



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **97-00721**

(22) Data de depozit: **23.10.1995**

(30) Prioritate: **21.10.1994 AT 1980/94;**
07.06.1995 US 08/487 102

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.05.2003 BOPI nr. 5/2003

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **AT 95/00208 23.10.1995**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 96/12692 02.05.1996**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 5428159; 4290862; FR 2442230

(71) Solicitant: **WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GESELLSCHAFT M. B. H., NEUFELD A.D. LEITHA, AT**

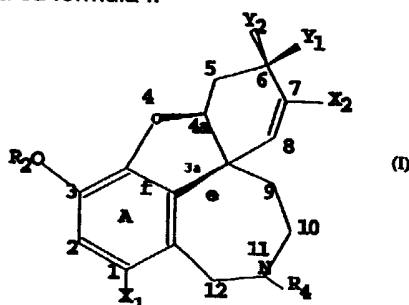
(73) Titular: **WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GESELLSCHAFT M. B. H., NEUFELD A.D. LEITHA, AT**

(72) Inventatori: **LASZLO CZOLLNER, NEUFELD, AT; FROHLICH JOHANNES, WIEN, AT; JORDIS ULRICH,**
WIEN, AT; KUENBURG BERNHARD, WIEN, AT

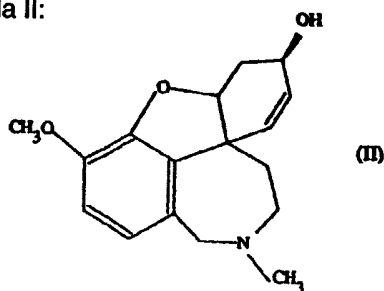
(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI**

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A DERIVAȚILOR DE 4A, 5, 9, 10, 11, 12-
HEXAHIDRO-6H-BENZOFURO 3A, 3, 2- EF 2 BENZAZEPINĂ ȘI
INTERMEDIARI CARE INTERVIN ÎN PROCEDEU**

(57) **Rezumat:** Invenția prezintă un procedeu pentru obținerea derivaților de 4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahidro-6H-benzofuro 3a, 3,2-ef 2 benza-zepină cu formula I:



formula II:



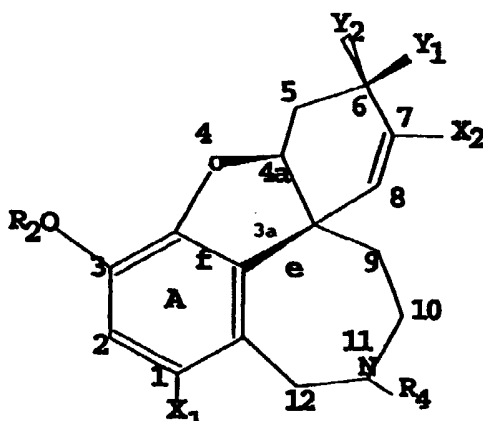
în formă cristalină și de puritate ridicată. Procedul este condus cu randamente ridicate atât pe faze, cât și în ansamblu, și poate fi utilizat la scară industrială.

și, în special, pentru obținerea de galantamină cu

Revendicări: 31



Invenția se referă la un procedeu de obținere a derivaților de 4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahidro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepină având formula generală I:

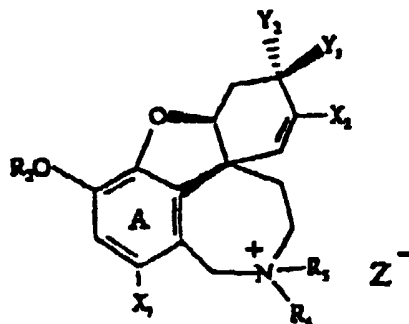


sau a sărurilor acestora, utilizați în industria farmaceutică.

Invenția prezintă sinteze ale derivaților de 4a,5,9,10,11,12-hexahidro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepină cu formula generală I, în care R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , Y_1 sau Y_2 sunt identici sau diferiți și reprezintă un atom de hidrogen, fluor, clor, brom, iod, o grupă hidroxi sau alcoxi, o grupă alchil inferioară, eventual ramificată și eventual substituită prin, de exemplu, cel puțin un atom de halogen, o grupă alchilen inferioară, eventual ramificată, o grupă alchil inferioară, eventual ramificată, o grupă aril, aralchil, ariloxialchil eventual substituită, în care restul alchil este eventual ramificat, iar nucleul aromatic este eventual substituit, formil, dar și o grupă alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxycarbonil, ariloxycarbonil, aralchiloxycarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil sau Y_1 și Y_2 împreună reprezintă =O; și

în care: A reprezintă un nucleu benzenic, care este eventual substituit odată sau de mai multe ori, cu cel puțin o grupă alchil inferioară, eventual ramificată, cu cel puțin o grupă alchen inferioară, eventual ramificată, o grupă alchin inferioară, eventual ramificată, o grupă alcoxi inferioară, eventual ramificată, cu fluor, clor, brom, iod sau mai mulți halogeni identici sau diferiți, cu cel puțin o grupă alchil substituită cu un halogen sau cu mai mulți atomi de halogen identici sau diferiți, cum ar fi clormetil sau trifluormetil, cu cel puțin o grupă aralchil eventual substituită și/sau cel puțin o grupă hidroxi, o grupă amino primară, secundară sau terțiară, o grupă nitro, o grupă nitril, o grupă alchilamino, o grupă aldehydă, o grupă carboxil, toate grupele derivate ale grupei carboxil, cum ar fi ester, amidă, halogenură.

De asemenea, invenția prezintă sinteza derivaților de 4a,5,9,10,11,12-hexahidro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepină sub formă de sare cu formula generală II:



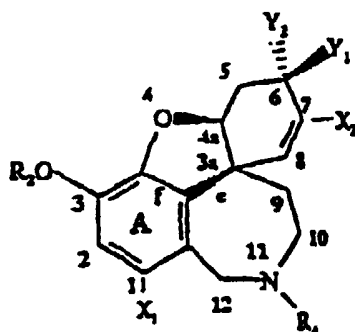
în care: R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , Y_1 și Y_2 precum și A au semnificațiile date anterior în formula I, Z^- reprezintă un anion organic al unui acid utilizabil farmaceutic, cum ar fi tartrat, lactat,

- citrat, acetat, maleat sau un anion anorganic, cum ar fi clorură, fluorură, bromură, iodură, sulfat, fosfat, clorat, R_5 reprezintă hidrogen, formil, o grupă alchil, alchenil, aril, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil sau aralchilcarbonil nesubstituită sau substituită cu cel puțin un atom de halogen, neramificată sau ramificată, dar și o grupă alchiloxycarbonil, ariloxycarbonil, aralchiloxycarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil nesubstituită sau substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen și neramificată sau ramificată. 50
- Semnificațiile preferate pentru substituenții $R_1 - R_6$, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 sunt : 55
- R_1 , R_2 , R_3 , R_6 : hidrogen, un rest alchil, alchenil, aril, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți halogeni și neramificat sau ramificat, precum și orice combinație a acestor resturi;
- X_1 , X_2 : hidrogen, fluor, clor, brom, iod, *t*-butil sau orice combinație 60
- Y_1 , Y_2 : H, O - R_6 precum și Y_1 și $Y_2 = O$.
- R_4 , R_5 : semnificațiile preferate date anterior pentru R_1 , R_2 , R_3 și R_6 precum și o grupă alchiloxycarbonil, ariloxycarbonil, aralchiloxycarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil neramificată sau ramificată și nesubstituită sau substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen. 65
- Galantamina este un alcaloid cu o mare activitate farmacologică, care se găsește îndeosebi în plantele din specia *Amaryllidaceae*. Pentru acest compus trebuie remarcată în primul rând activitatea sa ca inhibitor selectiv de acetilcolinesterază, și în acest sens utilizarea lui în tratamentul bolii lui Alzheimer. În momentul de față galantamina se extrage, în cantități de câteva kg pe an, la un preț ce ajunge până la 30000 \$/kg, dintr-un soi de ghiocel din Kaukaz - *Galanthus Voronoyi*. În principiu, de la sfârșitul arilor șaizeci se cunosc procedee de sinteză a galantaminei, dar se utilizează scheme de reacție lungi și cu randamente scăzute. 70
- Este cunoscută sinteza unora dintre compușii cu formulele generale I și II, prezentați anterior și este descrisă în literatură. În această direcție s-a realizat ciclizarea oxidativă [1,2], folosind diferiți agenți de oxidare, a N-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-N-metil-4-hidroxi-feniletilaminei cu obținerea narvedinei, (un precursor al galantaminei, care posedă structura ciclică a galantaminei), dar cu randamente care de regulă se situează sub 1%. Deși în felul acesta s-a reușit demonstrarea structurii galantaminei, obținerea acesteia în cantități necesare farmaceutic nu a devenit o posibilitate reală. 75
- Procedeele optime (îndeosebi, Kametani) [J.Chem.Soc.2602,1969; J.Chem. Soc. Comm. 25,1969; J.Chem.Soc.(C),1043,1971; J.Het.Chem. 10,35,1973; J.Org.Chem. 36,1295,1971; J.Chem.Soc.C 2601-5,1969] descriu acest tip de ciclizare la derivați de N-metil-benzamidă și fenilacetamidă cu randamente de până la 40%, dar datorită unui randament global scăzut, o utilizare în scopuri industriale este imposibilă. De asemenea, se mai descriu în literatură și metodele de ciclizare a derivaților N,N-disubstituiți de feniletilamină [J.Het.Chem.25,1809,1988], precum și o serie de metode electrochimice[DE 2945161; US 4290862; CA 108,150799e; Tetrahedron Lett.25,2969,1984], microbiologice, enzimatică [J.Het.Chem.25,1809,1988] și biochimice[Heterocycles 8,277,1977; Chem. Pharm. Bull. 26,3765,1978]. În [J.Am.Chem.Soc.110,314(1988)] se descrie obținerea narvedinei din izovanilină la un randament global de 44%, dar datorită faptului că se utilizează cantități echimolare de trifluoracetat de paladiu și taliiu, această sinteză este neeconomică. (±) Narvedina care se obține în acest fel [J.Am.Chem.Soc.110,314(1988)], este îmbogățită în lucrarea [J.Org.Chem.59,5463-5465(1994)] la (-)narvedină după care se transformă cu L-Selectrida cu un randament bun în galantamină. 80
- În lucrarea [J.Het.Chem.25,1809,1988] se propune un procedeu, în care este descrisă reacția de ciclizare oxidativă cu un randament de 21%, dar procedeuul nu cuprinde etapa de separare a enantiomerilor. 85
- 90
- 95

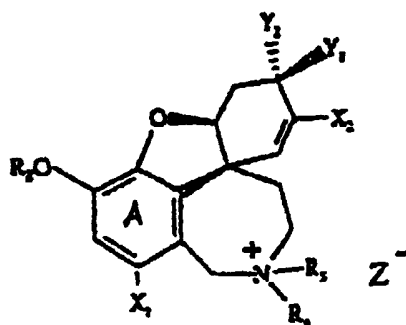
Se cunoaște, de asemenea, reducerea bromnarvedinei cu LiAlH_4 în THF cu obținerea unui amestec diastereomeric 53:31 conținând ($\pm$) galantamină și ($\pm$) epigalantamină.

Problema tehnică, pe care o rezolvă invenția, constă în elaborarea unui procedeu de sinteză a derivaților, prin care să se obțină cantități mai mari de derivați cu formula generală I și II, într-o modalitate reproductibilă și cu randamente mai mari, atât în etapele luate separat, cât și pe procedeu în întregime.

Procedeu de obținere a derivaților de 4a,5,9,10,11,12-hexahidro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepină cu formula generală I:



și



sau a sărurilor acestora
în care:

R_2 , R_4 , X_1 , X_2 sunt identici sau diferiți și sunt aleși din grupul format dintr-un atom de hidrogen, fluor, clor, brom, iod, o grupă hidroxi sau alcoxi, o grupă alchil inferioară, eventual substituită prin cel puțin un atom de halogen, o grupă alchenil inferioară, o grupă alchil inferioară, o grupă aril, aralchil, ariloxialchil, formil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxycarbonil, ariloxycarbonil, aralchiloxycarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil;

Y_1 și Y_2 sunt identici sau diferiți și sunt aleși din grupul format dintr-un atom de hidrogen, fluor, brom, iod, o grupă hidroxi sau alcoxi, o grupă alchil inferioară, eventual substituită prin cel puțin un atom de halogen, o grupă alchenil inferioară, o grupă alchil inferioară, o grupă aril, aralchil, ariloxialchil, formil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxycarbonil, ariloxycarbonil, aralchiloxycarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil sau împreună sunt o grupă=O(cetonă);

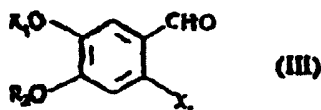
A reprezintă un nucleu benzenic, care este eventual substituit cu cel puțin o grupă alchil inferioară, o grupă alchen inferioară, o grupă alchil inferioară, o grupă alcoxi, cu fluor, clor, brom, iod, cu alchil care este substituit cu cel puțin un halogen, cu aralchil, hidroxi, o grupă amino primară, o grupă amino secundară, o grupă amino terțiară, o grupă nitro, nitril, alchilamino, arilamino, aldehydă, carboxil sau cu derivați ai grupei carboxil;

RO 118419 B1

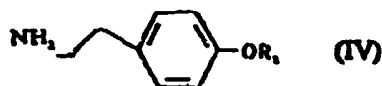
Z^- este un anion al unui acid organic sau anorganic acceptabil din punct de vedere farmaceutic; iar

R_5 este ales din grupul format din hidrogen, formil, alchil, alchenil, aril, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxicarbonil, ariloxicarbonil, aralchiloxicarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil constă în:

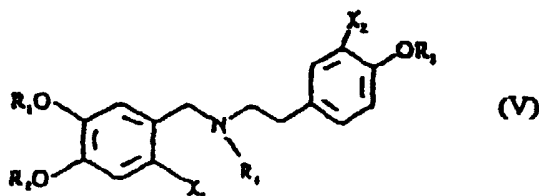
(A) Condensarea unui compus cu formula generală III:



în care: R_1 și R_2 sunt aleși din grupul format din hidrogen, alchil, care este eventual substituit cu cel puțin un halogen, alchenil, aril, arilcarbonil, aralchil, alchilcarbonil și aralchilcarbonil, iar X_1 este ales din grupul format din hidrogen, fluor, clor, brom, iod și *terț*-butil, cu un compus cu formula generală IV:



în care: R_3 este ales din grupul format din hidrogen, alchil, alchenil, aril, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil și aralchiloxicarbonil, R_3 putând fi eventual substituit cu cel puțin un halogen, rezultând un compus cu formula generală V:



(B) Produsul de condensare, o bază Schiff, se reduce, iar dacă R_4 este hidrogen, atunci în compusul cu formula generală V sau V_a , în care Z_1 și Z_2 reprezintă O, S, N, se introduce eventual o grupă de protecție la N;

(C) Compusul cu formula generală V sau V_a astfel obținut, este ciclizat oxidativ prin tratare cu o bază și un agent de oxidare;

(D) Compusul rezultat are formula generală I, în care Y_1 și Y_2 reprezintă împreună =O(cetonă), este redus cu diferiți agenți de reducere sau eventual transformat în cetal sau tiocetal care apoi este redus la un compus cu formula generală I.

Avantajele aplicării procedurii, conform invenției, constau în înlocuirea solventului halogenat(toxic) cu toluen, obținerea produșilor sub formă cristalină, cu o puritate ridicată și cu randamente ridicate.

Invenția rezolvă această problemă prin aceea că propune un procedeu de sinteză și variante de realizare preferate ale soluției, conform invenției. Îndeosebi, s-au remarcat ca deosebit de eficiente următoarele elemente tehnice:

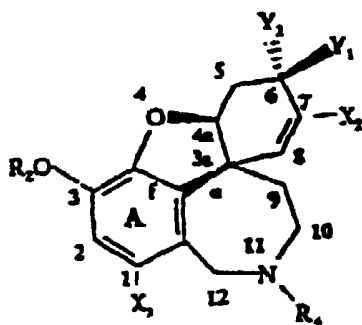
Înlocuirea solvenților halogenați cu toluen, datorită faptului că în prezent solvenții halogenați, din cauza toxicității lor, a problemelor de utilizare ca rezidii și a dezavantajelor ecologice, sunt foarte puțin utilizați ca solvenți tehnici. Toluenu nu prezintă aceste dezavantaje.

Prelucrarea prin extracție necesită solvenți organici. În procedeul conform invenției prelucrările din marea majoritate a etapelor pot fi optimizate într-o astfel de măsură încât produsul se obține din soluție de cele mai multe ori sub formă cristalină. În felul acesta se pot evita majoritatea etapelor de purificare cromatografică și extractivă.

De asemenea, prin îmbunătățirile aduse de invenție parametrilor de lucru se reușește îngustarea valorilor de randament pentru produsul principal într-un interval relativ mic și în același timp se realizează o îmbunătățire a purității produsului de bază și să se predefinească conținutul de produse secundare. Prin procedeul conform invenției este posibilă atingerea unor randamente reproductibile, atât pentru etapele luate individual, cât și pentru procesul în ansamblu. De asemenea, invenția, printre altele, oferă un procedeu în care bromformilnarvedina este redusă cu agenți reducători. Ca agent de reducere se folosește L-Selectrida, în condițiile în care reacția este diastereoselectivă față de N-dimetilbromgalantamină la randamente ridicate (de exemplu, 85%), care apoi poate fi transformată în ($\pm$) galantamină, prin reacția Escweller-Clarck și debromurare. În acest procedeu nu s-a putut pune în evidență, prin metode cromatografice, existența în produsul final a ($\pm$) epigalantaminei. Prin procedeul, conform invenției, galantamina și derivații de galantamină se pot obține în condiții tehnice din intermediari nedescrși în literatură (vezi compuşii numiți în revendicări).

Se dau, în continuare, mai multe exemple ale procedeelor, conform invenției, care au randamentul și puritatea produselor, superioare procedeelor din stadiul cunoscut al tehnicii și care sunt în același timp realizabile din punct de vedere tehnic.

Pentru sinteza derivaților de 4a,5,9,10,11,12-hexahidro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2] benzazepină cu formula generală I:



sau a sărurilor acestora,

în care: R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , Y_1 sau Y_2 sunt identici sau diferiți și reprezintă un atom de hidrogen, fluor, clor, brom, iod, o grupă hidroxi sau alcoxi, o grupă alchil inferioară, eventual ramificată și eventual substituită prin, de exemplu, cel puțin un atom de halogen, o grupă alchen inferioară, eventual ramificată, o grupă alchin inferioară, eventual ramificată, o grupă aril, aralchil, ariloxialchil eventual substituită, în care restul alchil este eventual ramificat, iar nucleul aromatic este eventual substituit, o grupă formil, dar și o grupă alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxicarbonil, ariloxicarbonil, aralchiloxicarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil sau Y_1 și Y_2 reprezintă $=O$ (cetonă); și

A reprezintă un nucleu benzenic, care este eventual substituit o dată sau de mai multe ori, cu cel puțin o grupă alchil inferioară, eventual ramificată, cu cel puțin o grupă alchen inferioară, eventual ramificată, o grupă alchin inferioară, eventual ramificată, o grupă alcoxi inferioară, eventual ramificată, cu fluor, clor, brom, iod sau mai mulți halogeni identici sau diferiți, cu cel puțin o grupă alchil substituită cu un halogen sau cu mai mulți atomi de halogen identici sau diferiți, cum ar fi clormetil sau trifluormetil, cu cel puțin o grupă aralchil,

RO 118419 B1

eventual substituită, cel puțin o grupă hidroxi, o grupă amino primară, secundară sau terțiară, o grupă nitro, o grupă nitril, o grupă alchilamino, o grupă aldehydă, o grupă carboxil, toate grupele derivate ale grupei carboxil, cum ar fi, ester, amidă, halogenură,

are loc o etapă de condensare urmată de o reducere, o N-formilare sau introducerea unei grupe de protecție la N, o bromurare (care poate fi realizată chiar de la etapa de izovaanilină conform schemei generale), o ciclizare oxidativă, o reducere, în funcție de natura agentului de reducere încă o N-metilare și debromurare, precum și separarea izomerilor optici. În caz de necesitate unele dintre etapele de mai sus pot lipsi.

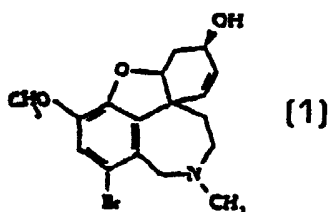
Invenția prezintă și obținerea sărurilor compușilor de bază.

Compușii cu formula generală I se pot transforma în sărurile corespunzătoare cu acizi cum ar fi:

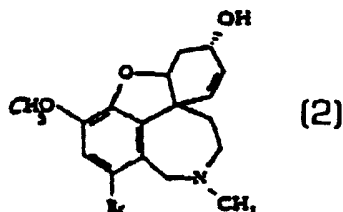
acizii minerali, ca acidul clorhidric sau bromhidric, acizii sulfuric sau fosforic, acidul percloric, sau acizii organici acceptabili din punct de vedere farmaceutic, cum ar fi, acidul lactic, acidul tartric, substituit sau nesubstituit, acidul acetic, acidul citric, acidul benzoic, acidul β -naftenic, acidul adipic ș.a.

