako žltý, veľmi viskózný olej, ktorý pri zahutnení kryštalizuje z dichlórmetánu. Výťažok: 0,443 g (1,29 mmol, 61 %), bezfarebnej kryštalickej pevnej látky, ($M_w = 343,4$).

DC: Rf = 0,55 (chloroform/metanol = 9/1), T. t.: 197 - 198 °C (dichlórmetán).

$^1\text{H-NMR}$: (200,13 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,66 (bs, 0,3H), 6,52 - 6,76 (m, 2H), 5,95 (bs, 2H), 5,72 - 5,90 (m, 1H), 5,06 - 5,36 (m, 2H), 4,90 (d, $J = 12,7$ Hz, 0,5H) a 4,79 (d, $J = 12,7$ Hz, 0,5H), 4,51 (bs, 3H), 4,00 - 4,41 (m, 3H), 3,22 až 3,53 (m, 1H), 3,13 (bs, 0,3H), 2,58 (bd, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,63 - 2,10 (m, 3H);

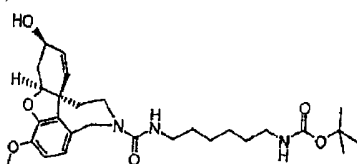
$^{13}\text{C-NMR}$: (50,32 MHz, CDCl_3 , TMS), 8 155,4 a 155,2 (s), 145,4 (s), 140,6 (s), 132,7 a 132,6 (d), 131,9 a 131,7 (s), 128,3 (s), 127,1 (d), 127,0 (d), 121,6 a 121,1 (d), 117,4 a 116,8 (t), 115,8 a 115,7 (d), 87,7 (d), 66,1 a 65,9 (t), 61,8 (d), 51,9 a 51,5 (t), 48,4 (s), 45,9 a 45,4 (t), 37,0 a 36,0 (t), 29,5 (t).

Schéma k príkladom 158 a 159



Príklad 158
SPH-1522

(4aS,6R,8aS)-N¹¹-(N-*tert*-Butoxykarbonyl-6-amino-hexyl)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]-benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzazepín-11(12H)karboxamid (CK-52-6)



0,600 g (0,426 mmol) N-*tert*-butoxykarbonyl-norgalantamin-6-yloxy-1,5-dioxopentyloxymetyl Merrifield živi-

ca sa namáčajú v obojstranne uzavretej 10 ml polyetylénovej frite 30 min. v dostatočnom množstve dichlórmetánu a analogicky ako v predpise na odstránenie ochranných skupín na imobilizáciu N-*tert*-butoxykarbonylnorgalantamínu (príklad 147) sa demaskuje a premyje (6 ml rozpúšťadla). Hneď potom sa premení živica analogicky k uvedenému predpisu s 730 μl (0,551 g, 4,260 mmol) etyldiizopropylamínu a 0,379 g (1,278 mmol) trifosgénu v 6 ml absolútneho dichlórmetánu. Po premytí a sušení živice vo vákuu cez noc sa získa 0,653 g N-chlórkarbonylnorgalantamin-6-yloxy-1,5-dioxopentyloxymetyl Merrifieldovej živice. Po namáčaní živice (0,103 g, 0,065 mmol) a filtrovaní sa suspenduje v roztoku 0,164 g (0,650 mmol) N-*tert*-butoxykarbonyl-1,6-diaminohexanhydrochloridu, 222 μl (0,168 g, 1,300 mmol) etyldiizopropylamínu, 0,053 μl (0,051 g, 0,650 mmol) pyridínu a 2,0 ml dimetylformamidu (aby sa rozpustil hydrochlorid, roztok sa predtým zahrieva). Hneď potom sa suspenzia pri izbovej teplote 5,5 hodiny pretrepáva. Živica sa trikrát premyje dimetylformamidom (2 min., 1 ml) a šesťkrát dichlórmetánom (2 min., 1 ml). Po vysušení vo vákuu sa živica pretrepáva v 2 ml tetrahydrofuránu 30 min. a po filtrácii sa zmieša s 0,059 g (0,018 g, 0,325 mmol) 30 % roztokom etanolátu sodného-metanolu a 1,5 ml tetrahydrofuránu/-metanolu (4/1). Po 9,5-hodinách trepania pri izbovej teplote sa roztok sfiltruje a živica sa extrahuje trikrát 1,5 ml dichlórmetánu/metanolu (1/1) a trikrát 1,5 ml dichlórmetánu. Spojené filtráty sa neutralizujú metanolicou kyselinou chlorovodíkovou, zriedia sa 10 ml dichlórmetánu, premyjú sa jedenkrát 15 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej a dvakrát 15 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad síranom sodným, filtrujú sa a zahustia sa rotačnou odparkou pri zníženom tlaku. Surový produkt (0,051 g) sa delí stĺpcovou chromatografiou (5 g silikagél, chloroform/metanol = 50/1). Po zahutnení sa získa bezfarebný olej. Výťažok: 0,030 g (0,058 mmol, 89 %), bezfarebný olej ($M_w = 515,7$).

DC Rf = 0,47 (chloroform/metanol = 9/1)

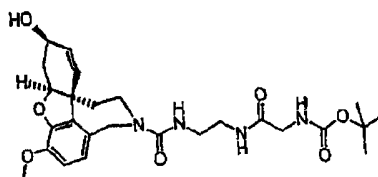
$^1\text{H-NMR}$: (200,13 MHz, CDCl_3 , TMS) 6,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,90 - 6,07 (m, 2H), 4,23 - 4,70 (m, 5H), 4,13 (bs, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,35 (t, $J = 13,5$ Hz, 1,0H), 2,96 - 3,20 (m, 4H), 2,67 (bd, $J = 15,7$ Hz, 1H), 1,65 - 2,10 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,06 - 1,40 (m, 8H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50,32 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 157,2, 156,0, 147,0, 144,7, 132,5, 129,2, 128,1, 126,5, 120,2, 111,2, 88,4, 61,9, 55,9, 51,7, 48,5, 45,7, 42,1, 40,5, 39,3, 36,6, 30,0, 29,7, 28,4, 26,1, 23,5

HPLC: $t_{\text{ret}} = 17,8$ min., 98,7 % (Merck Purospher-kolóna, 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5,0 μm , 1 ml/min., 285 nm, acetonitril/ 20 mM $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ v H_2O (20/80 na 5 min., 20/80 c 60/40 do 12 min., 60/40 na 5 min., v/v)

Príklad 159

N-*tert*-Butyloxykarbonylglycín-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepín-11(12H)-yl]-3-aza-4-oxobutyl]amid (CK-58-2)



0,199 g (0,102 mmol) norgalantamin-6-yloxy-1,5-dioxopentyloxymetyl Merrifieldovej živice sa namáčajú v obojstranne uzavretej 5 ml polyetylénovej frite 30 min. v 2 ml dichlórmetánu a po filtrovaní sa suspenduje v roztoku

120 μ l (0,091 g, 0,700 mmol) etyldiizopropylamínu v 1,5 ml dichlórmetánu. Hneď potom sa suspenzia zmieša s roztokom 0,062 g (0,210 mmol) trifosfénu a 0,5 ml dichlórmetánu ochladeným na 0 °C a pri izbovej teplote sa dve hodiny pretrepáva. Živica sa premyje trikrát dichlórmetánom (2 min., 2 ml) a trikrát dimetylformamidom (2 min., 2 ml). Následne sa pridá roztok 47 μ l (0,042 g, 0,700 mmol) etyléndiamínu a 2,0 ml dimetylformamidu a suspenzia sa pretrepáva pri izbovej teplote. Po troch hodinách sa roztok sfiltruje a živica sa premyje šesťkrát 2 ml dimetylformamidom (2 min.) (Kaiser-test nie je využiteľný). Gulôčky ukazujú hnedočervené zafarbenie. Živica sa zmieša s roztokom 0,037 g (0,210 mmol) N-BOC-glycinu, 0,028 g (0,210 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a 1 ml dimetylformamidu a suspenzia sa pretrepáva 5 min. Hneď potom sa pridá 0,043 g (0,210 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu rozpusteného v 1 ml dichlórmetánu. Suspenzia sa pretrepáva tri hodiny pri izbovej teplote, filtruje sa živica a premyje sa trikrát dimetylformamidom (2 ml, 2 min.) a šesťkrát dichlórmetánom (2 ml, 2 min.). Po vysušení vo vákuu sa získa 0,239 g živica, ktorá sa pretrepáva 30 min. v tetrahydrofuráne a po filtrácii sa zmieša s roztokom 0,076 g (0,023 g, 0,63 mmol) 30 % etanolátu sodného/metanolu a 2 ml tetrahydrofuránu/metanolu (4/1). Po 8,25 hodinách trepania sa roztok odfiltruje a živica sa extrahuje trikrát 2 ml dichlórmetánu/metanolu (1/1) a trikrát 2 ml dichlórmetánu. Spojené filtráty sa neutralizujú metanolicou kyselinou chlorovodíkovou, zriedia sa 10 ml dichlórmetánu, premyjú sa dvakrát 15 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad síranom sodným, filtrujú sa a zahustia sa pri zníženom tlaku rotačnou odparkou. Surový produkt (0,064 g) sa delí stĺpcovou chromatografiou (5 g silikagél, chloroform/metanol = 25/1 D 15/1). Po zahutnení sa získa bezfarebný olej. Výťažok: 0,030 g (0,025 g, 0,048 mmol, 47 %), bezfarebného oleja, (Mw = 516,6)

DC Rf = 0,38 (Chloroform/Metanol = 9/1)

¹H-NMR: (200,13 MHz, CDCl₃, TMS) δ 6,90 (bs, 1H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 - 6,71 (m, 1H), 5,88 - 6,08 (m, 2H), 5,39 (bs, 1H), 5,19 (bs, 1H), 4,50 - 4,70 (m, 2H), 4,04 - 4,34 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,11 - 3,49 (m, 5H), 2,68 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,65 - 2,09 (m, 3H), 1,44 (s, 9H)

HPLC: t_{Ret} = 15,2 min., 82,3 % (Merck Purospher-Sbule, 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5,0 μ m, 1 ml/min., 285 nm, MeOH/H₂O (5/95 pre 5 min., 5/95 o 100/0 v 15 min. (konvex), 100/0 pre 10 min., v/v)

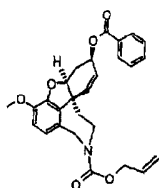
LC/MS: t_{Ret} = 30,6 min., (Phenomenex Luna-kolóna, 3,0 mm x 50 mm, RP-18, 3,0 μ m, 0,8 ml/min., metanol/H₂O (10/90 pre 2 min., 10/90 o 100/0 v 15 min., 100/0 pre 5 min., v/v)

APCI-PI-MS

517 (17), 499 (5), 461 (55), 443 (39), 417 (100), 399 (18), 274 (43), 256 (16)

Príklad 160 SPH-1524

Allylester kyseliny (4aS,6R,8aS)-6-(benzoyloxy)-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-11(12H)-yl) karboxylovej (CK-65-1)



0,075 g (0,210 mmol) N-allyloxykarbonylnorgalantamínu, 0,475 g (2,098 mmol) anhydridu kyseliny benzoovej a 0,013 g (0,105 mmol) dimetylaminopyridínu sa preloží do 2 ml dichlórmetánu a hneď potom sa zmieša s 0,185 ml (0,136 g, 1,049 mmol) etyldiizopropylamínu. Po 13 hodinách sa pri izbovej teplote pridá 5 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, trikrát sa extrahuje 5 ml etylesteru kyseliny octovej. Spojené organické extrakty sa premyjú 10 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát 10 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej a dvakrát 10 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad síranom sodným, filtrujú sa a zahustia sa pri zníženom tlaku rotačnou odparkou. Zvyšok sa dvakrát tepelne extrahuje 10 ml petroleteru a roztok sa dekantuje. Zvyšok (0,100 g) sa čistí stĺpcovou chromatografiou (10 g silikagél, nosné médium = petroleter/etyléster kyseliny octovej = 2/1). Výťažok: 0,066 g (0,080 mmol, 68 %), bezfarebnej peny (Mw = 461,5).

DC: Rf = 0,52 (etyléster kyseliny octovej/petroleter = 2/1)

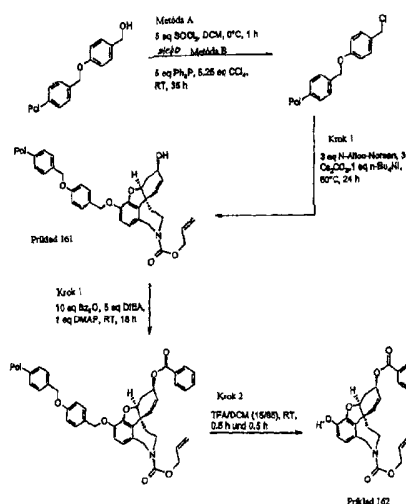
T. t.: 45 - 49 °C (etyléster kyseliny octovej/petroleter = 2/1)

IR: KBr v (cm⁻¹) 2946 (m), 1708 (s), 1509 (m), 1483 (m), 1276 (s), 1108 (m), 1056 (m), 714 (m)

¹H-NMR: (200,13 MHz, CDCl₃, TMS) δ 8,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,61 (m, 3H), 6,59 - 6,84 (m, 2H), 6,28 (d, J = 10,3 Hz, 5H), 6,07 (dd, J = 5,0 Hz, J = 10,2 Hz, 1H), 5,76 - 5,99 (m, 1H), 5,59 (t, J = 4, 4 Hz, 1H), 5,09 - 5,35 (m, 2H), 4,87 (dd, J = 15,7 Hz, J = 22,0 Hz, 1H), 4,05 - 4,70 (m, 5H), 3,89 (s, 3H), 3,29 - 3,60 (m, 1H), 2,81 (bd, J = 16,1 Hz, 1H), 1,74 - 2,25 (m, 3H);

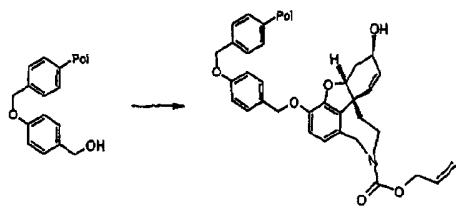
¹³C-NMR: (50,32 MHz, CDCl₃, TMS) δ 166,2 (s), 155,3 a 155,1 (s), 147,4 a 147,3 (s), 144,3 (s), 132,99 a 132,85 (d), 131,7 (d), 131,4 a 131,0 (s), 130,4 (s), 129,9 (d), 128,4 (d), 127,1 (d), 120,7 a 120,2 (d), 117,4 a 116,8 (t), 111,4 a 111,3 (d), 86 (d), 66,1 a 66,0 (t), 63,4 (d), 56,0 (q), 63,8 (d), 51,9 a 51,4 (t), 48,3 (s), 45,8 a 45,4 (t), 37,9 a 37,0 (t), 27,8 (t)

Schéma k príkladom 161 a 162



Príklad 161 SPH-1525

Imobilizácia allylesteru kyseliny (4aS,6R,8aS)-3,6-dihydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-11(12H)-yl)karboxylovej na parahydroxymetylfenoxypolystyrénovej živici (Wang-Harz)



Metóda A (CK-63-2)

0,257 g (0,244 mmol) Wang-Harz 1 (p-alkoxybenzyl alkohol-Resin, D-1250, Bachem Feinchemikalien AG) sa mieša pod atmosférou argónu v 3 ml absolútneho dichlórmetánu 15 min. Hneď potom sa prikvapáva počas piatich minút pri 0 °C 86 µl (0,141 g, 1,19 mmol) tionylchloridu. Suspenzia sa mieša pri 0 °C jednu hodinu. Potom sa premiestni živica do obojstranne uzavretej frity, premyje sa päťkrát dichlórmetánom (2 min., 2,5 ml), dvakrát metanolom (2 min., 2,5 ml), jedenkrát dichlórmetánom (2 min., 2,5 ml) a jedenkrát dietyléterom (2 min., 2,5 ml). Živica sa hneď potom suší vo vákuu nad oxidom fosforečným.

Krok 1

0,2334 g takto pripravená živica chlór-Wang, 0,232 g (0,713 mmol) uhlíčitánu cézneho, 0,088 g (0,238 mmol) tetra-n-butylamóniumjodidu a 0,245 g (0,713 mmol) N-Alloc-norsanguinínu sa počas miešania suspendujú v 3 ml absolútneho dimetylformamidu. Hneď potom sa suspenzia 24 hodín pri 60 °C. Po piatich hodinách sa pridá 1 ml dimetylformamidu, aby sa vzniknutá zrazenina suspendovala. Potom sa živica premiestni do obojstranne uzavretej frity s roztokom dimetylformamid/voda (2/1), premyje sa dvakrát roztokom dimetylformamid/vody (2/1, 2 min., 2,5 ml), dvakrát roztokom dimetylformamid/vody (1/2, 2 min., 2,5 ml), dvakrát roztokom metanolu/vody (1/1, 2 min., 2,5 ml), dvakrát metanolom (2 min., 2,5 ml) a šesťkrát dichlórmetánom (2 min., 2,5 ml).

Metóda B (CK-63-1)

0,121 ml (0,192 g, 1,247 mmol) chloridu uhlíčitého sa preloží do 2,0 ml absolútneho dichlórmetánu pri 0 °C. Počas miešania (KPG-miešadlo) sa počas 15 minút pri 0 °C prikvapáva 0,311 g (1,188 mmol) trifenyfosfínu, rozpustený v 1,0 ml absolútneho dichlórmetánu. Zmes sa mieša ďalších 10 min. pri 0 °C a potom ďalších 10 hodín pri izbovej teplote, až kým sa nedá preukázať tenkovrstvou chromatografiou žiadny trifenyfosfín. Následne sa pridá 0,2506 g (0,238 mmol) Wang-Harz 1 a 1,5 ml dichlórmetánu a suspenzia sa mieša (300 s⁻¹) ďalších 35 hodín pri izbovej teplote. Spracovanie chlóranej Wangovej živice nastáva analogicky ako v metóde A. Po vysušení sa získa 0,2403 g chlór-Wang živica, ktorá sa podrobí reakcii ako v uvedenom kroku 1 s rovnakými množstvami látok uhlíčitánu cézneho, tetra-n-butylamóniumjodidu a N-Alloc-norsanguinínu.

Príklad 162
SPH-1526

Stanovenie množstva allylesteru kyseliny (4aS,6R,8aS)-6-(benzoyloxy)-3-hydroxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)karboxylovej

Krok 1 (CK-63-2)

Na stanovenie množstva a na dôkaz, že N-Alloc-norsanguinín sa viaže cez fenolickú funkciu na živicu, živica získaná metódou A krokom 1 sa postupne mieša s roztokom pozostávajúcím z 0,537 g (2,375 mmol) anhydridu ky-

seliny benzoovej a 2 ml dichlórmetánu a s roztokom pozostávajúcím z 0,015 g (0,119 mmol) dimetylaminopyridínu, 0,203 ml (0,154 g, 1,188 mmol) etyldiizopropylamínu a 0,5 ml dichlórmetánu. Hneď potom sa suspenzia pretrepáva pri izbovej teplote Po 18 hodinách sa živica odfiltruje, premyje šesťkrát 2,5 ml dichlórmetánu (2 min.) a jedenkrát 2,5 ml dietyléteru (2 min.) a vo vákuu sa suší nad oxidom fosforečným. Získa sa 0,3085 g substituovanej živice, ktorá sa suspenduje v absolútnom dichlórmetáne 15 minút a hneď potom sa dobre filtruje.

Krok 2

Na odštiepenie sa živica zmieša s 2,5 ml roztoku trifluórotovej kyseliny/dichlórmetán (15/85) 30 minút pri izbovej teplote sa pretrepáva, filtruje a ešte jedenkrát pretrepáva s 2,5 ml roztoku trifluórotovej kyseliny/dichlórmetán (15/85), filtruje sa a nakoniec sa extrahuje štyrikrát 2,5 ml dichlórmetánu. Spojené filtráty príp. extrakty sa doplnia 10 ml dest. vody a hydrogenuhlíčanom sodným sa nastaví pH na hodnotu 6. Fázy sa separujú a vodná fáza sa extrahuje trikrát 10 ml dichlórmetánu. Spojené organické extrakty sa premyjú dvakrát 10 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad síranom sodným, filtrujú sa a koncentrujú. Čistenie surového produktu (0,078 g) nastáva stĺpcovou chromatografiou (10 g silikagél, etylester kyseliny octovej/petroléter = 2/1). Po zahutnení a vysušení vo vysokom vákuu sa získa 0,078 g bezfarebnej peny, ktorá je podľa HPLC-analýzy 95 % čistá. Bezfarebnú penu je možné čistiť kryštalizáciou z dietyléteru pri -22 °C (box s ľadom v chladničke). Výtťažok: 0,059 g (0,056, 0,0125 mmol, tým sa vypočíta množstvo 0,41 mmol/g, 61 % teoretického maximálneho množstva 0,67 mmol/g = 0,95 mmol/g/ (1 g + 1 g * 0,95 mol/g * (447,5 g/mol-18 g/mol/1000)), bezfarebnej peny (Mw = 447,5).

DC: R_r = 0,29 (etylester kyseliny octovej/petroléter = 1/1)
T. t.: 158 - 159 °C (dietyléter)

¹H-NMR: (200,13 MHz, d₆-DMSO) δ 7,99 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,38 - 7,71 (m, 3H), 6,39 - 6,63 (m, 3H), 5,73 - 6,17 (m, 2H), 5,47 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 5,04 - 5,33 (m, 2H), 4,00 - 4,72 (m, 6H), 2,60 - 2,89 (m, 1H), 2,55 (bd, J = 18,6 Hz, 1H) 2,25 (bd, J = 15,7 Hz, 1H), 1,70 - 1,93 (m, 2H)

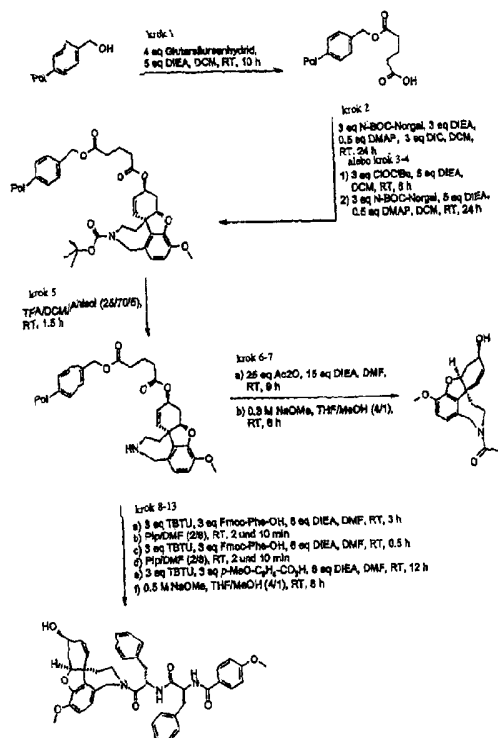
¹³C-NMR: (50,32 MHz, d₆-DMSO) δ 165,4 (s), 154,6 a 154,4 (s), 146,3 (s), 141,3 (s), 133,5 (d), 133,3 (d), 133,2 (d), 131,8 (d), 131,5 (s), 130,2 (s), 129,5 (d), 128,6 (d), 128,0 (s), 122,2 (d), 120,4 a 120,0 (d), 117,0 a 116,1 (t), 115,0 (d), 84,7 (d), 65,2 a 65,0 (t), 63,8 (d), 51,0 a 50,5 (t), 48,0 (s), 45,1 a 44,7 (t), 37,3 a 36,4 (t), 27,4 (t) HPLC: t_{ret} = 21,41 min., 95,1 % (Merck Purospher-kolóna, 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 µm, 285 nm, 1 ml/min., acetonitril/20 mM C₁₃CCO₂H v H₂O (15/85 pre 5 min., 15/85 60/40 vo 12 min., 6/40 pre 5 min., v/v)

(CK-63-1)

Živica, ktorá sa získala metódou A a krokom 1, analogicky ako v kroku 1 reaguje s anhydridom kyseliny benzoovej a po vysušení vo vákuu sa získa 0,3004 g substituovanej živice. Odštiepenie produktu a spracovanie vodou nastáva analogicky ako v kroku 2. Po zahutnení a vysušení vo vákuu sa získa 0,070 g surového produktu, ktorý sa čistí stĺpcovou chromatografiou (10 g silikagél, etylester kyseliny octovej/petroléter = 2/1). Po zahutnení a vysušení vo vysokom vákuu sa získa 0,051 g bezfarebnej peny, ktorá je podľa HPLC-analýzy čistá 93 %. Výtťažok: 0,051 g (0,047 g, 0,0106 mmol, takto vypočítané množstvo 0,35 mmol/g, 52 % teoretického maximálneho množstva 0,67 mmol/g = 0,95 mmol/g/ (1 g + 1 g * 0,95 mol/g * (447,5 g/mol až 18 g/mol/1000)), bezfarebnej peny (Mw = 447,5).

HPLC: $t_{\text{ret}} = 21,41$ min., 92,7 % (Merck Puropospher-kolóna, 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/min., acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ v H_2O (15/85 pre 5 min., 15/85 60/40 vo 12 min., 60/40 pre 5 min., v/v)

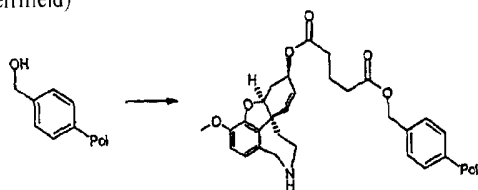
Schéma k príkladu 163



Príklad 163

Syntéza na pevnej fáze/manuálne

Kroky 1-7: Imobilizácia (4aR,6S,8aR)-3-metoxi-5,6,-9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]-benzazepin-6-ol na hydroxymetylpolystyrénovú živicu (živica Merrifield)



Metóda A (CK-41-1)

Kroky 1-2 a 5-7

5,000 g (5,2 mmol) živice hydroxymetyl-Merrifield (hydroxymetylresin, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG) sa mieša v reaktore s tromi hrdlami a s fritou na päte a KPG-miešadlom v 60 ml dichlórmetánu jednu hodinu (300 s^{-1}). Po filtrácii sa suspenzia zmieša s roztokom 2,373 g (20,8 mmol) anhydridu kyseliny glutarovej, 4,45 ml (3,362 g, 26,0 mmol) etyldiizopropylamínu v 30 ml absolútneho dichlórmetánu. Suspenzia sa mieša pri izbovej teplote 10 hodín, filtruje sa, premyje sa jedenkrát 50 ml dichlórmetánu, jedenkrát 50 ml metanolu a trikrát 10 ml dichlórmetánu. Živica sa hneď potom suší vo vákuu, 4,385 g takto pripravenej živice 4-karboxy-1-oxobut-1-yloxymetyl-Merrifield sa suspendujú 30 minút v 50 ml absolútneho dichlórmetánu počas miešania a filtrujú sa. Hneď potom sa pridajú 4,569 g (12,23 mmol) *N*-terc-butoxykarbonylnorgalantamínu a 0,249 g (2,04 mmol) di-

metylaminopyridínu, oba rozpustené v 15 ml dichlórmetánu, a 2,10 ml (1,582 g, 12,23 mmol) etyldiizopropylamínu rozpusteného v 5 ml dichlórmetánu. Počas miešania sa prikvapáva roztok 1,89 ml (1,544 g, 12,23 mmol) diizopropylkarbdiimidu a 5 ml dichlórmetánu počas 5 min. pri izbovej teplote. Po 24 hodinách sa živica odfiltruje, premyje 40 ml metanolu a filtruje sa. Potom sa živica šesťkrát premyje 40 ml dichlórmetánu (5 min.) a vo vákuu sa suší.

Živica sa zmieša so 42 ml absolútneho dichlórmetánu a 3 ml anizolu a 30 minút sa mieša (150 s^{-1}). Hneď potom sa počas miešania (300 s^{-1}) pridáva 15 ml trifluóroctovej kyseliny počas 15 minút. Hneď potom sa suspenzia mieša (150 s^{-1}) 60 minút, filtruje sa a premyje sa dichlórmetánom (2 x 40 ml, 5 min.), dichlórmetán/dimetylformamid/trietylamin (5/4/1) (3 x 40 ml, 5 min.) a hneď potom dichlórmetánom (5 x 40 ml, 5 min.). Po vysušení vo vákuu sa získa 4,353 g živice.

Na stanovenie množstva sa suspenduje 0,2384 g živice v 3 ml dimetylformamidu v obojstranne uzavretej fritě. Po filtrácii sa živica pretrepáva v roztoku 177 μl (0,191 g, 1,875 mmol) anhydridu kyseliny octovej, 180 μl (0,136 g, 1,050 mmol) etyldiizopropylamínu a 2 ml dimetylformamidu 9 hodín pri izbovej teplote. Po premytí dimetylformamidom (3 x 2,5 ml, 2 min.) a tetrahydrofurán/metanolom (4/1) (5 x 2,5 ml, 2 min.) nemá živica pri chloranilovom teste žiadnu reakciu. Suspenduje sa polymér v 0,3M roztoku etanolátu sodného v tetrahydrofurán/metanole (4/1). Živica sa 8 hodín pretrepáva pri izbovej teplote, filtruje sa a extrahuje sa metanol/dichlórmetánom (1/1, 3 x 2,5 ml) a dichlórmetánom (3 x 2,5 ml). Spojené filtráty sa neutralizujú metanolicou kyselinou chlorovodíkovou. Roztok sa zriedi asi 10 ml dichlórmetánu, premyje sa 25 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným, filtruje sa a koncentruje. Čistenie nastáva stĺpcovou chromatografiou (10 g silikagél, dietyléter/etanol = 100/15).

Po zahustení a vysušení vo vysokom vákuu sa získa 0,028 g žltej peny, ktorá podľa HPLC-analýzy obsahuje 10 % iných nečistôt. Výťažok: 0,025 g (0,080 mmol, takto vypočítané množstvo 0,34 mmol/g, 45 % teoretického maximálneho množstva 0,75 mmol/g = 1,04 mmol/g (1 g + 1 g * 1,04 mol/g * (387,4 g/mol-18 g/mol/1000)), žltej peny ($M_w = 315,4$).

DC: $R_f = 0,29$ (dietyléter/etanol = 100/15)

IR: KBr v (cm^{-1}) 3551 (v), 3305 (bm), 2926 (m), 2864 (v), 1650 (m), 1615 (s), 1443 (m), 1257 (m), 1070 (m)

$^1\text{H-NMR}$: (200,13 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 6,54 - 6,89 (m, 2H), 5,75 - 6,09 (m, 2H), 5,14 - 5,33 (m, 0,3H), 4,32 - 4,74 (m, 3,3H), 4,12 (bs, 1H), 3,86 - 4,00 (m, 0,3H), 3,81 a 3,79 (s, 3H), 3,56 - 3,76 (m, 0,8H), 3,23 (bt, $J = 12,6$ Hz, 0,8H), 2,67 (bd, $J = 15,9$ Hz, 1H), 2,38 (bs, 0,7H), 2,06 (m, 3H), 1,62 - 2,00 (m, 3H),

HPLC: $f_{\text{ret}} = 13,9$ min., 89,8 % (Merck Puropospher-kolóna, 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/min., acetonitril/ 20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ v H_2O (05/95 pre 5 min., 05/95 → 60/40 v 10 min., 60/40 pre 10 min., v/v, pH 10)

Metóda B (CK-43-2)

Kroky 1 a 3-7

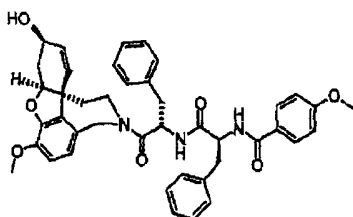
3,500 g (3,64 mmol) živica hydroxymetyl-Merrifield (hydroxymetyl-Resin, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG) analogicky ako v metóde A reaguje s 1,661 g (14,6 mmol) anhydridom kyseliny glutarovej, 3,15 ml (2,378 g, 18,39 mmol) etyldiizopropylamínu a 0,044 g (0,364 mmol) dimetylaminopyridínu v 20 ml absolútneho dichlórmetánu. Po premytí živice postupne roztokom 3,15 ml (2,378 g, 18,39 mmol)

etyldiizopropylamínu a 10 ml absolútneho dichlórmetánu a roztokom 1,34 ml (1,317 g, 10,92 mmol) pivaloylchloridu a sa mieša 9 hodín pri izbovej teplote. Po premytí dichlórmetánom (4 x 30 ml, 5 min.), tetrahydrofuránom (30 ml, 5 min.) a dichlórmetánom (2 x 30 ml, 5 min.) sa živica postupne dá k 4,061 g (10,87 mmol) *N*-*tert*-butoxykarbonylnorgalantamínu a 0,222 g (1,82 mmol) dimetylaminopyridínu, oba rozpustené v 15 ml dichlórmetánu, a 3,15 ml (2,378 g, 18,39 mmol) etyldiizopropylamínu rozpustenému v 15 ml dichlórmetánu. Po 24 hodinách pri izbovej teplote sa roztok sfiltruje a živica sa zmieša so 40 ml sušeného roztoku metanolu a dichlórmetánu a 10 minút sa mieša pri izbovej teplote. Po filtrácii, šesťnásobnom premytí dichlórmetánom a sušení vo vákuu sa analogicky ako v metóde A živica premyje 40 ml trifluóroctovou kyselinou/dichlórmetánom/anizolom (25/70/5) a suší. Získa sa 4,145 g žltej živice. Z toho reagovalo a čistilo sa 0,2214 g živice na stanovenie množstva analogicky ako v metóde. Získalo sa 0,024 g žltej peny, ktorá podľa HPLC-analýzy je čistá 90 %. Výťažok: 0,022 g (0,069 mmol, to zodpovedá množstvu 0,31 mmol/g, 41 % teoretického maximálneho množstva) HPLC: $t_{\text{ret}} = 14,4$ min., 89,0 % (Merck Purospher-kolóna, 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/min., acetonitril/20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ v H_2O (05/95 pre 5 min., 05/95 $\rightarrow$ 60/40 v 10 min., 60/40 pre 10 min., v/v, pH 10).

Príklad 163

Kroky 8 - 13 SPH-1528

N-*p*-metoxybenzoylfenylalaninylfenylalanin-((4*a*S,6*R*,8*a*S)-6-hydroxy-3-metoxo-5,6,9,10-tetrahydro-4*a*H-[1]benzofuro[3*a*,3,2-Eef][2]benzazepin-11(12*H*)-yl)amid (CK-47-1)



0,245 g (0,076 mmol) *N*-*tert*-butoxykarbonylnorgalantamin-6-yloxy-1,5-dioxopentylxymetyl-Merrifield živica sa namáča v obojstranne uzavretej 5 ml frite dvakrát 15 minút v 3 ml dimetylformamidu a po filtrácii sa suspenduje v roztoku 0,065 g (0,169 mmol) Fmoc-fenylalanínu a 0,062 g (0,169 mmol) 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluróniumtetrafluórborátu v 1 ml dimetylformamidu a 5 minút sa pretrepáva pri izbovej teplote. Hneď potom sa pridá 58 μl (0,044 g, 0,338 mmol) etyldiizopropylamínu v 0,5 ml dimetylformamidu. Suspenzia sa pretrepáva pri izbovej teplote 3 hodiny. Živica sa premyje šesťkrát dimetylformamidom (1 min., 2,5 ml) a suspenduje sa v 20 % roztoku piperidínu v dimetylformamide dve a desať minút pri izbovej teplote. Po šesťnásobnom premytí dimetylformamidom (1 min., 2,5 ml) živica analogicky ako v prvom peptidkopollačnom kroku reaguje s 0,065 g (0,169 mmol) Fmoc-fenylalanínom a 0,062 g (0,169 mmol) 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluróniumtetrafluórborátom v 1 ml dimetylformamidu a 58 μl (0,044 g, 0,338 mmol) etyldiizopropylamínu v 0,5 ml dimetylformamidu, premyje sa roztokom dimetylformamidu, pretrepáva sa v 20 % roztoku piperidín/dimetylformamid a opäť sa šesťkrát premyje dimetylformamidom (1 min., 2,5 ml). Hneď potom sa pridajú postupne roztoky 0,065 g (0,169 mmol) Fmoc-Phe-OH v 1 ml dimetylformamidu, 0,062 g (0,169 mmol) 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluróniumtetrafluórborátu v 1 ml dimetylformamidu a 58 μl (0,044 g, 0,338 mmol) etyldiizopropylamínu v 0,5 ml dimetylformamidu a suspenzia sa pretrepáva 30 minút pri izbovej teplote. Kaiser-test má úplnú premenu.

zopropylamínu v 0,5 ml dimetylformamidu a suspenzia sa pretrepáva 30 minút pri izbovej teplote. Kaiser-test má úplnú premenu.

Hneď potom sa analogicky ako v uvedenej procedúre premyje, suspenduje v roztoku piperidín/dimetylformamidu a opäť sa premyje dimetylformamidom. Po obnovenom postupnom pridávaní 0,026 g (0,169 mmol) *p*-metoxybenzovej kyseliny v 1 ml dimetylformamidu, 0,062 g (0,169 mmol) 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluróniumtetrafluórborátu v 1 ml dimetylformamidu a 58 μl (0,044 g, 0,338 mmol) etyldiizopropylamínu v 0,5 ml dimetylformamidu sa živica pretrepáva cez noc, lebo Kaiser-test po 30 minútach na základe zelenomodrého zafarbenia nebol jednoznačný.

Živica sa filtruje, premyje sa trikrát dimetylformamidom, päťkrát dichlórmetánom a metanolom a hneď potom sa suší vo vákuu. Živica (0,251 g) sa suspenduje 30 minút v THF, filtruje sa a suspenduje sa v roztoku 0,250 g (1,39 mmol) 30 % etanolát sodný-metanol a 2,5 ml tetrahydrofurán/metanol (4/1).

Po ôsmich hodinách sa roztok sfiltruje a živica sa extrahuje šesťkrát 3 ml dichlórmetán/metanol. Spojené filtráty sa neutralizujú 106 μl (0,158 g, 1,39 mmol) trifluóroctovej kyseliny, koncentrujú a delia sa preparatívnou tenkovrstvou chromatografiou (silikagél, chloroform/metanol 100/5). Frakcia silikagél obsahujúca produkt sa extrahuje chloroform/metanolom (9/1) a spojené extrakty sa ešte raz filtrujú cez filter (priemer pórov 0,2 μm), zahustia sa a vo vákuu sa sušia.

Výťažok: 0,041 g (0,029 g, 0,041 mmol, 53 %) ružového vosku ($M_w = 701,8$). Produkt obsahuje vedľajší produkt (0,006 g, 0,008 mmol, 10 %), že je podľa LC/MS diastereomér hlavného produktu.

DC Rf = 0,43 (chloroform/metanol = 20/1)

HPLC: $t_{\text{ret}} = 2,7$ min., 70,4 % (Phenomenex Lung-kolóna, 3,0 mm x 50 mm, RP-18, 3,0 μm , 0,5 ml/min., 285 nm, metanol/20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ v H_2O (30/70 v/v) LC/MS: $t_{\text{ret}} = 30,6$ min., 73 %, (Phenomenex Luna-kolóna, 3,0 mm x 50 mm, RP-18, 3,0 μm , 0,5 ml/min., metanol/ H_2O (5/95 v/v pre 2 min., 5/95 $\rightarrow$ 40/60 v/v v 15 min., 40/60 v/v pre 5 min.)

APCI-PI-MS 702 (56), 421 (100), 274 (6), 256 (¹³) APCI-NI-MS

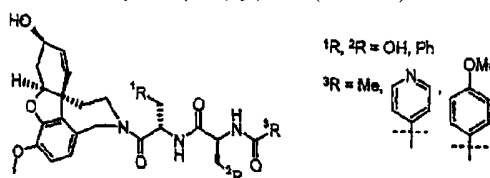
700 $t_{\text{ret}} = 35,6$ min., 8 %, (diastereomérny vedľajší produkt)

APCI-PI-MS 702 (56), 421 (100), 274 (6), 256 (¹³) APCI-NI-MS 700

Príklady 163 - 167

Syntézy s prístrojom

N-*p*-karboxyldipeptoyl-((4*a*S,6*R*,8*a*S)-6-hydroxy-3-metoxo-5,6,9,10-tetrahydro-4*a*H-[1]benzofuro[3*a*,3,2-ef][2]benzazepin-11(12*H*)-yl)amid (CK-59-1)



0,300 g (0,102 mmol) norgalantamin-6-yloxy-1,5-dioxopentylxymetyl-Merrifieldovej živice sa preloží v polyetylénovom reaktore s fritou syntézneho prístroja (Syro 11 MultiSynTech) a zmieša sa s 3 ml absolútneho dimetylformamidu. Po päťminútovom státi sa suspenzia 25 min. pri 23 °C v intervaloch mieša. Všetky nasledujúce operácie sa uskutočňujú pri tejto teplote. Potom sa živice premyjú jedenkrát 3 ml dimetylformamidu a miešajú postupne s roz-

tokom pozostávajúcim z 0,119 g (0,306 mmol) Fmoc-fenylalanínu príp. 0,117 g (0,306 mmol) N-Fmoc-O-*tert*-butylserínu a 1,5 ml dimetylformamidu a s roztokom 0,112 g (0,306 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl-uróniumtetrafluórborátu a 1 ml dimetylformamidu. Hneď potom sa živcová suspenzia mieša 5 min. Potom sa pridá 105 µl (0,079 g, 0,612 mmol) etyldiizopropylamínu v 0,5 ml dimetylformamidu. Suspenzie sa miešajú 3 hodiny, odsávajú sa 2 min. a miešajú sa s roztokom pozostávajúcim z 241 µl (0,260 g, 2,550 mmol) anhydridu kyseliny octovej, 437 µl (0,330 g, 2,550 mmol) etyldiizopropylamínu a 3 ml dimetylformamidu. Po pätnásťminútovom miešaní a dvojminútovnej filtrácii sa živice premyjú šesťkrát dimetylformamidom (3 ml, 2 min.) v 20 % roztoku piperidínu v dimetylformamide na šesť a suspendujú sa, 15 min. prípadne miešajú. Po šesťnásobnom premytí dimetylformamidom (2 min., 3 ml) sa živica analogicky premení ako v prvom kroku peptidovej kopulácie s Fmoc-fenylalanínom prípadne N-Fmoc-O-*tert*-butylserínom, nezreagované aminofunkcie sa maskujú anhydridom kyseliny octovej a 20 % roztokom, piperidindimetylformamid sa odštiepi Fmoc-ochranná skupina. Hneď potom sa premyva analogicky ako v opísanej procedúre, mieša sa s roztokmi pozostávajúcimi z 0,047 g (0,306 mmol) metoxybenzoovej kyseliny prípadne 0,038 g (0,306 mmol) kyseliny izonikotinovej v 2,5 ml dimetylformamidu a 5 min. sa mieša. Potom sa pridajú roztoky 48 µl (0,039 g, 0,306 mmol) izopropylkarbodiimidu 241 µl a 0,5 ml 1,2-dichlóretánu. Mieša sa 3 hodiny. Živice sa filtrujú (2 min.), premyjú sa trikrát dimetylformamidom (2 min., 3 ml), šesťkrát dichlórmétánom (2 min., 3 ml), 10 min. pri 40 °C sa dosucha odsávajú a hneď potom sa sušia vo vákuu nad oxidom fosforečným. Kaiser-test je pri všetkých živiciach (0,250 až 0,377 g) negatívny. Živice, ktoré obsahujú

O-*tert*-butyl ochranný serínový zvyšok, sa miešajú postupne s 1 ml dichlórmétánu, 0,125 ml fenolu, 0,125 ml anizolu a 3,75 ml trifluóroctovej kyseliny a 3 hodiny pri izbovej teplote sa miešajú. Potom sa roztoky odfiltrujú a živice sa premyjú trikrát dichlórmétánom (2 min., 3 ml), trikrát dichlórmétán/etyldiizopropylamínom (95/5, 2 min., 3 ml), trikrát dichlórmétánom (2 min., 3 ml) a trikrát tetrahydrofuránom (2 min., 3 ml) a pri zníženom tlaku sa sušia.