Procedeele, conform invenției, conduc și la formarea unor compuși noi. Din această grupă fac parte compușii:

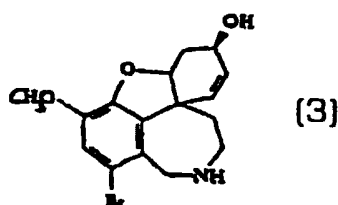
Bromgalantamina cu formula generală:



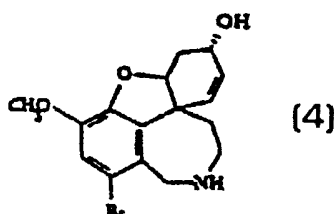
Epibromgalantamina cu formula generală:



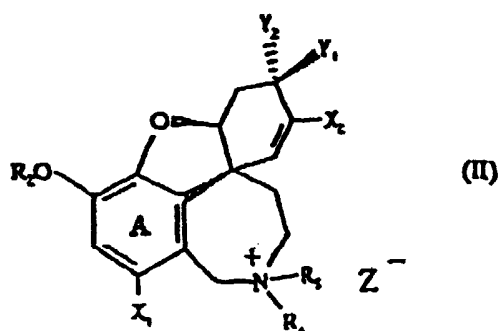
N-Demetil-bromgalantamina cu formula generală:



N-demetil-epibromgalantamina cu formula generală:



295 Și obținerea de săruri a derivaților substituiți de 4a,5,9,10,11,12-hexahidro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepină cu formula generală II:

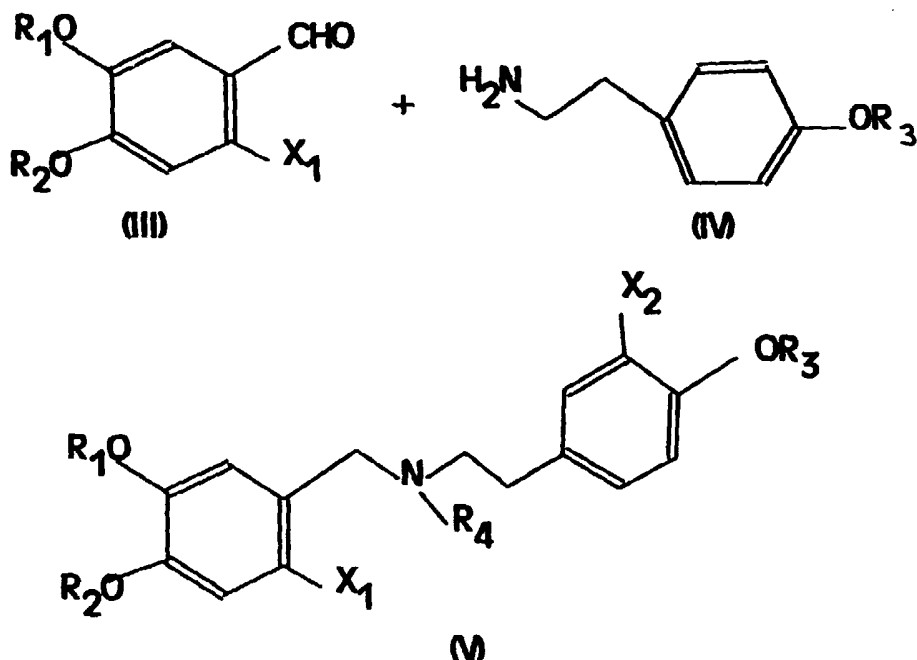


310 în care: R_2 , R_4 , X_1 , X_2 și A au semnificațiile date anterior pentru formula generală I, iar Z^- este un anion organic al unui acid acceptabil din punct de vedere farmaceutic, cum ar fi, tartrat, lactat, citrat, acetat, maleat ș.a., sau un anion anorganic cum ar fi, anionul de fluor, clor, brom sau iod sulfat, fosfat, clorat, iar R_5 reprezintă un atom de hidrogen, un rest alchil inferior, ramificat sau neramificat, un aril sau aralchil ramificat sau neramificat în catena alchil, reprezintă, de asemenea, un obiect al prezentei invenții.

315 Atât compușii, cât și sărurile acestora care se obțin prin procedeul, conform invenției, prezintă cel puțin două centre asimetrice și din această cauză există în mai multe forme stereoizomere. Invenția are, de asemenea, ca obiect și separarea diastereomerilor, respectiv racemicilor, formați în antipozii optic activi și amestecurile acestora.

Etapele prezentate anterior pot fi, în general, și cu titlu de exemplu realizate după cum urmează:

320 1. Condensarea și reducerea



Pentru obținerea de compuși cu formula generală I sau II se prepară compuși substituiți cu formula generală V, în care R_4 este hidrogen, prin condensarea unui compus cu formula generală III, în care R_1 și R_2 reprezintă hidrogen, un alchil inferior ramificat sau neramificat sau o grupă aril sau aralchil ramificată sau neramificată în catena alchil, precum

și o grupă alchilcarbonil, arilcarbonil și aralchilcarbonil sau o grupă unică alchil ($R_1 = R_2 = -CH_2-$) sau o combinație a acestor grupe, cu tiramina sau tiramina substituită ($R_3 =$ hidrogen, o grupă alchil inferioară, ramificat sau neramificată, o grupă aril sau o grupă aralchil ramificată sau neramificată în catena alchil, precum și alchilcarbonil, arilcarbonil sau aralchilcarbonil). În acest caz se poate proceda după cum urmează: 345

Se supune reacției la temperatura de reflux un amestec de III și IV, într-o soluție în toluen, xilen, benzen sau amestecuri ale acestor solvenți cu alcoolii superiori, de preferință toluen cu *n*-butanol, la raporturi de la 9:1 până la 1:9, de preferință, 1:1, la concentrații de 1-30%. În continuare se separă solventul prin distilare recuperându-se în proporție >95%, reziduul rămas se dizolvă într-un alcool, cum ar fi, metanol, etanol, *n*-propanol, i-propanol, metilglicol, etilglicol, apă sau amestecuri ale acestora, de preferință metanol, în concentrație de 1-30%, după care se reduce prin introducerea treptată de 0,6 până la 5 echivalenți, de preferință de la 0,65 până la 0,7 echivalenți dintr-un agent de reducere cum ar fi, borohidrua de sodiu, borohidrua de potasiu, cianborohidrua de sodiu. $LiAlH_4$ precum și amestecuri ale acestora, de preferință, borohidrua de sodiu pulbere sau granule, la o temperatură de la -30°C până la temperatura de reflux. Produsul de condensare (V) se separă din soluția alcoolică ca prima fracțiune la filtrare. În urma distilării în continuare a filtratului până la 15 - 30% din volumul inițial și filtrării celei de-a doua fracțiuni, randamentul poate fi crescut până la 90 - 95% față de valoarea teoretică. Într-o altă variantă soluția de reacție se poate turna în apă, are loc precipitarea produsului cristalin V, iar după aspirarea apei și uscare se obțin randamente de până la 95%. 350 355 360

2. N-Formilarea respectiv protecția grupei la N 365

Compușii pentru ciclizarea oxidativă cu formula generală V, având $R_4 =$ formil, sau o grupă aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxycarbonil, ariloxycarbonil, aralchiloxycarbonil, alchilsulfonil, aralchilsulfonil, arilsulfonil ramificată sau neramificată, nesubstituită sau substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen se prepară prin reacția unui compus cu formula generală V, având $R_4 = H$ cu acizi, esteri, anhidride, halogenuri, azide, carbonați sau alți derivați reactivi ai acestor grupe de protecție. 370

De preferință, compusul cu formula generală V, având $R_4 = H$ se transformă într-un compus cu formula V, având $R_4 = CHO$ în solvenți cum ar fi THF, dioxan, DMF, toluen, xilen respectiv amestecuri ale acestora, prin reacție cu cantități echimolare, mergând până la de 50 ori mai mari, de formiat de etil și cantități catalitice de acid formic (0,001 până la 1 echivalent) la o temperatură variind de la 0°C până la temperatura de reflux. Solvenții utilizați în acest proces se îndepărtează prin distilare sub vid, reziduul rezultat este cristalizat prin adăugarea în trepte de apă cu gheață, iar produsul se separă prin filtrare cu un randament >90%, la un conținut de >95%. 375

3. Bromurarea 380

Dacă compușii de condensare cu formula generală V, în care R_1, R_2, R_3 reprezintă o grupă alchil, aril, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil inferioară, ramificată sau neramificată, $X_1, X_2 = H$, $R_4 =$ formil, dar și o grupă aralchil, alchilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxycarbonil, ariloxycarbonil, aralchiloxycarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil, neramificată sau ramificată, nesubstituită sau substituită cu unul sau mai mulți halogeni, având un conținut de 90 până la 100% în amestecuri de solvenți pe bază de hidrocarburi clorurate, cum ar fi, cloroformul sau clorura de metilen, cu alcoolii (metanol, etanol, metilglicol, etilglicol, etilenglicol, *n*-propanol, i-propanol) la rapoarte de 9:1 până la 1:9, de preferință, 3:2 până la 2:3, dar și alcoolii puri (metanol, etanol, metilglicol, etilglicol, etilenglicol, *n*-propanol, i-propanol) sau amestecuri ale acestora, de preferință etanol/metilglicol, la rapoarte de la 9:1 până la 1:9, de preferință 3:2 până la 2:3, având un conținut de umiditate de la 0 până la 5%, de preferință, de la 0 până la 0,2%, se supun reacției, la o 385 390

temperatură de la -80°C până la $+60^{\circ}\text{C}$, de preferință, de la -40°C până la 0°C , și la o concentrație de la 0,5 g până la 20 g/100 ml solvent, cu 1,0 până la 3,0 echivalenți, de preferință, 1,4 până la 1,7 echivalenți, dintr-un agent de bromurare, care se prepară prin adăugare de brom elementar într-un solvent adecvat la o concentrație de la 1 până la 90%, de preferință de la 2 până la 10%, timpul de adăugare al agentului de bromurare fiind de la 10 min până la 4 h, de preferință, 15 până la 30 min, se obține după un timp de reacție de la 0,5 până la 24 h, de preferință, 30 până la 60 min, și după prelucrare corespunzătoare (evaporare prin distilare până la 10-25% din volumul inițial, turnare peste o cantitate de 10 până la 50 ori mai mare de apă cu gheață, filtrare și uscare) un compus cu formula V, având $X_1 = \text{Brom}$, cu un randament de la 90 până la 96%.

Obținerea intermediului V, având $X_1 = \text{Brom}$, $R_4 = \text{CHO}$, respectiv, a intermediarului polibromurat:

Calea 1. (vezi schema generală de reacție): în cazul în care se bromurează, conform modului de lucru prezentat, un compus cu formula V, în care $X_1, X_2 = \text{H}$ și $R_4 = \text{CHO}$ se obțin, de exemplu, 82% produs principal, 6% educt, 8% produs secundar având $X_2 = \text{Brom}$ și 5% produse secundare polibromurate. (HPLC, Lichtsorb RP 18, eluentul MeOH/H₂O 6:4 la 280 nm). Dacă procedeul de bromurare se modifică, atunci se schimbă rapoartele dintre produsele amintite (de regulă se formează mai multe produse polibromurate). În urma ciclizării oxidative, alături de compusul dorit cu formula generală I, având $X_1 = \text{Brom}$, $R_4 = \text{CHO}$ și $Y_1 = Y_2 = \text{O}$, s-a putut determina în educt în cantități corespunzătoare fracțiunii de compus cu formula generală V, în care $X_1 = X_2 = \text{Brom}$, $R_4 = \text{CHO}$ (HPLC, Lichtsorb Si 60, 10 μ , 300/4 mm, eluent: CHCl₃/MeOH 95:5 la 254 nm) și apoi separat prin cromatografie preparativă (Kieselgel 60, CHCl₃/MeOH 1-5%). După reducere cu L-Selectridă narvedina polibromurată ($X_1 = X_2 = \text{Brom}$), de asemenea, fie se reduce la galantamină, fie se separă prin cromatografie preparativă.

Calea 2. (vezi schema generală de reacție). Compusul cu formula generală V, având $X_1 = \text{Brom}$, $R_4 = \text{CHO}$, poate fi obținut pornind de la aldehida veratemică, trecând prin 6-brom-izovanilină prin condensare și N-formilare.

4. Ciclizarea oxidativă

Pentru ciclizarea oxidativă a compușilor cu formula generală V, având $R_2 = \text{hidrogen}$, o grupă alchil inferioară, ramificată sau neramificată, o grupă aril, o grupă aralchil ramificată sau neramificată în catena alchil, sau o grupă alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil sau o combinație a acestor grupe, $X_1 = \text{hidrogen, fluor, clor, brom, iod}$, $R_4 = \text{formil dar și o grupă ramificată sau neramificată, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxi-carbonil, ariloxi-carbonil, aralchiloxi-carbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil, nesubstituită sau substituită cu unul sau mai mulți halogeni}$, $R_3 = \text{hidrogen}$, la un compus cu formula generală I, având R_2, R_4 și X_1 definiți anterior, $Y_1, Y_2 = \text{O}$ (cetonă) și $X_2 = \text{hidrogen}$, brom se efectuează reacția în solvenți, cum ar fi, cloroform, clorură de metilen, acetat de etil, THF, dioxan, acid acetic glacial, apă, amestecurile acestora cu alcooli (metanol, etanol, metilglicol, etilglicol, etilenglicol, *n*-propanol, *i*-propanol) la rapoarte de la 9:1 până la 1:9 dar și toluen, xilen, benzen, de preferință, xilen și toluen, la concentrații de la 0,05 până la 10 g/100 ml solvent, cu baze, cum ar fi bicarbonat de sodiu, carbonat de potasiu, KOH, NaOH, piridina, de preferință, carbonat de potasiu, la o concentrație de la 0,1% până la soluție saturată sau suspensie, de preferință, 5 până la 20%, și cu agent de oxidare, cum ar fi, Pb(OAc)₄, KMnO₄, FeCl₃, fericianura de potasiu, H₂O₂, de preferință, fericianura de potasiu, 4-1-echivalenți, de preferință, 5,5-6 echivalenți, obligatoriu cu adăugare de catalizatori de transfer de fază, cum ar fi, Aliquat, eter coroană dar și acid ascorbic, CuCl sau acid

trifluoracetic, la o temperatură de la -40°C până la temperatura de reflux, de preferință, de la 50 până la 80°C , și prin adăugare rapidă sau treptată de educt ca produs solid, soluție sau suspensie într-un solvent, de preferință, produs solid, la un timp de reacție de la 10 min până la 72 h, de preferință, de la 15 până la 45 min, sub o agitare mecanică, puternică, de preferință, cu un agitator și un omogenizator, în orice caz cu un gaz inert, cum ar fi, N_2 , CO_2 , argon, de preferință, argon. După prelucrarea fazei toluenice prin filtrare, separare de faze și distilare sub vid rezultă produsul brut cu randamente de la 5 până la 65% , din care după purificarea produselor de ciclizare se obțin randamente de la 5 până la 50% . 440 445

5. Reducerea

Pentru reducerea compușilor cu formula generală I, în care R_2 reprezintă o grupă alchil inferioară, ramificată sau neramificată, aril, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, X_1 , X_2 reprezintă fluor, clor, brom, iod, *t*-butil, R_4 reprezintă formil, dar și o grupă aralchil, alchilcarbonil, aralchilcarbonil, arilcarbonil, alchiloxycarbonil, ariloxycarbonil, aralchiloxycarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil, iar Y_1 , Y_2 reprezintă = O, (tipul bromnarvedina), cu agenți de hidrogenare cum ar fi, DIBAL-H, DIBAL-H/ ZnCl_2 , Al-izopropilat, Red-Al, K-Selectrida, L-Selectrida, KS-Selectrida, LS-Selectrida, Li-tri-*t*-butoxi-AlH, 9-BBN, Superhidrura, NaBH_4 , ZnBH_4 , AlH_3 , AlCl_2H , sau cu amestecul ale acestor agenți de reducere, se poate lucra astfel, încât, fie se adaugă agentul de reducere în cantitate echimolară sau în exces, la produsul inițial, într-un solvent, fie invers se adaugă produsul inițial la agentul de reducere, într-un solvent inert cum ar fi dietileter, THF, dioxan, toluen, xilen, benzen, la o temperatură de la -50°C până la temperatura de reflux. În continuare, după o tratare alcalină (de preferință cu NH_4OH) respectiv acidă (de preferință, cu HCl 2N), urmată de extracție cu solvenți cum ar fi, toluen, benzen, xilen, dietileter, acetat de etil, cloroform sau clorură de metilen, se purifică produsul prin cromatografie și dacă este necesar se separă diastereomerii sau produsul brut se tratează în continuare. 450 455 460

Prin reducerea de brom-N-formilnarvedină (spre deosebire de lucrarea [J.Org. Chem. 59,5463-5465(1994)] unde se lucrează cu narvedină) cu L-Selectridă și K-Selectridă se obține, după purificare cromatografică, în mod diastereoselectiv N-demetilbromgalantamina, cu randamente de $70-85\%$ față de valoarea teoretică. Prin metode cromatografice nu s-a putut dovedi existența de epi-N-demetilbromgalantamină. 465

N-demetilbromgalantamina se transformă prin N-metilare, de exemplu, fierbând timp de 10 min până la mai multe ore într-un exces de acid formic și soluție apoasă de formaldehidă, în bromgalantamină, cu randamente de $80-90\%$ față de valoarea teoretică. 470

Bromgalantamina se transformă, prin eliminare de brom, în galantamina, cu randament de 70 până la 80% față de valoarea teoretică, prin încălzire timp de 1 până la 12 h, la temperatura de reflux cu un exces molar de 5 până la 50 ori de acid formic și trietilamină, în prezență de $0,1$ până la 15% catalizator de paladiu pe cărbune activ. 475

Etapele pot fi realizate, de asemenea, și fără izolarea și purificarea compușilor intermediari.

Prin reducerea eductului cu Li-tri-*t*-butoxi-AlH se obține un amestec de N-demetilbromgalantamina și epi-N-demetilbromgalantamina la un raport de $1:1$. 480

Prin reducerea cu DIBAL-H se obțin 43% bromgalantamină și 41% epibromgalantamină.

Prin reducere cu $\text{LiAlH}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ anhidru, se obține, de asemenea, un amestec de bromgalantamină și epibromgalantamină, la un raport de $3:1$.

485 Realizarea reducerii poate fi, de exemplu, condusă după cum se prezintă în continuare:

Pentru reducerea unui compus cu formula generală I, având R_2 = alchil, X_1 = brom, R_4 = CHO, X_2 = H, Y_1, Y_2 = O (cetonă), se dizolvă, la cald, eductul într-un solvent cum ar fi, THF, dioxan sau alt eter, de preferință, THF, la concentrații de la 0,1 până la 20 g/100 ml solvent. În continuare, se adaugă, la o temperatură de la -50°C până la temperatura de reflux, de preferință, 0-20°C, L-Selectrida, într-un raport de 3-5 echivalenți, de preferință, 3,5 echivalenți și, de preferință, sub formă de soluție în THF, după care se lasă amestecul să reacționeze timp de 20 min până la 48 h, de preferință, o oră, la 0-20°C. Complexul care se formează cu agentul de reducere, este scindat prin adăugare de apă și hidroxid de amoniu, iar solventul organic în exces se evaporă substituit vid la temperatura de max.30°C. Prin extracție cu solvenți cum ar fi, eterii (de exemplu, dietileterul), acetat de etil, acetat de butil, cloroform, clorură de metilen, toluen, benzen sau xilen se obține N-demetilbromgalantamina cu un randament brut de la 90 până la 100% față de valoarea teoretică.

Pentru monometilarea de N-demetilbromgalantamina se supune reacției, timp de 10 min până la 2 h, de preferință, 15 până la 20 min, la temperatura de reflux, un amestec care conține N-demetilbromgalantamină cu un exces de 5 până la 30 ori de acid formic și cu soluție apoasă de formaldehidă (37%), cu sau fără un solvent organic.

Pentru debromurarea bromgalantaminei sau epibromgalantaminei, se supune reacției, timp de la 1 până la 12 h, de preferință, 2,5 h, la temperatura de reflux, bromgalantamina respectiv epibromgalantamina cu un exces de 5 până la 50 ori de acid formic și trietilamină, cu sau fără un solvent organic, în prezență de 0,1 până la 15% catalizator de paladiu pe cărbune activ.

Pentru reducerea unui compus cu formula generală I, în care R_2 = alchil, X_1 = Brom, R_4 = CHO, X_2 = H, Y_1, Y_2 = O (cetonă), se suspendă eductul într-un solvent cum ar fi, toluen, benzen sau xilen, de preferință, toluen, la o concentrație de la 0,1 până la 20 g/100 ml solvent, după care se picură, la o temperatură de la -50°C până la temperatura de reflux, de preferință, de la 0 până la 20°C, 3 până la 5 echivalenți, de preferință, 3,5 echivalenți, DIBAL-H, de preferință, sub formă de soluție 1,5 molară în toluen. În continuare, se agită amestecul de reacție, timp de 20 min la 12 h, de preferință, de la 30 min până la 1,5 h, la aceeași temperatură, complexul format se scindează cu apă și hidroxid de amoniu, se extrage cu toluen, iar produsul brut (90 până la 100% față de valoarea teoretică) se separă prin cromatografie pe coloană (Kieselgel, acetonă/hexan 1:1) în 43% bromgalantamină și 41% epibromgalantamină.

6. Separarea izomerilor optici

Pentru a separa compușii chirali de 4a,5,9,10,11,12-hexahidro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepină cu formula generală (I), (Y_1 = H, OH; Y_2 = H, OH) în care A, R_2 , R_4 , X_1 și X_2 au semnificațiile date anterior, în enantiomerii lor antipozi, se poate aplica procedeul cristalizării fracționate a sărurilor cu acizi chirali. Separarea izomerilor (+) și (-) ai compușilor de tip narvedină (compuși cu formula generală I, în care Y_1 și Y_2 reprezintă împreună = O (cetonă)) prin cristalizare fracționată se realizează astfel că se omogenizează o soluție sau suspensie de amestec de izomeri optici aflat într-un exces de 5 până la 50 ori de solvent cum ar fi, apa, metanol, etanol, propanol, izopropanol, acetonă sau amestecuri ale acestora, de preferință, metanol, cu o cantitate echimolară sau cu un exces dintr-un acid chiral (acizii + sau - tartric, citric, lactic, α -metoxifenilacetic sau camforsulfonic, nesubstituit sau substituit o dată sau de mai multe ori, precum și derivați ai acestora, de preferință, acid (+) di-*p*-tolil-tartric) care se află dizolvat într-unul din solvenții numiți anterior, se însămânțează această

soluție cu cristale obținute din derivat natural de (-) galantamină acizi organici chirali, cum ar fi (+), acidul di-*p*-tolil tartric, se lasă apoi să stea la -40 până la +20°C, de preferință, 0°C, timp de la 2 până la 24 h, sau mai mult, se filtrează și se usucă cristalele formate, apoi se tratează cu exces de NH₄OH și se extrage cu un solvent organic cum ar fi, cloroform, clorură de metilen, acetat de etil, acetat de butil, dietileter, *t*-butilmetileter, dibutileter, eter de petrol, xilen, benzen, toluen sau alții asemenea după care se separă, prin distilarea solventului, derivatul de (-) - galantamina corespunzător.

535

În acest procedeu se pot obține cantități suplimentare de (-)-galantamină, dacă soluția mumă se concentrează, se tratează cu exces de NH₄OH, se extrage cu un solvent organic (din cei numiți anterior) și se evaporă rezultând noi fracțiuni de galantamină, din care procedând în modul descris anterior cu folosire de acizi organici chirali, cum ar fi, acidul (-) di-*p*-toli-tartric, se pot separa derivați de (-)-galantamină.

540

Produsele obținute prin procedeul, conform invenției, pot fi în continuare purificate prin orice procedeu folosit în chimie în acest scop, cum ar fi distilarea, cristalizarea sau cromatografia.

545

W.C. Shieh și J.A.Carlson arată în J.Org.Chem. 1994,59, 5463-5465, că (-)-galantamina este un inhibitor selectiv al acetilcolinesterazei, care accentuează funcția colinergică și este considerat util ca mijloc de tratament pentru persoanele care suferă de boala lui Alzheimer.