Živice sa prenesú do obojstranne uzavretej 5 ml frity, 30 min. v THF sa suspendujú, filtrujú sa a suspendujú sa v roztoku 0,092 g (0,028 g, 0,510 mmol) 30 % roztoku etanolu/látu sodného-metanolu a 3 ml tetrahydrofuránu/metanolu (4/1). Po šiestich hodinách sa roztok odfiltruje a živica sa extrahuje päťkrát 3 ml tetrahydrofuránu/metanolu (4/1). Spojené filtráty sa neutralizujú Dowexom 50W (na hrot špachtle) a NaHCO₃ (na hrot špachtle). Suspenzie sa filtrujú cez celit, celitový filter sa dvakrát premyje 5 ml dichlórmétánu. Filtráty sa koncentrujú a čistia preparatívnou tenkovrstvou chromatografiou (nosné médium: chloroform/metanol = (10/1) pre CK-49-1-IPP-3, CK-59-MPP-1, CK-59-IPP-2, CK-59-AcPP-3, chloroform/metanol = (4/1) pre CK-59-IPP-4 a chloroform/metanol = (6/1) pre CK-59-MPP-5). Frakcie silikagélú obsahujúce produkt sa extrahujú chloroformom/metanolom (9/1) a filtrujú sa. Zahustené extrakty sa ešte jedenkrát filtrujú cez filter (priemer pórov 0,2 µm), ďalej sa zahustia a sušia sa vo vákuu.

HPLC Phenomenex Synergi Polar-RP-kolóna, 4,6 mm x 150 mm, 4,0 µm, 1,0 ml/min., metanol/20 mM Cl₃CCO₂H v H₂O (20/80 pre 5 min., 20/80 a 80/20 v 20 min., 80/20 pre 10 min., v/v)

LC/MS Phenomenex Luna-kolóna, 3,0 mm x 50 mm, RP-18, 3,0 µm, 0,8 ml/min., metanol/H₂O (10/90 pre 2 min., 10/90 a 100/0 v 15 min., 100/0 pre 5 min., v/v)

Výsledky

	pr. č.	SPH-číslo	aminokyselina la 2	zvyšok kys. karboxyl.	Hodnota R _f
CK-59-MPP-1-1	163	SPH-1528	Ph, Ph	4-MeOC ₆ H ₄	0,60 (CHCl ₃ /CH ₃ O H = 10/1)
CK-59-MPP-1-2			Ph, Ph	4-MeOC ₆ H ₄	0,45 (CHCl ₃ /CH ₃ O H = 10/1)
CK-49-MPP-3-1	166	SPH-1528	Ph, Ph	P-NC ₅ H ₄	0,40 (CHCl ₃ /CH ₃ O H = 9/1)
CK-59-AcPP-3-1	164	SPH-1528	Ph, Ph	Me	0,52 (CHCl ₃ /CH ₃ O H = 10/1)
CK-59-AcPP-3-2			Ph, Ph	Me	0,43 (CHCl ₃ /CH ₃ O H = 10/1)
CK-59-ISS-4-1	165	SPH-1528	OH, OH	P-NC ₅ H ₄	0,22 (CHCl ₃ /CH ₃ O H = 6/1)
CK-59-ISS-4-2			OH, OH	P-NC ₅ H ₄	0,17 (CHCl ₃ /CH ₃ O H = 6/1)
CK-59-MSS-5-1	167	SPH-1528	OH, OH	4-MeOC ₆ H ₄	0,37 (CHCl ₃ /CH ₃ O H = 6/1)
CK-59-MSS-5-2			OH, OH	4-MeOC ₆ H ₄	0,27 (CHCl ₃ /CH ₃ O H = 6/1)

Výtázky

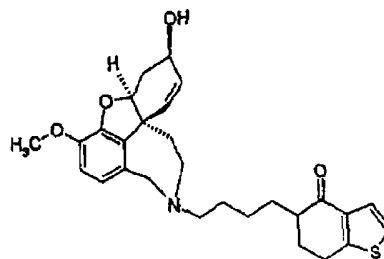
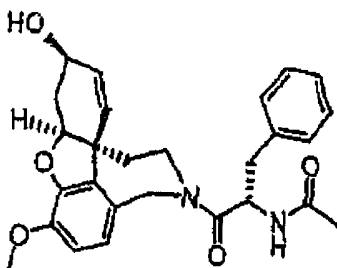
Pr.	kód	HPLC (t _{ret} čistota)	LC/MS	výtázky a pozorovania
163	CK-59-MPP-1-1	29,90 min. (71 %)	t _{ret} = 10,90 min. APCI, neg 700 (100) APCI, pos 702 (63), 684 (8), 421 (100), 274 (5), 256 (15)	0,021 g (0,0015 g, 0,021 mmol, 21 %)
	CK-59-MPP-1-2	29,35 min. (24 %)	t _{ret} = 10,90 min. APCI, neg 700 (100) APCI, pos 702 (63), 684 (8), 421 (100), 274 (5), 256 (15)	0,014 g (0,003 g, 0,005 mmol, 5 % racemický produkt)
166	CK-49-1-IPP-1-2	24,91 min. (59 %)	t _{ret} = 20,22 min. APCI, neg 671 (100) APCI, pos 673 (100), 655 (18), 421 (7), 274 (6), 256 (53)	0,067 g (0,040 g, 0,059 mmol, 58 %)
164	CK-59-AcPP-3-1	26,50 min. (50 %)	t _{ret} = 10,08 min. APCI, neg 608 (100) APCI, pos 610 (100), 592 (15), 421 (17), 274 (8), 256 (40)	0,058 g (0,029 g, 0,048 mmol, 47 %)
	CK-59-AcPP-3-2	26,09 min. (54 %)	t _{ret} = 10,01 min. APCI, neg 608 (100) APCI, pos 610 (100), 592 (24), 421 (20), 274 (18), 256 (69)	0,019 g (0,011 g, 0,017 mmol, 17 % racemizovaného produktu)
165	CK-59-ISS-4-1	14,67 min. (92 %)	t _{ret} = 7,49 min. APCI, neg 551 (100), 533 (26), 521 (17), 491 (6) APCI, pos 553 (100), 535 (36), 403 (6), 385 (9), 256 (100)	0,009 g (0,008 g, 0,015 mmol, 15 %)
	CK-59-ISS-4-2	15,90 min. (48 %)	t _{ret} = 7,63 min. APCI, neg 551 (100), 533 (25), 521 (19), 491 (5) APCI, pos 553 (100), 535 (70), 517 (7), 274 (9), 256 (57)	0,004 g (0,002 g, 0,003 mmol, 3 % racemizovaného produktu)

Pr.	kód	HPLC (t_{ret} čistota)	LC/MS	výtazky a pozorovania
167	CK-59-MSS-5-1	21,12 min. (27 %)	$t_{\text{ret}} = 8,35$ min. APCI, neg 580 (100), 562 (17), 550 (15), 520 (6) APCI, pos 582 (49), 564 (43), 546 (67), 361 (100), 256 (55) $t_{\text{ret}} = 8,49$ min. APCI, neg 580 (100), 562 (21), 550 (16), 520 (9) APCI, pos 582 (43), 564 (47), 546 (51), 361 (100), 256 (64)	0,013 g (0,007 mmol, 12 %) racemizovaného produktu
	CK-59-MSS-5-2	21,27 min. (10 %) a 21,58 (15 %)	$t_{\text{ret}} = 8,39$ min. APCI, neg 580 (100) $t_{\text{ret}} = 8,64$ min. APCI, neg 580 (100), 562 (35), 550 (14) APCI, pos 582 (63), 564 (77), 546 (77), 361 (100), 256 (63)	0,008 g (0,002 mmol, 3 %) racemizovaného produktu

Príklad 167b

SPH-1543

Ako vedľajší produkt sa získal N-acetylphenylalanin-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-amid



SPH-1490

norgalantamín 500 mg (1,83 mmol)

5-(4-brómbutyl)-6,7-dihydrobenzo[b]tiofen-4(5H)-ón 479 mg (1,67 mmol)

 K_2CO_3 693 mg (5,01 mmol)

ca. 4 ml acetonitrilu

Surový produkt: 450 mg

Okamihová chromatografia: etylacetát : trietylamin = 100 : 2

Výtazok: 440 mg (50 %) svetložitého prášku

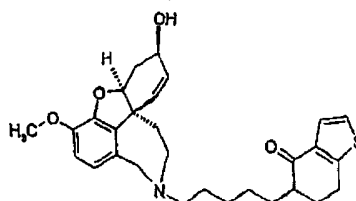
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (d, J = 5,26, 1H), 7,04 (d, J = 5,26, 1H), 6,66 (d, J = 8,18, 1H), 6,62 (d, J = 8,18, 1H), 6,09 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,46 - 3,56 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,64 - 2,47 (m, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 1,83 (m, 4H), 1,63 - 1,09 (m, 6H)

^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 195,2 (s), 154,8 (2*s), 145,8 (s), 144,4 (s), 136,8 (s), 132,9 (s), 127,9 (d), 126,4 (d), 125,1 (d), 123,2 (d), 122,4 (d), 111,3 (d), 88,6 (d), 61,9 (d), 58,1 (t), 55,9 (q), 51,4 (t), 51,3 (t), 48,2 (s), 46,2 (d), 29,9 (t), 29,5 (t), 28,9 (t), 28,8 (t), 28,5 (t), 24,8 (t), 24,2 (t)

Príklad 172

SPH-1491

6,7-Dihydro-5-(5-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-pentyl)-benzo[b]tiofen-4(5H)-ón
 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}$ (493,67)



SPH-1491

norgalantamín 200 mg (0,73 mmol)

5-(5-brómpentyl)-6,7-dihydro-benzo[b]tiofen-4(5H)-ón 201 mg (0,67 mmol)

 K_2CO_3 277 mg (2,00 mmol)

ca. 4 ml acetonitrilu

kód	HPLC (t_{ret} , čistota)	LC/MS a R_f hodnota	Výtazok a pozorovania
CK-59-IPP-2-1	23,49 min. (67 %)	$t_{\text{ret}} = 9,37$ min. APCI, neg 461 (100) APCI, pos 463 (100), 445 (8), 274 (17), 256 (31) 0,50 ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 10/1$)	0,036 g (0,031 mmol, 76 %)
CK-59-IPP-2-2	23,60 min. (66 %)	$t_{\text{ret}} = 9,40$ min. APCI, neg 461 (100) APCI, pos 463 (100), 445 (17), 274 (32), 256 (60) 0,36 ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 10/1$)	0,012 g (0,008 mmol, 17 %)

Príklad 170

SPH-1371

(4aa,6b,8aR*)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-metoxi-11-[3-(7-piperidiny)propyl]-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, dihydrobromid, dihydrát

Priprava z voľnej bázy spracovaním s HBr/EtOH , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -92,5^\circ$ (c 0,24, H_2O)

Všeobecný predpis „deriváty tiofenu“ (príklady 171 až 172).

1,1 Ekvivalent norgalantamínu a 1 ekvivalent zodpovedajúceho tienylhalogenidu sa spoločne s 3 ekvivalentmi jemne práškovitého bezvodého K_2CO_3 v suchom acetonitrile (10 % hmotn. roztok) 24 hodín zahrievajú na teplotu refluxu. Úplná premena sa skúša pomocou DC. Po ochladení roztoku sa filtroval a zvyšok K_2CO_3 sa viackrát premyl počas kontroly DC suchým acetonitrilom. Surový produkt získaný po odparení sa čistil okamihovou chromatografiou.

Príklad 171

SPH-1490

6,7-Dihydro-5-(4-((4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-butyl)-benzo[b]tiofen-4(5H)-ón
 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$ (479,64)

Surový produkt: 430 mg

Okamihová chromatografia: etylacetát : trietylamin = 100 : 2

Výtěžok: 240 mg (66,3 %) svetložltého prášku

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 10,2, 4,6 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,83 (d, J = 15,2, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,83 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,07 (dt, J = 17,2, 5,2 Hz, 1H), 2,96 (ddd, J = 17,2, 9,1, 4,7 Hz, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,56 - 2,34 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,10 - 1,8 (m, 4H), 1,61 - 1,21 (m, 8H)

^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3): δ 195,7 (s), 155,1 (2*s), 146,2 (s), 144,5 (s), 137,3 (s), 133,5 (s), 128,0 (d), 127,3 (d), 125,5 (d), 123,6 (d), 122,5 (d), 111,5 (d), 89,1 (d), 62,5 (d), 58,1 (t), 56,3 (q), 51,3 (t), 48,8 (s), 46,7 (d), 33,2 (t), 30,3 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,4 (t), 27,8 (t), 27,6 (t), 27,5 (t), 24,6 (t)

Všeobecný predpis „azacykloalkylové deriváty“ (príklady 173 - 176).

1 Ekvivalent norgalantamínu a 3 ekvivalenty zodpovedajúceho aminoalkylhalogenidu sa zahrievajú spoločne s 3 ekvivalentmi jemne práškovitého sušeného K_2CO_3 v suchom acetonitrile (ca. 10 % hmotn. roztok) 24 hodín na teplote refluxu. Úplná premena sa kontrolovala pomocou DC.

Po oddestilovaní rozpúšťadla sa zvyšok rozpustil v 2N HCl. Po dvojnásobnej extrakcii dietyléterom sa nastavilo alkalické pH 10 % roztokom Na a do vyčerpania sa extrahovalo chloroformom. Po vysušení nad Na_2SO_4 sa odparovalo a okamihovou chromatografiou čistilo (CHCl_3 : MeOH : NH_3 = 10 : 1 : 0,5).

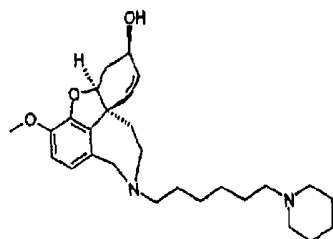
Uvedené výtěžky reakcii sa vzťahujú na 500 mg (1,83 mmol) norgalantamínu ako východiskovej zlúčeniny a boli stanovené okamihovou chromatografiou.

Príklad 173

SPH-1492

(4aS,6R,8aS)-3-Metoxo-11-(6-piperidin-1-yl-hexyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ (440,63)



SPH-1492

Výtěžok: 161 mg (20 %) žltého oleja,

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 10,0, 5,4 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,13 (d, J = 15,6, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (d, J = 15,6, 1H), 3,4-3,3 (m, 1H), 3,2 - 3,15 (m, 1H), 2,69 (ddt, J = 15,7, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 2,55 - 2,25 (m, 8H), 2,10 - 2,0 (m, 1H), 2,01 (ddd, J = 12,9, 5,0, 2,6 Hz, 1H), 1,65 - 1,2 (m, 16H)

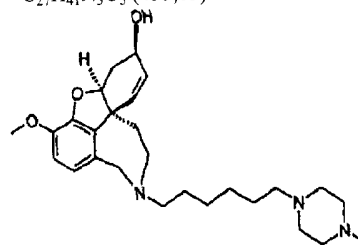
^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 146,2 (s), 144,4 (s), 133,6 (s), 129,9 (s), 127,9 (d), 127,4 (d), 122,4 (d), 111,5 (d), 89,1 (d), 62,5 (d), 59,9 (t), 58,1 (t), 56,3 (q), 54,9 (4*t), 51,9 (t), 48,8 (s), 33,3 (t), 30,3 (t), 28,0 (t), 27,9 (t), 27,8 (t), 27,1 (t), 26,2 (t), 24,8 (t)

Príklad 174

SPH-1493

(4aS,6R,8aS)-3-Metoxo-11-(6-(4-methylpiperazin)-1-yl-hexyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$ (455,65)



SPH-1493

Výtěžok: 208 mg (25 %) žltého oleja,

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,66 (d, J = 8,18, 1H), 6,61 (d, J = 8,18, 1H), 6,09 (d, J = 10,23, 1H), 6,0 (dd, J = 9,94, 4,97, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (d, J = 15,8, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,63 - 2,30 (m, 12H), 2,29 (s, 3H), 2,10 Až 1,94 (m, 2H), 1,57 - 1,17 (m, 1 OH)

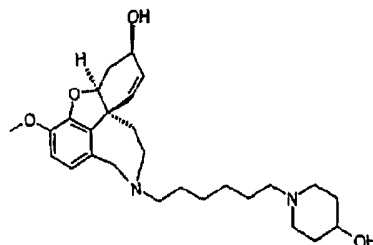
^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 146,2 (s), 144,4 (s), 133,6 (s), 129,9 (s), 127,9 (d), 127,4 (d), 122,4 (d), 111,5 (d), 89,1 (d), 62,5 (d), 59,1 (t), 58,2 (t), 56,3 (q), 55,5 (2*t), 53,6 (3*t), 51,9 (t), 48,8 (s), 46,5 (q), 33,3 (t), 30,4 (t), 27,98 (t), 27,83 (t), 27,74 (t), 27,23 (t)

Príklad 175

SPH-1494

(4aS,6R,8aS)-3-Metoxo-11-(6-(4-hydroxypiperidin)-1-yl-hexyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ (456,63)



SPH-1494

Výtěžok: 200 mg (24 %) žltého oleja,

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 10,2, 4,9 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,81 (s + m, 4H), 3,71 - 3,61 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,67 (d, J = 15,4, 1H), 2,52 - 2,36 (m, 4H), 2,34 - 2,26 (m, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 5H), 1,32 - 1,20 (m, 4H)

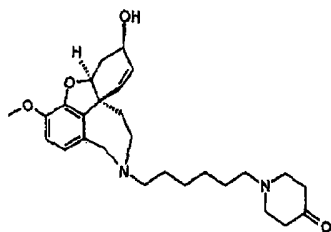
^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 146,2 (s), 144,5 (s), 133,6 (s), 129,9 (s), 127,9 (d), 127,4 (d), 122,4 (d), 111,5 (d), 89,1 (d), 62,5 (2*d), 58,9 (2*t), 58,2 (t), 56,3 (q), 51,9 (2*t), 51,3 (t), 48,8 (s), 34,6 (t), 33,4 (t), 30,4 (t), 28,0 (t), 27,8 (2*t), 27,7 (t), 27,3 (t)

Príklad 176

SPH-1521

1-(6-((4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxo-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-hexyl)-piperidin-4-ón

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ (454,61)



Výtěžok: 125 mg (15 %) žltého oleja.

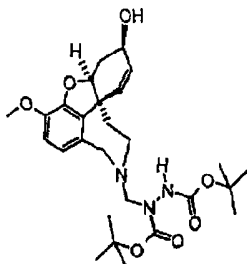
^1H (400 M Hz, CDCl_3): δ 6,65 (d, $J = 8,18$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,18$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,99 (dd, $J = 10,8, 4,5$ Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79 - 3,76 (m, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 1H), 3,22 až 3,10 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 4H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,53 - 2,34 (m, 8H), 2,09 - 1,93 (m, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 6H), 1,37 - 1,21 (m, 4H)

^{13}C (100 M Hz, CDCl_3): δ 209,7 (s), 146,2 (s), 144,5 (s), 133,5 (s), 129,7 (s), 128,1 (d), 127,4 (d), 122,4 (d), 111,5 (d), 89,0 (d), 62,4 (d), 58,1 (2*t), 57,9 (2*t), 56,4 (q), 56,3 (t), 53,4 (t), 52,2 (t), 51,9 (t), 48,8 (s), 41,5 (t), 33,4 (t), 30,4 (t), 27,9 (t), 27,8 (t), 27,7 (t)

Príklad 180

SPH-1363

Di-*tert*-butylester kyseliny (4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-11(12H)-yl)metylazodikarboxylovej (CK-24-2)



Roztok 0,300 g (0,1,04 mmol) galantamínu v 3 ml dichlórmetánu sa preloží pri izbovej teplote, zmieša sa s 0,264 g (1,150 mmol) di-*tert*-butylazodikarboxylátom a 4 dni sa mieša pri izbovej teplote. Po zahutnení rotačnou odparkou sa zvyšok (0,258 g) čistí okamihovou chromatografiou cez silikagél (25 g, nosné médium dichlórmetán/petroléter = 2/3 + 4 % trietylamin). Po vysušení vo vysokom vákuu sa získa 0,292 g bielej peny.

Výtěžok: 0,292 g (0,56 mmol, 54 %), bezfarebnej peny, ($M_w = 517,6$)

DC: $R_f = 0,71$ (dichlórmetán/metanol = 9/1+2 % konc. roztok NH_3)

T. t.: 59 - 62 °C (petroléter/dichlórmetán = 1/1+4 % trietylamin)

IR: KBr v (cm^{-1}) 3557 (v), 3340 (bm), 2932 (s), 2915 (s), 1726 (s), 1711 (s)

^1H -NMR: (200,13 M Hz, CDCl_3 , TMS) δ 6,49 - 6,66 (m, 2H), 6,39 (s, 0,6H), 5,84 - 6,06 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,35 (bs, 1H), 3,99 - 4,17 (m, 2H), 3,71 - 3,88 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,07 - 3,40 (m, 2H), 2,61 (bd, $J = 15,7$ Hz, 1H), 2,40 (bd, $J = 11,8$ Hz, 0,3H), 1,79 - 2,05 (m, 2H), 1,56 - 1,72 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,45 (s, 9H)

^{13}C -NMR: (50,32 M Hz, CDCl_3 , TMS) δ 156,7 (s), 155,9 (s), 145,9 (s), 144,0 (s), 132,8 (d), 129,8 (s), 127,6 (d), 126,7 (d), 121,5 (d), 111,1 (d), 88,5 (d), 68,9 (t), 62,4 (t), 61,8 (t), 61,8 (d), 56,6 (t), 55,8 (q), 49,7 (t), 48,1 (s), 35,2 (t), 29,8 (t), 14,32 (q), 14,26 (q)

LC/MS: $t_{\text{Ret}} = 9,56$ min., (Zorbax SB-kolóna, 2,1 mm x 30 mm, RP-18, 3 μm , 0,5 ml/min., metanol/ H_2O (40/60 # 100/0 (v/v) vo 2 min.)

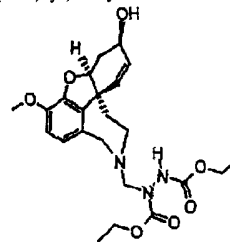
APCI-PI-MS 518 (100), 500 (25), 462 (9), 285 (13), 274 (11), 256 (26)

APCI-NI-MS 516

Príklad 181

SPH-1362

Dietylester kyseliny (4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-11(12H)-yl)metylazodikarboxylovej (CK-21-3)



K roztoku 0,150 g (0,52 mmol) galantamínu v 2 ml dichlórmetánu sa pridá 89 μl (0,100 g, 0,57 mmol) dietylazodikarboxylátu a roztok sa 72 hodín pri izbovej teplote mieša. Po zahutnení rotačnou odparkou sa zvyšok (0,258 g) čistí okamihovou chromatografiou cez silikagél (25 g, nosné médium dichlórmetán/petroléter = 1/1 + 4 % trietylamin). Po vysušení vo vysokom vákuu sa získa 0,168 g bielej peny. Výtěžok: 0,168 g (0,36 mmol, 70 %), bielej peny, ($M_w = 461,6$).

DC: $R_f = 0,66$ (dichlórmetán/metanol = 9/1 + 2 % konc. roztok NH_3)

T. t.: 40 - 42 °C (petroléter/dichlórmetán = 1/1+4 % trietylamin)

IR: KBr v (cm^{-1}) 3553 (v), 3305 (m), 2981 (s), 2935 (s), 1742 (s), 1722 (s)

^1H -NMR: (200,13 M Hz, CDCl_3 , TMS) δ 6,77 (bs, 1H), 6,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,84 - 6,06 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,98 - 4,23 (m, 6H), 3,69 - 3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,01 - 3,42 (m, 2H), 2,66 (bd, $J = 15,7$ Hz, 1H), 2,33 (bs, 0,2H), 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,35 - 1,47 (m, 1H), 1,09 - 1,35 (m, 6H)

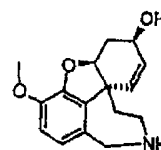
^{13}C -NMR: (50,32 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 155,1 (s), 145,9 (s), 143,9 (s), 132,8 (d), 130,2 (s), 127,5 (d), 126,9 (d), 121,4 (d), 111,1 (d), 81,2 (s), 80,9 (s), 69,5 (t), 61,9 (d), 56,8 (t), 55,8 (q), 49,8 (t), 48,1 (s), 35,6 (t), 29,8 (t), 28,1 (q), 28,0 (q)

LC/MS: $t_{\text{Ret}} = 8,08$ min., (Zorbax SB-kolóna, 2,1 mm x 30 mm, RP-18, 3 μm , 0,5 ml/min., metanol/ H_2O (40/60 0 100/0 (v/v) v 2 min.)

APCI-PI-MS 462 (100), 444 (32), 286 (34), 274 (12), 256 (29)

APCI-NI-MS 460

Spôsob syntézy norgalantamínu



Metóda A

20 g (70 mmol) galantamínu reaguje s 14,206 g (0,07 mol) m-chlórperbenzoovej kyseliny (85 %) v 350 ml dichlórmetánu a následným pridaním 9,730 g (35 mmol) $\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ *

*7 H₂O v 100 ml metanolu. Reakcia sa po 20 min. zakončí 200 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej. Po oddestilovaní slabého prchavých rozpúšťadiel, oddelení kyseliny a bázy a odfiltrácii zrazeniny Fe(OH)_x na nuči Hyflo sa filtrát suší nad Na₂SO₄, filtruje sa a zahusť. Získa sa 18 g surového produktu vo forme žltej peny.

Spracovanie variant 1 (CK-1-1)

Surový produkt (18,46 g) sa dá do asi 200 ml etylesteru kyseliny octovej/metanolu/trietylaminu (90/10/2) počas mierneho zahrievania. Pri ochladení vznikne obnovený Fe(OH)_x, ktorý sa odfiltruje. Čistenie nasleduje MPLC-chromatografiou (silikagél, h = 25 cm, d = 3, 6 cm, v = 300 nm) zmenenou zmesou nosných médií (etylester kyseliny octovej/metanol/trietylamin = 95/5/2 - 40/10/2 - 80/20/2). Obsah norgalantamínu je podľa HPLC-kvantifikácie (kofeín ako vnútorný štandard) len 68 %. Výťažok: 10,34 g (38 mmol, 54 %), žltej amorfnej pevnej látky (Mw = 273,3).

Spracovanie variant 2 (CK-1-11)

Surový produkt (16,48 g) sa rozpustí v 100 ml metanolu, zmieša sa s roztokom 12,86 g (102 mmol) dihydrátu kyseliny šťaveľovej v 100 ml metanolu a opatrne sa zahrieva, aby sa roztok homogenizoval. Potom sa roztok upraví na izbovú teplotu a potom sa schladí na asi 5 °C a odfiltruje sa vykryštalizovaný a zrazenina sa premyje metanolom. Spojené zahustené roztoky metanolu sa podrobia kryštalizácii. Výťažok: 16,108 g (43 mmol, 62 %), bezfarebnej kryštalickej pevnej látky.

vypočítané pre C₁₆H₁₉NO₃ * C₂H₂O₄ * 0,5 H₂O C, 58,06 H, 5,95 N, 3,76

nájdené: C, 57,91, H, 5,88, N, 3,69

Metóda B (CK-1-10)

2,000 g (6,96 mmol) galantamínu a 0,981 g (10,44 mmol) adukt peroxidu vodíka a močoviny sa miešajú v 25 ml dichlórmetánu a 5 ml metanolu pri izbovej teplote dva dni, hneď potom sa zmieša s 0,030 g platiny na aktívnom uhlí a jednu hodinu sa mieša pri izbovej teplote. Pri pridaní katalyzátora je možné pozorovať silné vyvíjanie plynu. Potom sa pridá 0,967 g (3,48 mmol) Fe(SO₄) * 7 H₂O v 5 ml MeOH, a hneď suspenzia sa silno mieša. Reakcia sa ukončí po 20 min. 50 ml nasýteného roztoku NaHCO₃. Reakčný roztok sa filtruje Hyflo-filtrácnou pomocou. Fázy sa separujú a vodná fáza sa do vyčerpania extrahuje dichlórmetánom. Spojené organické extrakty sa premyjú nasýteným roztokom NaHCO₃ (50 ml) a nasýteným roztokom NaCl (50 ml), sušia sa nad Na₂SO₄, filtrujú sa a zahusť. Surový produkt (1,925 g) sa rozpustí v 10 ml metanolu, zmieša sa s roztokom 1,332 g (10,6 mmol) dihydrátu kyseliny šťaveľovej v 10 ml metanolu a opatrne sa zahrieva, aby sa roztok homogenizoval.

Potom sa dá roztok ochladiť na izbovú teplotu a potom na 5 °C a odfiltruje sa vykryštalizovaný produkt a zrazenina sa premyje. Spojené zahustené roztoky metanolu sa obnovia kryštalizáciou. Výťažok: 1,010 g (2,7 mmol, 39 %), bezfarebnej kryštalickej pevnej látky (Mw = 371,4), podľa HPLC 97 %.

Metóda C

Demetylácia norgalantamínu dietylazodikarboxylátom (CK-1-7)

K roztoku 0,300 g (1,04 mmol) galantamínu v 3 ml dichlórmetánu sa pridá 178 µl (0,199 g, 1,144 mmol) dietylazodikarboxylát a roztok sa tri dni mieša pri izbovej teplote. Po zahutnení rotačnou odparkou pri 40 °C sa zvyšok rozpustí v 5 ml etanolu a 5 ml 4N kyseliny chlorovodíkovej

a pri 80 °C sa hodinu a pol mieša. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu a roztok sa zriedi 5 ml vody. Etanolický podiel sa oddestiluje rotačnou odparkou a vodná fáza sa extrahuje trikrát 10 ml dietyléteru. Vodnej fáze sa nastaví pH na 10-11 pridaním uhličitanu sodného a hydroxidu sodného a extrahuje sa štyrikrát 20 ml dichlórmetánu.

Spojené fázy sa premyjú 40 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad Na₂SO₄. Po filtrácii a zahutnení sa zvyšok (0,268 g) čistí MPLC cez silikagél (60 g, nosné médium etylester kyseliny octovej/etanol/trietylamin = 19/1/0,4). Po vysušení vo vysokom vákuu sa získa 0,136 g žltej peny. Výťažok: 0,136 g (0,495 mmol, 48 %), bieložltej peny; (Mw = 273,3), HPLC identické s referenčnou skúškou HPLC: t_{ret} = 3,79 min., 96,3 % (Merck Purospher-kolóna, 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 µm, 250 nm, 1 ml/min., acetonitril/20 mM trichlóroctová kyselina v H₂O (15/80 v/v)

Metóda D

Demetylácia norgalantamínu di-*tert*-butylazodikarboxylátom (CK-1-6)

0,300 g (1,04 mmol) galantamínu a 0,264 g (1,144 mmol) di-*tert*-butylazodikarboxylátu v 3 ml dichlórmetánu reagujú analogicky ako v opísanej procedúre tri dni pri izbovej teplote, zahusť sa a miešajú sa v 5 ml etanolu a 5 ml 4N kyseliny chlorovodíkovej 30 min. pri 80 °C. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu a roztok sa zriedi 5 ml vody. Po vodnom spracovaní sa zvyšok (0,259 g) čistí MPLC cez silikagél (60 g, nosné médium etylester kyseliny octovej/etanol/trietylamin = 19/1/0,4). Po vysušení vo vysokom vákuu sa získa 0,132 g bieložltej peny. Výťažok: 0,132 g (0,48 mmol, 46 %), bieložltej peny, (Mw = 273,3). HPLC identická s referenčnou skúškou.

HPLC: t_{ret} = 3,74 min., 100 % (Merck Purospher-kolóna, 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 µm, 250 nm, 1 ml/min., acetonitril/20 mM trichlóroctová kyselina v H₂O (15/80 v/v)

Metóda E

Zmydelnenie (4aS,6R,8aS)-3-metoxi-12-trifluoracetyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-cf][2]benzazepin-6-ol

Metóda A (CK-40-2)

3,3 ml 0,25M roztoku hydroxidu draselného (0,045 g (0,81 mmol), v dioxáne/metanole/vode (10/2/5) sa zmieša s 0,100 g (0,27 mmol) N-trifluoracetyl-norgalantamínu a mieša sa jednu hodinu pri izbovej teplote. Hneď potom sa roztok zriedi 0,4 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej a prchavé podiely sa oddestilujú rotačnou odparkou. Zvyšok sa dá k nasýtenému roztoku uhličitanu sodného a extrahuje sa päťkrát dichlórmetánom. Spojené extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, sušia sa nad síranom sodným, filtrujú sa a pri zníženom tlaku sa zahusť rotačnou odparkou. Získa sa 0,070 g bieložltej peny s čistotou 95 % (HPLC, kofeín ako vnútorný štandard). Výťažok: 0,070 g (0,067, 0,25 mmol, 91 %), bieložltej peny (Mw = 273,3)

Metóda B (CK-40-3)

Roztok 0,100 (0,27 mmol) N-trifluoracetyl-norgalantamínu a 0,243 g (1,35 mmol) 30 % roztoku etanolátu sodného-metanolu v 3 ml tetrahydrofuránu/metanolu (1/1) sa mieša tri hodiny pri izbovej teplote. Roztok sa neutralizuje 0,7 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej a roztok sa zahusť do sucha, zvyšok sa dá k 25 ml dichlórmetánu a premyje sa nasýteným roztokom uhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným, filtruje sa a pri zníženom tlaku sa zahusť rotačnou odparkou.

Po vysušení vo vysokom vákuu sa získa žltá pena (0,067 g) s čistotou 76 % (HPLC, kofeín ako vnútorný štandard). Výťažok: 0,067 g (0,051 g, 0,19 mmol, 69 %), bieložltej peny ($M_w = 273,3$).

Metóda G

Delenie (+) a (-) izomérov z rac.norgalantamínu (4)

Príprava (-)-norgalantamínu (8)

K roztoku 10,92 g (40,0 mmol) rac.norgalantamínu (4) v 40 ml metanolu sa prikvapká roztok 7,72 g (20,0 mmol) (+)-O,O-di-p-toluoylvinnej kyseliny v 15 ml metanolu a hneď potom sa premyje 1 ml metanolu. Roztok sa zmieša s očkovacím kryštálom a dva dni sa nechá pri 4 °C stáť. Potom sa sklenenou tyčinkou dobre trie a ďalšie dva až päť dní sa nechá stáť pri 4 °C, pričom sa vždy sklenenou tyčinkou dobre trie. Hneď potom sa vzniknutá soľ odsaje, trikrát sa premyje ľadovým metanolom a dá sa do 100 ml vody. Vodnej fáze sa nastaví bázičné pH koncentrovaným vodným amoniakom a extrahuje sa trikrát vždy 60 ml etylesteru kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa premyjú jedenkrát nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušia sa (Na_2SO_4 , aktívne uhlie), filtrujú sa a odparia, čím sa získa 2,90 g (37,5 % teórie) bezfarebných kryštálov s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D^{22}[\text{CHCl}_3] = -62,4$ (-)-norgalantamínu (8). Metanolický materský lúh sa odparí, zvyšok sa dá do 100 ml vody a spracováva sa ako vyššie čistá soľ, čím je možné späťne získať 4,1 g (53,1 % teórie) surového produktu, ktorý, ako je uvedené ďalej, je možné použiť na získanie (+)-norgalantamínu.

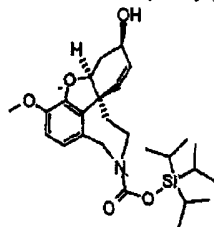
Príprava (+)-norgalantamínu

K roztoku 4,1 g (15,0 mmol) spätne získaného norgalantamínu (tento je obohatený (+) izomérom) v 21 ml metanolu sa prikvapká roztok 2,9 g (7,5 mmol) (-)-O,O-di-p-toluoylvinnej kyseliny v 5,6 ml metanolu, kde sa premyje 0,5 ml metanolu. Roztok sa zmieša s očkovacím kryštálom a ako pri získaní (-)-norgalantamínu sa spracováva, čím sa získa 3,0 g (39 % teórie) bezfarebných kryštálov s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D^{22}[\text{CHCl}_3] = +57,5^\circ$ (+)-norgalantamínu. Alternatívne sa získa (+)-norgalantamín taktiež reakciou rac.norgalantamínu (4) (-)-O,O-di-p-toluoylvinnou kyselinou analogicky ako v uvedenom predpise s otáčavosťou $[\alpha]_D^{22}[\text{CHCl}_3] = +60,5^\circ$.

Príklad 182

SPH-1534

Triizopropylsilylester kyseliny (4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)karboxylovej (CK-9-2)



0,200 g (0,732 mmol) norgalantamínu (68 % (HPLC, CK-1-1)) a 0,47 ml (0,341 g, 3,37 mmol) trietylaminu sa preloží do banky s jedným hrdlom septom a CO_2 -balónikom, ktorý sa evakuáciou a prepláchnutím oxidom uhličitým plnil, pri -80 °C v 6 ml dichlórmetánu.

Hneď potom sa roztok tak ochladí, že vznikne pevný oxid uhličitý v reakčnom. Po 1,5-hodine pri asi -80 až -90 °C sa pridá striekačkou triizopropylsilylchlorid (0,155 ml, 0,141 g, 0,732 mmol). Hneď potom sa zahrieva reakčný

roztok pomaly cez noc na izbovú teplotu. Pritom vznikne bezfarebná zrazenina. Reakčný roztok sa dá k 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej, fázy sa separujú a vodná fáza sa dvakrát extrahuje 10 ml dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa premyjú 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a 10 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad Na_2SO_4 , filtrujú sa a zahustia. Žltý viskózný olej (0,315 g) sa čistí stĺpcovou chromatografiou cez silikagél nosným médiom petroléter/etylester kyseliny octovej. Po zahutnení sa získa 0,208 g produktu vo forme bezfarebnej peny. Výťažok: 0,208 g (0,44 mmol, 60 %), bezfarebnej peny, ($M_w = 473,7$).

DC: Rf = 0,35 (petroléter/etylester kyseliny octovej = 1/1)

T. t.: 53 - 54 °C (petroléter/etylester kyseliny octovej = 1/1)

IR: KBr v (cm^{-1}) 3556 (m), 3454 (m), 2946 (s), 1679 (s)

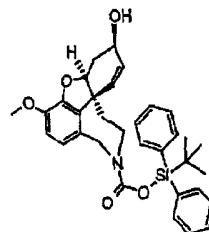
$^1\text{H-NMR}$: (200,13 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 6,60 - 6,85 (m, 2H), 5,93 - 6,09 (m, 2H), 4,90 (d, J = 15,3 Hz, 0,4H), 4,80 (d, J = 15,7 Hz, 0,6H), 4,57 (s, 1H), 4,06 - 4,40 (m, 3), 3,83 (s, 3H), 3,27 - 3,57 (m, 0,4H), 2,70 (bd, J = 16,3 Hz, 1H), 2,41 (bd, J = 11,0 Hz, 0,6H), 1,60 - 2,11 (m, 3H), 1,29 (bh, J = 5,1 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 8H), 0,98 (d, J = 6,9 Hz, 10H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50,32 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 154,4 a 153,9 (s), 146,5 a 146,2 (s), 144,3 a 144,1 (s), 132,2 a 131,8 (d), 129,4 a 129,2 (s), 127,9 (d), 126,5 (d), 121,6 a 120,9 (d), 111,1 a 110,9 (d), 88,2 (d), 61,8 (d), 55,8 a 55,7 (q), 52,5 a 51,7 (t), 48,3 (s), 46,4 a 45,8 (t), 37,3 a 36,1 (t), 29,7 (t), 17,77, 17,75, 17,68 a 17,65 (q), 11,9 (d)

Príklad 183

SPH-1535

tert-Butyldifenylsilylester kyseliny (4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)karboxylovej



Analogicky ako v predpise pre N-triizopropylsilyloxy karbonylnorgalantamín (TBDP-Cl) reaguje norgalantamín (68 % (HPLC, CK-1-1)) s 1 príp. 1, 1 ekvivalentom *tert*-butyldifenylsilylchloridu a 5 ekvivalentmi trietylaminu. Hneď potom sa reakcia ukončí vodou príp. zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, fázy sa separujú a vodná fáza sa extrahuje dichlórmetánom. Po sušení s Na_2SO_4 , filtrácii a zahutnení sa čistí amorfná pena stĺpcovou chromatografiou (silikagél, etylester kyseliny octovej/petroléter = 1/1). Získa sa bezfarebná pena.