550

Pentru a obține o (-)-galantamina pură din punct de vedere enantiomer, se propune amestecare de (±) narvedină în soluție cu cantități catalitice de cristale de (-)-narvedină sau (+)-galantamina ca germeni de formare, și lăsarea desfășurării procesului de cristalizare. În aceste condiții din soluția care conține (±)-narvedină, cristalizează (-)-narvedina sub formă de cristale albe. Pentru transformarea (-) narvedinei în (-)- galantamina se propune o reducere diastereoselectivă a narvedinei pure din punct de vedere enantiomer. Prin cristalizare diastereoselectivă se transformă (-)-narvedina stereospecific, cu L-Selectridă, la - 78°C, în (-)-galantamina cu un randament de aproape 99%. Pentru procedeul în două trepte (cristalizare și reducere) sunt date, pentru transformarea de narvedina racemică în (-)-galantamina, randamente de 90%. În ceea ce privește obținerea de (±)-narvedină se face trimitere la lucrarea [J.Am.Chem.Soc.110,314(1988)](Holton ș.a.), un procedeu în care se utilizează cantități stoechiometrice de paladiu și taliiu.

555

560

Printre dezavantajele procedeuului descris, se numără printre altele și faptul că reducerea trebuie efectuată la -78°C. În continuare, se descrie doar o semimicrocantitate (285 mg educt), care este trecută într-o cantitate de 200 ori mai mare dintr-un solvent și se prelucrează cromatografic, folosind CH₂Cl₂/metanol (6:1).

565

În continuare, se prezintă schemele de reacție pentru procedeul conform invenției:

Schema de reacție generală

570

Calea 1

Calea 2

575

580

585

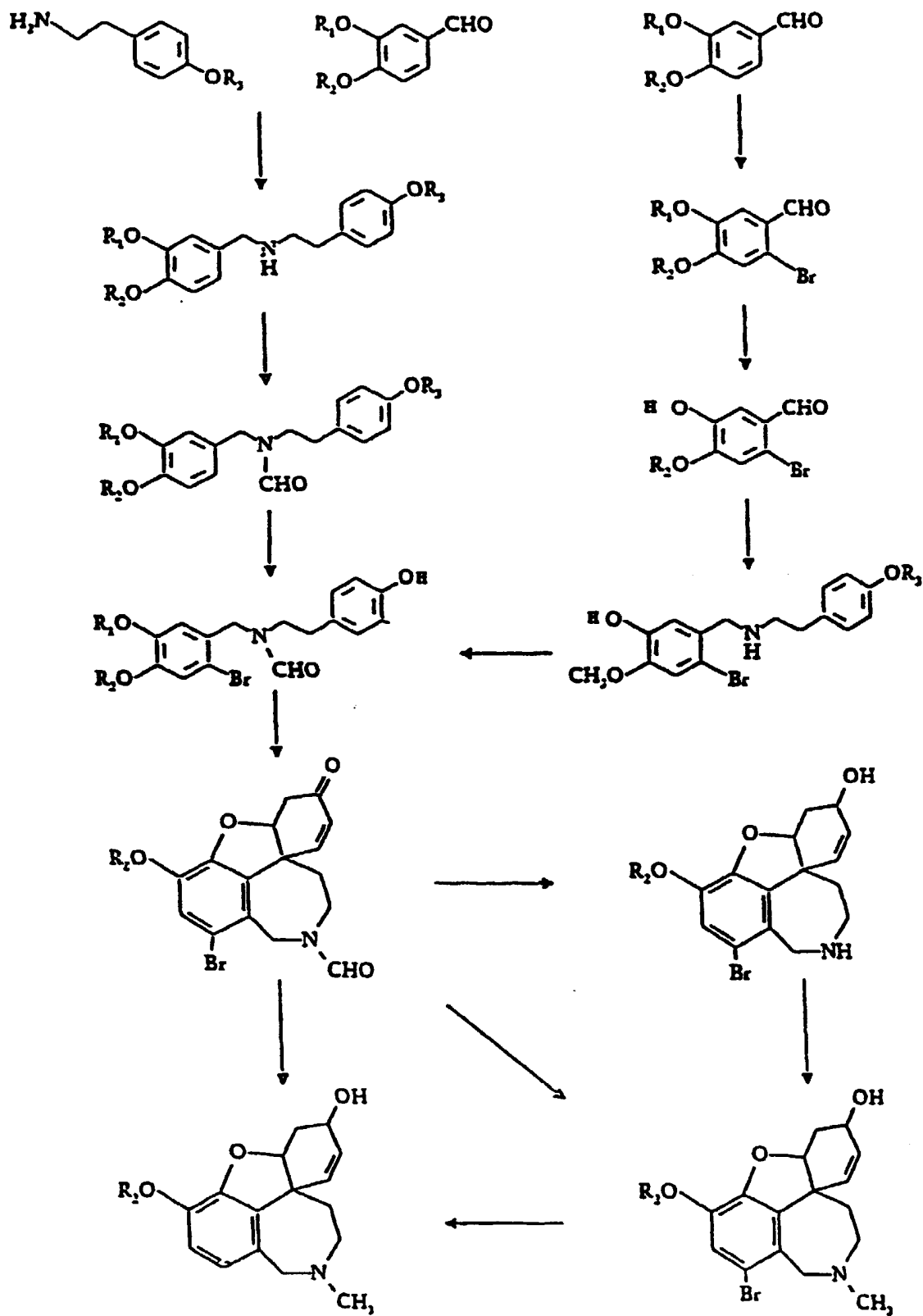
590

595

600

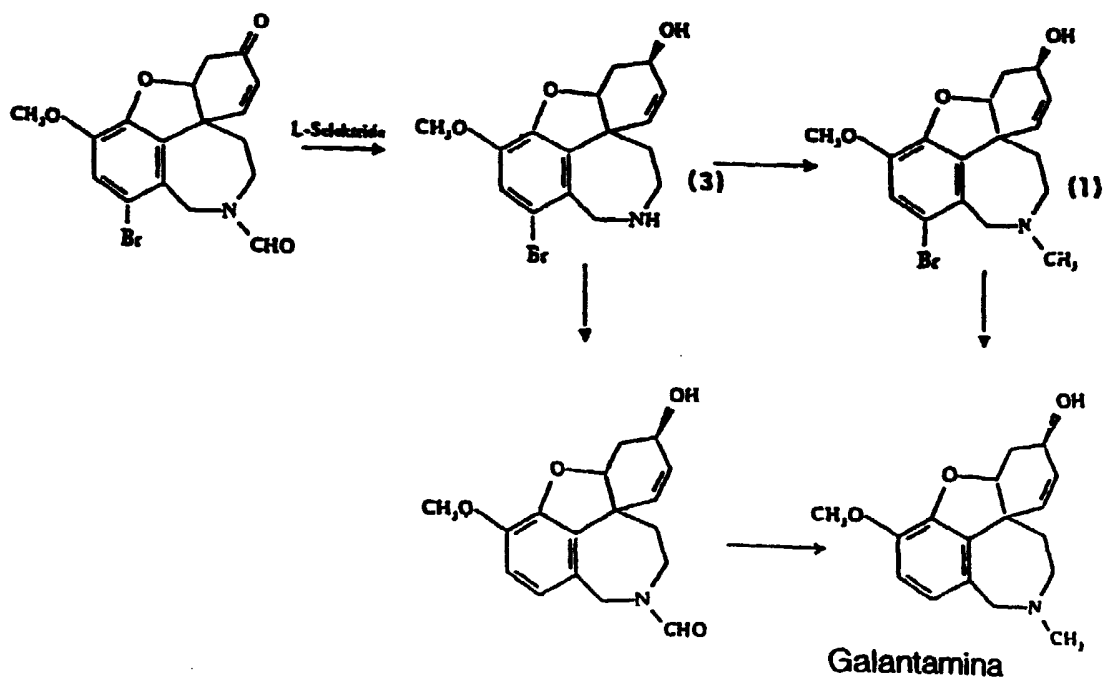
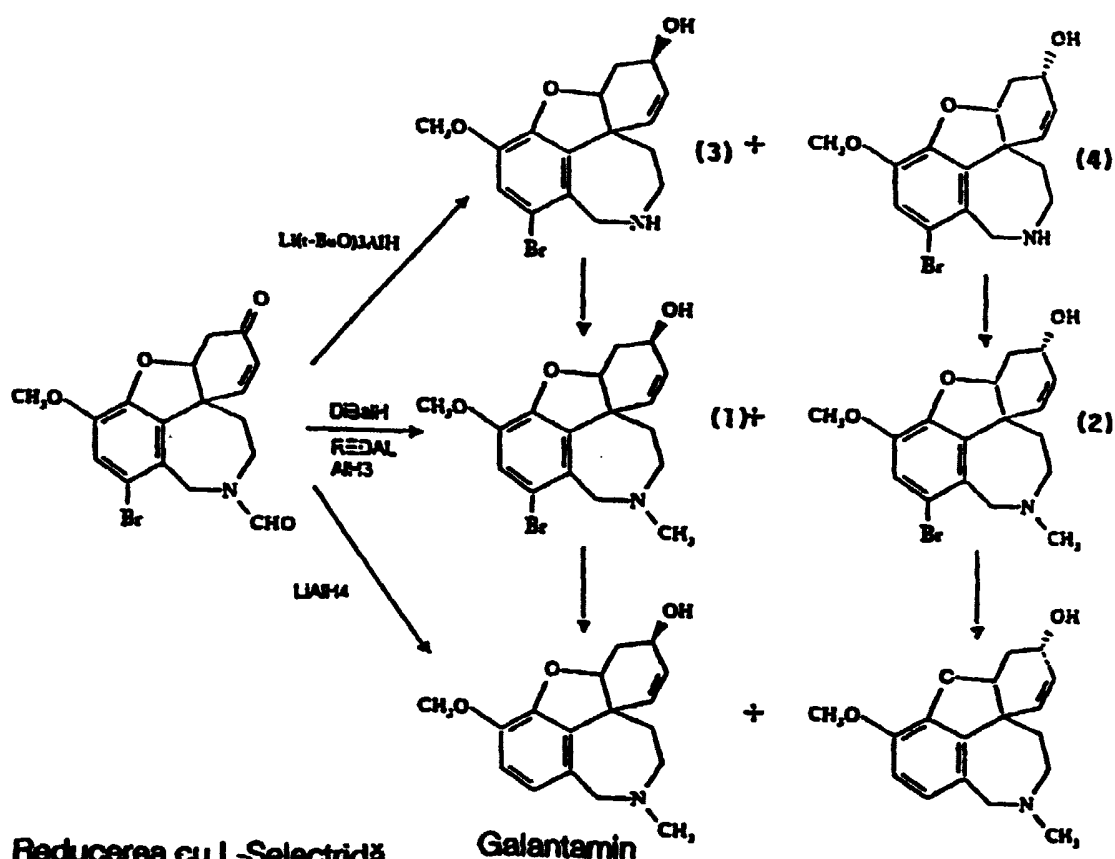
605

610

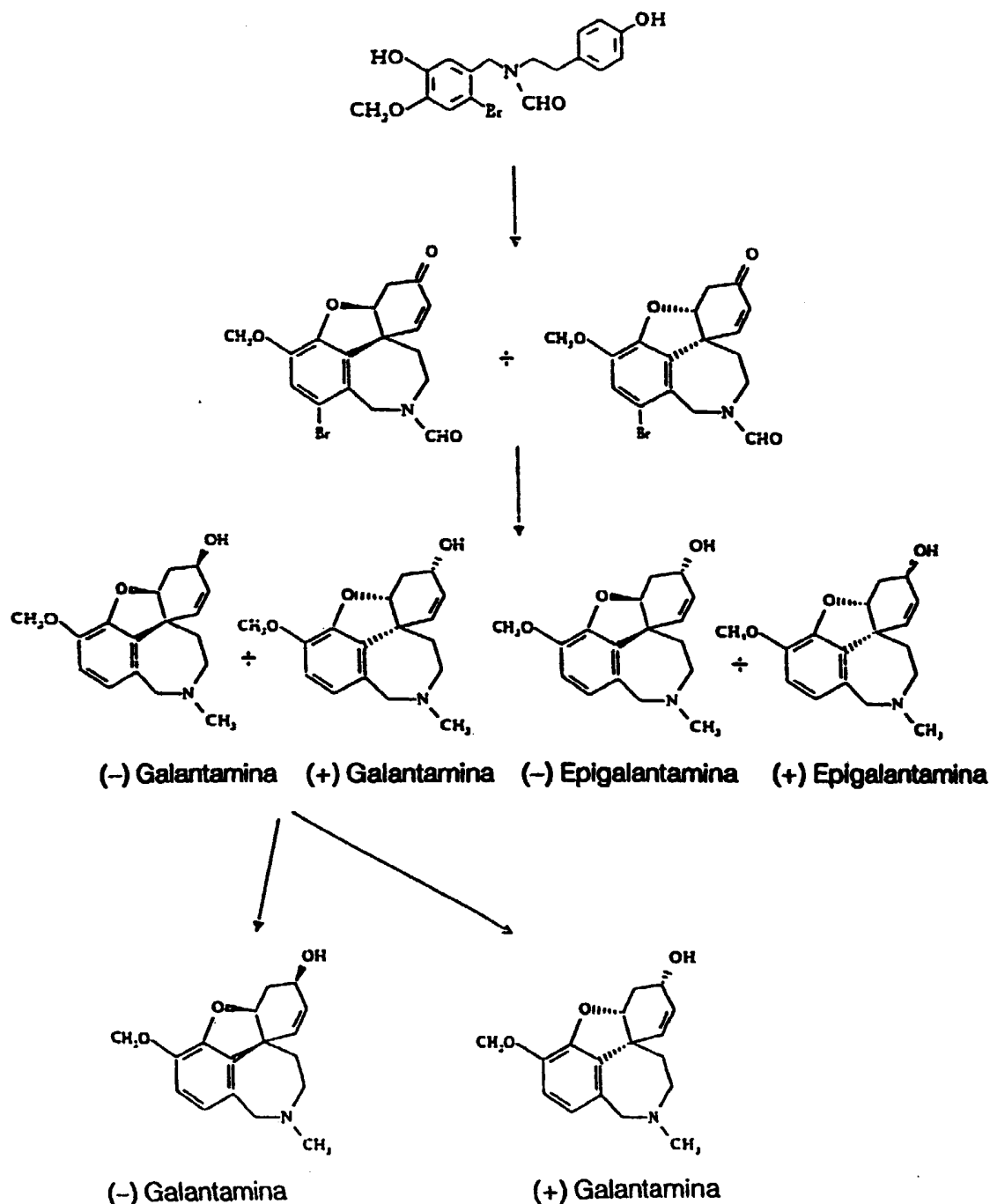


RO 118419 B1

Reducerea bromnarvedinei - Trecere în revistă



Separarea chirală a galantaminei



În conformitate cu o variantă de realizare a procedurii narvedina se poate obține pornind de la compusul ciclizat cu formula generală I, în care $Y_1, Y_2 = O$ (cetonă) prin introducerea unui cetal ciclic ca grupă de protecție ($Y_1, Y_2 =$ cetal sau tiocetal ciclic substituit sau nesubstituit, de exemplu, propilen glicol: $O-CH_2-CH_2(CH_3)-O$), reducere în continuare cu $LiAlH_4$ și desprinderea grupei de protecție cetal. Narvedina racemică (sau un compus cu formula generală I, în care Y_1, Y_2 reprezintă $= O$ (cetonă)) poate fi îmbogățită prin adăugare de cantități catalitice de (+)-galantamina sau (-)-narvedina și să se obțină (-)-narvedina de puritate enantiomerică $>98\%$.

Avantajul acestei variante de procedeu este că se transformă un enantiomer nedorit într-un enantiomer dorit.

Într-un mod asemănător se poate transforma narvedina racemică în (+)- narvedina, prin adăugare de cantități catalitice de (-)- galantamina sau (+)- narvedina. Narvedina îmbogățită se transformă, cu randamente bune, cu L-Selectridă în galantamina enantiomer pură, iar printr-un tratament adecvat se poate obține, fie baza liberă corespunzătoare, fie bromhidratul corespunzător. Prin cristalizarea bromhidratului poate fi obținut bromhidatul de galantamina cu o puritate enantiomerică >99%. Determinarea conținutului se realizează prin măsurarea indicelui de rotație și prin determinarea cantitativă a enantiomerilor cu ajutorul electroforezei microcapilare într-un electrolit chiral.

705

Etapile prezentate anterior pot fi, în general, și cu titlu, de exemplu, realizate cum urmează:

710

7. Introducerea grupei de protecție

Pentru introducerea de grupă de protecție cetalică într-un compus cu formula generală I, în care Y_1, Y_2 este = O (cetonă), X_1 este Brom, iar R_1 este CHO, se încălzește acesta la temperatura de reflux timp de mai multe ore, cu separarea apei, într-un solvent cum ar fi, benzen, toluen, xilen, de preferință toluen, cu un exces de 1 până la 30 ori dintr-un diol cum ar fi, etilenglicol, propilenglicol, ditiol cum ar fi, 1,3-ditiopropan, în prezența unei cantități catalitice de acid *p*-toluensulfonic sau acid sulfuric concentrat sau alt acid. În continuare, se răcește masa de reacție, se separă faza diolică (titiolică), se extrage cu toluen și se separă cetalul (tiocetalul) obținut prin evaporarea toluenului.

715

720

8. Reducerea, scindarea grupei de protecție

Cetalul (tiocetalul) purificat sau brut, având formula generală I, (în care de preferință X_1 este brom, iar R_1 este CHO), se transformă prin reducere cu $LiAlH_4$ urmată de scindarea grupei de protecție în narvedina. De exemplu, se dizolvă cetalul propilenglicolului cu compusul cu formula generală I în THF, se tratează cu un exces de 3 până la 5 ori față de cantitatea stoechiometrică de $LiAlH_4$ și se încălzește 12 h, la temperatura de reflux. În acest fel sunt eventual transformați X_1 brom în X_1 hidrogen și R_1 CHO în R_1CH_3 . Prin dezactivare $LiAlH_4$ cu NH_4OH , filtrare și extracție cu acetat de etil rezultă compusul de tip narvedina, protejat cu cetalic cu formula generală I. În urma încălzirii produsului brut cu un acid, de preferință acid clorhidric 2N, și alcalinizării cu NH_4OH , rezultă cu un randament bun (circa 80%), un compus cu formula generală I, de tip narvedina. Dacă se agită cu $LiAlH_4$ la -10 până la 0°C, timp de 2 h, apoi se hidrolizează cu NH_4OH și se extrage cu acetat de etil se poate recupera N-demetilbromnarvedina protejată cetalic. Comparabil cu reducerea cu L-Selectrida, se formează intermediar un compus cu formula generală I, având R_1CH_2OH , care se descompune la hidroliză și se formează compusul N-demetil. Prin tratare cu acid clorhidric 2N, grupa cetal poate fi scindată și să se obțină un compus de tip demetilbromnarvedină. Prin alchilarea compușilor de tip demetilbromnarvedinei protejate sau neprotejate la O, sau introducerea unei grupe de protecție la N și scindarea unei eventual prezente grupe de protecție la O, se pot obține compuși cu formula generală I cu diferiți substituenți având $Y_1, Y_2 = O$ (cetonă), R_1 o grupă alchil, alchenil, alchinil, aril, aralchil substituită sau nesubstituită, respectiv orice grupă de protecție, respectiv, compuși cuaternizați cu formula generală II. Prin debromurare, de exemplu, cu $Zn/CaCl_2$ rezultă compuși de tip narvedina substituiți la N.

725

730

735

740

Dacă un compus cu formula generală I având Y_1, Y_2 - etilenglicolcetal este încălzit timp de 12 h, în THF, la temperatura de 45-50°C, rezultă o narvedina corespunzător protejată cu cetal. Dacă se încălzește eductul 24 h, la temperatura de reflux (65-68°C), se deschide structura ciclică de cetal și se obține un produs având $Y_1 -CH_2-CH_2-OH$, iar Y_2 este H, care apoi prin încălzire cu un acid, de preferință, acid clorhidric 2N, se transformă într-un compus de tip narvedina.

745

750

Este interesant faptul că prin reducere cu LiAlH_4 la 0°C se formează cetalul demetil-bromnarvedinei, la 45°C se formează cetalul narvedinei, la 70°C și 48 h se formează galantamin-hidroxieterul, iar la $45-70^\circ\text{C}$ urmată de o tratare cu acid clorhidric (de asemenea, scindează cetalul) se formează narvedina.

755 Reducerea unui compus protejat cetalic având formula generală I, în care X_1 este brom, R_4 este CHO cu Zn/CaCl_2 duce la reducerea bromului, scindarea grupei cetal, dar se păstrează grupa $R_4\text{CHO}$.

9. Îmbogățirea

760 Se încălzește la temperatura de reflux un compus cu formula generală I, având Y_1 , $Y_2 = \text{O}$ (cetonă), $R_4\text{CH}_3$ într-un solvent cum ar fi, apa, metanol, etanol, *i*-propanol, butanol, clorură de metilen, etilenglicol sau amestecuri ale acestora cu 1 până la 30% trietilamină sau baza asemănătoare, apoi se tratează cu compuși optic puri, ca de exemplu, (+) galantamina sau (-) narvedina. Pentru (-) narvedina se vor utiliza, de exemplu, fie (+) galantamina, fie (-) narvedina, iar pentru (+) narvedina se vor utiliza, fie (-) galantamina, fie (+) narvedina după

765 care treptat se va răci amestecul.

De preferință, se agită timp de 1 până la 14 zile la 40°C , apoi se răcește la $0-20^\circ\text{C}$, se izolează cristalele precipitate, optic îmbogățite, și se determină prin electroforeză micro-capilară un conținut de enantiomer de $>98\%$. În acest caz pentru narvedina se ating indici de rotație de $405-407^\circ$ (20°C , $c=1/\text{CHCl}_3$). În urma determinării prin electroforeză micro-

770 capilară în electrolit chiral rezultă un conținut de enantiomer de $>98\%$.

10. Reducerea

Compusul enantiomer de tip narvedina (Y_1 , $Y_2 = \text{O}$ (cetonă)) poate fi transformat diastereoselectiv cu L-Selectridă, în modul descris anterior, într-un compus enantiomer pur de tip galantamina (Y_1 sau Y_2 este OH). Prin tratament cu HBr în soluție apoasă se obține

775 un bromhidrat de galantamina cu un conținut de enantiomer $>99\%$, la un randament de 87-95% față de valoarea teoretică.

11. Scindarea bromului

Se dizolvă un compus cu formula generală I, având X_1 brom într-o cantitate de 5 până la 50 ori mai mare de solvent, cum ar fi, apa, metanol, etanol, *i*-propanol, *n*-propanol,

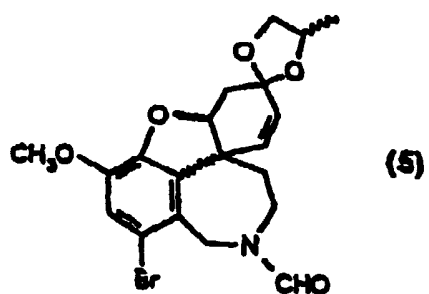
780 *n*-butanol sau amestecuri ale acestora, de preferință, etanol 70%, se adaugă o cantitate de 1 până la 5 ori mai mare de pulbere de zinc și de 1 până la 10 ori mai mare CaCl_2 și se agită. După circa 1 până la 2 h se filtrează produsul solid, se evaporă soluția și se cromatografiază (Kieselgel 60, solvent, de exemplu, acetona) și rezultă cu 80-85% produs debromurat.

785 În comparație cu procedeul descris în lucrarea [J.Org.Chem.59,5463-5465(1994)], procedeul, conform invenției, poate fi de așa manieră îmbunătățit încât devine posibilă o utilizare industrială. De exemplu, se introduce eductul sub formă de pulbere într-o soluție, de preferință 1 molară, de L-Selectridă în THF, la temperatura camerei, se agită timp de o oră, se tratează cu metanol și se evaporă. După preluare cu etanol (de exemplu, cu o cantitate de 5 - 30 ori mai mare), acidulare cu HBr în soluție apoasă rezultă bromhidratul de galantamina, cu un randament de 90 până la 95%, la un conținut de enantiomer de $>99\%$.

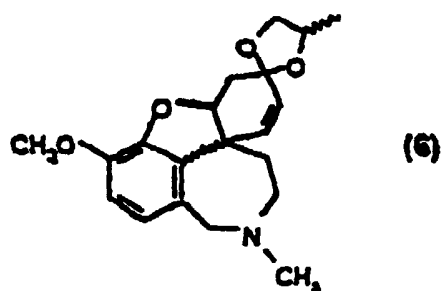
790

Varianta de procedeu descrisă conduce la compuși noi, respectiv, se formează compuși intermediari noi. Noii compuși sunt:

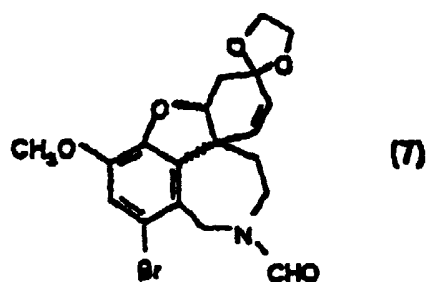
Brom-N-formil-narvedin-propilenglicolcetal (5)



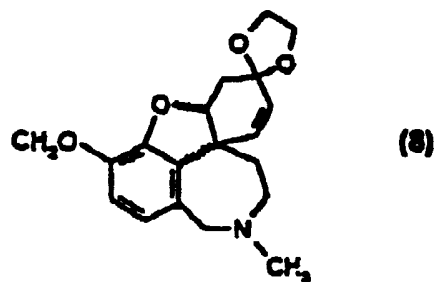
Narvedin-propilenglicolcetal (6)



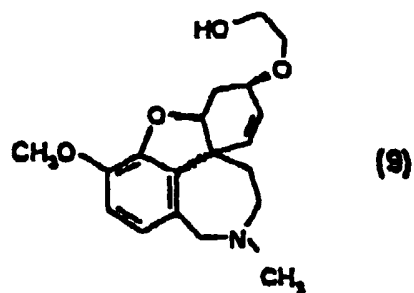
Brom - N - formil - narvedin - etilenglicolcetal (7)



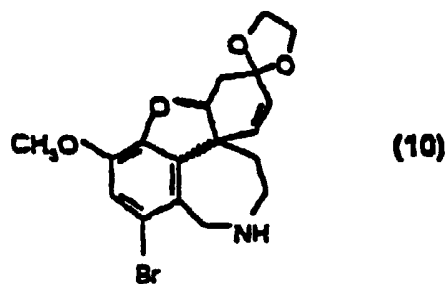
Narvedin - etilenglicolcetal (8)



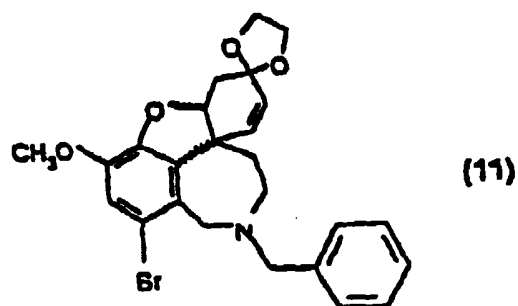
O-(2-Hidroxietyl) - galantamina (9)



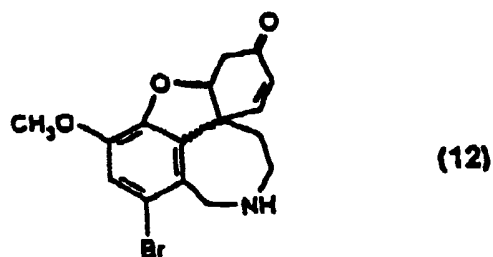
Brom - N - demetil - narvedin - etilenglicolcetal (10)



Brom - N - benzil - narvedin - etilenglicolcetal (11)

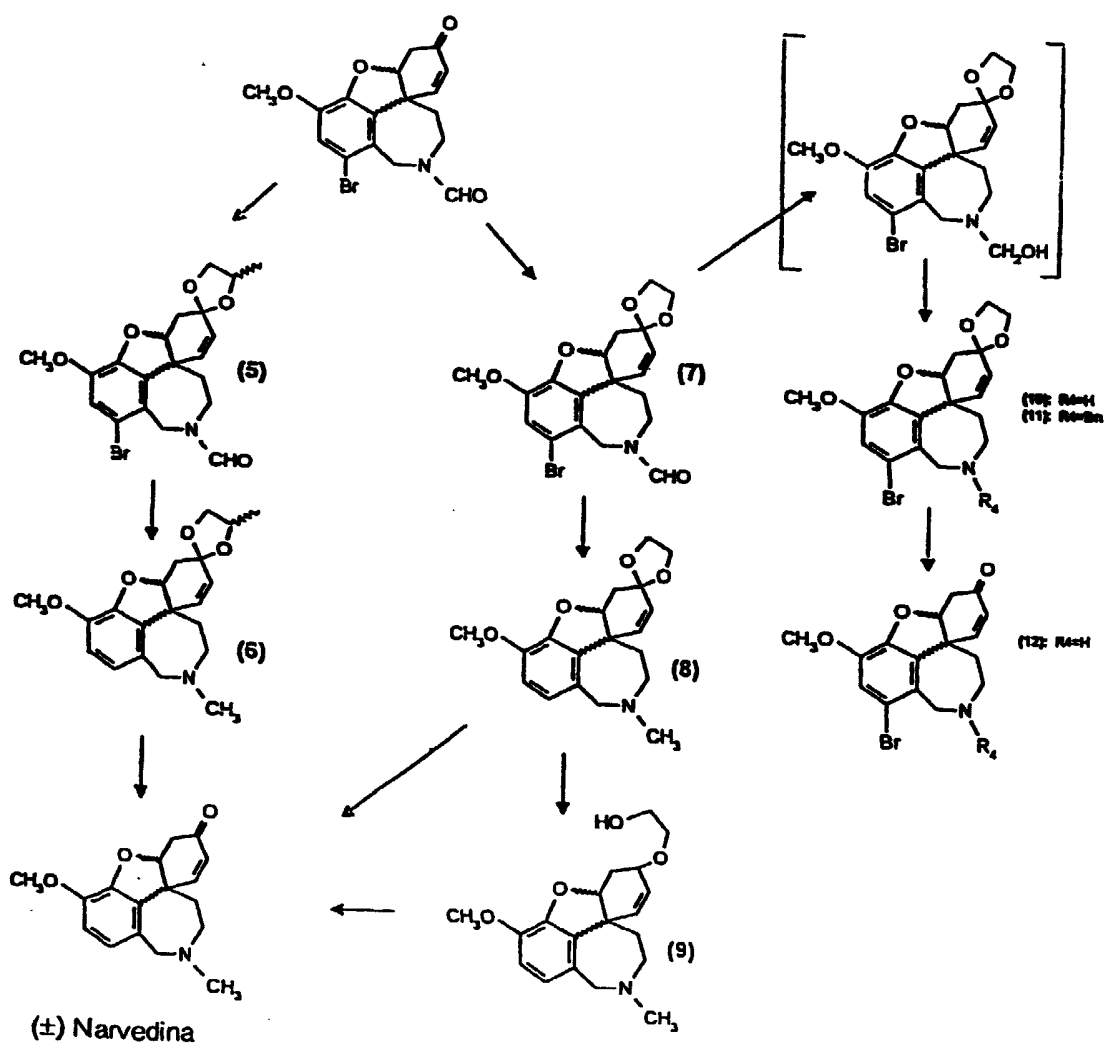
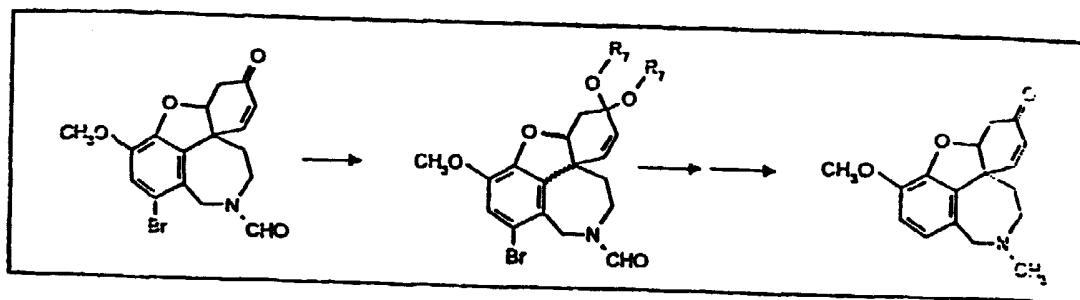


Brom - N - demetil - narvedina (12)

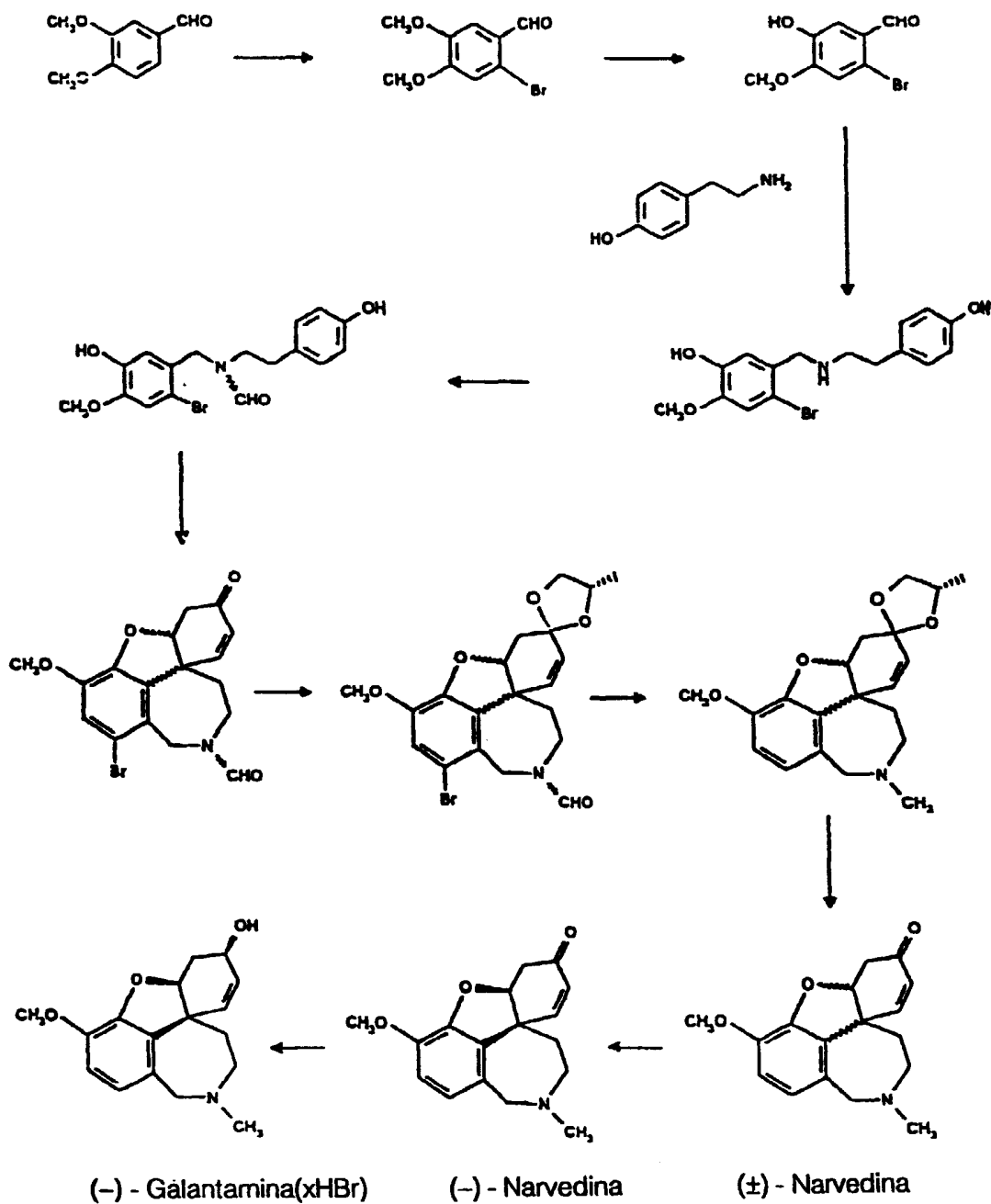


RO 118419 B1

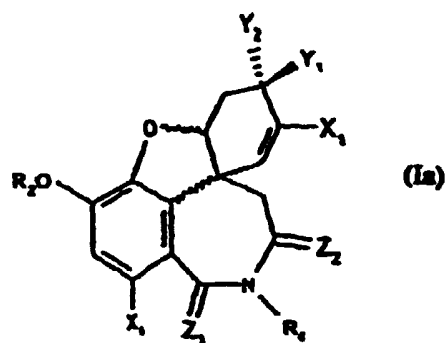
Numerele de ordine atribuite acestor compuși sunt utilizate și în schemele de reacție care urmează:



Schema generală a unei variante de procedeu preferate pentru sinteza (-)galantaminei

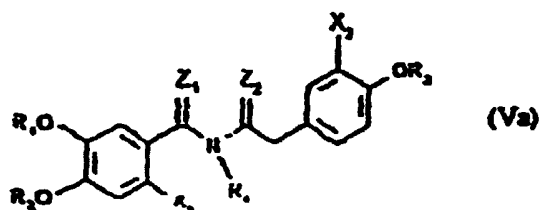


În conformitate cu o altă variantă de realizare procedeuului, conform invenției, pentru prepararea compuşilor racemici de tip narvedină, compusul cu formula generală Ia:



RO 118419 B1

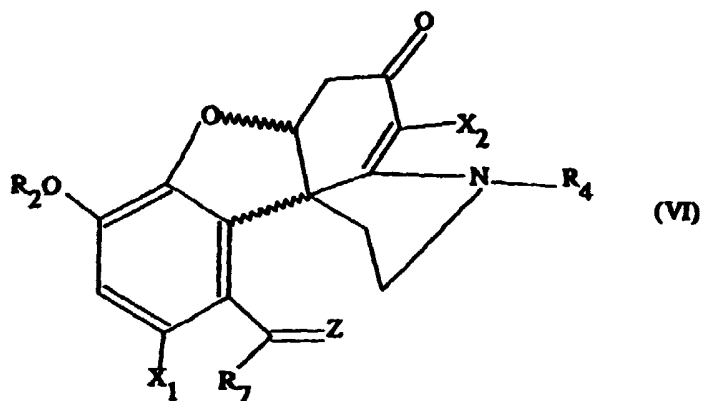
în care: R_2, R_4, X_1, X_2 au semnificațiile date anterior pentru formula generală I, Z_1 și Z_2 sunt O, S, N iar Y_1, Y_2 reprezintă = O (cetonă) se obține prin ciclizare oxidativă a unui compus cu formula generală Va:



în care: $R_1, R_2, R_3, R_4, X_1, X_2$ au semnificațiile date anterior pentru formula generală V, iar Z_1, Z_2 reprezintă O, S, N.

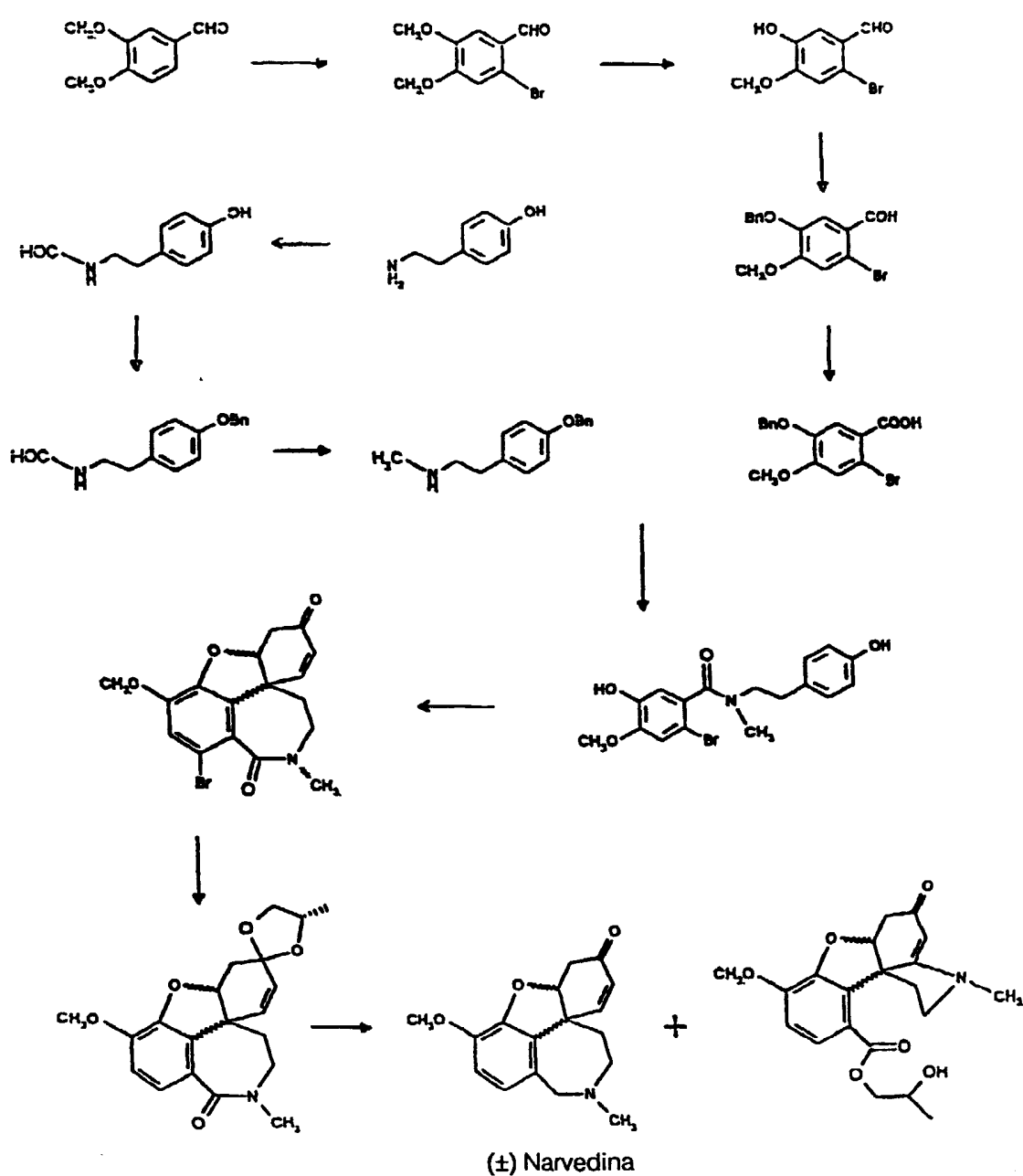
În continuare, se transformă, de exemplu, la fel ca în etapa (7), descrisă anterior, într-un cetal sau tiocetal sau într-un cetal sau tiocetal ciclic, se reduce cu $LiAlH_4$, la fel ca în etapa (8), descrisă anterior, izolat ca cetal sau tiocetal sau se transformă, de exemplu prin hidroliză acidă în compusul corespunzător de tip narvedina. Reacțiile de transformare sunt prezentate în schema "Sinteza narvedinei prin compuși de tip benzazepinonă" (pentru $Z_2 = H_2$).

În calitate de produs secundar se formează în diferite concentrații prin alcooliză un compus cu formula generală VI:



în care: R_2, R_4, X_1, X_2, Z_1 și Z_2 au semnificațiile date anterior pentru formula Ia, iar R_7 reprezintă un rest care corespunde alcoolului sau tiolului folosit pentru cetalizare, de exemplu, $-O-CH_2CH(CH_3)-OH$ (rest de propilenglicol).

Sinteza narvedinei prin compuși de tip benzazepinonă

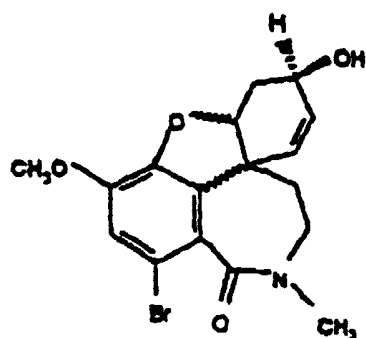


1035 Reducerea compusului cu formula generală Ia, în care R_2 , R_4 , X_1 , X_2 au semnificațiile date anterior pentru formula generală I, Z_1 , $Z_2 = O$, S, N, iar Y_1 , Y_2 reprezintă O (cetonă), cu L-Selectridă conduce la un compus cu formula generală Ia, în care $Y_1 = OH$, $Y_2 = H$.

1040 Reducerea unui compus cu formula generală (8Ia) având Y_1 , $Y_2 = O$ cu $LiAlH_4$ conduce la un amestec de compuși tip galantamina ($Y_1 = OH$, $Y_2 = H$) și de tip epigalantamină ($Y_1 = H$, $Y_2 = OH$) într-un raport de circa 5:3, în care X_1 , $X_2 = Brom$ este redus la X_1 , $X_2 = H$, iar $Z = O$ la $Z = H_2$.