	Podmienky	Vodné spracovanie	Výťažky ($M_w = 524,7$):
CK-10-1	0,200 g (0,732 mmol) norgalantamínu; 0,172 ml (0,181 g, 0,732 mmol) TBDP-Cl	10 ml 1N HCl	0,282 g (0,538 mmol, 73 %)
CK-10-2	0,200 g (0,732 mmol) norgalantamínu; 0,172 ml (0,181 g, 0,732 mmol) TBDP-Cl	10 ml destil. vody	0,2196 g (0,37 mmol, 51 %)
CK-10-3	0,400 g (1,46 mmol) norgalantamínu; 0,38 ml (0,398 g, 1,606 mmol) TBDP-Cl	20 ml 0,3M HCl	0,505 g (0,96 mmol, 66 %)

DC: $R_f = 0,40$ (petroléter/etyléster kyseliny octovej = 1/1)
 T. t.: 71-80 °C (petroléter/etyléster kyseliny octovej = 1/1)
 IR: KBr v (cm^{-1}) 3553 (m), 3454 (bm), 2932 (s), 1686 (s), 1625 (m)

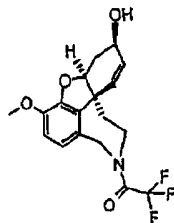
$^1\text{H-NMR}$: (200,13 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 7,20 - 7,68 (m, 10H), 6,56 - 6,77 (m, 2H), 4,83 - 5,03 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,02 - 4,40 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (bt, $J = 13,1$ Hz, 0,3H), 3,41 (bt, $J = 12,9$ Hz, 0,7H), 2,70 (bd, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,41 (bd, $J = 19,7$ Hz, 1H), 1,78 - 2,10 (m, 2H), 1,54 - 1,76 (m, 1H), 1,05 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50,32 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 153,7 a 153,2 (s), 146,6 a 146,1 (s), 144,4 a 144,2 (s), 135,0 a 134,7 (d), 132,4 , a 132,3 (s), 132,4 (s), 132,3 a 131,8 (s), 129,7 a 129,6 (d), 129,2 a 129,0 (s), 126,5 (s), 121,8 a 121,2 (d), 111,1 a 110,9 (d), 88,3 a 88,1 (d), 61,8 (d), 55,9 (q), 52,7 a 51,8 (t), 48,3 (s), 46,5 a 46,1 (t), 37,4 a 35,8 (t), 29,7 (t), 27,0 a 26,9 (q), 19,1 a 18,9 (d)

Príklad 184

SPH-1536

(4aS,6R,8aS)-3-Metoxi-12-trifluóracetyl-5,6,9,10,11,-
 -12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-
 -6-ol



Metóda A (CK-32-1)

K roztoku 1,00 g (3,66 mmol) norgalantamínu (68 % (HPLC, CK-1-1)), 1,5 ml (1,095 g, 10,8 mmol) trietylami-
 nu v 5 ml absolútneho dichlórmetánu sa pri 0 °C prikva-
 páva počas 15 min. roztok pozostávajúci z 5 ml dichlórme-
 tánu a 4,6 ml (3,333 g, 32,9 mmol) anhydridu kyseliny
 trifluóroctovej. Hneď potom sa roztok mieša 1,75 hodín pri
 0 °C a reakcia sa ukončí pridaním 5,5 ml 2N kyseliny chlo-
 rovodíkovej. Fázy sa separujú a vodná fáza sa trikrát extra-
 huje vždy 20 ml dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa
 premyjú 30 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia
 sa nad Na_2SO_4 , filtrujú sa a zahustia. Surový produkt
 (0,866 g) sa čistí MPLC (silikagél, $h = 25$ cm, $d = 3,6$ cm,
 $v = 300$ nm, nosné médium petroléter/etyléster kyseliny oc-
 tovej = 2/1). Po zahutnení a vysušení vo vysokom vákuu sa
 získa produkt ako bieložltá pena (0,866 g). Výťažok: 0,866
 g (1,95 mmol, 53 %), bieložltej peny, $M_w = 369,3$.

Metóda B (CK-32-2)

2,52 g norgalantamínu (90 %, 2,268 g, 8,30 mmol) a
 3,45 ml (2,520 g, 24,9 mmol) trietylami-
 nu sa rozpustí v 20 ml absolútneho dichlórmetánu. Hneď potom sa prikva-
 páva počas 30 min. roztok 1,211 ml (1,830 g, 8,71 mmol)
 anhydridu kyseliny trifluóroctovej a 10 ml dichlórmetánu
 pri 0 °C. Ohreje sa na izbovú teplotu, po častiach sa pridá
 ďalší anhydrid kyseliny trifluóroctovej (1,2 ml, 1,830 g,
 8,71 mmol) a reakčný roztok sa mieša cez noc. Roztok sa
 zriedi 120 ml etylesteru kyseliny octovej a premyje sa
 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej, 50 ml nasýteného roz-
 toku NaHCO_3 a dvakrát 50 ml nasýteného roztoku chloridu
 sodného, suší sa nad Na_2SO_4 a filtruje sa. Po zahutnení sa
 zvyšok rozpustí v 150 ml dichlórmetánu a pridá sa 141,1 g
 5 % roztoku NH_3 . Dvojfázový roztok sa pri izbovej teplote
 silno mieša. Po 30 min. sa fázy separujú a vodná fáza sa ex-

trahuje dichlórmetánom (dvakrát 50 ml). Spojené organické
 fázy sa premyjú 1N kyselinou chlorovodíkovou (dvakrát
 50 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (dvakrát
 50 ml), sušia sa nad Na_2SO_4 , filtrujú sa a zahustia. Zvyšok
 (2,77 g) sa čistí MPLC (450 g silikagél, $v = 300$ nm, nosné
 médium petroléter/etyléster kyseliny octovej = 1/1). Po za-
 hustení a vysušení vo vysokom vákuu sa získa ako produkt
 bieložltá pena (2,6171 g). Výťažok: 2,6171 g (7,09 mmol,
 85 %), bieložltej peny ($M_w = 369,3$).

DC: $R_f = 0,23$ (petroléter/etyléster kyseliny octovej = 1/1)

T. t.: 65 - 68 °C (petroléter/etyléster kyseliny octovej = 1/1)

IR: KBr v (cm^{-1}) 3546, 3 (v), 3417 (bv), 2924 (m), 1690 (s)

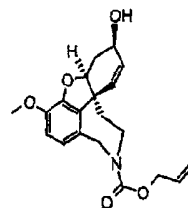
$^1\text{H-NMR}$: (200,13 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 6,62 - 6,92 (m,
 2H), 5,88 - 6,16 (m, 2H), 5,25 (d, $J = 15,2$ Hz, 0,5H), 4,85
 (d, $J = 16,6$ Hz, 0,5H), 4,42 - 4,77 (m, 2H), 4,02 - 4,34 (m,
 2H), 3,84 (s, 3H), 3,60 - 3,83 (m, 0,5H), 3,27 - 3,50 (m,
 0,5H), 2,72 (d, $J = 16,0$ Hz, 1,0H), 2,29 (bs, 0,7H), 1,80 až
 2,13 (m, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50,32 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 156,1 (m), 146,4 a
 146, (s), 144,8 a 144,7 (s), 132,0 (s), 128,8 a 128,5 (d),
 126,6 a 126,1 (s), 125,7 a 125,3 (d), 120,9 a 119,1 (d),
 121,9 (q, $J = 288$ Hz), 111,3 (d), 88,1 a 88,0 (d), 61,6 (d),
 55,8 (q), 52,6 a 51,8 (t), 47,9 (s), 46,5 a 46,3 (t), 38,4 a 35,4
 (t), 29,64 a 29,58 (t)

Príklad 185

SPH-1537

Allylester kyseliny (4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-
 -5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2] benza-
 zepin-11(12H-yl)karboxylovej



Variant A (CK-17-1)

3,000 g (11,0 mmol) norgalantamínu sa preloží pri 0 °C
 do roztoku 10 ml absolútneho dichlórmetánu a 4,6 ml
 (3,333 g, 32,9 mmol) trietylami-
 nu. Pri 0 °C sa roztok po-
 zostávajúci z 1,454 g (12,1 mmol) allylesteru kyseliny
 chlórnavčej a 5 ml absolútneho dichlórmetánu prikva-
 páva počas 20 min. Reakčný roztok sa mieša cez noc a pritom
 sa ohreje na izbovú teplotu. Reakčný roztok sa pridá k 50
 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a 50 ml dichlórmetánu.
 Fázy sa separujú a vodná fáza sa extrahuje trikrát 50 ml
 dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa premyjú 100 ml
 nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad Na_2SO_4 ,
 filtrujú sa a zahustia. Surový produkt (3,2 g) sa delí MPLC
 (silikagél, $h = 25$ cm, $d = 3,6$ cm, $v = 300$ nm, nosné mé-
 dium petroléter/etyléster kyseliny octovej = 2/1). Po zahus-
 tení a vysušení vo vákuu sa získa produkt ako bieložltá pe-
 na (2,594 g) a 0,232 g vedľajšieho produktu, ktorý bol
 identifikovaný ako N,O-diallyloxykarboxylnorgalantamín.
 Výťažok: 2,594 g (7,26 mmol, 66 %).

DC: $R_f = 0,30$ (petroléter/etyléster kyseliny octovej = 1/1)

T. t.: 44 - 46 °C (petroléter/etyléster kyseliny octovej = 1/1)

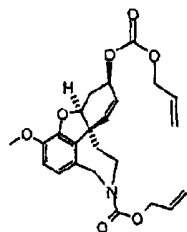
IR: KBr v (cm^{-1}) 3550 (m), 3458 (m), 1700 (s)

$^1\text{H-NMR}$: (200,13 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 6,62 - 6,86 (m,
 2H), 5,95 - 6,09 (m, 2H), 5,76 - 5,94 (m, 1H), 5,10 - 5,33
 (m, 2H), 4,93 a 4,83 (d a d, $J = 15,1$ Hz a $J = 15,7$ Hz, 1H),
 4,45 - 4,68 (m, 3H), 4,05 - 4,44 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,27
 až 3,55 (m, 1H), 2,70 (bdd, $J = 15,1$ Hz a $J = 15,7$ Hz, 1H),
 2,26 (bs, 0,5H), 1,93 - 2,11 (m, 1H), 1,69 - 1,92 (m, 1H)

^{13}C -NMR: (50,32 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 155,1 a 155,0 (s), 146,4 (s), 144,3 (s), 132,7 (d), 132,3 a 132,0 (s), 129,1 (s), 128,0 (d), 126,2 (d), 121,4 a 120,8 (d), 117,3 a 116,7 (t), 111,1 a 110,9 (d), 88,1 a 88,0 (d), 65,9 a 65,8 (t), 61,7 (d), 55,7 (q), 51,8 a 51,3 (t), 48,2 (s), 45,8 a 45,3 (t), 37,2 a 36,3 (t), 29,7 (t)

Príklad 186 SPH-1533

Allylester kyseliny (4aS,6R,8aS)-6-(2-allyloxy karboxyloxy)-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro-[3a,3,2ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)karboxylovej



Bezfarebný vosk, ($M_w = 441,5$)

DC: $R_f = 0,51$ (petroléter/etyléster kyseliny octovej = 1/1)

IR: KBr v (cm^{-1}) 2947 (m), 1739 (s), 1700 (s)

^1H -NMR: (200,13 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 6,56 - 6,81 (m, 2H), 6,22 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,73 - 6,04 (m, 3H), 5,08 - 5,40 (m, 5H), 4,90 (d, $J = 15,5$ Hz, 0,5H), 4,80 (d, $J = 15,9$ Hz, 0,5H), 4,44 - 4,64 (m, 5H), 4,04 - 4,43 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,24 - 3,54 (m, 1H), 2,78 (bd, $J = 16,4$ Hz, 1H), 1,65 - 2,21 (m, 3H)

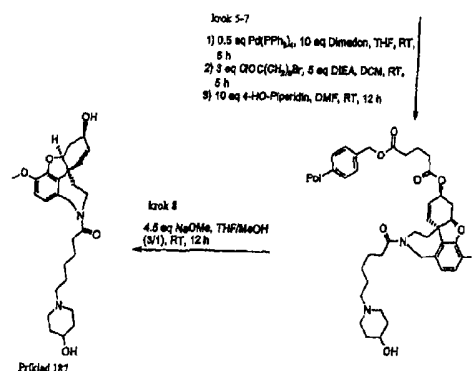
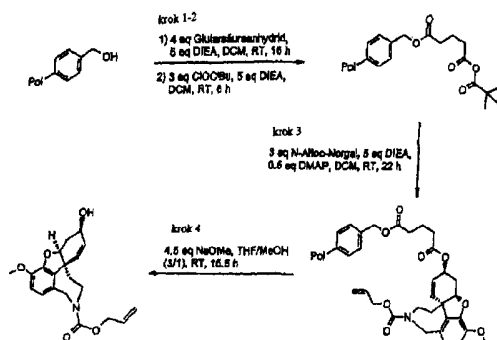
^{13}C -NMR: (50,32 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 155,0 a 154,8 (s), 154,4 (s), 147,2 (s), 144,1 (s), 132,7 (d), 131,5 (d), 130,9 (s), 130,6 (d), 128,9 a 128,8 (s), 122,3 (d), 120,6 a 120,1 (d), 118,3 (t), 117,2 a 116,6 (t), 111,5 a 111,3 (d), 85,3 (d), 68,1 (t), 66,5 (d), 65,8 a 65,7 (t), 55,8 (q), 51,6 a 51,2 (t), 47,8 (s), 45,6 a 45,2 (t), 37,6 a 36,7 (t), 27,5 (t)

Variant B (CK-17-2)

1,000 g (3,66 mmol) norgalantamínu (68 % (HPLC, CK-1-1)), rozpustený v 3 ml absolútneho dichlórmetánu a 0,441 g (3,66 mmol) allylesteru kyseliny chlórnavčej rozpusteného v 2 ml absolútneho dichlórmetánu reagujú analogicky ako v metóde A s 1,48 ml (1,448 g, 18,3 mmol) pyridínu. Po vodnom spracovaní analogicky ako v metóde A a stĺpcovej chromatografii (50 g silikagél, nosné médium petroléter/etyléster kyseliny octovej = 2/1 0 1/1) sa získa 0,784 g bezfarebnej peny a 0,214 g toho istého vedľajšieho produktu. Výťažok: 0,784 g (2,19 mmol, 60 %).

Príklad 187

Schéma k príkladu 187



Krok 1 - 4

Imobilizácia allylesteru kyseliny (4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl) karboxylovej na hydroxymetylpolystyrénové živice (Merrifield-Harz)

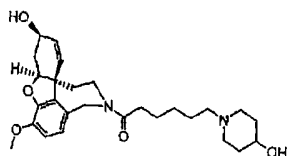
V obojstranne uzavretej 5ml frite sa suspendujú 0,200 g (0,208 mmol) hydroxymetylpolystyrénová živica (1,04 mmol/g, Merrifield-Harz) v 3 ml dichlórmetánu a 30 min. sa asi štyridsaťkrát na 1 min. pretrepáva. Po filtrácii sa pridajú 0,095 g (0,832 mmol) anhydridu kyseliny glutarovej, 178 μl (0,134 g, 1,04 mmol) etyldiizopropylamínu v 2 ml dichlórmetánu a suspenzia sa 16 hodín pri izbovej teplote asi štyridsaťkrát za 1 min. pretrepe. Reakčný roztok sa sfiltruje a živica sa premyje jedenkrát dichlórmetánom, jedenkrát metanolom a päťkrát dichlórmetánom (2,5 ml). Následne sa živica suspenduje v 77 μl (0,075 g, 0,624 mmol) pivaloylchloridu, 178 μl (0,134 g, 1,04 mmol) etyldiizopropylamínu v 1,75 ml dichlórmetánu a 6 hodín sa pretrepáva pri izbovej teplote. Po filtrácii a premytí dichlórmetánom (1 x 2,5 ml), tetrahydrofuránom (1 x 2,5 ml) a dichlórmetánom (5 x 2,5 ml) sa živica pretrepáva v roztoku z 0,230 g (0,624 mmol) N-allyloxykarbonylnorgalantamínu, 0,013 g (0,104 mmol) 4-dimetylaminopyridínu a 178 μl (0,134 g, 1,04 mmol) etyldiizopropylamínu v 2 ml dichlórmetánu pri izbovej teplote. Po 22 hodinách sa reakcia ukončí odfiltrovaním reakčného roztoku, živica sa premyje dichlórmetánom (1 x 2,5 ml), dimetylformamidom (2 x 2,5 ml) a dichlórmetánom (5 x 2,5 ml), odsaje sa do sucha a vo vákuu pri 30 až 50 mbar sa cez noc suší.

Na stanovenie množstva sa alikvotný podiel živice (0,262 g) v 2,5 ml metanol/tetrahydrofuránu (1/3) 30 min. namáča, sfiltruje sa a suspenduje sa v 0,168 g (0,933 mmol) 30 % roztoku etanolát sodný-metanol v 0,5 ml metanolu a 1,5 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa pretrepáva 15,5 hodiny pri izbovej teplote, sfiltruje sa a živica sa extrahuje trikrát metanol/dichlórmetánom (1/1, 2,5 ml) a trikrát dichlórmetánom (2,5 ml). Spojené filtráty sa neutralizujú 95 μl (0,067 g, 1,248 mmol) kyseliny trifluóroctovej a zahustia sa rotačnou odparkou. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (5 g silikagél, nosné médium petroléter/etyléster kyseliny octovej = 1/1). Po zahutnení a vysušení vo vysokom vákuu sa získa 0,048 g bezfarebnej sklovitej pevnej látky. Výťažok: 0,048 g (0,13 mmol, 65 % vztáhuje sa na stupeň substitúcie hydroxymetyllovej živice). ^1H -NMR-spektrum identické s východiskovým materiálom.

Príklad 187

Krok 5 - 8
SPH-1539

1-(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-6-(4-hydroxy-1-piperidyl)hexan-1-ón (CK-36-1)



0,273 g živice znázornené 0,200 g (0,208 mmol) hydroxymetylpolystyrénovej živice¹ (1,04 mmol/g) podľa opísanej metódy A, 0,120 g (0,104 mmol) Pd (Ph₃P)₄, 0,292 g (2,08 mmol) dimedónu sa pretrepávajú v 2,5 ml tetrahydrofuránu v obojstranne uzavretej 5 ml frite 6 hodín pri izbovej teplote asi štyridsaťkrát za min. Živica sa filtruje a premyje sa dichlórmetánom (1 x 2,5 ml), dichlórmetán/metanol/etyl-diizopropylamínom (5/4/1) (3 x 2,5 ml) a na koniec dichlórmetánom (5 x 2,5 ml). Nasleduje zmiešanie živice s roztokom 96 μ l (0,133 g, 0,624 mmol) 6-brómkapropylchloridu a 178 μ l (0,134 g, 1,04 mmol) etyldiizopropylamínu v 2 ml dichlórmetánu a trepe sa 5 hodín pri izbovej teplote. Po premytí dimetylformamidom (6 x 2,5 ml) sa pretrepáva živica v roztoku 0,210 g (2,08 mmol) 4-hydroxypiperidínu a 2 ml dimetylformamidu 12 hodín pri izbovej teplote. Živica sa premyje trikrát 2,5 ml dichlórmetánu a trikrát 2,5 ml tetrahydrofuránu a následne sa suspenduje v 0,168 g (0,933 mmol) 30 % roztoku etanolát sodný-metanolu v 0,5 ml metanolu a 1,5 ml tetrahydrofuránu. Po 12 hodinách pri izbovej teplote sa živica filtruje a extrahuje metanol/dichlórmetánom (1/1, 3 x 2,5 ml) a dichlórmetánom (3 x 2,5 ml). Spojené filtráty sa neutralizujú 95 μ l (0,067 g, 1,248 mmol) trifluóroctovej kyseliny a zahustia sa rotačnou odparkou na 2 ml objemu. Surový produkt sa čistí preparatívnou tenkovrstvou chromatografiou (PSC hotová plocha², nosné médium dichlórmetán/metanol = 9/1 + 3 % trietylamin). Zo zahustenej frakcie produktu sa oddelí nakoniec stĺpcovou filtráciou cez oxid hlinitý (pH 9 - 10, nosné médium dichlórmetán/metanol = 20/1) trietylamóniumtrifluoacetát. Po zahutnení a vysušení vo vysokom vákuu sa získa 0,012 g produktu vo forme žltej peny. Výťažok: 0,012 g (0,025 mmol, 12 % vzťahujúcich sa na stupeň substitúcie hydroxymetylovej živice), bieložltý vosk (Mw = 470,6).

1 hydroxymetyl-Resin, D-1160, Bachem Feinchemikalien AG 2 PSC-Fertigplatte od Merck, Art.-nr.: 113 895, 20 x 20 cm, 1 mm, silikagél 60 F254

DC: R_f = 0,32 (dichlórmetán/metanol = 8/2 + 2 % trietylamin)

HPLC: t_{Ret} = 5, 38 min., 98, 6 % (Waters Xterra-kolóna, 3,9 mm x 100 mm, RP-18, 3,5 μ m, 250 nm, 1 ml/min., acetonitril/20 mM Na₂B₄O₇ v H₂O (20/80 v/v, pH 10))

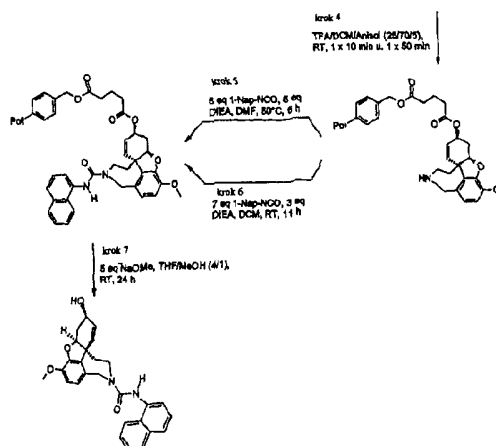
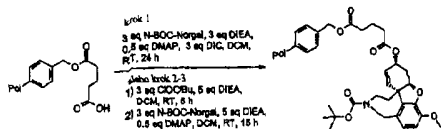
¹H-NMR: (200,13 MHz, CDCl₃, TMS) δ 6,81 - 6,88 (a, 6,61 až 6,71 (m, 2H), 5,90 - 6,10 (m, 2H), 4,52 - 4,75 (m, 2H), 4,51 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,15 (bs, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,40 - 3,60 a 3,10 - 3,30 (m, 1H), 2,81 - 3,03 (m, 2H), 2,70 (bd, J = 16,3 Hz, 1H), 2,33 - 2,62 (m, 4H), 1,15 až 2,30 (m, 21H)

LC/MS: t_{Ret} = 8,7 min., 98 %, (Zorbax SB C 13-kolóna, 2,1 mm x 30 mm, RP-18, 3 μ m, 0,5 ml/min., metanol/H₂O (40/60 g 100/0 (v/v) v 2 min.)

APCI-NI-MS 470

Příklad 188

Schéma k příkladu 188

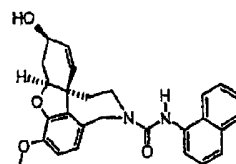


Příklad 188

kroky 1 - 7

SPH-1540

(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-metoxi-N11-(1-naftyl)-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef]-[2]-benzazepin-11(12H)-karboxamid



Variant A (CK-41-3), kroky 1, 4 a 6 - 7

0,228 g (0,212 mmol) 4-karboxy-1-oxobut-1-yloxy-metyl-Merrifieldovej živice sa namáča v 5 ml obojstranne uzavretej frite 30 min. v 3 ml dichlórmetánu a po filtrácii sa premiestni do roztoku 0,234 g (0,628 mmol) N-*tert*-butoxykarbonylnorgalantamínu, 0,013 g (0,105 mmol) 4-dimetylaminopyridínu a 108 μ l (0,082 g, 0,628 mmol) etyldiizopropylamínu v 1 ml dichlórmetánu. Hneď potom sa pridá 97 μ l (0,079 g, 0,628 mmol) diizopropylkarbodiimidu, rozpusteného v 1 ml dichlórmetánu, suspenzia sa pretrepáva 24 hodín asi štyridsaťkrát za min. pri izbovej teplote. Po filtrácii sa živica suspenduje 10 min. v 2,5 ml dichlórmetán/metanolu (1/1) počas trepania, filtruje sa a premyje sa dichlórmetánom (5 x 2,5 ml). Následne sa suspenduje živica jedenkrát 10 min. a jedenkrát 50 min. vždy v 2,5 ml roztoku kyseliny trifluóroctovej, dichlórmetánu a anizolu (25/70/5). Po filtrácii sa premyje dichlórmetánom (2 x 2,5 ml), dichlórmetán/metanol/trietylaminom (5/4/1, 3 x 2,5 ml) a nakoniec dichlórmetánom (5 x 2,5 ml). Živica sa pretrepáva 11 hodín v roztoku 0,208 μ l (0,245 g, 1,45 mmol) 1-naftylizokyanátu, 113 μ l (0,085 g, 0,657 mmol) etyldiizopropylamínu a 2 ml dichlórmetánu pri izbovej teplote. Po trojnásobnom premytí dichlórmetánom (2,5 ml) a tetrahydrofuránom (2,5 ml) sa suspenduje polymér v roztoku 0,188 g (1,045 mmol) 30 % roztoku etanolát sodný-metanolu v 0,4 ml metanolu a 1,6 ml tetrahydrofuránu. Potom sa živica pretrepáva 24 hodín pri izbovej teplote, živica sa filtruje a extrahuje metanol/dichlórmetánom (1/1, 3 x 2,5 ml) a dichlórmetánom (3 x 2,5 ml). Spojené filtráty sa neutralizujú koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Suspenzia sa filtruje cez stĺpec silikagél (10 g, dichlórmetán/metanol = 9/1) a filtrát sa zahutí rotačnou odparkou. Surový produkt sa čistí preparatívnou tenkovrstvou chromatografiou (silikagél, nosné médium dichlórmetán/metanol = 47/3). Po zahutnení a vysušení vo vysokom vákuu sa získa 0,091 g

žltej peny. Aby sa odstránila soľ trietylamóniová, pridá sa zvyšok do dichlórmetánu a extrahuje sa dvakrát 1N kyselinou chlorovodíkovou a jedenkrát nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad MgSO_4 , filtruje sa a zahusť. Výťažok: 0,042 g (0,095 mmol, 45 % vzťahujúcich sa na stupeň substitúcie 4-karboxy-1-oxobut-1-yloxymetyl-Merrifieldovej živica), hnedožltý vosk ($M_w = 442,5$).

DC: $R_f = 0,21$ (dichlórmetán/metanol = 48/2)

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 5,15$ min., 100 % (Merck Purospher-kolóna 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 250 nm, 1 ml/min., acetonitril/20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ v H_2O (40/60 v/v))

$^1\text{H-NMR}$: (200,13 MHz CDCl_3 , TMS) δ 7,71 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,20 - 7,66 (m, 6H), 6,85 (d, J 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,96 (bs, 2H), 4,91 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 4,25 - 4,62 (m, 3H), 4,09 (bs, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,25 - 3,50 (m, 2H), 2,55 - 2,67 (m, 1H), 1,87 - 2,04 (m, 2H), 1,60 - 1,75 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50,32 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 155,7, 146,9, 144,6, 134,4, 133,8, 132,5, 129,0, 128,7, 128,1, 128,0, 126,3, 125,6, 125,5, 124,8, 122,1, 120,7, 111,0, 88,2, 62,9, 55,9, 51,8, 48,3, 46,1, 36,4, 29,7

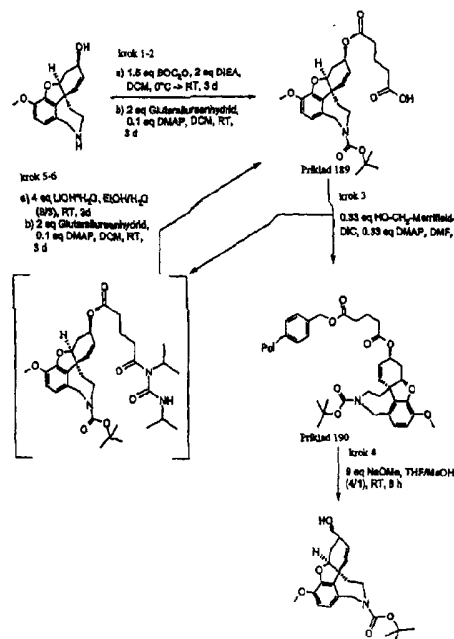
Variant B, kroky 2 - 5 a 7

0,250 g (0,233 mmol) 4-karboxy-1-oxobut-1-yloxymetyl-Merrifieldovej živice sa preloží do frity reaktora syntézneho prístroja (Syró 11 MultiSynTech). Hneď potom živica v reaktore 30 min. napúča v dichlórmetáne, odsaje sa, premyje sa trikrát dichlórmetánom a postupne sa zmieša s 0,150 g (1,163 mmol) etyldiizopropylamínu v 1 ml dichlórmetánu a 0,084 g (0,698 mmol) pivaloylchloridu v 1,5 ml dichlórmetánu. Po šesťhodinovom miešaní pri 23 °C sa roztok odsaje a polymér sa premyje vždy 3 ml dichlórmetánu (6 x 2 min.). Po pridaní 0,260 g (0,698 mmol) *N-terc*-butoxykarbonylnorgalantamínu, 0,014 g (0,116 mmol) 4-dimetylaminopyridínu a 0,150 g (1,163 mmol) etyldiizopropylamínu v 2,5 ml dichlórmetánu sa suspenzia mieša pri 23 °C 15 hodín. Po odsatí sa živica mieša v 2,5 ml dichlórmetán/metanolu (1/1) 10 min., odsaje sa, premyje sa trikrát dichlórmetán/metanolom (1/1) (3 ml, 2 min.) a päťkrát dichlórmetánom (3 ml, 2 min.). Následne sa polymér suspenduje jedenkrát 10 min. a jedenkrát 2 min. v 2,5 ml roztoku kyseliny trifluóroctovej, dichlórmetánu a anizolu (25/70/5). Po odsatí sa premyje dichlórmetánom (3 x 3 ml), dichlórmetán/metanol/trietylamínom (5/4/1, 3 x 3 ml) a nakoniec sa premyje dichlórmetánom (5 x) 2 min. Potom sa zmieša živica s 0,197 g (1,163 mmol) 1-naftylizokyanátu, 0,150 g (1,163 mmol) etyldiizopropylamínu a 2,5 ml dimefylformamidu a mieša sa 6 hodín pri 50 °C. Reakcia sa ukončí tým, že sa odsaje roztok, živica sa premyje pri 23 °C šesťkrát 2 min. 3 ml dichlórmetánu a pri 40 °C sa 10 min. živica odsaje do sucha. Na odštiepenie sa premiestni živica do obojstranne uzavretej 5 ml frity a v 2,5 ml tetrahydrofuránu sa 30 min. namáča. Po filtrácii sa suspenduje polymér v roztoku 0,209 g (1,163 mmol) 30 % roztoku etanolát sodný-metanolu v 0,75 ml metanolu a 1,25 ml tetrahydrofuránu a pretrepáva sa 15 hodín asi štyridsaťkrát za min. pri izbovej teplote. Živica sa filtruje a extrahuje sa trikrát metanol/dichlórmetánom (1/1, 2,5 ml) a trikrát dichlórmetánom (2,5 ml). Spojené extrakty sa neutralizujú koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, filtrujú sa a zahusť. Hneď potom sa surový produkt čistí stĺpcovou chromatografiou cez 10 g silikagél (nosné médium dichlórmetán/metanol = 99/1). Po zahusťení a vysušení vo vákuu sa získa 0,029 g ružovo sfarbeného vosku s čistotou 75 % (HPLC), identický s produktom pripraveným podľa metódy. Výťažok: 0,029 g (0,021 g, 0,047 mmol, 20 %

vzťahujúcich sa na stupeň substitúcie 4-karboxy-1-oxobut-1-yloxymetyl-Merrifieldovej živice).

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 14,32$ min., 75 % (Merck Purospher-kolóna 4,0 mm x 125 mm, RP-18e, 5 μm , 250 nm, 1 ml/min., acetonitril/20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ v H_2O (30/70 v/v))

Schéma k príkladom 189 - 190

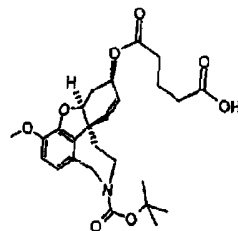


Príklad 189

SPH-1541

Krok 1-2

(4aS,6R,8aS)-3-Metoxo-11-*terc*-butoxykarbonyl-5,6,9,-10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-6(12H)-yloxy)-5-oxopetánová kyselina (CK-48-1)



Predloží sa 5,000 g (18,295 mmol) norgalantamínu (98 % (HPLC)) a 3,804 ml (2,777 g, 27,442 mmol) trietylamínu v 75 ml absolútneho dichlórmetánu pri 0 °C. Počas miešania sa prikvpáva počas 15 min. pri 0 °C roztok 4,393 g (20,124 mmol) di-*terc*-butyldikarbonátu. Po 40 min. pri 0 °C sa reakčný roztok tri dni mieša pri izbovej teplote. Po dvoch dňoch sa ešte jedenkrát pridá 1,598 g (7,318 mmol) di-*terc*-butyldikarbonátu a 1,27 ml (0,926 g, 9,147 mmol) trietylamínu. Reakčný roztok sa dá k 150 ml dichlórmetánu a organická fáza sa premyje trikrát 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej, trikrát 100 ml nasýteného roztoku NaHCO_3 a dvakrát 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, suší sa nad Na_2SO_4 , filtruje sa a pri zníženom tlaku sa. Zvyšok (7,065 g, 18,9 mmol, 103 % surového výťažku) sa rozpusti v 75 ml absolútneho dichlórmetánu a k tomuto roztoku sa pridajú 4,175 g (36,590 mmol) anhydridu kyseliny glutarovej, 0,224 g (1,829 mmol) 4-dimetylaminopyridínu a 3,804 ml (2,777 g, 27,442 mmol) trietylamínu. Roztok sa mieša 3 dni pri izbovej teplote. Reakcia sa ukon-

či pridaním 200 ml dietyléteru a 500 ml vodného roztoku amoniaku (pH 10-11). Kalná vodná fáza sa oddelí (zlé delenie fáz, pridanie trochy metanolu prípadne skoršie oddesťovanie roztoku dichlórmetánu) a extrahuje sa trikrát 200 ml dietyléteru a hneď potom sa nastaví koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou pH na hodnotu 2. Pritom sa stane kalný roztok čírym. Vodná fáza sa extrahuje štyrikrát 400 ml dichlórmetánu. Spojené organické extrakty sa premyjú trikrát 300 ml dest. vodou a dvakrát 300 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad Na_2SO_4 , filtrujú sa, zmiešajú sa s 50 ml diizopropyléteru a pri zníženom tlaku sa koncentrujú, až kým nevykryštalizuje produkt. Roztok sa nechá stáť a odfiltruje sa potom vykryštalizovaná bezfarebná pevná látka, ktorá sa suší vo vákuu. Výťažok: 7,546 g (15,48 mmol, 84,6 % cez oba stupne), bezfarebnej kryštalickej pevnej látky, ($M_w = 487,6$).

DC: $R_f = 0,45$ (petroléter/etyléster kyseliny octovej = 1/2)
 $R_f = 0,28$ (alumíniumoxid, petroléter/etyléster kyseliny octovej = 1/2)

T. t.: 159 - 163 °C (dichlórmetán/diizopropyléter = 1/1)

IR: KBr v (cm^{-1}) 3245 (bs), 2978 (s), 1715 (s), 1683 (s)

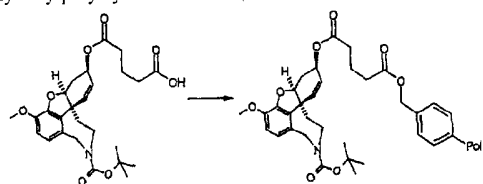
$^1\text{H-NMR}$: (200,13 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 6,53 - 6,79 (m, 2H), 6,13 - 6,29 (m, 1H), 5,82 - 5,97 (m, 1H), 5,33 (t, $J = 4,9$ Hz, 1,0H), 4,87 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,3H), 4,67 (d, $J = 15,7$ Hz, 0,7H), 4,53 (s, 1H), 3,99 - 4,38 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,19 - 3,50 (m, 1H), 2,68 (d, $J = 16,0$ Hz, 1,0H), 2,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 2,0H), 2,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 2,0H), 2,01 - 2,17 (m, 1H), 1,93 (qui, $J = 7,1$ Hz, 2,0H), 1,66 - 1,84 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (50,32 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 178,2 (s), 172,6 (s), 154,9 (s), 147,1 (s), 144,0 (s), 131,3 (s), 130,5 (d), 129,6 (s), 123,0 (d), 120,2 (d), 111,0 (d), 85,8 (d), 79,9 (s), 63,2 (d), 55,8 (q), 51,8 a 51,2 (t), 48,0 (s), 45,2 (t), 37,9 a 37,0 (t), 33,4 (t), 32,9 (t), 28,2 (q), 27,5 (t), 19,7 (t)

Príklad 190

SPH-1542 (pozri schéma krok 3)

Imobilizácia *tert*-butylesteru kyseliny (4aS,6R,8aS)-6-hydroxy-3-metoxi-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofur-[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl) karboxylovej na hydroxymetylpolystyrénové živice (Merrifield-Harz) (CK-43-5)



5,000 g (5,2 mmol) hydroxymetylpolystyrénová živica (1,04 mmol/g, Merrifield-Harz³, 3 hydroxymetyl-Resin, D-1160, Sachem Feinchemikalien AG) sa mieša v reaktore s tromi hrdlami a s fritou umiestnenou na päte a KPG-miešadlom v 50 ml dimetylformamidu (300 s⁻¹). Po filtrácii sa k živici pridá roztok *N-tert*-butoxykarbonylnorgalan-6-yloxy-5-oxopentánovej kyseliny (7,607 g, 15,6 mmol), 4-dimetylaminopyridínu (0,635 g, 5,2 mmol) v 30 ml absolútneho dimetylformamidu. Pri izbovej teplote sa hneď potom pridáva po častiach roztok diizopropylkarbodiimidu (2,42 ml, 1,969 g, 15,6 mmol) a 10 ml dimetylformamidu. Po 20 hodinovom miešaní pri izbovej teplote sa filtruje. Živica sa premyje šesťkrát dichlórmetánom (40 ml, 5 min.) a jedenkrát dietyléterom (40 ml, 5 min.) a suší sa vo vákuu. Na stanovenie množstva sa alikvotný podiel živice (0,2465 g) namáča v obojstranne uzavretej fritě v 2,5 ml metanol/tetrahydrofuránu (1/4) 30 min., filtruje sa a suspenduje sa v roztoku 0,280 g (1,56 mmol) 30 % roztoku etanolát sodný-metanol v 0,5 ml metanolu a 2 ml tetrahydrofuránu.

Zmes sa pretrepáva 9 hodín pri izbovej teplote, odfiltruje sa, živica sa extrahuje trikrát metanol/dichlórmetánom (1/1, 2,5 ml) a trikrát dichlórmetánom (2,5 ml). Spojené filtráty sa neutralizujú 119 μl (0,178 g, 1,56 mmol) kyseliny trifluóroctovej a zahustia sa rotačnou odparkou. Zvyšok sa pridá do 30 ml etylesteru kyseliny octovej, premyje sa dvakrát nasýteným roztokom NaHCO_3 (10 ml), dest. vodou (10 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (10 ml), suší sa nad Na_2SO_4 , filtruje sa a znovu zahustí. Zvyšok (0,080 g) sa čistí stĺpcovou chromatografiou (10 g silikagél, nosné médium petroléter/-etyléster kyseliny octovej = 1/1 $\square$ 1/2). Po zahutnení a vysušení vo vysokom vákuu sa získa 0,0661 g bezfarebnej sklovitej pevnej látky. Výťažok: 0,0661 g (0,177 mmol, tak sa vypočíta množstvo 0,718 mmol/g, 103 % teoretického maximálneho množstva⁴ 4: 1,04 mmol/g (1 g + 1 g * 1,04 mol/g * (487,6 mol/g - 18 mol/g)/1000)), $^1\text{H-NMR}$ -spektrum identické s východiskovým materiálom. HPLC: $t_{\text{Ret}} = 9,18$ min., 93,8 % (270 nm), 97,7 % (285 nm), (Phenomenex Luna-kolóna, 3,0 mm x 50 mm, RP-18, 3,0 μm , 0,5 ml/min., metanol/20 mM trichlórctová kyselina v H_2O (50/50 v/v))

Krok 4

Recyklácia prebytku (4aS,6R,8aS)-3-metoxi-11-*tert*-butoxykarbonyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofur-[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6(12H)-yloxy)-5-oxopentánovej kyseliny z imobilizácie živice (CK-51-1)

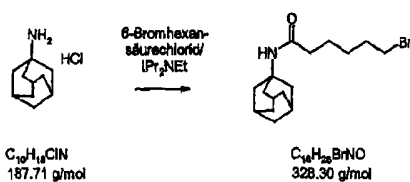
Filtrát reakčného roztoku a prvých 5 filtrátov dichlórmetánu sa spoja a premyjú trikrát 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej, trikrát 100 ml dest. vodou a dvakrát nasýteným roztokom chloridu sodného, sušia sa nad Na_2SO_4 , filtrujú sa a zahustia sa. Amorfný zvyšok (6,806 g) sa suspenduje v 50 ml etanolu a 30 ml dest. vody, hneď potom sa pridá 1,97 g (46,9 mmol) monohydrát hydroxidu lítneho. Suspenzia sa mieša 3 dni pri izbovej teplote. Reakčný roztok sa extrahuje trikrát 100 ml dichlórmetánu a spojené extrakty sa extrahujú trikrát 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a dvakrát 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Organická fáza poskytne po sušení nad Na_2SO_4 , filtrácii a zahutnení pri zníženom tlaku 5,06 g bezfarebnej peny, ktorá podľa HPLC obsahuje 60 % *N-tert*-butoxykarbonylnorgalan-6-yloxy-5-oxopentánovej kyseliny. Zvyšok analogicky ako v opísanej procedúre reaguje s 0,164 g (1,339 mmol) dimetylaminopyridínu, 3,056 g (26,78 mmol) anhydridom kyseliny glutarovej a 2,8 ml (2,033 g, 20,09 mmol) trietylaminu v 50 ml dichlórmetánu. Reakcia sa ukončí pridaním 200 ml dietyléteru a 250 ml vodného roztoku amoniaku (pH 10 - 11). Kalná vodná fáza sa oddelí a extrahuje sa dvakrát 200 ml dietyléterom a hneď potom sa nastaví pH na hodnotu 2 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáza sa extrahuje trikrát vždy 200 ml dichlórmetánu. Spojené organické extrakty sa premyjú trikrát 200 ml dest. vodou a dvakrát 200 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa nad Na_2SO_4 , filtrujú sa, zahustia sa na asi 50 ml, zmiešajú sa s 50 ml diizopropyléteru a ďalej sa koncentrujú pri zníženom tlaku, až kým nevykryštalizuje produkt. Roztok sa nechá stáť a odfiltruje sa potom vykryštalizovaná bezfarebná pevná látka, ktorá sa suší vo vákuu. Výťažok: 4,909 g (10,07 mmol, 96,6 % vzťahujúcich sa na použitý prebytok pri imobilizácii).