RO 118419 B1

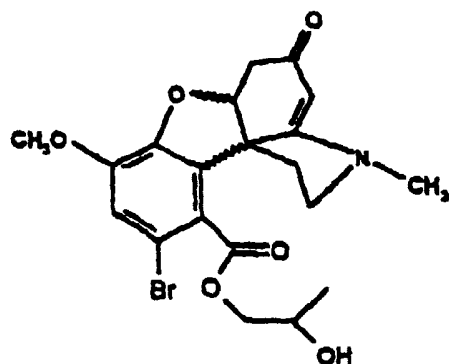
Varianta de procedeu descrisă conduce parțial la formarea de noi compuși:



(13)

1045

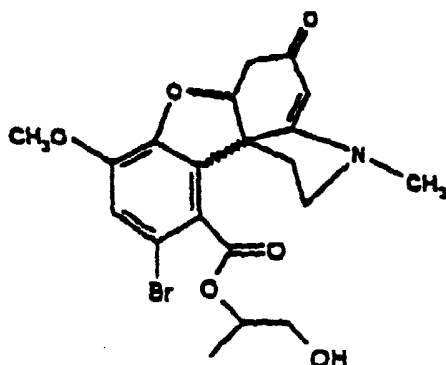
1050



(14)

1055

1060



(15)

1065

1070

În continuare se prezintă mai multe exemple de realizare ale invenției:

Exemplul 1. *N*-(4-Hidroxifenetil)-(3-hidroxi-4-metoksi)benzilamină

1075

(Formula generală V, cu $R_1 = R_3 = R_4 = X_1 = X_2 = H$, $R_2 = Me$)

Se suspendă într-un reactor având 5 l, din sticlă și cu manta dublă, 217,5 g (1,43 mol) izovanilină și 200 g (1,45 mol) tiramină în 2,5 l amestec toluen/*n*-butanol (1:1) după care se încălzește la temperatura de reflux cu separare de apă. După 4 h se separă prin distilare sub vid solventul, se preia reziduul cu 2,5 l metanol și se tratează soluția clară cu 25 g $NaBH_4$ (0,66 mol). Se agită apoi amestecul de reacție timp de 4 h la 0°C, se filtrează precipitatul format, se spală cu metanol și se usucă.

1080

Randament 332,3 g (85,1%)

Temperatura de topire: 176 - 178°C

Greutatea moleculară: $C_{16}H_{19}NO_3$: 273,32

1085

Exemplul 2. *N*-(4-Hidroxifenetil)-(6-brom-3,4-dimetoksi)benzilamină

(Formula generală V, cu $R_3 = R_4 = X_1 = H$, $R_2 = Me$, $X_1 = Br$)

Se suspendă într-un balon cu fund rotund de 100 ml, o cantitate de 2,45 g (10 mmol) 6-brom-3,4-dimetoxibenzaldehidă, 1,37 g (10 mmol) tiramină în 50 ml amestec toluen/*n*-butanol (1:1), după care se încălzește la temperatura de reflux cu separare de apă. După

1090

3 h se separă prin distilare sub vid solventul, se preia reziduul cu 50 ml metanol și se tratează soluția clară cu 0,8 g NaBH_4 . Se agită apoi amestecul de reacție timp de 4 h, la 0°C , se separă solventul prin distilare sub vid, se preia reziduul cu 100 ml clorură de metilen, iar faza organică se spală de două ori cu 10 ml apă. Se usucă faza organică pe Na_2SO_4 , se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. Reziduul rămas se cromatografiază pe 150 g Kieselgel cu hexan/acetat de etil = 2:8.

Randament 2,95 g (80,6%) ulei vâscos

Greutatea moleculară: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$: 366,23.

Exemplul 3. *N-(4-Hidroxifenetil)-(4-metoxi-3-metoximetoxi)benzilamină*

(Formula generală V, cu $\text{R}_1 = \text{MeOCH}_2\text{O}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{X}_1 = \text{X}_2 = \text{X}_3 = \text{X}_4 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$)

Se suspendă într-un balon cu fund rotund de 100 ml, o cantitate de 0,83 g (4,2 mmol) 4-metoxi-3-metoximetoxibenzaldehidă [16-17], 0,55 g (4,0 mmol) tiramină în 50 ml amestec toluen/*n*-butanol (1:1), după care se încălzește la temperatura de reflux cu separare de apă. După 4 h se separă prin distilare sub vid solventul, se preia reziduul cu 50 ml metanol și se tratează soluția clară cu 0,35 g NaBH_4 (0,66 mol). Se agită apoi amestecul de reacție timp de 4 h, la 0°C , se separă solventul prin distilare sub vid, se preia reziduul cu 100 ml clorură de metilen, iar faza organică se spală de două ori cu 10 ml apă. Se usucă faza organică cu Na_2SO_4 , se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. Reziduul rămas se cromatografiază pe 65 g Kieselgel cu acetat de etil/metanol 7:3.

Randament 1,12 g (83,4%) ulei vâscos.

Greutatea moleculară: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 317,34.

Exemplul 4. *N-(4-Hidroxifenetil)-(6-brom-3-hidroxi-4-metoxi)benzilamină*

(Formula generală V, cu $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$, $\text{X}_2 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{X}_1 = \text{Brom}$)

Metoda 1:

Se suspendă într-un balon cu fund rotund de 50 ml, o cantitate de 1,0 g (4,3 mmol) 6-brom-4-metoxi-3-hidroxibenzaldehidă [S.D.Saraf.Synt.Communi.13,7,1983], 0,6 g (4,3 mmol) tiramină în 20 ml amestec toluen/*n*-butanol (1:1), după care se încălzește la temperatura de reflux cu separare de apă. După 90 min se separă prin distilare sub vid solventul, se preia reziduul cu 20 ml metanol și se tratează soluția clară cu 0,35 g NaBH_4 . Se agită apoi amestecul de reacție timp de 4 h, la 0°C , se separă solventul prin distilare sub vid, se preia reziduul cu 50 ml clorură de metilen, iar faza organică se spală de două ori cu 10 ml apă. Se usucă faza organică cu Na_2SO_4 , se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. Reziduul rămas se cromatografiază pe 60 g Kieselgel cu acetat de etil/metanol 97:3 - 95:5.

Randament 1,43 g (93,8%)

Metoda 2:

Se suspendă într-un balon cu fund rotund de 1 l, o cantitate de 53,38 g (231 mmol) 6-brom-4-metoxi-3-hidroxibenzaldehidă [S.D.Saraf.Synt.Communi.13,7,1983], 31,7 g (231 mmol) tiramină în 530 ml amestec toluen/*n*-butanol (1:1), după care se încălzește la temperatura de reflux cu separare de apă. După 90 min se separă prin distilare sub vid solventul, se preia reziduul cu 350 ml metanol și se tratează soluția clară cu 12 g NaBH_4 . Se agită masa 1 h, la 0°C , se picură în 3 l apă cu gheață. Se agită apoi amestecul de reacție timp de 30 min, produsul precipitat, se filtrează, se spală de două ori cu apă și se usucă în etuvă de vid la 60°C .

Randament: 70,2 g (86,3%)

Temperatura de topire: $122 - 125^\circ\text{C}$

Greutatea moleculară: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$: 352,21

IR (KBr): 655,76s, 800,45m, 824,97m, 1022,56m, 1165,88m, 1245,88i, 1409,83i, 1448,40i, 1510,79i, 1554,48i, 3200-3370l.

^1H -RMN($\text{DMSO}-d_6$): 7,0-6,60 (m, 6H); 6,73 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 2,75-2,58 (m, 4H); 2,88(s, 2OH);

RO 118419 B1

^{13}C -RMN(CDCl_3 +DMSO- d_6): 155,46 s, 147,28 s, 145,95 s, 130,56 s, 129,68 s, 129,12 d, 116,93 d, 115,61 d, 114,99 d, 110,95 s, 55,85 q, 51,76 t, 50,16 t, 34,50 t.

Exemplul 5. *N*-(4-Hidroxifenetil)-(4-metoxi-3-*t*-butilcarboniloxi) benzilamină

(Formula generală V, cu $R_1 = \text{Me}_3\text{CCO}$, $R_2 = \text{Me}$, $X_1 = R_2 = R_1 = R_3 = \text{H}$)

Se suspendă într-un balon cu fund rotund de 50 ml, o cantitate de 3,63 g (16,5 mmol) (4-metoxi-3-*t*-butilcarboniloxi)benzaldehydă 2,06 g (15 mmol) tiramină în 32 ml amestec toluen/*n*-butanol (1:1), după care se încălzește la temperatura de reflux cu separare de apă. După 3 h se separă prin distilare sub vid solventul, se preia reziduul cu 32 ml metanol și se tratează soluția clară cu 1,32 g NaBH_4 . Se agită apoi amestecul de reacție timp de 4 h, la 0°C, se separă solventul prin distilare sub vid, se preia reziduul cu 50 ml clorură de metilen iar faza organică se spală de două ori cu 10 ml apă. Se usucă faza organică pe Na_2SO_4 , se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. Reziduul rămas se cromatografiază pe 140 g Kieselgel cu acetat de etil/metanol = 9:3 - 8:2.

Randament: 1,7 g (28,8%) ulei vâscos.

Greutatea moleculară: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: 357,43

Exemplul 6. *N*-Formil-*N*-(4-Hidroxifenetil)-(3-hidroxi-4-metoxi)benzilamină

(Formula generală V, cu $R_1 = R_3 = X_1 = X_2 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$)

Într-un balon de 10 l cu 3 găuri (pâlnie de picurare, refrigerent ascendent, barbotor, țeavă de alimentare cu gaz) se introduc 370 g (1,35 mmol) compus 5 ($R_1 = R_3 = X_1 = X_2 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$), 5 l dioxan tehnic și 370 ml DMF tehnic. Se umple pâlnia de picurare cu un amestec de 1100 ml (13,66 mol) HCOOEt și 10 ml HCOOH , se agită masa de reacție din balon, magnetic, sub argon, și se încălzește până la fierbere. Temperatura crește până la 100 - 103°C suspensia devenind omogenă. La această soluție se adaugă soluția din pâlnia de picurare pe durata a 20 până la 30 min, temperatura scăzând la 87-89°C. Amestecul de reacție care se tulbură se agită 4 h, la temperatura de reflux. Se îndepărtează solventul sub vid iar reziduul se tratează cu 8 l apă cu gheață. Se filtrează cristalele precipitate, se spală de 3 ori cu 2 l apă și se usucă sub vid timp de 12 h.

Randament: 360,5 g (88,6%)

Temperatura de topire: 144-148°C.

Greutatea moleculară: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 301,33

Exemplul 7. *N*-Formil-*N*-(4-Hidroxifenetil)-(6-brom--3,4-dimetoxi)benzilamină

(Formula generală V, cu $R_3 = X_2 = \text{H}$, $X_1 = \text{Brom}$, $R_1 = R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$)

Într-un balon de 250 ml cu 3 găuri (pâlnie de picurare, refrigerent ascendent, barbotor, țeavă de alimentare cu gaz) se încălzește la temperatura de reflux un amestec de 4,53 g (12,2 mmol) compus 5 ($R_3 = R_4 = X_2 = \text{H}$, $X_1 = \text{Brom}$, $R_1 = R_2 = \text{Me}$), 100 ml dioxan tehnic, 10 ml HCOOEt și 0,1 ml HCOOH . După 68 h se distilă solventul sub vid, iar reziduul se cristalizează din 40 ml metanol.

Randament: 3,61,5 g (75,%)

Temperatura de topire: 160 până la 162°C.

Greutatea moleculară: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$: 394,24

Exemplul 8. *N*-Formil-*N*-(4-Hidroxifenetil)-(4-metoxi-3-*t*-butilcarboniloxi)benzilamină

(Formula generală V, cu $R_1 = \text{Me}_3\text{CCO}$, $R_2 = \text{Me}$, $X_1 = X_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CHO}$)

Într-un balon de 500 ml cu 3 găuri se încălzește la temperatura de reflux un amestec de 1,7 g (4,7 mmol) compus cu formula generală V ($R_1 = \text{Me}_3\text{CCO}$, $R_2 = \text{Me}$, $X_1 = X_2 = R_2 = R_4 = \text{H}$), 7,5 ml dioxan tehnic, 7,5 ml HCOOEt și o picătură HCOOH . După 15 h se distilă solventul sub vid, iar reziduul se cromatografiază pe 30 g SiO_2 cu acetat de etil.

Randament: 1,5 g (81,8%) ulei

Greutatea moleculară: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: 385,44

1190 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 8,20 și 7,80 (2s,1H); 7,16-6,80(m, 7H); 4,30(d,2H); 3,78(s,3H); 3,35(m,2H); 2,70(m,2H); 1,38(s,9H).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 176,69 s; 163,24 și 162,90 d; 155,36 și 154,99s; 150,99 și 150,70 s; 140,35 și 140,18 s; 129,67 și 112,30 m; 55,85 q; 50,94 și 48,46 t; 44,60 și 43,61 t; 38,94 s; 33,60 și 32,24 t; 27,053 q.

1195 **Exemplul 9.** *N-Formil-N-(4-Hidroxifenetil)-(6-brom-3-hidroxi-4-dimetoxi-benzilamină* (Formula generală V, cu $R_1 = R_3 = X_2 = \text{H}$; $X_1 = \text{Brom}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$)

Metoda 1:

1200 Într-un balon de 500 ml cu 3 gâturi (pâlnie de picurare, refrigerent ascendent, barbotor, țevă de alimentare cu gaz) se încălzește la temperatura de reflux un amestec de 27 g (76,6 mmol) compus V ($R_1 = R_3 = R_4 = X_2 = \text{H}$, $X_1 = \text{Brom}$, $R_2 = \text{Me}$), 300 ml dioxan tehnic, 30 ml (37,2 mmol) HCOOEt și 0,1 ml HCOOH . După 72 h se distilă solventul sub vid, iar reziduul se cristalizează din 50 ml cloroform.

Randament: 23,95 g (82,3%)

Metoda 2:

1205 Se dizolvă 300 g din compusul V ($R_1 = R_3 = X_1 = X_2 = \text{H}$; $R_2 = \text{Me}$; $R_4 = \text{CHO}$) în 2000 ml etanol anhidru și 2000 ml metilenglicol ($\text{H}_2\text{O} < 0,1\%$) prin încălzire la 40°C , apoi se răcește amestecul la -20°C și se picură, timp de 15 min 14 ml brom în 1000 ml etanol/metilglicol (1:1), având grijă ca temperatura să nu depășească -20°C . Se agită apoi 30 min, la -20°C , se evaporă amestecul până la 1000 ml și se toarnă sub agitare energetică peste 30 l apă cu gheață. Se agită 4 h la 0°C , se aspiră la substanța cristalină se usucă sub vid (60°C).

1210 Randament: 370,2 g (96% față de valoarea teoretică); Conținut (HPLC) 82%;

Temperatura de topire: 162 până la 164°C

Greutatea moleculară: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$: 380,22

1215 **Exemplul 10.** *N-Formil-N-(4-Hidroxifenetil)-(4-metoxi-3-metoximetoxi)-benzilamina* (Formula generală V, cu $R_1 = \text{MeOCH}_2\text{O}$, $R_2 = \text{Me}$, $X_1 = X_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CHO}$)

Într-un balon de 50 ml cu 3 gâturi (pâlnie de picurare, refrigerent ascendent, barbotor, țevă de alimentare cu gaz) se încălzește la temperatura de reflux un amestec de 4,9 g (15,4 mmol) compus V ($R_1 = \text{MeOCH}_2\text{O}$, $R_2 = \text{Me}$, $X_1 = X_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$), 60 ml HCOOEt și o picătură HCOOH . După 18 h se distilă solventul sub vid iar reziduul se cristalizează din acetat de etil/hexan.

1220 Randament: 3,95 g (74%)

Temperatura de topire: 102 până la 104°C

Greutatea moleculară: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 345,38

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 8,23 și 7,83 (2s,1H); 7,05 până la 6,70 (m,7H); 5,20(s,2H); 4,46 și 4,28(2s, 2H); 3,87 (s, 3H) și 3,52(s,3H); 3,38(m,2H); 2,70(m,2H).

1225 $^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 163,20 și 162,86 d; 155,41 și 155,05s; 149,30 s; 146,53 și 146,33 s; 129,66 și 129,59 s; 129,52 d; 128,56 și 129,59 s; 129,59 s; 129,52 d; 128,56 și 128,02 s; 122,40 d; 121,64 d; 118,71 d; 115,88 d; 115,60 și 115,33 d; 111,75 d; 95,39 t; 56,13 q; 55,79 q; 51,44 și 48,62 t; 45,10 și 43,71 t; 33,72 și 32,27 t.

1230 **Exemplul 11.** *4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-formil-6H-benzofuro [3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-onă*

(Formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, $Y_1, Y_1 = \text{O}$)

1235 La o suspensie formată din 16 l toluen, 600 g $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ și 2 l soluție 10% K_2CO_3 se adaugă dintr-o dată la 70°C o cantitate fin pulverizată de 120 g (0,316 mol) compus cu formula generală V ($R_1 = R_3 = X_2 = \text{H}$, $X_1 = \text{Brom}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$). În continuare, se agită amestecul de reacție, cu utilizarea unui omogenizator intensiv, la aceeași temperatură timp de 30 min, precipitând un polimer insolubil. Se filtrează amestecul de reacție, faza organică se usucă pe Na_2SO_4 și se filtrează, iar solventul se evaporă sub vid.

Randament: 59,6 g (49,9%)

Dacă se folosește în ciclizare eductul obținut în exemplul 9, metoda 2, se poate obține, după separare prin cromatografie pe coloană (Kieselgel 60, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1-5%)) produsul secundar cu formula generală I, având $R_2 = \text{CH}_3$, $X_1 = X_2 = \text{Brom}$, $R_4 = \text{CHO}$, Y_2 , $Y_2 = \text{O}$; cu un randament de 6%. 1240

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 8,23 (d, 1H); 7,30(s, 1H); 6,98(s, 1H), 5,85-3,95(m, 3H); 4,70(s, 1H); 3,80(s, 3H); 3,35(m, 2H); 2,95(m, 1H); 2,15(m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6)$: 185,31 și 185,25 s; 162,43 și 161,43 d; 147,12 și 146,84 s, 144,61 și 144,37 s; 142,33 și 141,97 d; 129,27 și 129,13 s; 126,62 și 126,40 s; 123,25 s; 116,67 și 116,46 d; 114,27 și 112,74 s; 87,00 și 86,86 d;; 56,01 q; 52,38 și 51,55 s; 46,18 și 45,80 t; 40,58 t; 37,68 și 36,86 t; 34,26 t. 1245

Exemplul 12. (4 α ,6 β)-4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-3-metoxi-3-11-metil-6H-benzofuro [3a,3,2.ef][2]benzazepin-6-onă (Galantamina) 1250

(Formula generală I, având $R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = X_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$)

Metoda 1:

Într-un balon cu 3 gâturi se introduc 4,6 g (1211 mmol) LiAlH_4 în THF și se răcește amestecul la 0°C. La această suspensie se picură timp de 5 min, sub agitare energetică, 7,36 g (19,47 mmol) compus V ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CHO}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, Y_1 , $Y_1 = \text{O}$), în 460 ml THF abs. Apoi se mai agită o oră, la 0°C și 21 h se fierbe la temperatura de reflux. În continuare, se transvazează amestecul într-un balon de 1 l cu un gât, se răcește masa la 0°C. LiAlH_4 în exces se descompune cu câteva picături de apă iar solventul se distilă sub vid. Se tratează reziduul cu apă și se aduce pH-ul cu HCl 2N la valoarea 1. Se agită și se încălzește soluția de reacție până ce precipitatul se dizolvă. În continuare, se aduce cu soluție de NaOH, pH-ul la 9, se tratează soluția cu acetat de etil, se agită energetic și se filtrează precipitatul format. Se separă faza organică, iar faza apoasă se extrage cu acetat de etil. Fazele organice reunite se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. Prin purificarea cromatografică a reziduului (300 g SiO_2 cu $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 97:3 - 95:5$) rezultă cristale incolore. 1255

Randament: 2,23 g (40,03%) 1265

Metoda 2:

La o suspensie de 240 mg (6,3 mmol) de LiAlH_4 în 4 ml THF abs., se picură, la 0°C, o soluție de 365 mg 81,0 mmol) compus cu formula generală I ($R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$) în 4 ml THF anhidru, apoi se agită timp de o oră la temperatura camerei și încă 23 h, la temperatura de reflux. Apoi, se răcește amestecul de reacție la 0°C, se descompune reactantul în exces cu apă și se diluează cu 50 ml acetat de etil și circa. 50 ml NH_4OH . Se filtrează precipitatul care se formează după agitarea amestecului de reacție, se separă faza organică, iar faza apoasă se extrage cu acetat de etil. Fazele organice reunite se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează iar solventul se distilă sub vid. În urma cromatografierii reziduului (25 g SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99:1 - 96:4$) rezultă 140 g (49%) compus cu formula I ($R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = X_2 = Y_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$). 1270

Metoda 3:

La o suspensie de 100 mg (0,27 mmol) compus cu formula generală I ($R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$) și 10 mg catalizator de paladiu pe cărbune activ 10% în 3 ml trietilamină se picură 1,0 ml HCOOH . După ce se agită amestecul de reacție timp de 2,5 h la temperatura de reflux, se filtrează catalizatorul de paladiu pe cărbune activ prin celită, solventul se distilă sub vid, iar reziduul se preia cu CH_2Cl_2 . Soluția organică se spală de 2 ori cu soluție saturată de NH_4OH , odată cu apă, se usucă pe Na_2SO_4 , iar solventul se distilă sub vid. Reziduul se separă prin cromatografie pe coloană (9 g SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95:5$). 1280

Randament: 62 mg (79%), compus cu formula I ($R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = X_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$).

Temperatura de topire: 119 până la 121°C.

1290 Greutatea moleculară: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$; 287,34

Exemplul 13. (4 α ,6 β)-4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Bromgalantamina)

(Formula generală I, având $R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$) și

1295 (4 α ,6 β)-4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-Fe][2]benzazepin-6-ol (Epibromgalantamina)

(Formula generală I, având $R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = Y_1 = \text{H}$, $Y_2 = \text{OH}$)

La o suspensie de 8,0 g (21 mmol) de compus cu formula generală V ($R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, $Y_1, Y_2 = \text{O}$) în 150 ml toluen, se picură la temperatura de 0°C, o cantitate de 10 ml (36 mmol) soluție DIBAL-H în toluen. Se agită amestecul de reacție o oră la temperatura camerei, reactivul în exces se descompune cu apă și apoi, se adaugă 12 ml NH_4OH concentrat. După ce se mai agită 20 min la temperatura camerei se filtrează precipitatul depus se separă faza organică și se extrage faza organică cu 50 ml toluen. Fazele organice reunite se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. Reziduul (7,7 g) se separă prin cromatografie pe coloană.

1305 Randament: 3,2 g (45,1%) compus I cu ($R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = \text{brom}$, $X_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$) și 0,8 g (20,7%) compus I cu ($R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = \text{brom}$, $X_2 = Y_1 = \text{H}$, $Y_2 = \text{OH}$).