HPLC: $t_{\text{Ret}} = 13,9$ min., 99,8 % (Merck Purospher-kolóna, 4,0 mm x 125 mm, PR-18e, 5 μm , 285 nm, 1 ml/min., acetonitril/20 mM $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ v H_2O (40/60 v/v, pH 10))

Príklad 192

Krok 1

N-(Adamantan-1-yl)-6-bromhexánkarboxamid



Adamantan-1-amin, hydrochlorid (2,50 g, 13,3 mmol) a N-etyldiizopropylamin (3,79 g, 29,3 mmol) sa miešajú v absolútnom CH_2Cl_2 (50 ml) 15 min. pri izbovej teplote. Potom sa prikľapká pri 0 °C chlorid 6-brómhexanovej kyseliny (3,13 g, 14,7 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) a mieša sa jednu hodinu pri izbovej teplote. Extrahuje sa 2N HCl (2 x x 50 ml), vodou (1 x 50 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 50 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml), suší sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtruje sa a z petroleteru kryštalizuje zvyšok získaný po odstránení rozpúšťadla rotačnou odparkou (25 ml)/diizopropyléter (25 ml), čím sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov s t. t. 73 - 75 °C (3,51 g, 80 %).

DC: CHCl_3 : MeOH = 9 : 1, R_f = 0,9

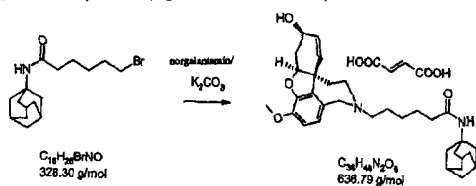
^1H NMR (CDCl_3): δ 5,43 (b, 1H), 3,33 [t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,21 - 1,15 (m, 23H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 171,6 (s), 51,4 (s), 41,3 (t), 37,0 (t), 36,1 (t), 33,5 (t), 32,2 (t), 29,1 (d), 27,4 (t), 24,6 (t)

Krok 2

SPH-1517

N-(Adamantan-1-yl)-6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]-brómhexanamid, fumarát



Norgalantamín (1,00 g, 3,66 mmol), N-(adamantan-1-yl)-6-brómhexanamid (1,20 g, 3,66 mmol) a uhličitan draselný (bezvodý, čerstvo zomletý, 1,52 g, 11,3 mmol) sa miešajú v absolútnom acetonitrile (10 ml) 8 hodín pri teplote varu.

Zvyšok získaný po odstránení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa čistí stĺpcovou chromatografiou (200 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96 : 3 : 1), čím sa získa produkt ako svetložltá pena (1,73 g, 91 %). Konverzia na fumarát nastáva analogicky ako v príprave MT-311 a MT-407 a poskytuje produkt vo forme svetložltých kryštálov s t. t. 109 - 114 °C.

DC: CHCl_3 : MeOH : NH_3 = 89 : 10 : 1, R_f = 0,6 Mikroelement.

Analýza (JOS 1763) $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{O}$

vypočítané: C, 66,03; H, 7,70; N, 4,28

nájdené: C, 66,27; H, 7,61; N, 4,22

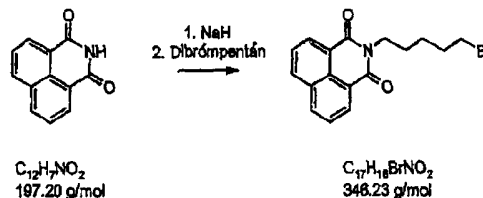
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,20 (b, 1H), 6,90 - 6,63 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,11 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 11,4 Hz, J = 4,7 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,22 - 3,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 - 3,12 (m, 3H), 2,81 až 2,47 (m, 3H), 2,44 - 1,04 (m, 26H);

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 171,6 (s), 167,4 (s), 146,3 (s), 144,1 (s), 134,7 (d), 132,9 (s), 129,0 (d), 126,3 (d), 124,6 (s), 122,0 (d), 111,7 (d), 86,7 (d), 59,8 (d), 55,5 (q), 50,7 (t), 50,5 (t), 47,3 (s), 41,1 (t), 36,1 (t), 36,0 (s), 32,0 (t), 31,0 (t), 28,9 (d), 26,0 (t), 25,2 (t), 24,9 (t)

Príklad 193

Krok 1

2-(5-Brómpentyl)-1H-benz[de]izochinolin-1,3(2H)-dión



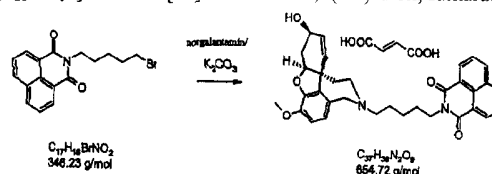
K suspenzii hydridu sodného (2,33 g, 55,8 mmol 55 % disperzia, premytím absolútnym petroleterom bez bieleho oleja) v absolútnom DMF (50 ml) sa 1H-benz[de]izochinolin-1,3(2H)-dión (10,0 g, 50,7 mmol) v DMF (50 ml) pri izbovej teplote pomaly prikľapkáva. Mieša sa 30 min., ohreje sa na 60 °C, naraz sa pridá 1,5-dibrómpentán (46,64 g, 202,8 mmol) a 12 hodín sa pri tejto teplote mieša. Filtruje sa a zvyšok získaný po odstránení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa rozdelí na vodu (200 ml) a éter (200 ml). Vodná fáza sa extrahuje éterom (3 x 50 ml), spojené organické fázy sa premyjú vodou (3 x 200 ml), 2N NaOH (2 x 100 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), sušia sa (síran sodný) a rotačnou odparkou sa odstráni rozpúšťadlo, prebytočný dibrómpentán sa oddelí destiláciou (100 C/20 mbar), zvyšok kryštalizuje z metanolu (200 ml), čím sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov (15,45 g, 88 %) s t. t. 114 - 116 °C.

DC: petroleter : etylester kyseliny octovej = 4 : 1, R_f = 0,35
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,48 (dd, J = 7,0 Hz, J = 1,3 Hz, 2H), 8,13 (dd, J = 7,0 Hz, J = 1,3 Hz, 2H), 8,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,89 (kvintet, J = 6,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,43 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 163,8 (s), 133,7 (d), 131,3 (s), 130,9 (d), 127,8 (s), 126,7 (d), 122,4 (d), 39,8 (t), 33,5 (t), 32,2 (t), 27,0 (t), 25,5 (t)

Krok 2

SPH-1496

2-[5-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2ef][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-1H-benz[de]izochinolin-1,3(2H)-dión, fumarát



Norgalantamín (1,00 g, 3,66 mmol), 2-(5-brómpentyl)-1H-benz[de]izochinolin-1,3(2H)-dión (1,15 g, 3,33 mmol) a uhličitan draselný (bezvodý, čerstvo zomletý, 1,15 g, 10,0 mmol) sa miešajú v absolútnom acetonitrile (10 ml) 12 hodín pri teplote varu. Zvyšok získaný po odstránení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa čistí stĺpcovou chromatografiou (100 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96 : 3 : 1), čím sa získa produkt ako svetložltá pena (1,58 g, 88 %). Konverzia na fumarát nasleduje analogicky ako pri príprave MT-311 a MT-407 a poskytuje produkt vo forme svetložltých kryštálov s t. t. 129 - 134 °C.

DC: CHCl_3 : MeOH : NH_3 = 89 : 10 : 1, R_f = 0,5 Mikroelement. analýza (JOS 1790) $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$

vypočítané: C, 65,19; H, 6,06; N, 4,11

nájdené: C, 65,02; H, 5,82; N, 3,98

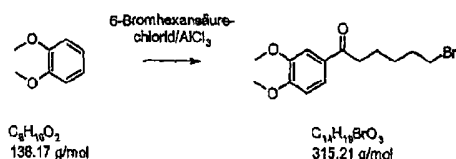
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,34 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 7,76 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,81 - 6,49 (m, 4H), 6,07 (d, J = 11,4 Hz,

1H), 5,81 (dd, $J = 11,4$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,29 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,16 - 3,74 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,43 - 3,01 (m, 2H), 2,50 (b, 2H), 2,27 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,12 - 1,88 (m, 2H), 1,78 - 1,12 (m, 8H);
 ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 167,3 (s), 163,3 (s), 146,2 (s), 143,8 (s), 134,7 (d), 134,2 (d), 132,8 (s), 131,2 (s), 130,6 (d), 128,7 (d), 127,2 (d), 127,1 (s), 126,5 (d), 126,1 (s), 121,9 (s), 121,6 (d), 111,5 (d), 86,7 (d), 59,8 (d), 56,0 (t), 55,5 (q), 50,7 (t), 50,2 (t), 47,4 (s), 39,5 (t), 32,2 (t), 30,9 (t), 27,3 (t), 25,3 (t), 24,1 (t)

Príklad 194

Krok 1

6-Bróm-1-(3,4-dimetoxyfenyl)-1-hexanón



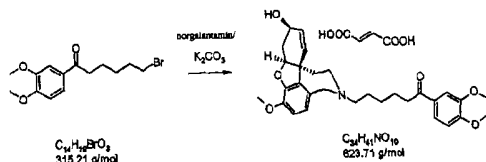
Ku zmesi 1,2-dimetoxybenzénu (3,10 g, 22,7 mmol) a chloridu hlinitého (3,0 g, 22,7 mmol) v absolútnom sírovodíku (50 ml) sa pri teplote 0 až 5 °C prikvapáva počas 10 min. chlorid kyseliny 6-brómhexánovej (4,9 g, 22,7 mmol), počas 30 min. sa zmes ohrieva na 40 °C a pri tejto teplote sa jednu hodinu mieša. Hydrolyzuje sa 2N kyselinou chlorovodíkovou (20 ml), rozdelí sa na benzén (30 ml) a 2N kyselinu chlorovodíkovú (30 ml) a vodná fáza sa extrahuje benzénom (2 x 15 ml), spojené organické fázy sa premyjú 2N kyselinou chlorovodíkovou (3 x 50 ml), vodou (1 x 50 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (3 x 50 ml), nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 50 ml), sušia sa (síran sodný/aktívne uhlie), filtrujú sa a zvyšok získaný po odparení rotačnou odparkou kryštalizuje z pentánu (35 ml), čím sa získa produkt vo forme bezfarebných kryštálov s t. t. 44 - 45 °C (3,2 g, 44,7 %).

DC: petroleter : etylester kyseliny octovej = 4 : 1; $R_f = 0,85$
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,54 (dd, $J = 1,9$ Hz, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,40 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,90 (kvintet, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,73 (kvintet, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,63 - 1,48 (m, 2H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198,6 (s), 153,2 (s), 149,0 (s), 130,2 (s), 122,6 (d), 110,1 (d), 110,0 (d), 56,0 (q), 55,9 (q), 37,7 (t), 33,6 (t), 32,6 (t), 27,9 (t), 23,6 (t)

Krok 2

SPH-1497

1-(3,4-Dimetoxyfenyl)-6-[(4aS,6R,3aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]hexan-1-ón, fumarát



Norgalantamin (1,00 g, 3,66 mmol), 6-bróm-1-(3,4-dimetoxyfenyl)-1-hexanón (1,15 g, 3,66 mmol) a uhličitan draselný (bezvodý, čerstvo zomletý, 1,15 g, 10,0 mmol) sa miešajú v absolútnom acetonitrile (15 ml) 12 hodín pri teplote varu. Zvyšok získaný po odstránení rozpúšťadla rotačnou odparkou sa čistí stĺpcovou chromatografiou (100 g silikagél, chloroform : metanol : amoniak = 96 : 3 : 1), čím sa získa produkt ako svetlošitá pena (1,70 g, 91 %). Konverzia

na fumarát nastáva podľa štandardného predpisu. Konverzia na fumarát nastáva analogicky ako v príprave MT-311 a MT-407 a poskytuje produkt vo forme svetlošitých kryštálov s t. t. 88 - 94 °C

DC: CHCl_3 : MeOH : $\text{NH}_3 = 89 : 10 : 1$, $R_f = 0,5$

Mikroelement, analýza (JOS 1782) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_{10} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

vypočítané: C, 65,00; H, 6,86; N, 2,17

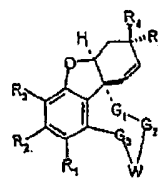
nájdené: C, 64,81; H, 6,64; N, 2,09

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,81 - 6,66 (m, 2H), 6,58 (s, 2H), 6,11 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 11$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 4,61 - 4,33 (m, 2H), 4,20 - 3,92 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,62 - 3,12 (m, 2H), 3,10-2,81 (m, 2H), 2,78 - 2,43 (m, 3H), 2,39 - 1,86 (m, 5H), 1,78 až 1,40 (m, 5H), 1,38 - 1,14 (m, 2H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 198,5 (s), 167,2 (s), 153,0 (s), 148,6 (s), 146,3 (s), 144,2 (s), 134,6 (d), 132,9 (s), 129,7 (s), 129,0 (s), 126,2 (d), 124,0 (d), 122,7 (d), 122,1 (d), 111,7 (d), 110,9 (d), 110,2 (d), 86,6 (d), 65,0 (d), 59,8 (q), 55,8 (q), 55,5 (q), 50,8 (t), 50,4 (t), 47,3 (s), 37,2 (t), 31,9 (t), 31,0 (t), 26,1 (t), 24,7 (t), 23,8 (t), 15,2 (t).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty a analógy galantamínu všeobecného vzorca (I)



cykloalkylová skupina znamená alifatický kruh s 3 až 7 atómami uhlíka;

g) substituovanú alkenylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka (prípadne substituovanú atómom vodíka, atómom fluóru, atómom brómu, atómom chlóru, kyanoskupinou, CO₂-alkylovou skupinou, CO-alkylovou skupinou, CO-arylovou skupinou);

h) substituovanú alkinylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka (prípadne substituovanú atómom vodíka, atómom fluóru, atómom brómu, atómom chlóru, kyanoskupinou, CO₂-alkylovou skupinou, CO-alkylovou skupinou, CO-arylovou skupinou); alebo

i) R₁ a R₂ spoločne znamenajú -CH=CH-CH=CH-, -O(CH₂)_nO- (n = 1 až 3), -CH=CH-A₁, pričom A₁ je iminoskupina, atóm kyslíka alebo atóm síry, alebo -CH₂-CH₂-A₁-, pričom A₁ je iminoskupina, atóm kyslíka alebo atóm síry;

R₃ má rovnaký význam ako R₁ a najmä znamená hydroxyskupinu a metoxyskupinu, alebo

R₂ a R₃ znamenajú spoločne -A₂ (CH₂)_nA₂-, kde n je 1 až 3 a substituenty A₂ sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú iminoskupinu, atóm kyslíka alebo atóm síry;

R₄ a R₅ sú buď

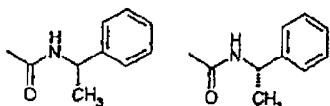
a) obidva atómy vodíka, alebo

b) jeden z R₄ a R₅ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, arylalkenylovú skupinu, alkinylovú skupinu alebo arylalkinylovú skupinu a ten druhý z R₄ a R₅ znamená

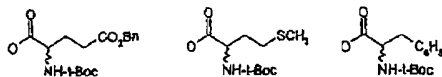
i) OR₆, kde R₆ je atóm vodíka, nižšia (s 1 až 10 atómami uhlíka), prípadne rozvetvená, alkylová skupina alebo cykloalkylová skupina, C₃ až C₁₀ substituovaná silylová skupina (napríklad trietylsilylová skupina, trimetylsilylová skupina, *tert*-butyldimetylsilylová skupina alebo dimetylfenylsilylová skupina), C₂ až C₁₀ α-alkoxyalkylová skupina, napríklad tetrahydropyranylová skupina, tetrahydrofuranová skupina, metoxymetylová skupina, etoxymetylová skupina, 2-metoxypropylová skupina, etoxyetylová skupina, fenoxymetylová skupina alebo 1-fenoxetylová skupina;

ii) O-CS-NHR₆ (tiouretán), kde má R₆ význam uvedený v bode i);

iii) O-CO-NHR₇ s nasledujúcim významom:



iv) O-CO-HR₆, kde má R₆ význam uvedený v bode i), zvlášť ester so substituovaným vzorcom aminokyselín (obidva enantioméry), ako



v) NR₇R₇, kde obidva substituenty R₇ sú rovnaké alebo rozdielne a znamenajú atóm vodíka, skupinu C₁-C₄, prípadne rozvetvenú, alkylovú alebo cykloalkylovú skupinu alebo substituenty R₇ sú spoločne -(CH₂)_n-, kde n je 3 až 5;

vi) NH-COR₆ (amid), kde má R₆ význam uvedený v bode i);

vii) S-R₆, kde má R₆ význam uvedený v bode i);

viii) SO₂R₈, kde n je 0, 1 alebo 2, kde R₈ je prípadne rozvetvená alebo cyklická, prípadne substituovaná alkylová alebo arylalkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka;

ix) R₄ znamená atóm vodíka a R₅ znamená hydroxyskupinu, kyanoskupinu, CO₂-alkylovú skupinu, CONR₂R₆, kde R₄ znamená atóm vodíka, C₁-C₆, prípadne rozvetvenú alebo

cyklickú, substituovanú alkylovú skupinu a R₆ znamená atóm vodíka, C₁-C₆, prípadne rozvetvenú alebo substituovanú alkylovú skupinu, alebo R₈+R₆ spoločne znamenajú -(CH₂)_n-, kde n znamená 2 až 6, alebo -(CH₂)_nE(CH₂)_n-, kde E znamená iminoskupinu, N-alkylovú skupinu, atóm kyslíka alebo atómu síry a n je 0 až 5, arylovú skupinu (fenylovú alebo naftylovú) alebo 6-π heterocyklus.

x) R₄ a R₅ spoločne znamenajú karbonylovú skupinu (=O), hydrazonovú skupinu (=N-NH-R₉, =N-NR₁₀R₁₀) alebo oximovú skupinu (=N-OR₁₀), kde R₉ je atóm vodíka, nižšiu C₁-C₆, prípadne rozvetvenú alebo cyklickú, prípadne substituovanú alkylovú skupinu, arylalkylovú skupinu alebo alkylkarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, arylalkylkarbonyloxyskupinu alebo skupina odvodená od sulfónovej kyseliny, akou je tosylová skupina alebo mesylová skupina, a R₁₀ je atóm vodíka, nižšiu C₁-C₆, prípadne rozvetvenú alebo cyklickú, prípadne substituovanú alkylovú skupinu, arylalkylovú skupinu alebo alkylkarbonylovú skupinu, arylalkylkarbonylovú skupinu, alebo skupina odvodená od sulfónovej kyseliny, akou je tosylová skupina alebo mesylová skupina; xi) R₄ a R₅ môžu byť spoločne substituentmi druhu



kde Y₁, Y₂ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú atóm kyslíka, atóm síry, iminoskupinu alebo N-R₉, kde voľné valencie znamenajú v každom prípade atóm kyslíka a R₉ má význam uvedený v bode x);

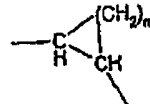
G₁ znamená -(CH₂)_x-, kde x je 1 alebo 2;

G₂ znamená -(CH₂)_y-, kde y je 0 až 2;

G₁ a G₂ spoločne alebo oddelene znamenajú:

-C(R₁₁R₁₂)-, kde R₁₁ a R₁₂ sú atóm vodíka, hydroxyskupina, nižšia, prípadne rozvetvená alebo cyklická, prípadne substituovaná, alkylová skupina arylalkylová skupina, arylová skupina, alkyloxyskupina, arylalkyloxyskupina alebo aryloxyskupina, alebo spoločne tvoria alkylovú spiroskupinu (spirokruh s 3 až 7 atómami uhlíka);

G₁ a G₂ spoločne znamenajú



kde m znamená 1 až 7;

G₁ a G₂ znamenajú spoločne alebo oddelene -C(R₁₁R₁₂)-, kde R₁₁ a R₁₂ sú atóm vodíka, hydroxyskupina, nižšia, prípadne rozvetvená alebo cyklická, prípadne substituovaná alkylová skupina arylalkylová skupina, arylová skupina, alkyloxyskupina alebo aryloxyskupina, alebo spoločne tvoria alkylovú spiroskupinu (spirokruh s 3 až 7 atómami uhlíka);

G₁ a G₂ znamenajú spoločne alkylovú spiroskupinu (spirokruh s 3 až 7 atómami uhlíka);

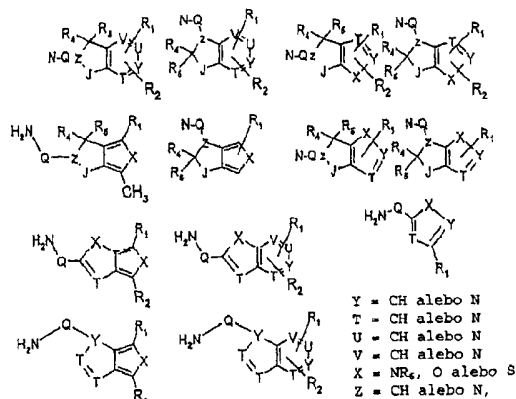
G₃ znamená -(CH₂)_z-, kde z je 0 až 3, s tou podmienkou, že x+y+z sú spoločne aspoň 2 a nanajvýš 4 alebo kde G₃ znamená karbonylovú skupinu alebo tiokarbonylovú skupinu, -CH(OH)- alebo -C(OH)-;

W znamená:

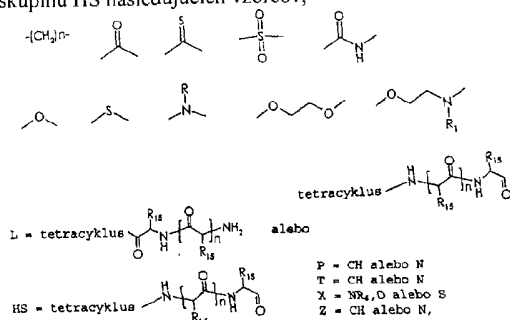
a) CR₁₃R₁₄, kde R₁₃ znamená atóm vodíka a R₁₄ znamená -(CH₂)_nNR₇R₇ alebo -CO-NR₇R₇, alebo COOR₇, kde n je 0 až 2 a R₇ má uvedený význam, alebo R₇ a R₇ tvoria kruh pomocou -(CH₂)_n-, kde n je 3 až 5, kde substituenty R₁₃ a R₁₄ môžu byť zamenené;

b) W-fenylovú skupinu (prípadne substituovanú atómom fluóru, atómom brómu, atómom chlóru, C₁-C₄alkylovou

skupinou, CO₂alkylovou skupinou, kyanoskupinou, CONH₂ alebo alkoxy skupinou),
N-tien-2-ylóvú skupinu alebo *N*-tien-3-ylóvú skupinu alebo *N*-fur-2-ylóvú skupinu, alebo *N*-fur-3-ylóvú skupinu, alebo *N*-1,3,5-triazinylovú skupinu, kde môže byť triazinový radikál ďalej substituovaný atómom chlóru, OR₆ alebo NR₇R₇, pričom R₆ a R₇ majú uvedené významy;
 c) jeden z nasledujúcich uvedených substituentov

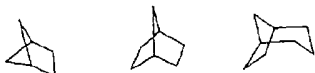


kde J neznamená väzbu alebo $-(CH_2)_n-$, pričom $n = 0$ až 3 , karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú skupinu, atóm kyslíka, atóm síry, $-SO-$ alebo SO_2 , R_6 má uvedený význam a kde Q je $-(CH_2)_n-M^*-(CH_2)_m$, kde $n = 0$ až 4 a $m = 0$ až 4 a M^* predstavuje alkinylovú skupinu, alkenylovú skupinu, disubstituovanú fenylovú skupinu, disubstituovanú tiofénovú skupinu, disubstituovanú furanovú skupinu, disubstituovanú pyrazínovú skupinu, disubstituovanú pyridazínovú skupinu, alebo spájajúcu skupinu ďalej uvedených vzorcov, peptidovú spájajúcu skupinu L alebo heterocyklickú spájajúcu skupinu HS nasledujúcich vzorcov,



v ktorých R_{15} znamená bočný reťazec D-, L-, D,L-aminokyselín alebo neprirodných aminokyselín, a v prípade $n > 1$ znamená R_{15} v jednotlivých zvyškoch každý rovnaký alebo rozdielny bočný reťazec D-, L-, D,L-aminokyselín alebo neprirodných aminokyselín s tou podmienkou, že atóm dusíka je naviazaný okrem na Q v každom prípade aj na G_2 a G_3 všeobecného vzorca (I);

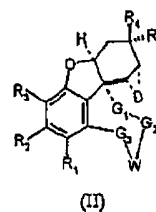
di) trikyklický substituent (Tr), ktorý je prípadne substitúovaný v aspoň jednom mieste aspoň jedným heterocyklickým kruhom ako kruhovou zložkou a väzbovým miestom na atóme uhlíka toho istého anelovaného benzénového kruhu, ktorý je práve spojený spájacou skupinou Q a Q susediaci s atómom dusíka je spojené s G₂ a G₃ všeobecného vzorca (I), pričom Q má význam uvedený v bode c); alebo d)i) cyklický uhl'ovodík nasledujúcich všeobecných vzorcov,



e) -NH-, -O-, -S-, -SO- alebo -SO₂-;

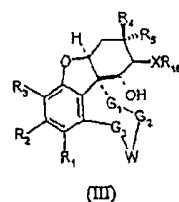
f) pričom, pokiaľ W znamená iminoskupinu, potom z v skupine G_3 znamená 0, 2 alebo 3 pod podmienkou, že z v skupine G_3 znamená 1, pokiaľ substituent R_1 znamená nižšiu alkylovú skupinu, akou je napríklad metylová skupina alebo etylová skupina.

2. Deriváty a analógy galantamínu všeobecného vzorca (II)



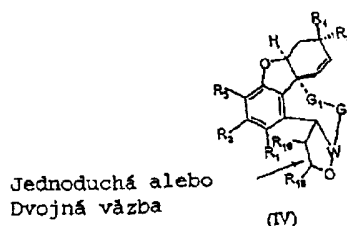
kde D znamená N-H, N-alkylovú skupinu, N-acylovú skupinu, atóm kyslíka alebo atóm síry a kde substituenty R₁ až R₅, G₁ až G₃ a W majú význam uvedený v nároku 1 pri všeobecnom vzorci (I).

3. Deriváty a analógy galantamínu všeobecného vzorca (III)



kde X-R₁₆ je substituent, v ktorom X znamená atóm kyslíka alebo atóm síry a R₁₆ znamená atóm vodíka alebo nižšiu, prípadne rozvetvenú, prípadne substituovanú alkylovú alebo arylalkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, a kde substituenty R₁ až R₅, G₁ až G₃ a W majú význam uvedený v nároku 1 pre všeobecný vzorec (I).

4. Deriváty a analógy galantamínu všeobecného vzorca (IV)



kde R_{18} a R_{19} znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu, arylovú skupinu alebo arylalkylovú skupinu, v ktorom sú atómy uhlíka nesúce substituenty R_{18} a R_{19} spojené jednoduchou alebo dvojitou väzbou a kde substituenty R_1 až R_5 , G_1 až G_3 majú význam uvedený v nároku 1 pre všeobecný vzorec (I), pričom W znamená CH alebo -NH.

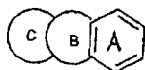
5. Deriváty a analógy galantamínu podľa nároku 1, v ktorej je 6-n-heterocyklokom imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, izoxazolylová skupina, triazolylová skupina, tetrazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, tiadiazolylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pryzinylová skupina a ich substituované varianty,

imidazolinyllová skupina, tiazolinyllová skupina alebo oxazolinyllová skupina.

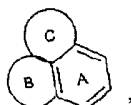
6. Deriváty a analógy galantamínu podľa niektorého z nárokov 1 až 5, kde R_5 má iný význam ako atóm vodíka a R_4 znamená hydroxyskupinu.

7. Deriváty a analógy galantamínu podľa nároku 1, kde Y_1 znamená iminoskupinu a Y_2 znamená $N-R_5$ a kde sú R_4 a R_5 spojené skupinou $-(CH_2)_n-$ ($n = 2, 3$ alebo 4).

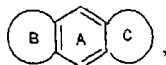
8. Deriváty a analógy galantamínu podľa niektorého z nárokov 1 až 7, kde je tricyklickým substituentom Tr kondenzovaný benzénový kruh všeobecného vzorca



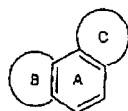
alebo



alebo



alebo



9. Deriváty a analógy galantamínu podľa nároku 8, kde je kruhom A substituovaný benzénový kruh.

10. Deriváty a analógy galantamínu podľa nároku 8 alebo 9, kde je jedným z kruhov B a C prípadne substituovaný heterocyklický kruh a tým druhým je substituovaný kruh, ktorý môže v kruhu obsahovať jeden alebo viacej heteroatómov.

11. Deriváty a analógy galantamínu podľa niektorého z nárokov 8 až 10, kde je benzénový kruh aspoň raz substituovaný, pričom týmito substituentmi sú atómy halogénov, ako atóm fluóru a atóm chlóru, halogén- C_1 - C_3 alkylóvé skupiny, ako trifluórmetylová skupina, C_1 - C_3 alkylóvé skupiny, ako metylóvá skupina, C_1 - C_3 alkoxy skupiny, ako metoxyskupina, a hydroxyskupina, zvlášť atóm halogénu, akým je atóm fluóru.

12. Deriváty a analógy galantamínu podľa niektorého z nárokov 8 až 11, kde je prípadne substituovaným heterocyklickým kruhom B alebo C 4-členný až 14-členný kruh, výhodne 5-členný až 7-členný kruh, zvlášť 5-členný až 7-členný nearomatický kruh, ktorý obsahuje jeden alebo dva rovnaké alebo rôzne heteroatómy.

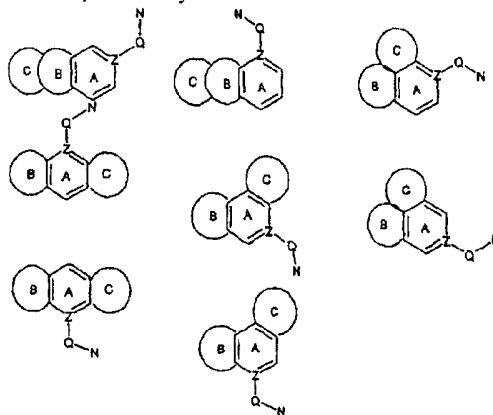
13. Deriváty a analógy galantamínu podľa nároku 12, kde je aspoň jedným heteroatómom heterocyklického kruhu (možné sú 1 až 3 heteroatómy) atóm dusíka, atóm kyslíka alebo atóm síry.

14. Deriváty a analógy galantamínu podľa nároku 13, kde je heterocyklickým kruhom B alebo C pyridínový kruh, pyrazínový kruh, pyrimidínový kruh, imidazolový kruh, furánový kruh, tiofénový kruh, pyrrolidínový kruh, piperidínový kruh, hexametyléniminový kruh, tetrahydrofuranový kruh, piperazínový kruh, morfolínový kruh alebo tiomorfolínový kruh.

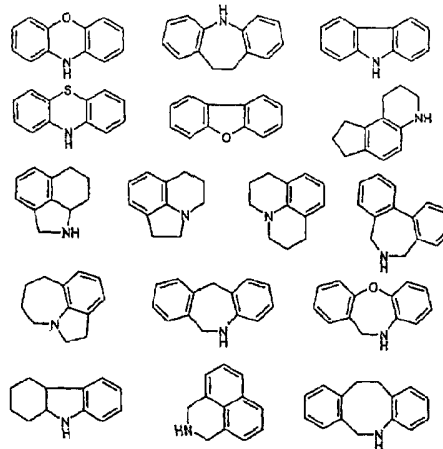
15. Deriváty a analógy galantamínu podľa niektorého z nárokov 8 až 14, kde je 5-členným až 8-členným kruhom B alebo C 5-členný až 8-členný heterocyklický alebo alicyklický kruh, uhlíkový kruh, ktorý je aspoň raz substituovaný.

16. Deriváty a analógy galantamínu podľa nároku 15, kde je 5-členným až 8-členným uhlíkovodíkovým kruhom benzénový kruh alebo nasýtený alebo nenasýtený kruh, napríklad benzénový kruh, cyklopentánový kruh, cyklopenténový kruh, cyklohexánový kruh, cyklohexénový kruh, cyklohexadiénový kruh, cykloheptánový kruh, cyklohepténový kruh a cykloheptadiénový kruh.

17. Deriváty a analógy galantamínu podľa niektorého z nárokov 1 až 16, kde je tricyklickým substituentom Tr jedna zo skupín uvedených vzorcov.



18. Deriváty a analógy galantamínu podľa niektorého z nárokov 1 až 17, kde je tricyklickým substituentom Tr jedna zo skupín uvedených vzorcov



19. Deriváty a analógy galantamínu podľa niektorého z nárokov 1 až 18, kde je substituent Tr substituovaný aspoň jedným R_1 , pričom R_1 má význam uvedený v nároku 1.

20. Deriváty a analógy galantamínu podľa niektorého z nárokov 1 až 19, kde substituent W znamená atóm dusíka a/alebo substituent G_1 znamená $-(CH_2)_x-$, kde sa x rovná 1 alebo 2, a G_2 znamená $-(CH_2)_y-$, kde sa y rovná 0 až 2, s touto podmienkou, že $x + y$ spoločne znamenajú aspoň 2 a nanajvýš 4.

21. Spôsob výroby derivátov a analógov galantamínu podľa niektorého z nárokov 1 až 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa použije kombinatórna alebo paralelná technológia syntézy, pri ktorej sa základ molekuly imobilizuje funkčnou skupinou, linkerom, na pevnej fáze, usku-toční sa syntéza cieľovej zlúčeniny a potom sa cieľová zlúčenina od pevnej fázy oddelí.

22. Spôsob podľa nároku 21, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa základná molekula imobilizuje na pevnej fáze cez stredový uhlík, stredový dusík alebo stredový kyslík.

23. Spôsob podľa nároku 21 alebo 22, **v y z n a č u - j ú c i s a t ý m**, že sa ako funkčná skupina, linker, použije $-X(CH_2)_nCO$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, atóm síry, NH, $-X(CH_2)_nOCO$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, atóm síry, NH, $-XC_6H_4CH_2-$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, atóm síry, NH, THP, $-X(CH_2)_nSi(alkyl)_2$.

24. Spôsob podľa nároku 21 alebo 22, **v y z n a č u - j ú c i s a t ý m**, že sa ako funkčná skupina, linker, použije $-X(CH_2)_nCO$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, NH, SO_{0-2} , $-X(CH_2)_nCS$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, NH, SO_{0-2} , $-X(CH_2)_nCO$, kde $X = CH_2$, CO, atóm kyslíka, NH, SO_{0-2} , $J=NH$, atóm kyslíka, atóm síry, $-XC_6H_4CH_2-$, kde $X=CH_2$, atóm kyslíka, atóm síry.

25. Spôsob podľa nároku 21 alebo 22, **v y z n a č u - j ú c i s a t ý m**, že sa ako funkčná skupina, linker, použije $-(CH_2)_nSi(alkyl)_2$, $-C_6H_4Si(alkyl)_2$, $-(CH_2)_nSn(alkyl)_2$, $-C_6H_4Sn(alkyl)_2$, $-(CH_2)_nS$, $-C_6H_4S$.

26. Derivát a analóg galantamínu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, (II) podľa nároku 2, (III) podľa nároku 3 alebo (IV) podľa nároku 4 alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ na použitie ako liečivo.

27. Derivát a analóg galantamínu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, (II) podľa nároku 2, (III) podľa nároku 3 alebo (IV) podľa nároku 4 alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ na použitie ako liečivo na

- liečenie Alzheimerovej choroby;
- liečenie Parkinsonovej choroby;
- liečenie Huntingtonovej choroby, Chorey;
- liečenie roztrúsenej sklerózy;
- liečenie amyotrofnej laterálnej sklerózy;
- liečenie epilepsie;
- liečenie následkov záchvatu mŕtvice;
- liečenie následkov lebečných a mozgových tráum;
- liečenie a profylaxiu následkov nedostatku difúzie kyslíka a nutričného deficitu v mozgu, ktoré boli pozorované po hypoxii, anoxii, asfyxii, zástave srdca, otrave, ako aj pri komplikáciách pri ťažkých pôrodoch cicavcov alebo pri narkóze;
- zvlášť tiež na profylaktické liečenie apoptotických degenerácií neurónov, ktoré sa poškodzujú prípadne boli poškodené lokálnou rádioterapiou alebo chemoterapiou mozgových tumorov;
- liečenie bakteriálnej meningitídy;
- liečenie ochorenia s apoptotickým komponentom, zvlášť pri nástupe amyloidnej degenerácie buniek;
- liečenie diabetes mellitus, zvlášť, keď ochorenie pokračuje amyloidnou degeneráciou bunkových ostrovcov;
- na zosilnenie svalovej energie a
- na posilnenie vytrvalosti pacientov trpiacich Alzheimerovou chorobou.

28. Použitie aspoň jedného z derivátov a analógov galantamínu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, (II) podľa nároku 2, (III) podľa nároku 3 alebo (IV) podľa nároku 4 alebo ich farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na

- liečenie Alzheimerovej choroby,
- liečenie Parkinsonovej choroby,
- liečenie Huntingtonovej choroby, Chorey,
- liečenie roztrúsenej sklerózy,
- liečenie amyotrofnej laterálnej sklerózy,
- liečenie epilepsie,
- liečenie následkov záchvatu mŕtvice,
- liečenie následkov lebečných a mozgových tráum,
- liečenie a profylaxiu následkov nedostatku difúzie kyslíka a živín v mozgu, ktoré boli pozorované po hypoxii, anoxii, asfyxii, zástave srdca, otrave, ako atóm jódu, pri komplikáciách pri ťažkých pôrodoch cicavcov alebo pri narkóze,

j) zvlášť tiež na profylaktické liečenie apoptotických degenerácií neurónov, ktoré sa poškodzujú prípadne boli poškodené lokálnou rádioterapiou alebo chemoterapiou mozgových tumorov;

k) liečenie bakteriálnej meningitídy;

l) liečenie ochorenia s apoptotickým komponentom, zvlášť pri nástupe amyloidnej degenerácie buniek;

m) liečenie diabetes mellitus, zvlášť, keď ochorenie pokračuje amyloidnou degeneráciou bunkových ostrovcov;

n) na zosilnenie svalovej energie a

o) na posilnenie vytrvalosti pacientov trpiacich Alzheimerovou chorobou.

29. Spôsob výroby liečiva, pri ktorom sa zmieša aspoň jeden z derivátov a analógov galantamínu všeobecných vzorcov (I), (II), (III) alebo (IV) s farmaceuticky prijateľnou soľou a/alebo s farmaceuticky prijateľnou pomocnou látkou.

30. Spôsob separácie (+) a (-) izomérov racemických derivátov a analógov galantamínu všeobecných vzorcov (I), (II), (III) alebo (IV), najmä racemického (6R)-3-metoxi-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4-a-H-[1]-benzofuro-[3a,3,2ef]-[2]-benzazepin-6-olu, norgalantamínu, zo zmesi izomérov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa použije spôsob frakčnej kryštalizácie využívajúci chirálnu kyselinu.

31. Spôsob podľa nároku 30, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zmes izomérov rozpustí alebo suspenduje v rozpúšťadle, takto získaný roztok alebo suspenzia sa pridá do chirálnej kyseliny a nasledovne naočkuje zárodkovými kryštálmi soli získanej z (-) izoméru, resp. z (+) izoméru požadovanej zlúčeniny a (+) chirálnej, resp. (-)chirálny kyseliny, prebehne kryštalizácia a vytvorené kryštály sa separujú a na záver sa (+)izomér, resp. (-)izomér požadovanej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), (II), (III) alebo (IV) izoluje extrakciou kryštálov organickým rozpúšťadlom po jeho pridaní spoločne s NH_4OH .

32. Spôsob podľa nároku 30 alebo 31, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa ako chirálna kyselina použije kyselina zvolená z množiny pozostávajúcej z kyseliny (+)vinnej alebo kyseliny (-)vinnej substituovanej kyseliny vínnej alebo kyseliny (+) alebo (-) O,O-di-p-tolylvínnéj.

33. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 30 až 32, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zmes izomérov rozpustí alebo suspenduje v 3-násobnom až 50-násobnom množstve rozpúšťadla zvoleného z množiny pozostávajúcej z vody, metanolu, etanolu, propanolu, izopropanolu a acetónu alebo zmesi aspoň dvoch zmienených rozpúšťadiel.

34. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 31 až 33, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa ako rozpúšťadlo na extrakciu použije rozpúšťadlo zvolené z množiny pozostávajúcej z chloroformu, metylénchloridu, etylacetátu, butylacetátu, dietyléteru, terc.butylmetyléteru, dibutyléteru, petroléteru, xylénu, benzénu alebo toluénu.

35. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 31 až 34, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa požadovaný izomér izoluje oddestilovaním rozpúšťadla.

Koniec dokumentu