Date referitoare la bromgalantamină, compus I cu $R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = \text{brom}$, $X_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$:

Greutatea moleculară: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}_5$; 365,23

1310 IR(KBr): 689,03 m; 778,57 m; 839,37 m; 989,86 m, 1050,66p;

1212,43p; 1279,87p, 1434,08p; 14,72p; 1613,99p; 2667,39m; 3370 până la 37781, (p-semnal puternic, m-semnal mediu, l-semnal larg,)

^1H -RMN(CDCl_3): 6,9 (s,1H); 6,06(m,2H); 4,60(d,1H); 4,15(t,1H); 3,92(d,1H); 3,82(s,3H); 3,24(m,1H); 2,98(dt,1H); 2,68(dd,1H); 2,42(s,3H); 2,05(m,2H); 1,60(dt,1H).

1315 ^{13}C -RMN(CDCl_3): 145,32s; 144,00s; 133,96s; 127,95d; 127,68s; 126,51d; 115,61d; 114,22s; 88,56d; 61,58d; 58,56t; 55,95q; 53,26t; 48,56s; 42,06q; 33,47t; 29,69t.

Date referitoare la epibromgalantamină, compus I cu $R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = \text{brom}$, $X_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$.

Greutatea moleculară: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3$; 365,23

1320 IR(KBr): 667,95s; 752m; 836,68m; 1040,31p; 1208,39p; 12,82m; 1435,25m; 1485,72m; 1512,94s; 1558,27s, 1615,19m; 1667,14s; 2943,24s; 3360 până la 3575l.

^1H -RMN(CDCl_3): 6,85(s,1H); 5,96(AB,2H); 4,69(m,2H); 4,28(d,1H); 3,90(d,1H); 3,83(s,1H); 3,25(m,1H); 2,95(m,1H); 2,85(dt,1H); 2,36(s,3H); 2,15(dt,1H); 1,69(m,2H).

1325 ^{13}C -RMN($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$): 145,84s; 143,49s; 133,89s; 133,14d; 126,12s; 124,35d; 115,04s; 113,01s; 88,26d; 61,10d; 57,44t; 55,58q; 52,84t; 47,86s; 41,20q; 33,35t; 31,43t.

Exemplul 14. (4 α ,6 β)-4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Epigalantamina)

(Formula generală I, având $R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = X_2 = Y_1 = \text{H}$, $Y_2 = \text{OH}$)

1330 La o suspensie de 240 mg (6,3 mmol) de LiAlH_4 în 4 ml THF abs., se picură, la 0°C, o soluție de 365 mg (1,0 mmol), compus cu formula generală I ($R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = Y_1 = \text{H}$, $Y_2 = \text{OH}$) în 4 ml THF anhidru, apoi se agită timp de o oră la temperatura camerei și încă 23 h la temperatura de reflux. Apoi, se răcește amestecul de reacție la 0°C, se descompune reactantul în exces cu apă și se diluează cu 50 ml acetat de etil și circa 50 ml NH_4OH . Se filtrează precipitatul care se formează după agitarea amestecului de reacție, se separă faza organică, iar faza apoasă se extrage cu acetat de etil. Fazele organice

reunite se usucă pe Na_2SO_4 și se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. În urma cromatografierii reziduului (25 g SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99:1 - 96:4$).

Randament: 140 mg (49%), compus I, având ($R_2 = R_4 = \text{Me}$, $X_1 = X_2 = Y_1 = \text{H}$, $Y_2 = \text{OH}$).

Temperatura de topire: 199 până la 201°C .

Greutatea moleculară: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 287,34.

1340

Exemplul 15. (4 α ,6 β)-4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (N-Demetil-bromgalantamina)

(Formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $X_1 = \text{Brom}$, $R_4 = X_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$)

La o suspensie de 10 g (26,4 mmol) de compus cu formula generală I ($R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, $Y_1 = Y_2 = \text{O}$) în 200 ml THF se picură la 0°C , timp de 30 min, 100 ml (100 mmoli) soluție 1M L-Selectridă. După ce se agită timp de 60 min. la 0°C se descompune complexul format cu reactiv folosind apă, iar amestecul de reacție se tratează cu 100 ml soluție 25% NH_4OH . După agitare 30 min la temperatura camerei, se concentrează soluția până la jumătate prin distilare sub vid, se transvazează într-o pâlnie de separare se tratează cu 100 soluție 25% NH_4OH și se extrage 3 x 200 ml cu CH_2Cl_2 . Fazele organice reunite se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. Prin purificare cromatografică a reziduului (650 g SiO_2 Kieselgel $\text{CJCl}_3/\text{MeOH} = 95:5 - 90:10$), rezultă o spumă incoloră.

1345

Randament: 7,3 g (75,8%)

Greutatea moleculară: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$: 352,21

1355

IR(KBr): 748,19 m; 793,11 m; 828,59 m; 927,62 s, 991,65s, 1058,8p; 1214,79p; 1281,61p; 14,29p; 1488,49p; 1571,11s; 1616,51p; 2912,36p; 3280-3420l.

UV(MeOH): λ_{max} : 225,0 și 297,5 nm.

^1H -RMN(CDCl_3): 6,85 (s,1H); 6,02 (AB,2H); 4,53(s,1H); 4,81 și 4,48 (AB,2H); 4,10(m,1H); 3,78(s,3H); 3,22(m,2H); 2,63(dd,1H); 2,29(s,l,2H); 2,00(m,1H); 1,78(m,2H).

1360

^{13}C -RMN(CDCl_3): 145,79s; 143,96s; 134,06s; 131,64s; 121,87d; 126,83d; 115,46d; 113,02s; 88,44d; 61,67d; 56,04q; 52,65t; 49,23s; 49,59t; 39,81tt; 29,71t.

Exemplul 16. (4 α ,6 β)-4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (N-Demetil-bromgalantamina)

1365

(Formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $X_1 = \text{Brom}$, $R_4 = X_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$) și

(4 α ,6 β)-4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (N-Demetil-bromgalantamina)

(Formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $X_1 = \text{Brom}$, $R_4 = X_2 = Y_1 = \text{H}$, $Y_2 = \text{OH}$)

La o suspensie de 1,0 g (2,6 mmol) de compus cu formula generală I ($R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, $Y_1 = Y_2 = \text{O}$) în 5 ml THF se picură la 0°C , timp de 30 min, 3,0 g (11,8 mmol) soluție $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})$ în 15 ml THF. După ce se agită timp de 30 min la 0°C se fierbe amestecul de reacție la temperatura de reflux. După fierbere timp de 22 h la temperatura de reflux se descompune complexul format cu reactiv folosind apă, iar amestecul de reacție se tratează cu 10 ml soluție 25% NH_4OH . După agitare 30 min, la temperatura camerei, se concentrează soluția până la jumătate prin distilare sub vid, se transvazează într-o pâlnie de separare se tratează cu 10 ml soluție 25% NH_4OH și se extrage 3x20 ml cu CH_2Cl_2 . Fazele organice reunite se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. Prin purificare cromatografică a reziduului (60 g SiO_2 Kieselgel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95:5 - 90:10 - 8:2$), rezultă două produse:

1375

300 mg (32,2%) N-demetil, bromgalantamină (formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $X_1 = \text{Brom}$, $R_4 = X_2 = Y_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$) sub forma unei spume incoloră și

1380

270 mg (29,0%) N-demetil-bromgalantamină (formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $X_1 = \text{Brom}$, $R_4 = Y_1 = \text{H}$ și $Y_2 = \text{OH}$), sub forma unei spume incoloră

- 1385 Date referitoare la N-demetil-epibrom-galantamina:
Greutatea moleculară: $C_{16}H_{18}BrNO_3$: 352,21
IR(KBr): 781,60 s; 834,28 s; 976,63 s; 1050,28 m; 1179,73m;
1211,87m; 1280,07p, 1435,24m; 1486,10m; 1616,37m; 2923,54s; 3700- 2900ml.
 1H -RMN($CDCl_3$): 6,86 (s,1H); 5,92(AB,2H); 4,56(m,2H); 4,50 și 3,82 (AB,2H);
1390 3,80(s,3H); 3,28(m,2H); 2,52(m,1H); 2,20-1,70(m,3H).
 ^{13}C -RMN($CDCl_3$): 146,73s; 143,91s; 134,10s; 132,17s; 132,17d; 131,48d; 126,34d;
115,34d; 112,44s; 88,51d; 62,81d; 56,10q; 52,34t; 49,25s; 46,82t; 40,52t; 32,07t.
Exemplul 17. (4 α ,6 β)-4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (N-Demetil-bromgalantamina)
1395 (Formula generală I, având $R_2 = R_4 = Me$, $X_1 = Brom$, $X_2 = Y_2 = H$, $Y_1 = OH$)
Metoda 1:
La o soluție de 2,0 g (5,6 mmol), compus I cu formula generală având ($R_2 = Me$, $X_1 = Brom$, $R_4 = X_2 = Y_2 = H$, $Y_1 = CHO$) în 20 ml apă se adaugă 5 ml soluție 89% $HCOOH$, 5 ml soluție 37% CH_2O și se fierbe la temperatura de reflux. După 15 min se diluează
1400 amestecul de reacție cu apă, se aduce cu soluție 25% NH_4OH la pH = 9 și se extrage 3 x 20 ml cu CH_2Cl_2 . Fazele organice reunite se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează iar solventul se distilă sub vid. În urma cromatografierii reziduului (150 g SiO_2 Kieselgel $CHCl_3/MeOH = 97: \rightarrow 95:5$) rezultă o spumă incoloră.
Randament: 2,0g (96,4%)
1405 Metoda 2:
La o soluție de 10 g (26,4 mmol), de compus cu formula generală I ($R_2 = Me$, $R_4 = CHO$, $X_1 = Brom$, $X_2 = H$, $Y_1 = Y_2 = O$) în 200 ml THF se picură la 0°C, timp de 30 min. 100 ml (100 mmol) soluție 1M L-Selectridă. După ce se agită timp de 60 min, la 0°C se descompune complexul format cu reactiv folosind apă, iar amestecul de reacție se tratează
1410 cu 100 ml soluție 25% NH_4OH . După agitare 30 min, la temperatura camerei, se concentrează soluția până la jumătate prin distilare sub vid, se transvazează într-o pâlnie de separare se tratează cu 100 ml soluție 25% NH_4OH și se extrage 3x2000 ml cu CH_2Cl_2 . Fazele organice reunite se usucă pe Na_2SO_4 și se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. Se adaugă la reziduu 50 ml apă, 30 ml $HCOOH$ 98%, 30 ml soluție 37% CH_2O și se fierbe
1415 amestecul de reacție la temperatura de reflux. După fierbere timp de 15 min se neutralizează amestecul de reacție cu 100 ml NH_4OH și se extrage de 3 x 200 ml cu CH_2Cl_2 . Fazele organice reunite se usucă pe Na_2SO_4 și se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. Prin purificare cromatografică a reziduului (600 g SiO_2 Kieselgel $CHCl_3/MeOH = 9:1 \rightarrow 8:2$), rezultă o spumă incoloră.
1420 Randament: 6,4g (66,2%)
Exemplul 18. Separarea optică a ($\pm$) galantaminei
Se tratează la temperatura camerei o soluție de 500 mg (1,74 mmol) de ($\pm$) galantamina compus cu formula generală I, având ($R_2 = R_4 = Me$, $X_1 = X_2 = Y_2 = H$, $Y_1 = OH$) în 1 ml MeOH cu 672,2 mg (1,74 mmol) de acid (+) di-p-tolil-D-tartric în 4 ml MeOH. După
1425 ce se lasă amestecul de reacție să stea 24 h într-un frigider se filtrează cristalele precipitate și se spală cu MeOH. Soluția mumă se lasă pentru celălalt izomer. În urma recristalizării din EtOH se obțin 450 mg (-) galantamină - (+) di-p-tolil-tartrat compusul II, având $R_2 = R_4 = Me$, $R_5 = X_1 = X_2 = Y_2 = H$ și $Y_1 = OH$ iar $Z = (+)$ di-p-tolil-tartrat. Temperatura de topire: 182 până la 184°C. Baza se obține din sare prin tratare cu $CHCl_3/NH_4OH$. $[\alpha]_D = -101,8^\circ$.
1430 Soluția mumă în metanol se distilă sub vid, se obține baza liberă prin tratare cu $CHCl_3/NH_4OH$, se dizolvă în 0,5 ml MeOH și se tratează cu o soluție de 215 mg (0,55 mmol) acid (-) di-p-tolil-L-tartric. După ce se lasă amestecul de reacție să stea 24 h într-un frigider se filtrează cristalele precipitate și se spală cu MeOH. În urma recristalizării din EtOH se

RO 118419 B1

obțin 242 mg (+) galantamina - (-) di-*p*-tolil-tartrat compusul II, având ($R_2 = R_4 = \text{Me}$, $R_5 = X_1 = X_2 = Y_2 = \text{H}$ și $Y_1 = \text{OH}$, iar $Z = (-)$ di-*p*-tolil-tartrat. Temperatura de topire: 144 până la 148°C. Baza se obține din sare prin tratare cu $\text{CHCl}_3/\text{NH}_4\text{OH}$. $[\alpha]_D = (+) 98,9^\circ$. 1435

Exemplul 19. 4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-formil-6H-benzofuro [3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-etilencetal

(Formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, Y_1 , $Y_2 = -\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$) 1440

Un amestec de 5,0 g compus I, având $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, Y_1 , $Y_2 = -\text{O}-$, 10 g etilenglicol și 0,05 g *p*-TsOH se aduc în 100 ml (la temperatura camerei amestecul este bifazic) și se fierbe sub agitare mecanică puternică la temperatura de reflux (de la 90°C amestecul de reacție se omogenizează) după care se fierbe timp de 2 h cu separarea apei. După răcire se separă fazele (toluenul fiind deasupra), faza de etilenglicol se extrage 2 x 20 ml cu toluen, fazele toluenice reunite se agită 2x50 ml soluție saturată NaHCO_3 și se usucă, iar solventul se distilă sub vid. 1445

Randament: 5,40 g spumă gălbuie (96,7% față de valoarea teoretică) peste noapte cristalizează.

Prin cromatografie pe coloană a 1,0 g (60 g Kieselgel 60, $\text{CHCl}_3/1-2\% \text{ MeOH}$) rezultă 0,62 g spumă incoloră, care cristalizează din acetat de etil. 1450

Temperatura de topire: 212 până la 214°C

Greutatea moleculară: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5$: 422,28

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 8,12(d,1H), 6,87(s,1H); 6,06 (t,1H), 5,72(d,1H), 5,64 (d,H/2), 5,11(d,H/2), 4,54(b,1H), 4,48(d,H/2), 4,31(d,H/2), 3,50-4,10(m,6H), 3,82(s,3H), 2,65(d,1H), 2,27(d,1H), 1,74-2,10(m,2H). 1455

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 162,40; 161,65; 147,08; 144,81; 144,55; 132,14; 131,96; 127,68; 127,48; 115,68; 115,43; 126,71; 126,44; 113,12; 111,59; 102,04; 87,07; 86,90; 65,14; 64,23; 55,88; 51,43; 46,11; 48,41; 40,67; 39,27; 35,96; 32,94.

Exemplul 20. 4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-formil-6H-benzofuro [3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-propilencetal 1460

(Formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, Y_1 , $Y_2 = -\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$)

Un amestec de 100 g compus I, având $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, Y_1 , $Y_2 = \text{O}$, 100 g propilenglicol și 0,5 g H_2SO_4 se aduc în 800 ml (la temperatura camerei amestecul este bifazic) și se fierbe sub agitare mecanică puternică la temperatura de reflux (de la 90°C amestecul de reacție se omogenizează) după care se fierbe timp de 14 h cu separarea apei. După răcire se separă fazele (toluenul fiind deasupra), faza de propilenglicol se extrage 2 x 100 ml cu toluen, fazele toluenice reunite se agită 2x200 ml soluție saturată NaHCO_3 , se usucă pe Na_2SO_4 , iar solventul se distilă sub vid. 1465

Randament: 115,3 g spumă gălbuie (100% față de valoarea teoretică) peste noapte cristalizează. 1470

Prin cromatografie pe coloană a 1,0 g (60 g Kieselgel 60, $\text{CHCl}_3/1-2\% \text{ MeOH}$) rezultă 0,8 g spumă incoloră, care cristalizează din acetat de etil.

Temperatura de topire: 170 până la 171°C

Greutatea moleculară: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$: 436,28°C 1475

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 8,12(d,H); 6,88(s,H); 5,96-6,17(m,H); 5,75(dd,H); 5,68(d,H/2); 5,10(d,H/2); 4,53(b,H); 4,48(d,H/2); 4,31(d,H/2); 3,12-4,38(m,5H); 3,82(s,3H); 2,56-2,80(m,H); 2,05-2,35(dd,H); 1,83-2,05(m,2H); 1,22-1,47(m,3H).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 162,48; 161,72; 147,17; 144,89; 144,64; 132,16; 129,04; 128,57; 127,82; 127,70; 127,61; 115,70; 115,48; 127,09; 126,77; 126,5; 113,20; 111,66; 102,38; 102,22; 87,25; 87,07; 73,38; 72,46; 71,67; 71,41; 71,23; 70,55; 70,28; 55,92; 51,52; 46,18; 48,43; 40,77; 39,29; 36,07; 35,97; 34,58; 33,68; 33,44; 33,13; 18,68; 17,59; 17,45. 1480

1485 Observație RMN₁ diastereomeri: Din cauza introducerii unui nou centru chiral datorat grupei (±) propilen are loc formarea de diastereomeri, care produce o scindare a semnalului suplimentară față de cea provocată de grupa formil.

Exemplul 21. 4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-etilencetal

(Formula generală I, având R₂ = Me, R₄ = CH₃, X₁ = X₂ = H, Y₁, Y₂ = -O-(CH₂)₂-O-)

1490 Se suspendă 2,0 g compus I, având R₂ = Me, R₄ = CHO, X₁ = Brom, X₂ = H, Y₁, Y₂ = -O-(CH₂)₂-O în 50 THF anhidru, se răcește la 0°C, se picură timp de 5 min, 20 ml LiAlH₄/dietileter și se încălzește la temperatura camerei. Se agită amestecul de reacție timp de 12 h, la temperatura de reflux (45-52°C), se răcește, se picură 3 ml THF/apă (2:1), se alcalinizează cu 50 ml NH₄OH (25%) și se extrage de 4 ori cu câte 50 ml acetat de etil.

1495 Fazele organice reunite se usucă pe Na₂SO₄ și se filtrează, iar solventul se distilă sub vid.

Randament: 1,52 g ulei gălbui (92,9% față de valoarea teoretică).

Prin cromatografie pe coloană (80 g Kieselgel 60, acetat de etil/MeOH 8:2) au rezultat 0,82 g cristale incolore.

Temperatura de topire: 109 - 110°C.

1500 Greutatea moleculară: C₁₉H₂₃NO₄: 329,40

¹H-RMN(CDCl₃): 1,65(ddd,1H); 2,10(ddd,1H); 2,15(dd,1H); 2,40(s,3H); 2,65(dd,1H); 3,05(dd,1H); 3,20(ddd,1H); 3,60(d,1H); 3,80(s,3H); 3,90-4,05(m,4H); 4,10(d,1H); 4,55(dd,1H); 5,65(d,1H); 6,15(d,1H); 6,55; 6,60(2xd,2H).

¹³C-RMN(CDCl₃): 33,2t; 33,3t; 41,7q; 47,8t; 53,8s; 55,5q; 60,2t; 64,0; 65,0(2xt); 87,1d; 102,5s; 110,9d; 121,1d; 125,9d; 128,7s; 128,9s; 131,8d; 143,8s; 146,5s.

1505

Exemplul 22. 4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-(2-hidroxietil)eter

(Formula generală I, având R₂ = Me, R₄ = CH₃, X₁ = X₂ = H, Y₁, Y₂ = -O-(CH₂)₂OH, Y₂ = H

1510 Se suspendă 1,0 g compus I, având R₂ = Me, R₄ = CHO, X₁ = Brom, X₂ = H, Y₁, Y₂ = -O-(CH₂)₂-O în 25 ml THF anhidru, se răcește la 0°C. Se agită amestecul de reacție timp de 48 h, la temperatura de reflux, se răcește, se picură 25 ml NH₄OH (25%) și se extrage de 4 ori cu câte 20 ml acetat de etil. Fazele organice reunite se usucă pe Na₂SO₄ și se filtrează, iar solventul se distilă sub vid.

1515 Randament: 0,76 g ulei gălbui (92,9% față de valoarea teoretică).

Prin cromatografie pe coloană (40 g Kieselgel 60, CHCl₃/2-7% MeOH) au rezultat 0,62 g spumă incoloră.

Greutatea moleculară: C₁₉H₂₄NO₄: 330,40

¹H-RMN(CDCl₃): 1,52(dd,H); 1,85(td,H); 2,10(dt,H); 2,35(s,3H); 2,82(d,H); 3,02(d,H); 3,20(b,H, D₂O-transferabil); 3,24(d,H); 3,53-3,72(m,5H); 3,78(s,3H); 3,94(t,H); 4,10(d,H); 4,54(b,H); 5,94(d,H); 6,22(d,H); 6,33(d,H); 6,61(d,H).

1520

¹³C-RMN(CDCl₃): 26,50; 34,35; 41,57; 48,01; 53,57; 55,72; 60,17; 61,78; 68,42; 69,48; 86,85; 111,06; 121,22; 124,60; 128,95; 129,21; 131,86; 143,88; 146,15.

Exemplul 23. 4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-demetil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-etilencetal

(Formula generală I, având R₂ = Me, R₄ = H, X₁ = Brom, X₂ = H, Y₁, Y₂ = -O-(CH₂)₂-O-)

1530 Se suspendă 0,11 g compus I, având R₂ = Me, R₄ = CHO, X₁ = Brom, X₂ = H, Y₁, Y₂ = -O-(CH₂)₂-O în 10 ml THF anhidru, se răcește la 0°C, se picură timp de 5 min, 0,3 ml LiAlH₄/THF(1M) și se agită 30 min, la 0°C. Solventul se distilă sub vid, se preia reziduul cu 10 ml NH₄OH (25%) și se extrage de 3 ori cu câte 10 ml acetat de etil. Fazele organice reunite se usucă pe Na₂SO₄ și se filtrează, iar solventul se distilă sub vid.

Randament: 0,13 g produs brut gălbui

RO 118419 B1

Prin cromatografie pe coloană (5 g Kieselgel 60, $\text{CHCl}_3/2\text{-}7\%$ MeOH) au rezultat 80 mg spumă incoloră.

Greutatea moleculară: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$: 394,27

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 6,82(s,H); 6,16(d,H); 5,67(d,H); 4,55(b,H); 4,48d,H); 3,84-4,08(m,5H); 3,78(s,3H); 3,04-3,37(m,2H); 2,62(bd,H); 2,15(dd,H); 1,70-1,95(m,3H).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 146,69; 144,00; 133,07; 131,29; 129,00; 112,16; 126,30; 115,25; 102,37; 87,28; 65,11; 64,17; 55,78; 52,46; 49,02; 40,13; 33,06.

Exemplul 24. 4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-benzil-6H-benzofuro [3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-etilencetal

(Formula generală I, având $\text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{R}_4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{X}_1 = \text{Brom}$, $\text{X}_2 = \text{H}$, Y_1 , $\text{Y}_2 = -\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$)

Se introduc 250 mg (0,63 mmol) dintr-un compus cu formula I ($\text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{R}_4 = \text{H}$, $\text{X}_1 = \text{H}$, Y_1 , $\text{Y}_2 = -\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$) (N-demetilbromnarvedinetilencetal) și 63 mg (0,63 mmol) trietilamină în 15 ml THF abs., se adaugă 108 mg (0,63 mmol) bromură de benzil la temperatura camerei și se agită timp de 24 h. Se tratează amestecul de reacție cu 50 ml apă și se extrage faza apoasă de 3 ori cu câte 20 ml acetat de etil. Fazele organice reunite se spală odată cu soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe Na_2SO_4 , iar solventul se distilă sub vid.

Randament: 260 mg (84,7% față de valoarea teoretică) cristale incolore.

Temperatura de topire: 118 - 119°C;

DC: acetat de etil/MeOH = 9:1;

Greutatea moleculară: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4$: 484,39.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 1,65(ddd,1H); 2,05-2,30(m,2H); 2,65(dd,1H); 3,00-3,30(m,2H); 3,70(s,2H); 3,80(s,3H); 3,90-4,20(m,5H); 4,35(dd,1H); 4,60(ddd,1H); 5,70(d,1H); 6,25(d,1H); 6,85(s,1H); 7,25-7,30(m,5H).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3\text{-d}(\text{ppm}))$: 33,1d; 33,4t; 48,5s; 50,7t; 55,8q; 56,4t; 56,9t; 64,2; 65,1(2t); 87,4d; 102,3s; 113,6s; 115,6s; 126,6; 128,2; 128,9(3d); 127,1d; 3,1s; 137,9s; 144,2s; 146,3s.

Exemplul 25. 4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-demetil-6H-benzofuro [3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-onă

(Formula generală I, având $\text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{R}_4 = \text{H}$, $\text{X}_1 = \text{Brom}$, $\text{X}_2 = \text{H}$, Y_1 , $\text{Y}_2 = -\text{O}$) (N-demetilbromnarvedina)

Se dizolvă 250 mg (0,63 mmol) compus cu formula generală I, având $\text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{R}_4 = \text{H}$, $\text{X}_2 = \text{H}$, Y_1 , $\text{Y}_2 = -\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$ (N-demetilbromnarvedinetilencetal) în 20 ml acid clorhidric 2N și se aduc pentru 15 min, la 100°C. În continuare, se adaugă 20 ml soluție apoasă concentrată de NH_4OH (25%) care se încălzește pentru scurt timp și se răcește obținându-se un precipitat, care se separă prin absorbția lichidului și se usucă la 50°C/20 mm Hg.

Randament: 130 mg (58,6% față de valoarea teoretică) cristale incolore.

Temperatura de topire: 173-174°C;

DC: acetat de etil/MeOH = 8:2;

Greutatea moleculară: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$: 350,21.

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO-d}_6, \text{d}(\text{ppm}))$: 1,90-2,15(m,2H); 2,75(dd,1H); 2,95 (dd,1H); 3,10-3,35(m,2H); 3,75(s,3H); 3,90(d,1H); 4,40(d,1H); 4,55(dd,1H); 5,90(d,1H); 6,90(s,1H); 7,05(s,1H);

$^{13}\text{C-RMN}(\text{DMSO-d}_6, \text{d}(\text{ppm}))$: 36,3d; 37,0t; 45,6s; 49,5t; 51,3t; 55,9q; 87,6d; 112,5s; 116,0d; 126,6d; 129,6s; 132,0s; 143,7s; 144,8d; 146,6s; 194,0s.

Exemplul 26. 4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-3-metoxi-11-demetil-6H-benzofuro [3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-onă

(Formula generală I, având $\text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{R}_4 = \text{H}$, $\text{X}_1 = \text{X}_2 = \text{H}$, Y_1 , $\text{Y}_2 = -\text{O}$) (N-demetilbromnarvedina)

Exemplul 27. 4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-3-metoxi-11-benzil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-etilencetal

1585 (Formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $X_1 = X_2 = \text{H}$, $Y_1, Y_2 = -\text{O}$)

Exemplul 28. 4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-propilencetal

(Formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{Me}$, $X_1 = X_2 = \text{H}$, $Y_1, Y_2 = -\text{O} = -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$)

1590 Într-un balon cu mai multe găuri având volumul de 4 l, în prealabil uscat, se introduc sub argon 37,5 g LiAlH_4 și se adaugă apoi dintr-o pâlnie de picurare 800 ml THF uscat; sub o puternică agitare temperatura crește la 45°C cu formare de spumă (depinde de conținutul de umiditate al THF și de modul cum a fost uscat balonul). Apoi, se picură timp de 15 min o suspensie de 114 g compus cu formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$, $X_1 = \text{Brom}$,
1595 $X_2 = \text{H}$, $Y_1, Y_2 = \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ (brut) în 400 ml THF, temperatura crescând la temperatura de reflux (circa $65 - 68^\circ\text{C}$). Se continuă sub agitare mecanică reacția timp de 10 h, la temperatura de reflux, se răcește și se picură, sub răcire, 100 ml în 100 ml THF.

După preluarea unei probe de 10 ml, alcalinizare cu NH_4OH și extracție cu acetat de etil (3 x 20 ml) se obține după evaporare un produs uleios. Cromatografia a 0,17 g (5g
1600 Kieselgel 60, $\text{CHCl}_3/3-5\% \text{ MeOH}$) a dat 0,1 g spumă incoloră.

Greutatea moleculară: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4:n$ 343,42

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$, 6,60(dd,2H); 6,16(dt,1H); 5,68(dd,H); 4,55 (m,H); 4,38-4,00(m,3H); 3,80(s,3H); 3,68-2,95(m,4H); 2,78-2,60(m,H); 2,35(s,3H); 2,24-2,02(m,2H); 1,62(bd,H); 1,28(t,3H).

1605 $^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 146,59; 143,92; 132,04; 131,90; 129,57; 129,16; 128,86; 128,76; 128,39; 127,44; 126,92; 126,12; 126,02; 121,16; 111,05; 110,90; 110,77; 102,87; 102,73; 87,23; 73,15; 72,24; 71,43; 71,12; 70,44; 70,17; 60,28; 55,59; 55,53; 55,45; 53,83; 47,87; 47,80; 47,75; 41,80; 41,70; 34,84; 33,95; 33,66; 33,37; 18,66; 17,62; 17,43. Observație RMN, referitoare la diastereomeri: Din cauza introducerii unui nou centru chiral datorat grupei ($\pm$)
1610 propilen are loc formarea de diastereomeri, care produce o scindare a semnalului suplimentară față de cea provocată de grupa formil.

Exemplul 29. 4a,5,9,10,11,12-Hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-onă (Narvedina)

(Formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{Me}$, $X_1 = X_2 = \text{H}$, $Y_1, Y_2 = -\text{O}$)

1615 Într-un balon cu mai multe găuri având volumul de 4 l, în prealabil uscat, se introduc sub argon 37,5 g LiAlH_4 și se adaugă apoi dintr-o pâlnie de picurare 800 ml THF uscat, sub o puternică agitare temperatura crește la 45°C cu formare de spumă (depinde de conținutul de umiditate al THF și de modul cum a fost uscat balonul). Apoi, se picură timp de 15 min o suspensie de 114 g compus cu formula generală I, având $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{CHO}$, $X_1 = \text{Brom}$,
1620 $X_2 = \text{H}$, $Y_1, Y_2 = \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ (brut) în 400 ml THF, temperatura crescând la temperatura de reflux (circa $65 - 68^\circ\text{C}$). Se continuă sub agitare mecanică reacția timp de 10 h, la temperatura de reflux, se răcește și se picură, sub răcire, 100 ml în 100 ml THF.

În continuare, se aduce pH-ul la valoarea 0 până la 1 cu 1,25 l HCl 2N și 60 ml HCl concentrat, se agită 30 min, la 60°C , se trece totul într-o pâlnie de separare de 5 l, se tratează cu 1 l acetat de etil și cu NH_4OH (circa 250 ml) până la $\text{pH} = 10$ și se extrage. Faza apoasă se mai extrage odată cu 1 l acetat de etil + 300 ml THF, se filtrează apoi precipitatul prin celită și se mai extrage de 2 ori cu 500 ml acetat de etil. Fazele organice reunite se usucă pe Na_2SO_4 și se filtrează, iar solventul se distilă sub vid.

Randament: 64,8 g (86,9% față de valoarea teoretică, brut), cristale galbene.

1630 Greutatea moleculară: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 285,32.

DC: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (5%)

Temperatura de topire: $189-192^\circ\text{C}$

Exemplul 30. (-)Narvedina

Se încălzesc 122,4 g ($\pm$) narvedina în 1,9 l EtOH (96%)-trietilamină (9:1) la temperatura de reflux, până se obține o soluție omogenă. Apoi, se răcește încet amestecul și se adaugă la 68°C 4 g (-) narvedina și se agită 7 zile la 40°C. După răcire la temperatura camerei, absorbția lichidului și uscarea precipitatului cristalin rezultă (-) narvedina. (Fracțiunea 1). Se evaporă la sec soluția mumă, se încălzește până la temperatura de reflux în amestec cu 200 ml etanol (96%) trietilamină (9:1) și se tratează în modul indicat anterior cu 0,4 g (-) narvedina, după care se agită timp de 7 zile la 40°C. După răcire, absorbția solventului și uscarea rezultă (-) narvedina (Fracțiunea 2).

Randament:

Fracțiunea 1: 98,6 g cristale incolore (80,5% față de valoarea teoretică)

Fracțiunea 2: 7,4 g (6,0% față de valoarea teoretică)

Indice de rotație:

Fracțiunea 1: $[\alpha]^{18} = -407^\circ$ ($c = 1,5/\text{CHCl}_3$)

Fracțiunea 2: $[\alpha]^{18} = -401^\circ$ ($c = 1,5/\text{CHCl}_3$)

Greutatea moleculară: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 285,32

Temperatura de topire: 189 - 192°C.

Exemplul 31. (-)Galantamina

La 1 l soluție 1 M de L-Selectridă în THF se picură treptat la temperatura camerei 98,6 g (-) narvedina și se agită timp de o oră. Apoi, se picură încet 100 ml MeOH, soluția tulbure se evaporă la secundar, și se preia cu 3 l etanol (96%). Se acidulează până la pH = 1 cu soluție apoasă 60% de HBr în etanol 1:1 și se lasă să stea peste noapte la 0°C. Se absorb cristalele depuse și se usucă.

Randament: 120,1 g (94,5% față de valoarea teoretică)

Indicele de rotație: $[\alpha]^{18} = -88^\circ$ ($c = 1,5/\text{H}_2\text{O}$)

Greutatea moleculară: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HBr}$: 368,25

Temperatura de topire: 244 - 247°C (descompunere).

Exemplul 32. 3-Benziloxi-N-4-(benziloxifenetil)-6-brom-4-metoxi-N-metil-benzamidă

(Formula generală Va, având $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{benzil}$, $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{Me}$, $\text{X}_1 = \text{Brom}$, $\text{X}_2 = \text{H}$, $\text{Z}_1 = \text{O}$, $\text{Z}_2 = \text{H}_2$)

Se dizolvă 20,0 g acid 3-benziloxi-6-brom-4-metoxibenzenic în 250 ml cloroform p.a., apoi se adaugă 21,6 ml clorură de tionil (35,29 mg = 0,297 mol = 5 echivalenți) și se fierb 3 h, la temperatura de reflux după care se distilă $\text{CHCl}_3 + \text{SOCl}_2$ în exces. Clorura acidă rezultată se preia cu 150 ml CHCl_3 .

Se dizolvă 14,24 g O-benzil-N-metiltiramină în 60 ml CHCl_3 , după care se adaugă 100 ml NaOH 2N. La amestecul bifazic se adaugă, sub o puternică agitare, la temperatura camerei, soluția de clorură acidă și se agită peste noapte, continuare se separă fazele. Faza organică se spală cu apă, se usucă cu Na_2SO_4 , iar solventul se distilă sub vid. Uleiul care rezultă se cristalizează din 250 ml etanol.

Randament: 27,76 g cristale incolore (83% față de valoarea teoretică)

DC: eter de petrol/acetat de etil (25:75)

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: Datorită amidei apar doi conformeri (rotameri) 2,69÷3,12 (2s, câte 1,5H); 2,95÷3,21 (2t, câte 1H); 3,75 (t, 1H), 3,9(s, 3H); 4,96-5,14(m, 4H); 7,1-7,48(m, 16H).

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 32; 26; 36,55; 32,48; 33,39; 48,75; 52,34; 56,14; 70,92; 71,10; 112,82; 113,05; 114,77; 115,69; 127,23; 128,47; 129,73; 129,78.

Exemplul 33. 6-Brom-3-hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-4-metoxi-N-metil-benzamidă

(Compus cu formula generală Va, având $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{CH}_3$, $\text{X}_1 = \text{Brom}$, $\text{X}_2 = \text{H}$, $\text{Z}_1 = \text{O}$, $\text{Z}_2 = \text{H}_2$)

Se agită timp de 9 h, la temperatura de 60°C 5,0 g 3-benziloxi-N-(4-benziloxifenetil)-6-brom-4-metoxi-N-metilbenzamidă (formula generală Va, având $R_1, R_3 = \text{benzil}$, $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, $Z_1 = \text{O}$, $Z_2 = \text{H}_2$) cu 50 ml etanol și 21,6 ml HBr. Se toarnă apoi soluția încet peste 1 l de apă cu gheață și pentru cristalizare se agită 2 h. Se absoarbe precipitatul și se spală cu apă după care se usucă în 250 ml cloroform p.a., apoi se aduagă 21,6 ml clorură de tionil

Randament: 3,23 g (95,22% față de valoarea teoretică), cristale incolore

DC; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$

Temperatura de topire: 162 - 166,5°C.

¹H-RMN($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): Datorită amidei există doi izomeri: 2,49-2,81 (2s, câte 1,5H); 3,08 - 3,42 s, câte 1H); 3,65(s,3H); 6,43-6,6(m,4H); 6,72(s,1H); 6,88(s,1H); 8,31-8,59(b,2H).

¹³C-RMN($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 32,08 - 33,52; 32,36 - 36,54; 48,91 - 52,49; 55,92; 113,97; 114,39; 115,43 - 115,28; 129,44 - 129,30; 168,61 - 168,97.

Exemplul 34. 4a,5,9,10,11,12-hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-metil-12-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ona

(Compus cu formula generală Ia, având $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, $Y_1, Y_2 = \text{O}$, $Z_1 = \text{O}$, $Z_2 = \text{H}_2$)

Se dizolvă în 60 ml și se încălzesc la 60°C 40,5 g hexacianoferat de potasiu III (123 mol) și 18 g K_2CO_3 (0,13 mol) în 2,7 l toluen și 180 ml apă. Apoi, se introduc 9,0 g 6-brom-3-hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-4-metoxi-N-metilbenzamidă (formula generală Va având $R_1, R_3 = \text{H}$, $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, $Z_1 = \text{O}$, $Z_2 = \text{H}_2$) (0,024 mol). Se agită amestecul de reacție energic timp de 35 min. Polimerul format se filtrează prin celită. Faza apoasă se separă, fazele toluenice se spală cu soluție saturată de NaCl, se usucă pe Na_2SO_4 și se evaporă.

Randament brut: 5,39 g (60,22% față de valoarea teoretică), ulei gălbui

1,8 g din produs se cromatografiază pe 100 g Kieselgel (Eluent: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98:2$)

Randament: 3,13 g (37,8% față de valoarea teoretică), cristale incolore

DC; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95:5$

Temperatura de topire: 218 - 222°C.

¹H-RMN(CDCl_3): 1,92 - 2,48(dd,2H); 2,75 - 3,1(dd,2H); 3,34 - 3,82(dd,2H); 3,91(s,3H); 4,83(t,1H); 5,9-6,9 - 6,3-6,39(dd,2H); 7,11(s,1H).

¹³C-RMN(CDCl_3): 34,00; 36,44 - 36,58; 48,44; 48,55; 56,31; 89,15; 113,88; 118,55; 122,84; 125,84; 129,35; 145,60; 146,02; 146,61; 164,57; 192,93.

Exemplul 35. 4a,5,9,10,11,12-hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-metil-12-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6,6-propilenglicolcetal

(Compus cu formula generală Ia, având $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, $Y_1, Y_2 = \text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $Z_1 = \text{O}$, $Z_2 = \text{H}_2$)

Se fierb 4 h, la temperatura de reflux cu separarea apei 1 g educt (12) (0,0026 moli), 50 ml toluen, 2 ml propilenglicol și 0,1 g acid p-toluensulfonic. După răcire se extrage soluția cu NaHCO_3 și H_2O , se usucă cu Na_2SO_4 și se evaporă.

Randament: 0,92 g (79,75% față de valoarea teoretică).

Se cromatografiază 0,9 g produs pe 50 g Kieselgel, cu eluant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99:1$.

Fracțiunea 1: 0,34 g spumă incoloră (30,1% față de valoarea teoretică).

Fracțiunea 2: spumă incoloră.

Fracțiunea 3: 0,17 g spumă incoloră.

DC: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95:5$

Fracțiunea 1: ¹H-RMN(CDCl_3): 6,95(s,1H); 5,38-5,60(m,2H); 4,64(m,1H); 4,15(m,1H); 3,80(s,3H); 3,35-4,10(m,2H); 3,10(s,3H); 3,00(dd,H); 2,85(dd,H); 2,15-2,35(m,2H); 1,70-1,95(m,2H); 1,12-1,25(m,3H).

RO 118419 B1

Fracțiunea 2: $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 0,96-1,1(m,3H); 1,18-1,32(m,3H); 1,40-1,71(m,2H); 1,85(b,H); 1,90-2,20(m,2H); 2,35-2,66(m,2H); 2,70-2,82(m,H); 3,10(s,3H); 3,20(b,H); 3,42-3,81(m,6H); 3,85(s,3H); 4,02(m,H); 4,20(m,H); 4,50(bd,H); 7,05(s,H). 1730

Fracțiunea 3: $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 0,95-1,1(m,3H); 1,20-1,35(m,3H); 1,51-1,72(m,H); 1,82(b,H); 1,80-2,12(m,3H); 2,30-2,68(m,2H); 3,12(s,3H); 3,20-3,75(m,7H); 3,83(s,3H); 3,96-4,15(m,H); 4,22(m,H); 4,52(bd,H); 7,07(s,H). 1735

Exemplul 36. Narvedina

(Formula generală la având $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $X_1 = X_2 = \text{H}$, $Y_1, Y_2 = \text{O}$; $Z_1 = Z_2 = \text{H}_2$)

Se adaugă, sub răcire, la o soluție de 0,2 g LiAlH_4 în 20 ml THF anhidru și se agită peste noapte la temperatura camerei, 0,35 g 4a,5,9,10,11,12-hexahidro-1-brom-3-metoxi-11-metil-12-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6,6-propilglicolicetal (compus cu formula generală la, având $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, $Y_1, Y_2 = \text{O-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O-}$, $Z_1 = \text{O}$, $Z_2 = \text{H}_2$). Apoi, se tratează amestecul de reacție cu 20 ml HCl 2N, se agită 30 min, la 40°C se alcalinizează cu NH_4OH și se extrage (4 x 30 ml) cu acetat de etil. Fazele organice reunite se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează, iar solventul se distilă sub vid. Se obțin 0,21 g ulei gălbui, care este cromatografiat prin 15 g Kieselgel cu $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (98:2) rezultând 0,14 g (61,2% față de valoarea teoretică) narvedina sub formă de cristale incolore. DC: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5). 1740 1745

Exemplul 37. Reducerea compusului (12) la un compus cu formula generală la având $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$; $X_1 = \text{Brom}$, $X_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{OH}$, $Y_2 = \text{H}$, $Z_1 = \text{O}$, $Z_2 = \text{H}_2$)

Se dizolvă 1 g (0,0026 mol) din eductul (12) în 50 ml THF anhidru, se adaugă apoi 7,93 ml L-Selectridă (0,0079 mol = 3 echivalenți) și se agită 3 h, la temperatura camerei. Se acidulează soluția cu 10 ml HCl 2N, se neutralizează cu 5 ml NH_4OH se extrage de 3 ori cu acetat de etil, se usucă pe Na_2SO_4 și se evaporă. 1750

Randament: 1,07 g (106,47% față de valoarea teoretică)

Produsul se cromatografiază prin 50 g Kieselgel cu $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98:2$ 1755

Randament: Fr, 34-49: 0,31 g

DC: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95:5$

Temperatura de topire: $75,2-80^\circ\text{C}$

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 1,65-1,80(m,H); 1,95-2,17(m,H); 2,19-2,38(dt,H); 2,65(dm,H); 3,13-3,22(m,H); 3,15(s,3H); 3,70-3,88n (m,H); 3,85(s,3H); 4,12(m,H); 4,70(b,H); 5,50(d,H); 5,88(dd,H); 7,80(s,H). 1760

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3)$: 29,64; 33,91; 38,01; 48,13; 48,63; 56,12; 60,59; 89,68; 113,47; 117,78; 123,08; 126,20; 130,64; 131,90; 144,61; 146,02; 164,94.

În continuare, se prezintă semnificațiile denumirilor comerciale ale produselor utilizate în descriere și ale unor prescurtări: 1765

DIBAL-H: Hidrura de diizobutilaluminu

Red-Al^(R): Hidrura de sodiu-bis-(2-metoxietoxi)-aluminu

Syperhydride^(R): Litiu-trietilborhidridă

9-BBN-9-Borabicio(3,3,1)nonan

L-Selektride^(R): Litiu-tri-sec-butylborohidrura (Aldrich) 1770

K-Selektride^(R): Potasiu-tri-sec-butylborohidrură (Aldrich)

LS-Selektride^(R): Litiu-trisiamilborohidrura (Aldrich)

KSS-Selektride^(R): Potasiu-trisiamilborohidrură (Aldrich)

Aliquat^(R): Clorura de 3-metil-trioctilamoniu

THF: Tetrahidrofur

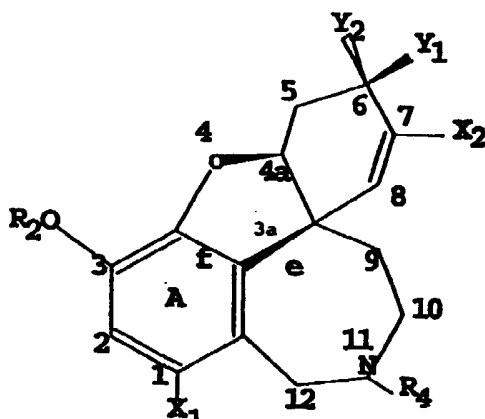
DMF: Dimetilformamida 1775

EtOAc: Acetat de etil

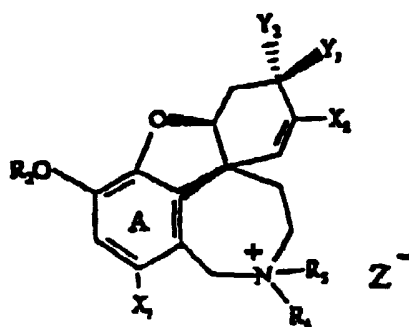
TsOH: Acid *p*-toluensulfonic.

Revendicări

1. Procedeu de obținere a derivaților de 4a,5,9,10,11,12-hexahidro-6H-benzofuro [3a,3,2-ef][2] benzazepină cu formula generală I:



și



sau a sărurilor acestora în care: R_2, R_4, X_1, X_2 sunt identici sau diferiți și sunt aleși din grupul format dintr-un atom de hidrogen, fluor, clor, brom, iod, o grupă hidroxi sau alcoxi, o grupă alchil inferioară, eventual substituită prin cel puțin un atom de halogen, o grupă alchenil inferioară, o grupă alchinil inferioară, o grupă aril, aralchil, ariloxialchil, formil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxicarbonil, ariloxicarbonil, aralchiloxicarbonil, aichilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil;

Y_1 și Y_2 sunt identici sau diferiți și sunt aleși din grupul format dintr-un atom de hidrogen, fluor, brom, iod, o grupă hidroxi sau alcoxi, o grupă alchil inferioară, eventual substituită prin cel puțin un atom de halogen, o grupă alchenil inferioară, o grupă alchinil inferioară, o grupă aril, aralchil, ariloxialchil, formil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxicarbonil, ariloxicarbonil, aralchiloxicarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil sau împreună sunt o grupă $=O$ (cetonă);

A reprezintă un nucleu benzenic, care este eventual substituit cu cel puțin o grupă alchil inferioară, o grupă alchen inferioară, o grupă alchil inferioară, o grupă alcoxi, cu fluor, clor, brom, iod, cu alchil care este substituit cu cel puțin un halogen, cu aralchil, hidroxi, o grupă amino primară, o grupă amino secundară, o grupă amino terțiară, o grupă nitro, nitril, alchilamino, arilamino, aldehydă, carboxil sau cu derivați ai grupei carboxil;

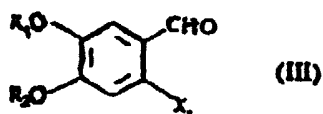
Z^- este un anion al unui acid organic sau anorganic acceptabil din punct de vedere farmaceutic; iar

RO 118419 B1

R_5 este ales din grupul format din hidrogen, formil, alchil, alchenil, aril, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil aralchilcarbonil, alchiloxicarbonil, ariloxicarbonil, aralchiloxicarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil, **caracterizat prin aceea că**, constă în:

(A) Condensarea unui compus cu formula generală III:

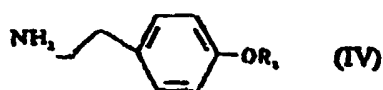
1830



1835

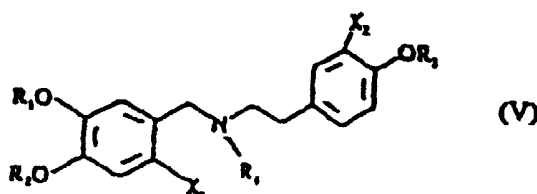
în care: R_1 și R_2 sunt aleși din grupul format din hidrogen, alchil, care este eventual substituit cu cel puțin un halogen, alchenil, aril, arilcarbonil, aralchil, alchilcarbonil și aralchilcarbonil iar X_1 este ales din grupul format din hidrogen, fluor, clor, brom, iod și *terț*-butil, cu un compus cu formula generală IV:

1840



în care: R_3 este ales din grupul format din hidrogen, alchil, alchenil, aril, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil și aralchiloxicarbonil, R_3 putând fi eventual substituit cu cel puțin un halogen, rezultând un compus cu formula generală V:

1845



1850

(B) Produsul de condensare, o bază Schiff, se reduce, iar dacă R_4 este hidrogen, atunci în compusul cu formula generală V sau V_a , în care Z_1 și Z_2 reprezintă O, S, N, se introduce eventual o grupă de protecție la N;

1855

(C) Compusul cu formula generală V sau V_a astfel obținut, este ciclizat oxidativ prin tratare cu o bază și un agent de oxidare;

(D) Compusul rezultat are formula generală I, în care Y_1 și Y_2 reprezintă împreună =O(cetonă), este redus cu diferiți agenți de reducere sau eventual transformat în cetal sau tiocetal care apoi este redus la un compus cu formula generală I.

1860

2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, etapa (D), reducerea se realizează cu L-Selectridă, K-Selectridă, KS-Selectridă sau LS-Selectridă, la un compus cu formula generală I, în care Y_1 reprezintă o grupă hidroxi, iar compusul racemic cu formula generală I, în care R_4 este ales din grupul format din hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, aril și aralchil, se separă în enantiomerii corespunzători prin cristalizare cu un acid chiral.

1865

3. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, etapa (D), reducerea se realizează cu DIBAL, REDAL sau Superhidridă, diastereoizomerii formați ai compusului cu formula generală I, în care, fie Y_1 , fie Y_2 reprezintă o grupă hidroxi, apoi separat printr-un procedeu cromatografic, iar compusul racemic cu formula generală I, în care R_4 este ales din grupul format din hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, aril și aralchil, se separă în enantiomerii corespunzători prin cristalizare cu un acid chiral.

1870

1875

- 1880 4. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, etapa (D) constă în transformarea eventuală în cetal sau tiocetal, cetalul sau tiocetalul astfel rezultat este apoi redus, în compusul de tip narvedincetal care se obține, se scindează grupa cetal sau tiocetal și compusul racemic cu formula generală I, în care R_4 este ales dintre hidrogen, alchil, alchenil, alchilil, aril și aralchil, se transformă prin cristalizare chiral indusă în enantiomerii corespunzători, iar enantiomerii astfel obținuți se reduc cu L-Selectridă, K-Selectridă, KS-Selectridă sau LS-Selectridă, la un compus cu formula generală I.
- 1885 5. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, reacția de condensare etapa (B) se efectuează într-un solvent la temperatura de reflux iar, apa formată se elimină obligatoriu.
- 1890 6. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, reducerea produsului de condensare obținut în etapa (B)(baza Schiff) se efectuează un agent de reducere ales dintre borohidrua de sodiu, borohidrua de potasiu, cianborohidrua de sodiu, $LiAlH_4$ sau amestecuri ale acestora.
- 1895 7. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, compusul cu formula generală V sau V_a se tratează în etapa (C) cu o bază care este aleasă din grupul format din bicarbonat de sodiu, carbonat de potasiu, NaOH, KOH și piridina.
8. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, compusul cu formula generală V sau V_a se tratează în etapa (C) cu un agent de oxidare care este ales dintre $Pb(OAc)_4$, $KMnO_4$, clorura ferică, fericianura de potasiu și H_2O_2 .
- 1900 9. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, reacția din etapa (C) se efectuează într-un solvent care este ales dintre toluen și xilen.
10. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, transformarea în etapa D a compusului cu formula generală I sau I_a , în care Y_1 și Y_2 reprezintă împreună $=O$ (cetonă), într-un cetal sau tiocetal, se efectuează prin reacția unui compus cu formula generală I sau I_a cu un compus ales dintre un alcool R_6-OH sau un tiol R_6-SH , în care R_6 este ales din grupul format din alchil, alchenil, aril, alchilcarbonil, arilcarbonil și aralchilcarbonil, R_6 putând fi eventual substituit cu cel puțin un halogen.
- 1905 11. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, transformarea în etapa D a compusului cu formula generală I sau I_a , în care Y_1 și Y_2 reprezintă împreună $=O$ (cetonă), într-un cetal sau tiocetal, se efectuează prin reacția unui compus cu formula generală I cu un diol $R_6(OH)_2$ sau un ditiol $R_6(SH)_2$, în care R_6 are semnificațiile date în revendicarea 7.
- 1910 12. Procedeu, conform revendicării 8, **caracterizat prin aceea că**, pentru obținerea cetalului în etapa D se folosește propilenglicolul.
- 1915 13. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, cetalul sau tiocetalul se reduce cu un agent de reducere care este ales din grupul format din borohidrua de sodiu, borohidrua de potasiu, cianborohidrua de sodiu, $LiAlH_4$, L-Selectridă, DIBAL, REDAL, K-Selectridă, KS-Selectridă sau LS-Selectridă, Superhidrida, 9-BBN, $Zn/CaCl_2$ și amestecuri ale acestora.
14. Procedeu, conform revendicării 10, **caracterizat prin aceea că**, agentul de reducere este $LiAlH_4$.
15. Procedeu, conform revendicărilor 1-11, **caracterizat prin aceea că**, compusul obținut este o sare cuaternară de amoniu cu formula generală II.
- 1920 16. Procedeu, conform revendicării 12, **caracterizat prin aceea că**, Z' este ales din grupul format din tartrat, lactat, citrat, acetat, maleat, fluorură, clorură, bromură, iodură, sulfat, fosfat sau clorat.

RO 118419 B1

17. Procedeu, conform revendicării 13, **caracterizat prin aceea că**, R_1 , R_2 și R_3 sunt aleși din grupul format din hidrogen, alchil, alchenil, aril, aralchil, alchilcarbonil și aralchilcarbonil și R_1 , R_2 și R_3 pot fi eventual substituiți cu cel puțin un atom de halogen.

1925

18. Procedeu, conform revendicărilor 1-12, **caracterizat prin aceea că**, R_4 și R_5 grupul format din hidrogen, formil, alchil, alchenil, aril, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil și aralchilsulfonil ei putând fi eventual substituiți cu cel puțin un atom de halogen.

19. Procedeu, conform revendicărilor 1-15, **caracterizat prin aceea că**, X_1 și X_2 sunt aleși din grupul format din hidrogen, fluor, clor, brom, iod și *t*-butil.

1930

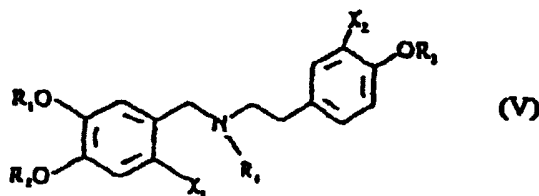
20. Procedeu, conform revendicării 1-16, **caracterizat prin aceea că**, azotul din compusul cu formula generală V sau V_a este protejat înainte de oxidare prin introducerea unei grupe care este aleasă din grupul format din formil, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, aralchiloxycarbonil, alchilsulfonil, aralchilsulfonil și arilsulfonil.

1935

21. Procedeu, conform revendicării 17, **caracterizat prin aceea că** se introduce o grupă formil, prin reacția unui compus cu formula generală V sau V_a cu un exces molar de 1 până la 50 ori de formiat de etil în prezență de cantități catalitice de acid formic.

22. Procedeu, conform revendicărilor 1- 18, **caracterizat prin aceea că**, prin tratarea unui compus cu formula generală V:

1940



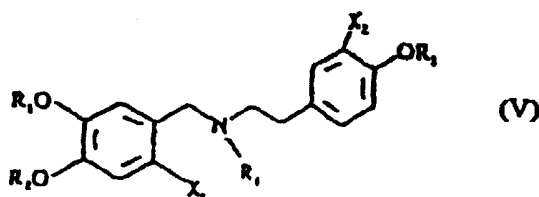
1945

în care: R_1 , R_2 și R_3 sunt aleși din grupul format din hidrogen, alchil, aril, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil și aralchilcarbonil; X_1 este brom, X_2 este hidrogen, R_4 este ales din grupul format din hidrogen, formil, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxycarbonil, ariloxycarbonil, aralchiloxycarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil și aralchilsulfonil, se obține prin tratarea cu un agent de bromurare.

1950

23. Procedeu, conform revendicărilor 1-19, **caracterizat prin aceea că**, compusul cu formula generală V:

1955



1960

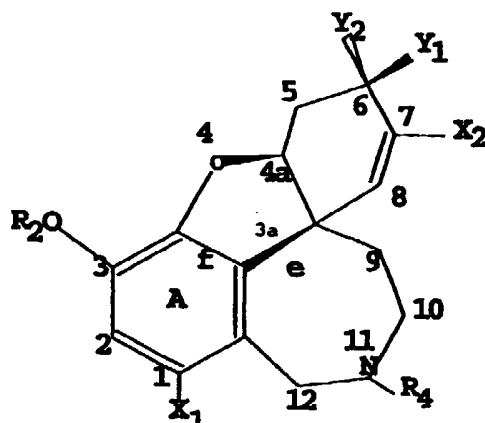
în care: R_2 este ales din grupul format din hidrogen, alchil, aril, arilcarbonil, aralchil, alchilcarbonil și arilcarbonil; X_1 este ales din grupul format din hidrogen, fluor, clor, brom, iod și *t*-butil; R_4 este ales din grupul format din hidrogen, formil, aralchil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxycarbonil, ariloxycarbonil, aralchiloxycarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil și aralchilsulfonil; iar R_3 este hidrogen, se ciclizează prin tratare cu o bază și un agent de oxidare, la un compus cu formula generală I, în care R_2 , R_4 și X_1 au semnificațiile date anterior; X_2 este hidrogen sau brom; iar Y_1 și Y_2 formează împreună =O(cetonă).

1965

24. Procedeu, conform revendicării 20, **caracterizat prin aceea că**, ciclizarea se efectuează în prezență de clorură de tetraalchilamoniu, eter anhidru, acid ascorbic, clorură de cupru sau acid tetraalchilamoniu sau amestecuri ale acestora.

1970

25. Procedeu pentru debromurarea unui compus, cu formula generală I, caracterizat prin aceea că se tratează un compus cu formula generală I:

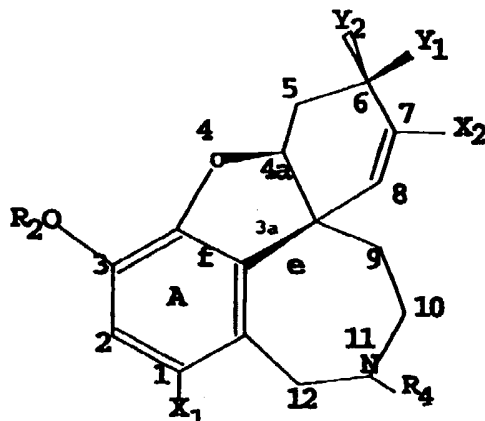


în care: X_1 este brom, R_2, R_4 și X_2 sunt identici sau diferiți și sunt aleși din grupul format din un atom de hidrogen, fluor, clor, brom, iod sau o grupă hidroxi sau alcoxi, o grupă alchil inferioară, eventual substituită cu cel puțin un atom de halogen, o grupă alchenil inferioară, o grupă alchinil inferioară, o grupă aril, aralchil, ariloxialchil, formil, alchilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxicarbonil, ariloxicarbonil, aralchiloxicarbonil, alchilsulfonil, arilsulfonil, aralchilsulfonil; Y_1 și Y_2 sunt identici sau diferiți și sunt aleși din grupul format din un atom de hidrogen, fluor, clor, brom, iod sau o grupă hidroxi sau alcoxi, o grupă alchil inferioară, eventual substituită cu cel puțin un atom de halogen, o grupă alchenil inferioară, o grupă alchinil inferioară, o grupă aril, aralchil, ariloxialchil, formil, alchilcarbonil, arilcarbonil, aralchilcarbonil, alchiloxicarbonil, ariloxicarbonil, aralchiloxicarbonil, alchilsulfonil, aralchilsulfonil sau împreună sunt o grupă $=O$ (cetonă);

A reprezintă un nucleu benzenic, care este eventual substituit cu cel puțin o grupă alchil inferioară, o grupă alchen inferioară, o grupă alchin inferioară, o grupă alcoxi, cu fluor, clor, iod, cu alchil care este substituit cu cel puțin un halogen, cu aralchil, hidroxi, o grupă amino primară, o grupă amino secundară, o grupă amino terțiară, o grupă nitro, nitril, alchilamino, arilamino, aldehydă, carboxil sau cu derivați ai grupei carboxil, cu un amestec constituit din:

- acid formic, trietilamină și catalizator de paladiu pe cărbune activ; sau
- zinc metalic pulbere și $CaCl_2$ în alcool.

26. Procedeu pentru obținerea de derivați de tip N-demetilbromgalantamină și N-demetilepibromgalantamină, caracterizat prin aceea că se reduce un compus cu formula generală I:



RO 118419 B1

în care: R_2 este alchil; X_1 este brom; R_4 este CHO; X_2 este hidrogen; Y_1 și Y_2 reprezintă=O(cetonă) și în care: 2020

A reprezintă un nucleu benzenic care este eventual substituit cu cel puțin o grupă alchil inferioară, o grupă alchen inferioară, o grupă alchin inferioară, o grupă alcoxi, cu fluor, clor, iod, cu alchil care este substituit cu cel puțin un halogen, cu aralchil, hidroxi, o grupă amino primară, o grupă amino secundară, o grupă amino terțiară, o grupă nitro, nitril, alchilamino, arilamino, aldehydă, carboxil sau cu derivați ai grupei carboxil. 2025

27. Procedeu, conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că**, reducerea se efectuează cu DIBAL-H, REDAL sau Superhidrură, L-Selectridă, K-Selectridă, KS-Selectridă sau LS-Selectridă.

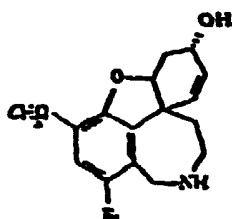
28. Procedeu, conform revendicărilor 1-21, **caracterizat prin aceea că**, acidul chiral este ales din grupul format din acidul dibenzoiltartric, acidul di-*p*-toluil-tartric, acidul tartric, acidul citric, acidul camforic, acidul camfanic, acidul camforsulfonic sau acidul mandelic. 2030

29. Procedeu, conform revendicării 22, **caracterizat prin aceea că**, acidul chiral este ales din grupul format din acidul(+)-di-*p*-toluil-DTartric și acidul(-)-di-*p*-toluil-L-tartric.

30. Procedeu, conform revendicărilor 1-23, **caracterizat prin aceea că**, Y_1 și Y_2 sunt aleși din grupul format din OR_6 și OR_6O ; X_1 este brom și R_4 este CHO. 2035

31. Intermedieri pentru realizarea procedeuului, definit în revendicarea 1, **caracterizați prin aceea că** au următoarele structuri:

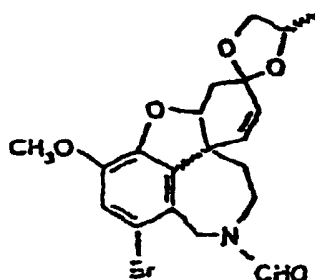
a) N-Demetil-epibromgalantamina



2040

2045

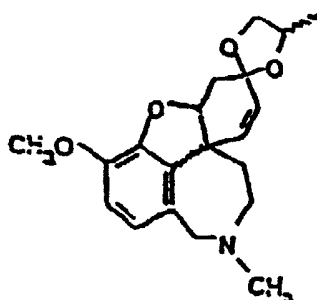
b) Brom-N-formil-narvedin-propilenglicolcetal



2050

2055

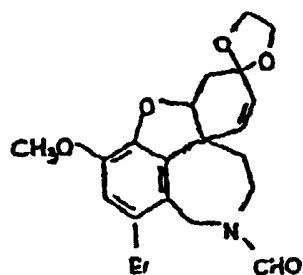
c) Narvedin-propilenglicolcetal



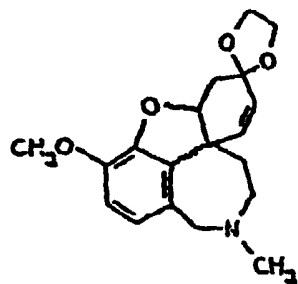
2060

2065

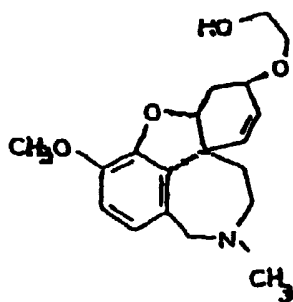
d) Brom-N-formil-narvedin-etilenglicolcetal



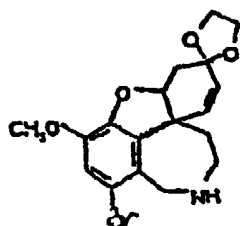
e) Narvedin-etilenglicolcetal



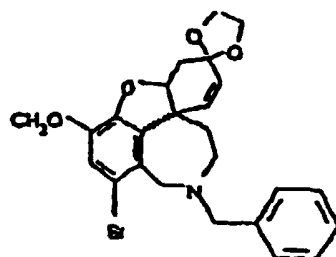
f) O-(2-Hidroxietyl)-galantamina



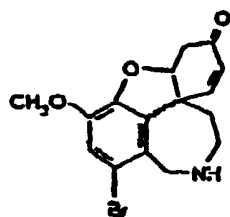
g) Brom-N-demetil-narvedin-etilenglicolcetal



h) Brom-N-benzil-narvedin-etilenglicolcetal

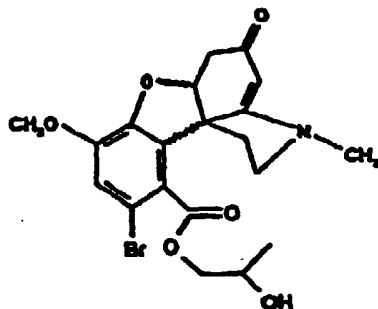


i) Brom-N-demetil-narvedina



2120

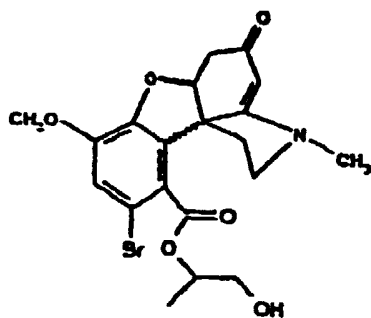
j)



2125

2130

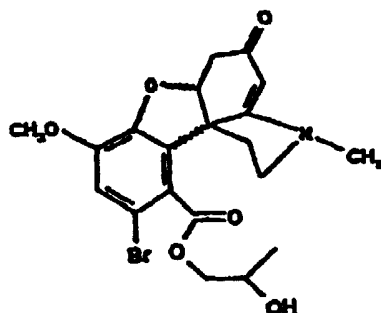
k)



2135

2140

l)



2145

Președintele comisiei de examinare: chim. Gruia Amelia
Examinator: ing. Drăghici Alexandra